




# Time to Rare



Una **malattia** si definisce **rara** quando è presente con una bassa frequenza nella popolazione.  
Nell'Unione Europea una malattia è considerata rara se colpisce al massimo lo 0,05% della popolazione, ossia 5 persone su 10.000.

Per le malattie rare sia la diagnosi che il trattamento risultano essere molto difficoltosi. Ciò è dovuto, da un lato, al livello limitato di conoscenze medico-scientifiche relative alla specifica patologia e, dall'altro, al ridotto interesse che le Aziende farmaceutiche hanno ed avrebbero nella ricerca e produzione di farmaci utilizzabili solo da un numero piuttosto ridotto di pazienti.

Si parla di **farmaci orfani**, intesi come farmaci potenzialmente idonei al trattamento di una malattia rara, ma che, in condizioni normali di mercato, non sarebbero prodotti né commercializzati in quanto poco remunerativi. Per sostenere le possibili terapie per i pazienti affetti da malattie rare, l'Unione Europea applica specifici incentivi volti ad incoraggiarne lo sviluppo e la commercializzazione.

L'accesso di un nuovo farmaco al paziente, sia esso orfano o meno, è il momento finale di un lungo e complesso "viaggio" che parte dall'**Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)**, coinvolge l'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** ed arriva infine alle singole **Regioni**.

In questo processo, EMA ha il compito di valutare il farmaco dal punto di vista scientifico, AIFA prende una decisione in merito alla rimborsabilità, mentre le singole Regioni effettuano, in modo non omogeneo e con procedure tra loro diverse, un'ulteriore valutazione prima di rendere effettivamente disponibile il farmaco ai pazienti Italiani.

La procedura di autorizzazione inizia con una **domanda di registrazione presso l'EMA**, che valuta il prodotto e formula, attraverso il Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP), un'"**Opinione**" (favorevole o contraria). Questa viene poi ratificata nella **Decisione della Commissione Europea**. A questo punto il farmaco è registrato in tutti i paesi dell'Unione Europea, ed è in teoria disponibile per i pazienti.

Inizia ora la fase nazionale in cui l'**AIFA** deve decidere se e a quali condizioni (prezzo e tipologia di pazienti) il farmaco meriti di essere **rimborso**, e quindi reso gratuitamente disponibile al paziente. Durante questo periodo le Aziende possono rendere comunque disponibile il farmaco (inserendolo nella cosiddetta classe "C non negoziata"), ma la gratuità e quindi l'effettiva disponibilità per i pazienti viene decisa dai singoli ospedali, ASL o Regioni.

Queste decisioni, all'interno dell'AIFA, vengono prese dalla **Commissione Tecnico-Scientifica (CTS)** e dal **Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)**. Sulla base delle decisioni espresse dalle due Commissioni, l'AIFA rilascia un'autorizzazione che viene pubblicata sulla **Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GURI)**.

Con la **Gazzetta Ufficiale di Rimborso** il farmaco dovrebbe essere disponibile per i cittadini Italiani, ma il viaggio verso il paziente non è terminato, perché le singole Regioni Italiane spesso rallentano l'effettiva disponibilità dei farmaci per i pazienti con ulteriori procedure burocratiche.

Questo percorso può durare anche **fino a 3 anni**.

Al momento, purtroppo, a differenza dei farmaci innovativi, la norma non prevede anche per i farmaci orfani un inserimento automatico nei singoli Prontuari Terapeutici.

Per fortuna l'Italia, come le altre principali nazioni europee, ha previsto **diverse procedure per rendere disponibile gratuitamente un farmaco anche prima che venga ufficialmente autorizzato**, nel caso in cui questo possa apportare dei benefici importanti per pazienti con gravi patologie.

La **Legge 648** del 1996 prevede, per alcuni farmaci di particolare valore, inclusi i farmaci orfani, la possibilità di un accesso al mercato anticipato rispetto al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In questo caso l'erogazione è a carico del SSN, previo parere positivo della CTS.

Inoltre, con la Legge 326 del 2003, è stato istituito un fondo nazionale - **il fondo AIFA 5%** - per l'impiego, a carico del SSN, dei farmaci orfani in circostanze eccezionali, in attesa della loro commercializzazione ed in presenza di patologie particolari e gravi.









Per i farmaci orfani, per accelerare l'iter di prezzo e rimborso, l'AIFA - su richiesta dell'Azienda - può avviare l'iter di valutazione già al momento del rilascio dell'Opinione Positiva del CHMP, senza attendere la Decisione della Commissione Europea, e può applicare una procedura negoziale a "tempi ridotti" che si conclude in **100 giorni**, anziché 180 dalla data di presentazione della domanda.

L'obiettivo di **"Time to Care"** è quello di consentire ai pazienti affetti da malattie rare ed ai loro parenti di conoscere in modo tempestivo, semplice e trasparente, quali sono i **nuovi farmaci orfani in arrivo**, lo stato del loro percorso, e la loro effettiva disponibilità. Uno strumento, speriamo un aiuto, per affrontare la malattia in modo consapevole e senza false illusioni.

Il nostro impegno sarà nell'aggiornamento continuo del Report. Confidiamo nella collaborazione dell'AIFA, per un accesso sempre più completo e tempestivo alle informazioni pubbliche, e delle Regioni, affinché rendano più celere e trasparente l'effettiva disponibilità di un farmaco nel loro territorio.















Il grafico che segue indica lo stato di avanzamento della registrazione dei farmaci orfani in arrivo in Italia:

AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 <b>Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori</b>	<b>ALSITEK</b> Masitinib (Mesilato)	giu-16	apr-18 	lug-18 			
	<b>APLIDIN</b> Plitidepsina	nov-16	dic-17 	lug-18 			
	<b>BESREMI</b> Ropeginterferone Alfa-2b	mar-17	dic-18	feb-19			
	<b>KYMRIAH</b> Tisagenlecleucel	dic-17	giu-18	ago-18	ott-18	mar-19	ago-19 
	<b>LEDAGA</b> Mecloretamina	lug-15	dic-16	mar-17	set-17	set-17	gen-19 
	<b>MYLOTARG</b> Gemtuzumab Ozogamicin	gen-17	feb-18	apr-18	lug-18	ott-18	giu-19 
	<b>ONIVYDE</b> Irinotecan Cloridrato Triidrato	giu-15	lug-16	ott-16	gen-17	set-17	
	<b>POTELIGEO</b> Mogamulizumab	nov-17	set-18	nov-18			
<b>POLIVY</b> Polatuzumab Vedotin	feb-19	nov-19	gen-20				





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE 	OPINIONE CHMP 	REGISTRAZIONE EUROPEA 	CTS 	CPR 	GU LICENZA ITALIA 	
	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	RUBRACA Rucaparib	dic-16	mar-18	mag-18	giu-19	lug-19	nov-19 
	TRECONDI Treosulfan	feb-18	dic-18	giu-19				
	ULTOMIRIS Ravulizumab	ago-18	apr-19	lug-19	sett-19	nov-19		
	VANFLYTA Quizartinib	nov-18	ott-19 	dic-19 				
	VITRAKVI Larotrectinib	ott-18	lug-19	set-19	set-19			
	VYXEOS Daunorubicin/Cytarabine	dic-17	giu-18	ago-18	nov-18	dic-18	giu-19 	
	XOSPATA Gilteritinib	apr-19	sett-19	ott-19				
	YESCARTA Axicabtagene Ciloleuceel	set-17	giu-18	ago-18	ott-18	mar-19	nov-19 	
	Acalabrutinib	nov-19						
	Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured	feb-20						
Avapritinib	ago-19							
Belantamab mafodotin	feb-20							
Duvelisib	gen-20							







AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE 	OPINIONE CHMP 	REGISTRAZIONE EUROPEA 	CTS 	CPR 	GU LICENZA ITALIA 
	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	Emapalumab set-18					
	Fedratinib	feb-20					
	Glasdegib	giu-19					
	Imlifdase	mar-19					
	Isatuximab	lug-19					
	Ivosidenib	feb-19					
	Moxetumomab Pasudotox	gen-20					
	Pemigatinib	gen-20					
	Pexidartinib	apr-19					
	Selinexor	feb-19					
	Tagraxofusp	feb-19					







AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 <b>Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>AMGLIDIA</b> Glibenclamide	nov-16	feb-18	mag-18			
	<b>BRINEURA</b> Cerliponase Alfa	ott-16	apr-17	mag-17	ott-17	nov-17	
	<b>CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT</b> Acido Cenodeossicolico	nov-15	set-16	apr-17	ott-17	feb-18	
	<b>CUFENCE</b> Trientine (dicloridrato)	mar-18	mag-19	lug-19	feb-20		
	<b>GIVLAARI</b> Givosiran	ago-19	gen-20				
	<b>JORVEZA</b> Budesonide	lug-17	nov-17	gen-18			
	<b>LAMZEDE</b> Velmanase Alfa	ott-16	gen-18	mar-18	gen-19	apr-19	
	<b>MEPSEVII</b> Vestronidasi Alfa	giu-17	giu-18	ago-18			
	<b>MYALEPTA</b> Metreleptin	feb-17	mag-18	lug-18	nov-18	mar-19	
	<b>PALYNZIQ</b> Pegvaliase	apr-18	feb-19	mag-19	nov-19		
	<b>XYNDARI</b> Glutamine	mar-18	mag-19 				
	<b>Fenfluramine</b>	mar-19					
<b>Potassium citrate/potassium hydrogen carbonate</b>	dic-19						








AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 <b>Organi di senso</b>	<b>CYSTADROPS</b> Mercaptamina Cloridrato	ott-14	ott-16	gen-17	ott-17	feb-18	mar-19
	<b>LUXTURNA</b> Voretigene Neparvovec	set-17	set-18	nov-18	apr-19	feb-20	
	<b>VERKAZIA</b> Ciclosporina	feb-17	lug-17	lug-18	feb-19	lug-19	
 <b>Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>CABLIVI</b> Caplacizumab	mar-17	giu-18	ago-18	feb-19	lug-19	gen-20
	<b>COAGADEX</b> Fattore X di Coagulazione Umana	ago-15	gen-16	mar-16	lug-18		
	<b>ESPEROCT</b> Turoctocog Alfa Pegol	apr-18	apr-19	giu-19	dic-19	feb-20	
	<b>JIVI</b> Damoctocog Alfa Pegol	ott-17	set-18	nov-18	dic-18	sett-19	gen-20
	<b>TAKHYZRO</b> Lanadelumab	apr-18	ott-18	nov-18	ott-19	gen-20	
	<b>TREPULMIX</b> Treprostinil	mar-19	gen-20				
	<b>VEYVONDI</b> Vonicog Alfa	lug-17	giu-18	ago-18	gen-20		
<b>ZYNTEGLO</b> Cellule CD34+ autologhe trasdotte con vettore BB305 (gene beta A-T87Q-globina umana)	nov-18	mar-19	mag-19	lug-19			












AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 <b>Sangue ed organi emopoietici</b>	Crizanlizumab	lug-19					
	Luspatercept	giu-19					
	Valoctogene ruxaparvec	gen-20					
 <b>Sistema nervoso centrale</b>	EPIDYOLEX Cannabidiol	feb-18	lug-19	sett-19	gen-20		
	ONPATTRO Patisiran (sodio)	feb-18	lug-18	ago-18	nov-18	mag-19	gen-20 
	TEGSEDI Inotersen (sodio)	dic-17	mag-18	lug-18	apr-19	ott-19	
	Cellule CD34+ autologhe	dic-19					
	Eladocagene exuparvec	feb-20					
	Idebenone	lug-19					
	Onasemnogene Abeparvec	nov-18					









AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	NATPAR Ormone Paratiroideo	dic-14	feb-17	apr-17	dic-17	giu-18	
	ISTURISA Osilodrostat	dic-18	nov-19	gen-20			
 Sistema muscolo-scheletrico	CRYSVITA Burosumab	gen-17	dic-17	feb-18	lug-18	ott-18	sett-19 
	EXONDYS Eteplirsen	gen-17	mag-18 	dic-18 			
	NAMUSCLA Mexiletine hcl	set-17	ott-18	dic-18			
 Sistema cardiovascolare	WAYLIVRA Volanesorsen (sodio)	set-17	feb-19	mag-19			
 Sistema respiratorio	SYMKEVI Tezacaftor/Ivacaftor	set-17	lug-18	ott-18	mag-19	gen-20	
	Elexaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	nov-19					





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 <b>Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	PREVYMIS Letermovir	mag-17	nov-17	gen-18	feb-18	mag-18	set-18
	Amikacin	ago-19					
	Bulevirtide	nov-19					
	Obiltoxaximab	lug-19					
	Pretomanid	apr-19					
 <b>Vari</b>	LUTATHERA 177 Lutezio-dotatato	giu-16	lug-17	set-17	mar-18	mag-18	mar-19
	SOMAKIT TOC Edotreotide	nov-15	ott-16	dic-16			
	Deferiprone	giu-19					
	Setralizumab	ott-19					
	Somapacitan	ott-19					

LEGENDA



Opinione negativa da parte del CHMP



Farmaco rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (classe A/H)



Farmaco non rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (classe C)

\* Le categorie di riferimento delle patologie si riferiscono al codice ATC (Anatomico, Terapeutico e Chimico)





A livello **ITALIANO** si sono verificati i seguenti passaggi nelle Commissioni AIFA:

Passaggio in CTS per i medicinali:

- **CUFENCE** (trientine dicloridrato), indicato per il trattamento della malattia di Wilson, una malattia ereditaria rara che provoca l'accumulo di rame nel fegato, nel cervello e in altri organi vitali.

Passaggio in CPR per i medicinali:

- **LUXTURNA** (voretigene neparvovec), indicato per il trattamento di adulti e bambini con distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni del gene RPE65;
- **ESPEROCT** (turoctocog alfa pegol), indicato per il trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).



A livello **EUROPEO**:

L'EMA ha avviato la valutazione dei seguenti principi attivi: **Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured, Belantamab mafodotin e Fedratinib**, inseriti nella categoria farmaci antineoplastici ed immunosoppressori, **Eladocagene exuparvovec**, inserito nella categoria del sistema nervoso centrale.

R E A L I Z Z A T O   D A



Via del Tritone 169, 00187 Roma  
Tel. +39 06 3229681 Fax +39 06 5919977  
info@ntexo.it  
**www.intexo.it**