




Time to Rare

MALATTIE RARE MARZO 2020



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
 Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	ALSITEK Masitinib (Mesilato)	giu-16	apr-18 	lug-18 			
	APLIDIN Plitidepsina	nov-16	dic-17 	lug-18 			
	BESREMI Ropeginterferone Alfa-2b	mar-17	dic-18	feb-19			
	KYMRIAH Tisagenlecleucel	dic-17	giu-18	ago-18	ott-18	mar-19	ago-19 
	LEDAGA Mecloretamina	lug-15	dic-16	mar-17	set-17	set-17	gen-19 
	MYLOTARG Gemtuzumab Ozogamicin	gen-17	feb-18	apr-18	lug-18	dic-18	giu-19 
	ONIVYDE Irinotecan Cloridrato Triidrato	giu-15	lug-16	ott-16	gen-17	set-17	
	POTELIGEO Mogamulizumab	nov-17	set-18	nov-18	mar-20		
POLIVY 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	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	lug-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	mar-20		
	YESCARTA Axicabtagene Ciloleucl	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					
		SARCLISA Isatuximab lug-19	mar-20				
		Ivosidenib feb-19					
		Moxetumomab Pasudotox gen-20					
		Pemigatinib gen-20					
		Pexidartinib apr-19					
		Setralizumab ott-19					
		Selinexor feb-19					
		Tagraxofusp feb-19					






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





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 Organi di senso	CYSTADROPS Mercaptamina Cloridrato	ott-14	ott-16	gen-17	ott-17	feb-18	mar-19
	LUXTURNA Voretigene Neparvovec	set-17	set-18	nov-18	apr-19	feb-20	
	VERKAZIA Ciclosporina	feb-17	lug-17	lug-18	feb-19	lug-19	

 Sangue ed organi emopoietici

CABLIVI Caplacizumab	mar-17	giu-18	ago-18	feb-19	lug-19	gen-20
COAGADEX Fattore X di Coagulazione Umana	ago-15	gen-16	mar-16	lug-18	-	giu-19
ESPEROCT Turoctocog Alfa Pegol	apr-18	apr-19	giu-19	dic-19	feb-20	
JIVI Damoctocog Alfa Pegol	ott-17	set-18	nov-18	dic-18	sett-19	gen-20
TAKHYZRO Lanadelumab	apr-18	ott-18	nov-18	ott-19	gen-20	
TREPULMIX Treprostinil	mar-19	gen-20				
VEYVONDI Vonicog Alfa	lug-17	giu-18	ago-18	gen-20		
ZYNTEGLO 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
-------------------------	---------	-------------	---------------	-----------------------	-----	-----	-------------------

 **Sangue ed organi emopoietici**








Crizanlizumab	lug-19
Luspatercept	giu-19
Valoctogene ruxaparvovec	gen-20

 **Sistema nervoso centrale**

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 exuparvovec	feb-20					
Idebenone	lug-19					







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			
	Somapacitan	ott-19					
 Sistema muscolo-scheletrico	CRYSVITA Burosumab	gen-17	dic-17	feb-18	lug-18	feb-19	sett-19 
	EXONDYS Eteplirsen	gen-17	mag-18 	dic-18 			
	ZOLGENSMA Onasemnogene A bepavovec	set-17	mar-20				
 Sistema cardiovascolare	NAMUSCLA Mexiletine hcl	set-17	ott-18	dic-18			
	WAYLIVRA Volanesorsen (sodio)	set-17	feb-19	mag-19	mar-20		
 Sistema respiratorio	SYMKEVI Tezacaftor/Ivacaftor	set-17	lug-18	ott-18	mag-19	gen-20	
	Elexafactor/Tezacaftor/Ivacaftor	nov-19					





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	VALUTAZIONE	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GU LICENZA ITALIA
 Antimicrobici generali per uso sistemico	PREVYMIS Letermovir	mag-17	nov-17	gen-18	feb-18	mag-18	set-18
	Amikacin	ago-19					
	Bulevirtide	nov-19					
	Obiltoxaximab	lug-19					
	PRETOMANID FGK Pretomanid	apr-19	mar-20				
 Vari	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					

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 **EUROPEO**:

Il CHMP, in data 23 Marzo 2020, ha rilasciato Opinione favorevole alla registrazione dei seguenti medicinali:

- **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparovvec), indicato per il trattamento di neonati e bambini piccoli con atrofia muscolare spinale;
- **PRETOMANID FGK** (pretomanid), indicato per il trattamento della tubercolosi in combinazione con bedaquilina e linezolid;
- **SARCLISA** (isatuximab), trattamento del mieloma multiplo.

La Commissione Europea ha rilasciato la Decisione CE per i medicinali:

- **GIVLAARI** (givosiran), indicato per il trattamento per la porfiria epatica acuta negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.



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

Passaggio in CTS per i medicinali:

- **GIVLAARI** (givosiran), indicato per il trattamento per la porfiria epatica acuta negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni;
- **POTELIGEO** (mogamulizumab), indicato per il trattamento della micosi fungoide o sindrome di Sézary;
- **XOSPATA** (gilteritinib), indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide acuta recidiva o refrattaria (LMA) con mutazione FLT3;
- **WAYLIVRA** (volanesorsen), indicato per il trattamento della sindrome da chilomicronemia familiare.

Passaggio in CPR 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;
- **PALYNZIQ** (pegvaliase), un nuovo farmaco per pazienti di età pari o superiore ai 16 anni con fenilchetonuria, una malattia metabolica ereditaria rara ma potenzialmente grave.

Sono stati rimborsati da AIFA i seguenti medicinali:

- **MYALEPTA** (metreleptin), indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD): con diagnosi confermata di LD parziale familiare o di LD parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato;
- **ACIDO CHENODESOSSICOLICO LEADIANT** (acido chenodesossicolico), indicato per il trattamento di errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari dovuti alla deficienza di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea (CTX)) in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra un mese e diciotto anni e negli adulti.

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