



# 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	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE	
	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	12/8/2019	
	LEDAGA Mecloretamina	lug-15	dic-16	mar-17	set-17	set-17	22/1/2019	
	MYLOTARG Gemtuzumab Ozogamicin	gen-17	feb-18	apr-18	lug-18	dic-18	18/6/2019	
	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				
RUBRACA Rucaparib	dic-16	mar-18	mag-18	giu-19	lug-19	12/11/2019		








AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE	
	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	Selumetinib	apr-20					
	TRECONDI Treasulfan	feb-18	dic-18	giu-19	apr-20			
	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	18/6/2019	
	XOSPATA Gilteritinib	apr-19	sett-19	ott-19	mar-20	mag-20		
	YESCARTA Axicabtagene Ciloleucl	set-17	giu-18	ago-18	ott-18	mar-19	11/11/2019	
	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	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori</b>	Emapalumab	set-18					
	Fedratinib	feb-20					
	DAURISMO Glasdegib	giu-19	apr-20				
	Imlifdase	mar-19					
	SARCLISA Isatuximab	lug-19	mar-20	mag-20 			
	Ivosidenib	 U.C.	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	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	AMGLIDIA Glibenclamide	nov-16	feb-18	mag-18			
	BRINEURA Cerliponase Alfa	ott-16	apr-17	mag-17	ott-17	nov-17	12/5/2020  
	CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT Acido Cenodeossicolico	nov-15	set-16	apr-17	ott-17	feb-18	2/3/2020 
	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	19/3/2020 
	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					

 U.C.
















AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <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	2/3/2020 
	<b>CUFENCE</b> Trientine (dicloridrato)	mar-18	mag-19	lug-19	feb-20	mar-20	
	<b>GIVLAARI</b> Givosiran	ago-19	gen-20	mar-20	mar-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	19/3/2020 
	<b>PALYNZIQ</b> Pegvaliase	apr-18	feb-19	mag-19	nov-19	mar-20	
<b>XYNDARI</b> Glutamine	mar-18	mag-19 					
















AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO		INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	Fenfluramine		mar-19					
	Lonafarnib		mag-20 					
	Lumasiran		mag-20 					
	Potassium citrate/potassium hydrogen carbonate		dic-19					
 <b>Sangue ed organi emopoietici</b>	Crizanlizumab	 U.C.	lug-19					
	REBLOZYL Luspatercept		giu-19	apr-20				
	Valoctogene ruxaparvec		gen-20					
 <b>Sistema nervoso centrale</b>	EPIDYOLEX Cannabidiol	 U.C.	feb-18	lug-19	sett-19	gen-20		
	ONPATTRO Patisiran (sodio)		feb-18	lug-18	ago-18	nov-18	mag-19	30/1/2020 
	TEGSEDI Inotersen (sodio)	 U.C.	dic-17	mag-18	lug-18	apr-19	ott-19	27/5/2020  
	Cellule CD34+ autologhe		dic-19					
	Eladocogene exuparvec		feb-20					
	Idebenone		lug-19					












AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO		INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	Hydrocortisone		apr-20					
	NATPAR Ormone Paratiroideo		dic-14	feb-17	apr-17	dic-17	giu-18	26/5/2020 
	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	5/9/2019 
	EXONDYS Eteplirsen		gen-17	mag-18 	dic-18 			
	ZOLGENSMA Onasemnogene A bepavovec		set-17	mar-20	mag-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	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	PREVYMIS Letermovir	mag-17	nov-17	gen-18	feb-18	mag-18	17/9/2018 
	Amikacin	ago-19					
	HEPCLUDEX Bulevirtide	nov-19	mag-20 				
	Obiltoximab	lug-19					
	PRETOMANID FGK Pretomanid	apr-19	mar-20				
 <b>Vari</b>	LUTATHERA 177 Lutezio-dotatato	giu-16	lug-17	set-17	mar-18	mag-18	29/3/2019 
	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)
-  Farmaci aggiornati nell'ultimo mese

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





A livello **EUROPEO**:

Il CHMP, in data 25 Maggio 2020, ha rilasciato Opinione favorevole alla registrazione del seguente medicinale:

- **HEPCLUDEX** (bulevirtide), indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta cronica in pazienti adulti con malattia epatica compensata;

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

- **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec), indicato per il trattamento di neonati e bambini piccoli con atrofia muscolare spinale;
- **SARCLISA** (isatuximab), indicato per il trattamento del mieloma multiplo.

L'EMA ha avviato la valutazione per i seguenti principi attivi: **lonafarnib** e **lumasiran**, entrambi inseriti nella categoria apparato gastrointestinale e metabolismo



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

Passaggio in CTS per i medicinali:

- **XOSPATA** (gilteritinib), indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide acuta recidiva o refrattaria (LMA) con mutazione FLT3

Sono stati rimborsati da AIFA i seguenti medicinali in classe H:

- **TEGSEDI** (inotersen), indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2.
- **BRINEURA** (cerliponase alfa), indicato per il trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1),

Non ha ottenuto il rimborso invece il seguente medicinale:

- **NATPAR** (ormone paratiroideo), indicato come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard.

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**