




# 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
 <b>Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori</b>	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	giu-20	
	POLIVY Polatuzumab Vedotin	feb-19	nov-19	gen-20	lug-20 		
	RUBRACA Rucaparib	dic-16	mar-18	mag-18	giu-19	lug-19	12/11/2019 
TRECONDI Treosulfan	feb-18	dic-18	giu-19	apr-20			
ULTOMIRIS Ravulizumab	ago-18	apr-19	lug-19	lug-19	nov-19		





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE	
	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	VANFLYTA Quizartinib	nov-18	ott-19	dic-19			
	VITRAKVI Larotrectinib	ott-18	lug-19	set-19	set-19			
	VYXEOS Daunorubicin/Cytarabine	U.C.	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	U.C.	set-17	giu-18	ago-18	ott-18	mar-19	11/11/2019
	CALQUENCE Acalabrutinib		nov-19	lug-20				
	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					
	AYVAKYT Avapritinib		ago-19	lug-20				
	BLENREP Belantamab Mafodotin		feb-20	lug-20				
	Duvelisib		gen-20					
GAMIFANT Emapalumab		set-18	lug-20					
Fedratinib		feb-20						
DAURISMO Glasdegib		giu-19	apr-20	giu-20				














AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
	Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	IDEFIRIX Imlifdase	mar-19	giu-20			
	SARCLISA Isatuximab	lug-19	mar-20	mag-20	giu-20		
	Ivosidenib	feb-19					
	Moxetumomab Pasudotox	gen-20					
	Pemigatinib	gen-20					
	TURALIO Pexidartinib	apr-19	giu-20				
	Satralizumab	set-19					
	Selinexor	feb-19					
	Selumetinib	apr-20					
	ELZONRIS Tagraxofusp	feb-19	lug-20				
	Selumetinib	apr-20					
	Ideabtagene Vicleucel	giu-20					
Tafasitamab	giu-20						


















AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori	zanubrutinib	lug-20 					
	eflornithine/sulindac	lug-20 					
 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	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	lug-20 		
	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 					













AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO		INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	Fenfluramine	 U.C.	mar-19					
	Lonafarnib		mag-20					
	Lumasiran		mag-20					
	Potassium citrate/potassium hydrogen carbonate		dic-19					
 <b>Organi di senso</b>	CYSTADROPS Mercaptamina Cloridrato		ott-14	ott-16	gen-17	ott-17	feb-18	8/3/2019 
	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	16/07/2020  
 <b>Sangue ed organi emopoietici</b>	CABLIVI Caplacizumab		mar-17	giu-18	ago-18	feb-19	lug-19	17/1/2020 
	COAGADEX Fattore X di Coagulazione Umana		ago-15	gen-16	mar-16	lug-18	-	27/6/2019 
	ESPEROCT Turoctocog Alfa Pegol		apr-18	apr-19	giu-19	dic-19	feb-20	16/07/2020  
	JIVI Damoctocog Alfa Pegol		ott-17	set-18	nov-18	dic-18	sett-19	27/1/2020 
	TAKHZYRO Lanadelumab		apr-18	ott-18	nov-18	ott-19	gen-20	10/4/2020 

















AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO		INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 <b>Sangue ed organi emopoietici</b>	TREPULMIX Treprostinil		mar-19	gen-20	apr-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		
	ADAKVEO Crizanlizumab	 U.C.	lug-19	lug-20 				
	REBLOZYL Luspatercept		giu-19	apr-20	giu-20			
	Valoctogene ruxaparvec		gen-20					
	Berotralstat		apr-20					
 <b>Sistema nervoso centrale</b>	EPIDYOLEX Cannabidiol	 U.C.	feb-18	lug-19	sett-19	gen-20	lug-20 	
	ONPATTRO Patisiran (sodio)		feb-18	lug-18	ago-18	nov-18	mag-19	30/1/2020 
	TEGSEDI Inotersen (sodio)		dic-17	mag-18	lug-18	apr-19	ott-19	27/5/2020 
	Cellule CD34+ autologhe		dic-19					
	Eladocagene 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	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					
	Hydrocortisone	 648	apr-20					
 Sistema muscolo-scheletrico	CRYSVITA Burosumab	 U.C.	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	lug-20 		
 Sistema cardiovascolare	NAMUSCLA Mexiletine hcl		set-17	ott-18	dic-18	lug-20 		
	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	
	KAFTRIO Elexaftor/Tezacaftor/Ivacaftor		nov-19	giu-20				





AMBITO DELLA PATOLOGIA*	FARMACO	INIZIO ITER REGISTRATIVO	OPINIONE CHMP	REGISTRAZIONE EUROPEA	CTS	CPR	GAZZETTA UFFICIALE
 Antimicrobici generali per uso sistemico	PREVYMIS Letermovir	mag-17	nov-17	gen-18	feb-18	mag-18	17/9/2018 
	ARIKAYCE LIPOSOMAL Amikacin	ago-19	lug-20 				
	HEPCLUDEX Bulevirtide	nov-19	mag-20	lug-20 			
	Obiltoximab	lug-19					
	PRETOMANID FGK Pretomanid	apr-19	mar-20	lug-20 			
 Vari	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 20 Luglio 2020, ha rilasciato Opinione favorevole alla registrazione dei seguenti medicinali:

- **BLENREP** (belantamab), un nuovo coniugato anticorpo-farmaco per pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che non rispondono più al trattamento con un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo monoclonale CD-38;
- **ADAKVEO** (crizanlizumab), prevenzione di ricorrenti crisi vaso-occlusive (quando i vasi sanguigni sono bloccati da globuli rossi anormali, limitando il flusso di sangue a un organo) in pazienti con anemia falciforme;
- **ARYKAYCE LIPOSOMAL** (amikacin), trattamento delle infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari causate da Mycobacterium avium Complex negli adulti con opzioni di trattamento limitate che non hanno fibrosi cistica;
- **AYVAKYT** (avapritinib), trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali non operabili o metastatici che ospitano la mutazione del recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine alfa D842V
- **CALQUENCE** (acalabrutinib), trattamento della leucemia linfatica cronica, un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti.

La Commissione Europea ha rilasciato la Decisione CE per il seguente medicinale:

- **PRETOMANID FGK** (pretomanid), indicato per il trattamento della tubercolosi in combinazione con bedaquilina e linezolid;

L'EMA ha avviato la valutazione per i seguenti principi attivi: eflornithine/sulindac e zanubrutinib, entrambi inseriti nella categoria farmaci antineoplastici ed immunosoppressori.



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

- **ZOLGENSMA** (onasemnogene abeparvovec), indicato per il trattamento di neonati e bambini piccoli con atrofia muscolare spinale;
- **POLIVY** (polatuzumab), indicato per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario (DLBCL) in combinazione con bendamustina e rituximab
- **JORVEZA** (budesonide), indicato per il trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti (età superiore a 18 anni);
- **NAMUSCLA** (mexiletine hcl), indicato per il trattamento della miotonia negli adulti con determinati disturbi muscolari ereditari

Passaggio in CPR per il medicinale:

- **EPIDYOLEX** (cannabidiol), indicato per l'uso come terapia aggiuntiva di convulsioni associate alla sindrome di Lennox - Gastaut (LGS) o alla sindrome di Dravet (DS), in associazione con clobazam, per pazienti di età pari o superiore a 2 anni

Sono stati autorizzati da AIFA in classe rimborsata A i seguenti medicinali:

- **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);
- **VERKAZIA** (ciclosporina), indicato per il Trattamento di severa cheratocongiuntivite Vernal (VKC) nei bambini al di sopra di 4 anni e negli adolescenti.

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**