

Situazione regolatoria in Europa

Isabella Marta

Roma, 18 Ottobre 2017

AFI

Gli estratti allergenici: dall'unicità della diagnostica all'effetto causale della terapia



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Isabella Marta**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso>



Contenuto della Presentazione

- ❑ Contesto Normativo europeo
- ❑ *CMDh Drafting Group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens: questionario e risultati*
- ❑ NPP: l'esperienza tedesca e l'esperienza francese
- ❑ *Potential ways forward e conclusioni*

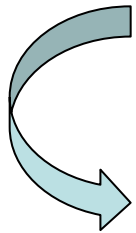


Contesto normativo

Allergeni soggetti alla legislazione farmaceutica europea dal 1989
(Direttiva 89/342/CEE)

Definizione (articolo 1 Direttiva 2001/83/CE)

- b) gli allergeni sono qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.



Richiesta autorizzazione all'immissione in commercio
(art. 6 Direttiva 2001/83/CE)



Named patient products (NPP)

Direttiva 2001/83/CE

Articolo 5

Uno stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dal campo di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità.

... to fulfill *special needs*
used by an *individual patient*
under direct personal responsibility
of health-care professional



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Linee Guida e Monografie

London, 20 November 2008
EMA/CHMP/BWP/304831/2007

GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES

London, 20 November 2008
Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006

**GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC
IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES**

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

- 1063 Allergen Products
- 2621 Animal Epithelia and outgrowths for allergen products
- 2623 Hymenoptera venoms for allergen products
- 2624 Mites for Allergen Products
- 2626 Moulds for Allergen Products
- 2627 Pollens for allergen products

CMDh Drafting Group

CMDh Drafting Group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens

- Obiettivo: *" to investigate options to harmonize the regulatory situation for allergen products" ¹*
- ❖ Questionario inviato a tutti gli Stati Membri per determinare la situazione regolatoria dei medicinali allergeni

CMDh Drafting Group

17 Stati Membri hanno risposto al questionario

*situazione regolatoria fortemente disomogenea
difficile da riassumere*



- Allergeni principalmente (o quasi esclusivamente) commercializzati come NPP
- Requisiti per gli NPP diversi nei vari stati membri
- Autorizzazioni nazionali per lo più datate e spesso rilasciate per gruppi di prodotti (*Umbrella licenses*)

Diagnostici: *Questionnaire outcome*

- ✓ Eterogeneità nei vari Stati membri
 - ✓ Regolamentazione simile ai medicinali allergeni per la terapia
 - ✓ In alcuni SM commercializzati come NPP in altri non è permesso
 - ✓ *Umbrella licenses vs Single marketing authorisation*
-
- Informazioni non affidabili sul numero e il tipo di prodotti in commercio
 - Probabili differenze in qualità e contenuto degli allergeni

Diagnostici : *Potential ways forward*

- Disponibilità di diagnostici in vivo standardizzati: prerequisito per una corretta diagnosi e un adeguato intervento terapeutico
- Limitato interesse commerciale → Potenziale perdita di alcuni prodotti
 - ❖ Armonizzare e ridurre i requisiti (es. studi clinici)
 - ❖ Semplificare i processi di registrazione per i nuovi diagnostici
 - ❖ Ridurre le *fees*, variazioni incluse



NPP: *Questionnaire outcome*

- ✓ NPP in commercio in 15/17 Stati Membri
- ✓ Autorizzazione alla produzione richiesta in tutti gli Stati Membri
- ✓ Commercializzazione in parallelo a prodotti autorizzati in alcuni casi permessa
- ✓ Non tutti gli Stati Membri supervisionano gli NPP in commercio
 - *Special permission*
Olanda
 - *Special regulation*
Germania (TAV)
Francia (APSI)



NPP: esperienza tedesca

Therapy Allergen Ordinance

- NPP preparati da *bulks* prodotti industrialmente soggetti ad autorizzazione specifica
- Elenco degli allergeni comuni per cui è richiesta una MA
- *Bulks* usati per la preparazione degli NPPs soggetti al *batch release* da parte del Paul Ehrlich Institut (PEI)
- Fino a sette anni per la presentazione dei dati clinici



NPP: esperienza tedesca

Therapy Allergen Ordinance

Dicembre
2010

- circa 7000 NNP notificati
- 123 MAA presentate

Giugno
2017

- 77 domande ancora attive
- 26 studi clinici completati
- nessuna MA rilasciata



NPP: esperienza tedesca Therapy Allergen Ordinance

- Situazione complessa
- Numerose criticità riscontrate negli studi clinici
- Forte riduzione della disponibilità di allergeni soprattutto per la diagnosi
- Numerose miscele con sicurezza ed efficacia non note rimosse dal mercato

NNP: l'esperienza francese

APSI Allergène préparé Spécialement pour un individu

- Lo stato degli APSI è stato regolato a partire dal 1959

Ordonnance n° 59-250 du 4/2/1959

- Nuovi requisiti

Décret n° 2004188 du 23 février 2004

relatif aux allergènes préparés spécialement pour un seul individu et modifiant le code de la santé publique



NNP: l'esperienza francese

APSI Allergène préparé Spécialement pour un individu

L'autorizzazione nominativa:

- identità e occupazione della persona che preparerà gli APSI
- indirizzo e descrizione del sito di produzione;
- forme farmaceutiche e vie di somministrazione degli allergeni;
- lista delle preparazioni madri;
- informazioni sul prodotto per pazienti e professionisti sanitari;
- Dossier tecnico → dati di qualità
- Descrizione allestimento e distribuzione APSI
- Dati preclinici (se considerati necessari in base all'estratto)
- Evidenze pubblicate di interesse nella pratica clinica



NNP: l'esperienza francese

APSI Allergène préparé Spécialement pour un individu

- 1 persona autorizzata alla produzione di APSI in Stallergenes
58 allergeni di riferimento
- 2 persone autorizzate alla produzione di APSI in ALK-Abellò
52 allergeni di riferimento
- Autorizzazione per un massimo di 5 anni
- Soggetti a normativa di Farmacovigilanza
(PSUR - Segnalazioni reazioni avverse)
- Possibilità di commercializzarli in parallelo a prodotti autorizzati

NPP: *Potential ways forward*

Gestione degli NPP fortemente eterogenea nei diversi SM

Necessità di linee guida / position paper / modifiche normative



- Differenti requisiti per allergie comuni e rare
- Corretta definizione degli NNP
 - allergie con bassa prevalenza
 - miscele per pazienti poli-sensibilizzati



Conclusioni

Armonizzare i requisiti regolatori
tenendo conto delle peculiarità dei medicinali allergeni

Garantire adeguati standard di qualità, sicurezza ed efficacia



Ringraziamenti

- Giusi Forastiero, assessor Ufficio Valutazioni Medicinali Biologici
- Lorenzo Montrasio, coordinatore Ufficio Valutazioni Medicinali Biologici

Grazie per l'attenzione!



CONTATTI

Isabella Marta

i.marta@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA