



Medicinali allergeni: finalità della Determina AIFA 2130 del 2017

Isabella Marta

Roma, 16/12/2019

**Giornata informativa AIFA sugli allergeni:
stato dell'arte e problematiche aperte**

**16 Dicembre 2019 ore 10:15 - 13:30
AIFA - Via del Tritone 181, Roma**

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

- Background normativo
- Perché regolamentare?
- Cosa è stato fatto
- A che punto siamo
- Conclusioni e prospettive

Decreto Legislativo 178/1991

Decreto legislativo 178/1991 (recepimento delle direttive della CEE in materia di specialità medicinali)

Art. 20 comma 2:

*"Sono altresì sottoposti alla disciplina del presente decreto **gli allergeni**, intendendosi per essi i **medicinali** che hanno lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante"*



D.M. 13 dicembre 1991

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni

Commercio e impiego degli allergeni già utilizzati in Italia anteriormente al 1° Ottobre 1991:

- ✓ 31.12.1991 comunicazione con denominazione e composizione,
- ✓ 30.04.1992 domanda di AIC (art. 8, c. 3 e 7, D.Lgs. 178/1991) degli allergeni raggruppati per famiglie



Periodo transitorio per la vendita e l'impiego degli allergeni in attesa delle determinazioni assunte sulle domande di AIC.

D.L. 25 marzo 1996 n. 160 e D.L. 27 maggio 1996

Reiterazione delle domande di AIC:

DECRETO-LEGGE 25 marzo 1996, n. 160

Misure urgenti per l'efficacia dell'azione amministrativa nel settore dei medicinali e dei presidi medico-chirurgici.

Art 1. comma 2: "la mancata reiterazione della domanda entro il termine e nei modi previsti dal comma 1 costituisce tacita rinuncia alla stessa."

Il medesimo testo è pubblicato con Decreto Legge 27 maggio 1996, n. 290

Decreti Legge non convertiti, ma la disciplina ha trovato applicazione, come confermato dal D.M. 8 novembre 1996.

D.M. 8 novembre 1996

Disposizioni concernenti la reiterazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 5, del decreto-legge 25 marzo 1996, n. 160, e successive reiterazioni



Riporta l'elenco delle domande di AIC presentate (titolari e famiglie di allergeni)



Nessuna AIC rilasciata

Decreto Legislativo 219/2006

Recepimento Direttiva 2001/83 –Codice comunitario per i farmaci ad uso umano

Art 1. comma 1 lettera a)

“prodotto medicinale o medicinale:

- 1) *ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;*
- 2) *ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica , **immunologica** o metabolica, ovvero di **stabilire una diagnosi medica.**”*



Ricognizione 2010-2016

- Richiesta di informazioni alle Società titolari di prodotti allergeni per diagnosi o immunoterapia specifica in merito ai prodotti commercializzati in Italia;
- Richiesta di documentazione tecnica dei prodotti allergeni, aggiornata alle disposizioni vigenti della normativa e delle linee guida sui medicinali per uso umano;
- Acquisizione di informazioni utili a programmare un adeguato processo finalizzato alla regolamentazione del settore allergeni.

Situazione estremamente disomogenea e di difficile gestione ai fini della regolamentazione.

Perché regolamentare?

Non si tratta di mero processo «burocratico»!

- Art. 6 Decreto lgs. 219/2006
- Necessità di regolamentare il settore, anche in linea con gli indirizzi comunitari
- Tutela della salute attraverso terapie e diagnostici autorizzati dall'Autorità competente
- Assicurare agli aventi diritto alla commercializzazione *ope legis* la conclusione del procedimento di valutazione, ai fini del rilascio dell'AIC

Reclutamento risorse dedicate

HR/TF/AS/FC/GC

Det. 858



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Avviso di selezione pubblica, per titoli e colloquio, finalizzata al conferimento di cinque incarichi di collaborazione coordinata e continuativa della durata di 36 mesi – presso l’Agenzia Italiana del Farmaco – per le esigenze del Progetto per la definizione dei criteri di valutazione e miglioramento della performance registrativa dei medicinali allergeni, in virtù del nuovo scenario nazionale ed europeo”(Profilo sanitario).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto il decreto legislativo 30 luglio 1999, n.300 ed in particolare gli articoli 8 e 9;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n.165 ed in particolare l’art. 7, comma 6, e l’art.

Determina AIFA DG 2130/2017

22 dicembre 2017

GAZZETTA  UFFICIALE

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 22 dicembre 2017

Conclusione della fase transitoria per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali allergeni afferenti al decreto 13 dicembre 1991 e conseguente definizione degli adempimenti posti a carico delle aziende interessate. (Determina n. DG 2130/2017). (18A00218)

(GU n.11 del 15-1-2018)

DETERMINA

Art.1

1. La presente determinazione ha ad oggetto **esclusivamente** i medicinali allergeni, per la diagnosi e la terapia, già utilizzati in Italia anteriormente all'01.10.1991 e per i quali le aziende hanno presentato al Ministero della Sanità regolare domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), ai sensi degli artt. 6 e 7 del D.M. 13.12.1991, e per i quali tale domanda è stata reiterata ai sensi dei D.L. 25.03.1996 n. 160 e 27.05.1996 n. 290 richiamati nelle premesse.

Determina AIFA DG 2130/2017

Entro 30 giorni dalla data di efficacia della determina, le aziende erano tenute a presentare:

- a) Modulo 1 del dossier, corredato da:
 - i. copia della Comunicazione inviata al Ministero della Sanità ai sensi dell'art. 6 del D.M. 13.12.1991, nella quale siano evidenziate la denominazione e la composizione del prodotto corrispondente al medicinale allergene in domanda;
 - ii. copia della domanda di AIC presentata ai sensi dell'art. 7 del D.M. 13.12.1991 per la famiglia di allergeni di appartenenza del medicinale allergene in domanda;
 - iii. copia della ricevuta di pagamento della domanda di AIC di cui al punto ii;
 - iv. copia della reiterazione della domanda di AIC presentata ai sensi del D.L. 25.03.1996 n. 160;

Determina AIFA DG 2130/2017

- b) entro 60 giorni dalla ricezione del modulo 1, l'Agenzia valuta la completezza della domanda in relazione ai requisiti e alla documentazione richiesti al punto a) del presente articolo, comunicandone l'esito al richiedente;
- c) entro 120 giorni dalla ricezione della comunicazione di completezza di cui al punto b) del presente articolo, il richiedente è tenuto a presentare i restanti moduli 2, 3, 4 e 5 del Dossier, secondo quanto disposto dall'art. 8 del D.Lgs. 24.04.2006 n. 219, come mod. dalla Determina DG 1249/2018 del 01.08.2018;
- d) ai sensi di quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs. 24.04.2006 n. 219, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che lo specifico medicinale in domanda è di impiego medico ben consolidato nella comunità europea e presenta una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza. In tale caso i risultati degli studi preclinici e clinici sono sostituiti da dati ottenuti dalla letteratura scientifica appropriata, tenuto conto della natura biologica degli allergeni.

Determina AIFA DG 2130/2017

14 Società

hanno inviato la documentazione ai sensi dell'art. 2 comma 1 lettera a) della Determina DG 2130/2017

1.357 richieste presentate



Determina DG 2130/2017

Principali criticità emerse:



- ✓ parziale o incompleta presentazione dei documenti
- ✓ assenza di evidenze dell'effettiva corrispondenza tra alcune Società richiedenti la conclusione del processo di registrazione e le Società richiedenti l'AIC degli allergeni nel 1991
- ✓ incerta corrispondenza tra i medicinali allergeni in domanda ai sensi della Determina DG 2130/2017 e i prodotti in commercio "*ope legis*" ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991

Determina DG 2130/2017

- Avvio della fase interlocutoria con le Società richiedenti al fine di acquisire ulteriori chiarimenti e/o documentazioni (supporto dell'Area Legale dell'Agenzia).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Area Autorizzazioni Medicinali

Roma, 12 APR 2018

Società
Indirizzo
Fax

OGGETTO: Richiesta integrazione relativa alla documentazione presentata ai sensi della Determina AIFA n. DG 2130/2017 del 22 Dicembre 2017 per i medicinali allergeni già utilizzati in Italia anteriormente al 1° ottobre 1991.

Determina DG 2130/2017

- Valutazione della documentazione integrativa
- Trasmissione della comunicazione di preavviso di esito alle diverse Società, contenente l'elenco dei prodotti ammessi e/o oggetto del preavviso di diniego



Roma, 02/08/2018

Il Direttore Generale

OGGETTO: preavviso esito della valutazione della documentazione presentata ai sensi della Determina AIFA n. DG 2130/2017 del 22 dicembre 2017 e della Determina AIFA n. DG 1249/2018 del 1° agosto 2018 per i medicinali allergeni già utilizzati in Italia anteriormente al 1° ottobre 1991.

Determina DG 2130/2017

- Valutazione delle controdeduzioni dei prodotti oggetto del preavviso di diniego
- Invio dei provvedimenti di esito finale alle diverse Società



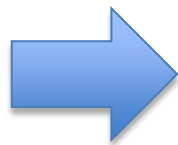
Una Società ha spontaneamente rinunciato alla procedura di registrazione ai sensi della Determina DG 2130/2017 per tutti i medicinali allergeni inizialmente in domanda.



Alcune Società hanno volontariamente rinunciato alla procedura di registrazione solo per alcuni medicinali allergeni inizialmente in domanda

Esiti della Determina DG 2130/2017

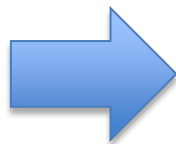
9 Società



Ammissione per alcuni dei medicinali allergeni in domanda (ammissione al procedimento avviato dalla Determina DG 2130/2017)

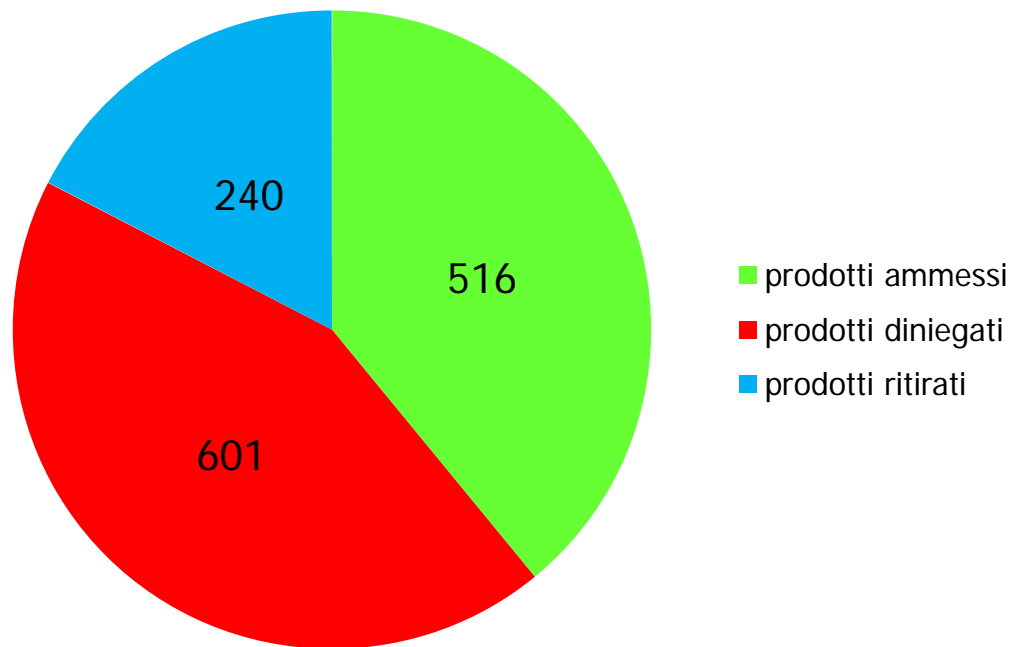
Diniego per alcuni dei medicinali allergeni in domanda (determinazione di diniego delle domande di AIC presentate ai sensi della Determina DG 2130/2017)

4 Società



Diniego per tutti i medicinali allergeni in domanda (determinazione di diniego delle domande di AIC presentate ai sensi della Determina 2130/2017)

Esiti della Determina DG 2130/2017



Medicinali ammessi al processo di valutazione

Art. 3

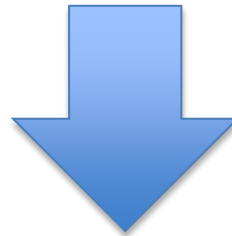
1. Fino alle determinazioni finali dell'Agenzia, sono consentiti il commercio e l'impiego dei medicinali allergeni per cui è stata depositata domanda di AIC ai sensi degli artt. 6 e 7 del D.M. 13.12.1991 integrata dalla documentazione indicata agli artt. 1 e 2 della presente Determinazione.
2. Dalla mancata presentazione della documentazione entro i termini e con le modalità previste all'art. 2 della presente Determinazione, consegue il rigetto della domanda di AIC e la decadenza del diritto di commercializzare allergeni ai sensi del D.M. 13.12.1991, stante la impossibilità per l'Agenzia di procedere ad un'adeguata valutazione della domanda stessa.

Medicinali ammessi al processo

Art.2

120

- c) entro ~~60~~ giorni dalla ricezione della comunicazione di completezza di cui al punto b) del presente articolo, il richiedente è tenuto a presentare i restanti moduli 2, 3, 4 e 5 del Dossier, secondo quanto disposto dall'art. 8 del D.Lgs. 24.04.2006 n. 219;



250 dossier sono stati depositati dalle Società richiedenti ed è iniziata la valutazione ai fini del rilascio dell'AIC

Medicinali ammessi al processo di valutazione

AIFA/AM/P.126346
11 NOV 2019



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
Area Autorizzazione Medicinali

Gent.le Dottoressa, Egr. Dottore,

con la presente comunicazione l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) intende fornire aggiornamenti in merito al processo di regolamentazione dei medicinali allergeni, attualmente in corso, nonché chiarimenti sulla situazione regolatoria dei prodotti diagnostici e terapeutici in commercio in Italia.

Ai sensi del D.Lgs. n. 219/2006, i medicinali allergeni possono essere commercializzati solo se l'AIFA ha rilasciato l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

In Italia la maggior parte dei medicinali allergeni, ad eccezione di poche immunoterapie specifiche (ITS), è attualmente priva di tale regolare AIC rilasciata dall'AIFA.

Medicinali non ammessi: criteri di esclusione

- ✓ La documentazione fornita dalla Società risulta non completa ai sensi della lettera a) dell'art. 2 della Determina AIFA n. DG 2130/2017
- ✓ La documentazione fornita dalla Società non ha consentito la verifica della corrispondenza tra i medicinali allergeni in domanda e quelli autorizzati al commercio ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991 (modifiche di sostanza attiva, forma farmaceutica e via di somministrazione non possono essere considerate variazioni in analogia al Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)



Mancata dimostrazione della corrispondenza tra il medicinale in domanda e gli estratti allergeni in commercio *ope legis*

Medicinali non ammessi al processo/ritirati dalle aziende: continuità terapeutica

Art. 2

(Smaltimento delle scorte)

1. I lotti già prodotti dei medicinali ad uso terapeutico ... possono essere mantenuti in commercio per un termine massimo di sei mesi a decorrere dalla data di efficacia della presente determinazione, previa comunicazione all'Area Autorizzazione Medicinali dell'AIFA.
2. Rimane salva, per i pazienti già in trattamento con i medicinali allergeni per immunoterapia specifica menzionati al precedente comma, attualmente commercializzati dalla società ..., ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991, la garanzia di continuità terapeutica fino a completamento del ciclo terapeutico, previa comunicazione all'Area Autorizzazione Medicinali dell'AIFA.

Medicinali non ammessi: ritiro dal mercato

Obiettivo è tutelare la salute pubblica

➤ per 1 solo prodotto è stato disposto il ritiro dei lotti in quanto:

"dalle valutazioni effettuate non è stato possibile stabilire se il prodotto ... sia effettivamente un medicinale ai sensi del d.lgs. 219/2006 e del precedente d.lgs. 178/1991"

"considerato che il prodotto ... non risulta compatibile con le linee guida in materia di produzione, requisiti di qualità (EMEA/CHMP/BWP/304831/2007) e sviluppo clinico (EMEA/CHMP/EWP/18504/2006) dei medicinali allergeni".

Medicinali non ammessi: eccezioni

Obiettivo è tutelare la salute pubblica

- Per alcuni prodotti per immunoterapia e diagnosi è stata emessa una sospensione della determinazione di diniego (12 mesi) in attesa di soluzioni normative

Conclusioni

- Il percorso in atto porterà, con il tempo, ad un mercato regolamentato, a beneficio della tutela della salute e della garanzia delle cure
- Il processo impegnerà AIFA, ma anche le aziende titolari, in quanto dovranno essere garantiti adeguati standard di qualità, sicurezza ed efficacia per ottenere l'AIC
- In un mercato regolamentato è possibile assicurare l'applicazione delle norme previste, tutelando sia le aziende che i pazienti
- Sarà possibile garantire uguaglianza nell'accesso alle cure (rimborsabilità da parte del SSN)

Ringraziamenti

- Dr. Lorenzo Montrasio coordinatore del progetto fino al 30 settembre 2018
- Dr.ssa Maria Nicotra coordinatore del progetto da ottobre 2018
- Personale AIFA, ISS e collaboratori afferenti al Progetto Allergeni

Grazie per la partecipazione e attenzione!

www.aifa.gov.it

