



Assetto regolatorio - normativo e possibili sviluppi

Carla Cantelmo

16/12/2019

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

* **Carla Cantelmo**, 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>

Definizioni di allergeni

- Medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita alla risposta immunologica ad un agente allergizzante (art. 20, comma 2, del D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178).
- Medicinali immunologici che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante (art. 1, comma 1, lettera c), del D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219).

Assetto regolatorio

- Con decreto del 13 dicembre 1991, recante «*Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni*», il Ministero della Sanità, al fine di evitare i rischi connessi all'indisponibilità di medicinali allergeni in attesa delle determinazioni da assumersi sulle domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli stessi prodotti, ha dato indicazioni dirette ad assicurare l'adeguamento della produzione e del commercio di tali medicinali al decreto legislativo 29 maggio 1991, n.178, che classificava per la prima volta gli allergeni come medicinali.

Assetto regolatorio

- Con decreti-legge del 23 marzo 1996 n. 160 e 27 maggio 1996, n. 290 (non convertiti in legge) è stato disposto l'obbligo di reiterazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali allergeni, sulle quali, alla data di entrata in vigore degli stessi, il Ministero della Sanità non aveva espresso le proprie definitive determinazioni.
- Con successivo decreto del Ministero della Sanità dell'8 novembre 1996, veniva pubblicato l'elenco delle aziende che avevano reiterato la domanda di autorizzazione.

Assetto regolatorio

- Con il D.L. del 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla L. 24 novembre 2003, n. 326, è stata istituita l'Agenzia Italiana del Farmaco ed ad essa sono state trasferite le competenze in materia farmaceutica (precedentemente attribuite al Ministero della Sanità e, poi, al Ministero della Salute).
- Con nota del 19 febbraio 2010 l'A.I.FA. - Ufficio Valutazione e Autorizzazione ha avviato una complessa ricognizione della documentazione presentata, finalizzata a verificare la qualità dei medicinali allergeni presenti sul mercato italiano, allo scopo di definire le modalità e le tempistiche per la regolarizzazione della commercializzazione dei medicinali allergeni, in conformità al D.Lgs. n. 219 del 2006.

Assetto regolatorio

- Con determinazione del Direttore Generale del 22 dicembre 2017 n. 2130, l'AIFA ha avviato il processo di conclusione della fase transitoria per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali allergeni afferenti al D.M. del 13 dicembre 1991, con conseguente individuazione degli adempimenti posti a carico delle aziende interessate.
- L'AIFA ha concluso la prima fase di regolamentazione avviata con la Determina n. DG 2130/2017.
- All'esito di tale prima fase, sono stati ammessi alla registrazione solo una parte dei prodotti allergeni finora in commercio *ope legis* ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991 e sono emerse alcune criticità relative a degli *unmet clinical needs*.

Assetto regolatorio

- L'AIFA ha pubblicato un Comunicato con l'elenco dei prodotti ammessi alla seconda fase del procedimento.
- Finchè non sarà ultimata questa fase con il rilascio delle AIC, i medicinali ammessi alla valutazione tecnica del dossier resteranno in commercio *ope legis*.
- Per gli altri prodotti per immunoterapia specifica (ITS) non ammessi alla valutazione (o per i quali sia stata ritirata la domanda da parte dell'azienda titolare), è stata comunque garantita la continuità terapeutica per i pazienti che hanno già iniziato il ciclo di terapia fino al suo completamento.

Assetto regolatorio

- È stato inoltre concesso lo smaltimento delle scorte dei lotti già prodotti dei medicinali non ammessi o ritirati, entro sei mesi dalla data di notifica del provvedimento a ciascuna azienda.
- Le determinazioni di diniego non contengono alcun divieto di operare in conformità dell'art. 5 del d.lgs. 219/06, e cioè di preparare industrialmente farmaci allergeni su richiesta scritta e non sollecitata del medico e sotto la sua diretta responsabilità.

Art. 5 D.Lgs 219/2006

- L'art. 5 del D.Lgs 219/2006 consente una deroga alle disposizioni relative all'autorizzazione alla immissione in commercio per i medicinali *"preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità"*.
- A tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'art. 5 del D.L. n. 23/1998, convertito dalla legge n. 94/1998 (cd. Legge Di Bella).

Legge Di Bella

- L'art. 5 della L. 94/1998 prevede che:
«i medici possono prescrivere preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione europea». [...] «È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo»

Direttiva 2001/83

- L'art. 5 della Direttiva 2001/83 dispone che:

«Uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità».

Corte di Giustizia

- Secondo la Corte di Giustizia UE *"la facoltà derivante dall'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, di escludere l'applicazione delle disposizioni della stessa, può quindi essere esercitata soltanto in caso di necessità, tenendo conto delle esigenze specifiche dei pazienti"*; ne consegue che *"quando taluni medicinali, aventi le stesse sostanze attive, lo stesso dosaggio e la stessa forma di quello che il medico curante ritenga di dover prescrivere per il trattamento dei propri pazienti, siano già autorizzati e disponibili sul mercato nazionale, non si può parlare di esigenze speciali ai sensi dell'art. 5, par. 1, della direttiva 2001/83, il quale necessita che si deroghi all'esigenza di una AIC"*.

Corte di Giustizia

- Inoltre, *"dall'insieme delle condizioni enunciate all'articolo 5, paragrafo 1, di tale direttiva, lette alla luce degli obiettivi essenziali della stessa, e in particolare di quello attinente alla tutela della salute, risulta che la deroga prevista da tale disposizione non può che riguardare situazioni in cui il medico ritiene che lo stato di salute dei suoi pazienti specifici richieda la somministrazione di un medicinale di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale o che non è attualmente disponibile su detto mercato"* (cfr. sentenza 29 marzo 2012, resa nella Causa C-185/10, Commissione/Polonia).

NPP

- Pertanto, se è in commercio un prodotto munito di autorizzazione alla immissione in commercio, non è ammissibile la produzione di un medicinale corrispondente come NPP ex art. 5 della direttiva 2001/83.
- Il contemperamento con le disposizioni nazionali è realizzato consentendo la produzione con NPP laddove sia in commercio il solo principio attivo, purchè non sia in commercio il prodotto finito.
- Come comunicato da AIFA nel 2012, in assenza di AIC, essendo permessi dalla normativa vigente solo su richiesta preventiva del medico a ciò preposto per singolo paziente, i prodotti preparati industrialmente su richiesta del medico, non devono essere oggetto di commercializzazione, e quindi non possono formare oggetto di forniture in gare pubbliche.

Criticità

- Queste condizioni potrebbero non essere facilmente rispettate nelle produzioni di allergeni, sia per l'esiguo numero di monografie in farmacopea, sia perché vari prodotti, tra cui alcuni dei prodotti diniegati o ritirati, non risultano autorizzati né in Italia, né in altri Paesi dell'UE, sia infine perché andrebbe valutata attentamente l'applicabilità di tale norma a prodotti di natura biologica quali gli allergeni.

Giurisprudenza

- Il TAR del Lazio, con sentenza n. 11805/2019, ha affermato che:
«Il decreto del Ministero della Sanità del 13 dicembre 1991 ha introdotto un regime transitorio per il rilascio dell'autorizzazione alla immissione in commercio di farmaci allergeni già commercializzati alla data del 1° ottobre 1991, derogatorio del regime ordinario di cui al d.lgs. n. 178/1991 e di quello di cui all'art. 6 del d.lgs. n. 219/2006. Ne consegue che il presupposto per accedere al particolare regime autorizzatorio previsto per i farmaci commercializzati anteriormente al 1° ottobre 1991 è costituito dalla esatta corrispondenza dei farmaci commercializzati (...); a tal fine, non può reputarsi sufficiente la mera equivalenza terapeutica dei prodotti».

Giurisprudenza

- Il TAR del Lazio, con sentenza n. 11804/2019, ha affermato che: *«diversamente da quanto prospettato dalla odierna ricorrente, non era l'Amministrazione a dover verificare la corrispondenza dei farmaci allergeni commercializzati dalla odierna ricorrente con quelli commercializzati dalla sua dante causa (attraverso la comparazione dei relativi principi attivi), quanto piuttosto era onere della ricorrente di dimostrare non solo il subentro nella posizione della sua dante causa, ma anche il possesso dei requisiti formali e sostanziali richiesti dal D.M. 13 dicembre 1991 e dalla determinazione dell'AIFA n. 2130/2017».*

Criticità

- La restrizione nazionale sull'art. 5 del D.Lgs. 219/2006 determinerà uno scenario per il quale prodotti che sono in commercio da molti anni, ma che non sono legittimati a essere commercializzati *ope legis*, non potranno più restare in commercio neanche come NPP, in quanto il principio attivo contenuto non è descritto in alcuna Farmacopea EU e non è autorizzato in medicinali con AIC in Italia o all'estero.

Importazione

- Anche ammessa l'applicabilità di tale norma a medicinali biologici quali gli allergeni, in presenza di uno dei requisiti previsti per la produzione della formula magistrale, si può incorrere in un ulteriore problema legato al fatto che alcune Aziende produttrici di allergeni possiedono i siti di produzione all'estero in altro paese dell'UE.
- In questi casi la produzione del prodotto NPP avviene in un'officina estera – non autorizzata alla produzione in Italia - sulla base di una prescrizione medica per singolo paziente effettuata in Italia.

Riconoscimento ricetta medica

- E' dubbia anche l'applicabilità a tale fattispecie del D.lgs. 38/2014, recante *«attuazione della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della direttiva 2012/52/UE, concernente misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro stato membro»*.

Sviluppi

- Sulla legittimità di tale importazione sussistono molti dubbi, che hanno reso necessario un approfondimento interpretativo in corso con l'Ufficio Legislativo del Ministero della salute.
- Inoltre, è stata proposta una modifica degli artt. 3 e 5 del D.Lgs 219/2006, che superi il riferimento alla Legge Di Bella, pur tenendo conto di tutte le garanzie di qualità, sicurezza ed efficacia a tutela della salute pubblica.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

www.aifa.gov.it

