



Aggiornamenti sugli aspetti registratori dei medicinali allergeni

Giusi Forastiero

08/06/2018



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

* **Giusi Forastiero**, 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

Contesto normativo

Allergeni soggetti alla legislazione farmaceutica europea dal 1989
(Direttiva 89/342/CEE – DLvo 178/1991)

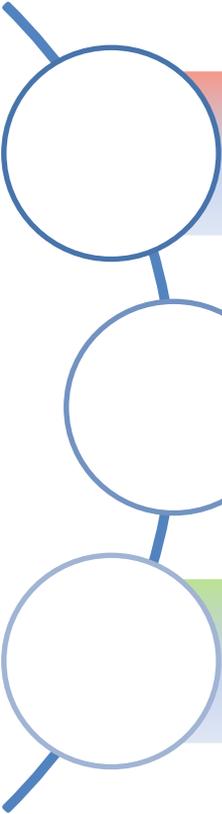
Definizione (articolo 1 DLvo 219/2006 - Direttiva 2001/83/CE)

c) medicinale immunologico: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. [...] Gli **allergeni** sono medicinali che hanno lo scopo di **individuare o indurre** una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;



Autorizzazione all'immissione in commercio (art. 6 DLvo 219/2006)

Basi legali allergeni in commercio in Italia



Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 - Art 6

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 - Art 5

Decreto Ministeriale 13 dicembre 1991

Decreto Legislativo 219/2006 - Art 6

Immunoterapia

GRAZAX
Graminacee

ORALAIR
Graminacee mix

ACCARIZAX
Acarì mix

ALUTARD Vespula

ALUTARD Apis mellifera

RAGWIZAX Ambrosia

Diagnosi

T.R.U.E. TEST SMARTPRACTICE
Apteni patch test

Art. 6.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004.

Decreto Ministeriale 13 dicembre 1991

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni

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, DLvo 178/1991)

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

Reiterazione 1996

DECRETO-LEGGE 25 marzo 1996, n. 160

Misure urgenti per l'efficacia dell'azione amministrativa nel settore dei medicinali e dei presidi medico-chirurgici. (GU Serie Generale n.73 del 27-03-1996)

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

MINISTERO DELLA SANITA'

DECRETO 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. (GU Serie Generale n.266 del 13-11-1996)

Decreto Legislativo 219/2006 - Art 5

Art. 5.

Casi di non applicazione del titolo III

1. Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a cio' 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 responsabilita'; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

NPP - Named Patient Product

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

Sentenze della corte Art. 5 Direttiva 2001/83/CE

Sentenza Commissione/Polonia, C-185/10, EU:C:2012:181

Sentenza della Corte (Terza Sezione) del 16 luglio 2015, EU:C:2015:481

- 37 Quando taluni medicinali, aventi le stesse sostanze attive, lo stesso dosaggio e la stessa forma di quelli che il medico curante ritiene di dover prescrivere per il trattamento dei suoi pazienti, sono già autorizzati e disponibili sul mercato nazionale, non si può infatti parlare di «esigenze speciali», ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, il quale necessita che si deroghi all'esigenza di un'AIC prevista all'articolo 6, paragrafo 1, di tale direttiva.
- 50 L'articolo 5, paragrafo 1, della stessa direttiva non può pertanto essere invocato per giustificare una deroga al requisito di un'AIC motivata da ragioni di carattere finanziario.
- 61 Inoltre, a termini di tale disposizione, la prescrizione medica deve essere «destinata ad un determinato paziente». Ne consegue che tale prescrizione deve riguardare un paziente specificamente designato e, come rilevato dall'avvocato generale al paragrafo 47 delle sue conclusioni, tale paziente deve essere identificato prima di ogni singola preparazione del medicinale di cui trattasi, preparazione che deve essere realizzata specificamente per il paziente medesimo.

D.M. 13.12.1991 e Art. 5 DLvo 219/2006

Parziale sovrapposizione tra diverse basi legali

- ❖ preparati su richiesta del medico
 - ❖ etichettati per singolo paziente
- ❖ spediti a domicilio direttamente al paziente o presso la struttura ospedaliera richiedente

Iter regolatorio

- ❑ Note AIFA 2010
 - Processo fortemente ricognitivo
 - Richiesta presentazione Sezione 3.2.S - qualità

- ❑ Note AIFA 2015-2017
 - Acquisizione di informazioni per programmare un adeguato processo finalizzato alla regolamentazione del settore
 - Predisposizione di schede medicinali per ogni singolo prodotto in commercio

Determina DG 2130/2017

CONCLUSIONE DELLA FASE TRANSITORIA PER IL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI MEDICINALI ALLERGENI AFFERENTI AL D.M. 13.12.1991 E CONSEQUENTE DEFINIZIONE DEGLI ADEMPIMENTI POSTI A CARICO DELLE AZIENDE INTERESSATE

Art.1

1. La presente determinazione ha ad oggetto **esclusivamente** 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 DG 2130/2017

Art.2

1. Al fine di consentire all'Agenda di effettuare l'istruttoria per il rilascio dell'AIC dei medicinali allergeni di cui all'articolo 1 della presente determina, i richiedenti sono tenuti a presentare l'apposita documentazione, in formato elettronico, secondo le seguenti modalità e tempistiche:

- a) entro **30 giorni** dalla data di efficacia della presente determina, i richiedenti presentano il modulo 1 del Dossier di AIC, completo di tutte le informazioni previste dal D.Lgs. 24.04.2006 n. 219 e s.m.i., oltre alla seguente documentazione:
- 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 DG 2130/2017

14

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

1342

Richieste di conclusione della fase transitoria per il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Determina 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;
- AIFA ha inviato a tutte le Società una richiesta integrazione
 - Le Società hanno depositato la documentazione integrativa nei 30 giorni di tempo a disposizione (clock stop)
 - La documentazione presentata è in fase di valutazione

Determina DG 2130/2017

- 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;
- 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 DG 2130/2017

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 Determina.
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.

CMDh Drafting Group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens

- Sviluppare soluzioni normative per una completa regolamentazione del settore
- Armonizzare i requisiti regolatori tenendo conto delle peculiarità dei medicinali allergeni
- Individuare una corretta definizione e regolamentazione dei medicinali allergeni commercializzati come NPP
- Definire strategie regolatorie *ad hoc* per i nuovi diagnostici

Conclusioni - Vantaggi di un mercato regolamentato

- ❖ Garantire adeguati standard di qualità sicurezza ed efficacia
- ❖ Ottemperare alla normativa di farmacovigilanza e dell'informazione medico scientifica
- ❖ Assicurare la corretta conservazione e distribuzione del prodotto, la tracciabilità e il contrasto di frodi e traffici illegali
- ❖ Migliorare l'appropriatezza prescrittiva
- ❖ Garantire uguaglianza nell'accesso alle cure (rimborsabilità)

Giusi Forastiero

g.forastiero@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

