



Il background normativo degli allergeni per patch test: la parola all'AIFA

Maria Nicotra

13/11/21

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

* **Maria Nicotra**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

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

Background normativo

L'attuale collocazione normativa degli allergeni risale a poco più di trenta anni fa



Nel 1989 la Direttiva 89/343/CEE ha esteso a radiofarmaci e allergeni gli stessi obblighi previsti per i medicinali in materia di produzione, autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), distribuzione e uso.



Nel 1991 la direttiva viene recepita in Italia dal D.Lgs 178/1991 e gli allergeni vengono per la prima volta classificati medicinali.

Al fine di evitare il rischio di indisponibilità di tali medicinali in attesa delle determinazioni da assumere sulle domande di AIC, il D.M. 13 dicembre 1991, recante «Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni», consente il commercio e l'impiego degli allergeni già utilizzati in Italia anteriormente al 1° Ottobre 1991.

Background normativo

L'applicazione della complessa normativa sui medicinali a tali prodotti ha reso di difficile attuazione l'immediata implementazione delle disposizioni normative: situazione europea molto disomogenea

NL: NPP su prescrizione individuale in assenza di AIC autorizzato per 1 anno; se n. pazienti elevato è richiesta AIC

IT: allergeni ope legis (DM 13 12 91) e NPP (art. 5 D.Lgs 219/206 + art. 5 L. Di Bella)

FR: NPP (GMP+dossier/preparazione stock) autorizzati da norma nazionale anche in parallelo a prodotti con AIC

ES: NPP senza specifica regolamentazione



SE: NPP o allergeni con licenza speciale (1 anno) in assenza di medicinale autorizzato o diverso da quello prescritto

DK: pochi prodotti a uso compassionevole in genere ospedalieri

DE: dal 2008 la **TAV** richiede l'**AIC** per le IT di allergeni prevalenti. Periodo transitorio come NPP ai prodotti già in commercio alla data di entrata in vigore della TAV

(Unpublished survey - CMD-h Drafting group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens, 2016)

Nel 2015 l'EMA prende atto della grande eterogeneità nella regolamentazione europea dei medicinali allergeni, autorizzati e commercializzati con basi legali molto differenti e spesso disallineate rispetto al contesto normativo europeo.

Allo scopo di trovare soluzioni per armonizzare la situazione regolatoria per i medicinali allergeni viene istituito presso il CMDh il *Drafting Group on harmonisation of regulatory approaches for allergens*: Kick off Meeting Febbraio 2016



July 2020
CMDh/399/2019, Rev.0

Recommendations on common regulatory approaches for
allergen products

Panorama dei medicinali allergeni per patch test in commercio prima della Determina AIFA 2130/2017

con AIC
(D.Lgs 219/2006)

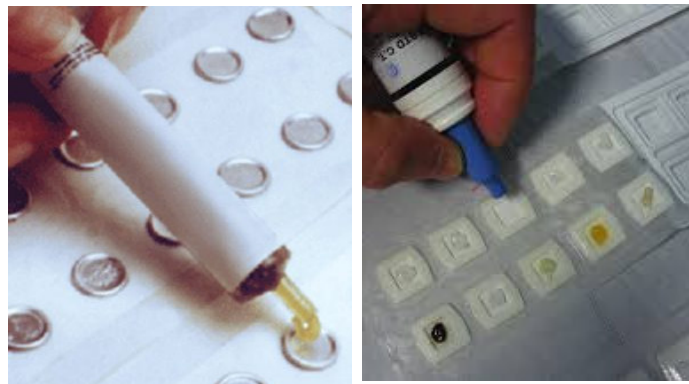


ope legis

D.M. 13 dicembre 1991 ⁽¹⁾.

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni ⁽²⁾

Allergeni



Dispositivi medici
(notificati in classe I)

Named Patient Product
(NPP)



Ministero della Salute



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 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'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

Determina AIFA 2130/2017

- L'AIFA ha avviato il processo di conclusione della fase transitoria per il rilascio dell'AIC dei medicinali allergeni afferenti al D.M. del 13 dicembre 1991, con conseguente individuazione degli adempimenti posti a carico delle aziende interessate.
- A conclusione della prima fase di regolamentazione avviata con la Determina sono stati ammessi alla successiva fase di registrazione solo una parte dei prodotti per i quali è stata presentata la richiesta, in quanto non aventi diritto anche se presenti sul mercato fino ad allora.
- Sono stati pubblicati 3 allegati sul sito dell'AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/-/conclusione-del-procedimento-avviato-con-determina-aifa-dg-n-2130-2017> al fine di comunicare l'esito del lavoro avviato con la Determina AIFA

L'allegato 1 riporta i prodotti legittimati a restare in commercio *ope legis*:

F.I.R.M.A. SpA

SmartPractice Europe
GmbH

ERGATEST:

197 apteni

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. Tiuram mix, 1% v | 17. Chinolina mix, 6% v |
| 2. Potassio bicromato, 0.5% v | 18. MBT mix, 2% v |
| 3. Balsamo del Perù, 25% v | 19. Benzocaina, 5% v |
| 4. PPD mix, 0.6% vas | 20. Profumi mix, 8% v |
| 5. Quaternium 15, 1% v | 21. Resina p-ter-
butilfenolformaldeidica, 1% v |
| 6. Carba mix, 3% v | 22. Nickel solfato, 5% vas |
| 7. p-Fenilendiamina base, 1% v | 23. Mercaptobenzotiazolo, 1% v |
| 8. Alcoli della lanolina, 30% v | 24. Parabeni mix, 15% v |
| 9. Colofonia, 20% v | 25. Etilendiamina dicloridrato, 1% v |
| 10. Disperso giallo 3, 1% v | 26. Diaminodifenilmetano, 0.5% v |
| 11. Neomicina solfato, 20% v | 27. Timerosal, 0.1% v |
| 12. Imidazolidinil urea, 1% v | 28. Disperso blu 124, 1% v |
| 13. Cobalto cloruro, 1% v | 29. Formaldeide, 1% acq |
| 14. Mercurio amido cloruro, 1% v | 30. Kathon C.G., 0.01% acq |
| 15. Resina epossidica, 1% v | |
| 16. Disperso rosso 1, 1% v | |

Apteni per patch test in commercio dopo la Determina AIFA 2130/2017

con AIC
(D.Lgs 219/2006)



(T.R.U.E. Test 24*)
T.R.U.E. Test 36

Allergeni



ope legis

D.M. 13 dicembre 1991 ⁽¹⁾.

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni ⁽²⁾

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)

197 apteni; Ergatest 30 apteni
Giuridicamente equivalenti ai
medicinali con AIC

~~Dispositivi medici
(notifica tipo I al MdS)~~



Ministero della Salute

*Named Patient Product
(NPP)*



NPP

(art. 5 D.Lgs 219/2006)

- L'art. 5 del D.Lgs 219/2006 consente una deroga alle disposizioni relative all'AIC 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”*.
- Ai fini della prescrizione **si applicano le disposizioni** previste per le preparazioni magistrali **dall'art. 5** della legge n. 94/1998 (cd. **Legge Di Bella**)



- ✓ **p.a. autorizzato in un prodotto con AIC o descritto in una monografia di farmacopea**
- ✓ **la deroga** prevista dall'art. 5.1 della direttiva 2001/83 **riguarda medicinali privi di equivalente autorizzato (o non disponibile) sul mercato nazionale** (Corte di Giustizia)
- ✓ in assenza di AIC, essendo permessi solo su prescrizione medica per singolo paziente, i prodotti preparati ex art. 5 **non possono formare oggetto di forniture in gare pubbliche** (Comunicato AIFA 2012).

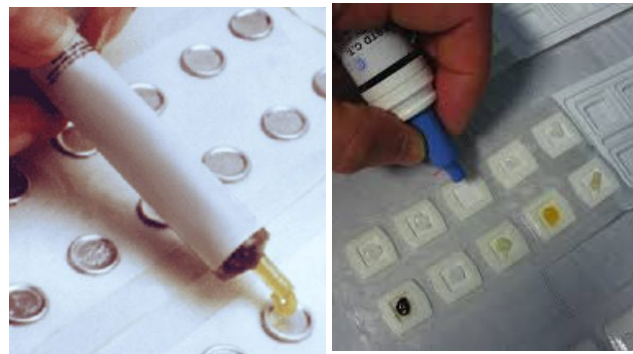
Apteni per patch test in commercio dopo la Determina AIFA 2130/2017

con AIC
(D.Lgs 219/2006)



T.R.U.E. Test 36

Allergeni



ope legis

D.M. 13 dicembre 1991 ⁽¹⁾.

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni ⁽²⁾

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)

197 apteni; Ergatest 30 apteni
Giuridicamente equivalenti ai
medicinali con AIC

~~Dispositivi medici
(notifica tipo I al MdS)~~



Ministero della Salute

~~Named Patient Product
(NPP)~~



Criticità emerse

Gli apteni autorizzati *ope legis* e il RPT con AIC non coprono le necessità diagnostiche fino ad oggi in gran parte coperte dai prodotti NPP

È stato avviato un confronto con le società produttrici e la Sidemast che hanno fornito i dati degli apteni utilizzati su territorio nazionale, i dati di frequenza di utilizzo e di fatturato/aptene per avere un quadro esaustivo del settore e per trovare possibili soluzioni alle criticità emerse

È stato elaborato l'elenco degli apteni utilizzati su territorio nazionale, classificati sulla base della serie standard, delle serie integrative e degli apteni utilizzati fuori serie pubblicati da SIDAPA, tenendo conto delle concentrazioni e dei veicoli riportati dalla linea guida nazionale, dalla European baseline (2019), dalle pubblicazioni della DKG (2021) e di La Chapelle (2020) e avviata una consultazione pubblica per coinvolgere in modo trasparente tutti gli operatori del settore.

Elenco degli apteni utilizzati nella pratica clinica.

	APTENE	% , veicolo (riferimento SIDAPA*)	% , veicolo (riferimento (1) EU Baseline Series 2019**)	% , veicolo (altri riferimenti**)	Autorizzazione <i>ope legis</i>
SERIE STANDARD					
1	2-IDROSSIETIL METACRILATO (2-HEMA) <i>2-hydroxyethyl methacrylate</i> CAS 868-77-9	2%, <i>vas</i>	2%, <i>vas</i>	1%, <i>vas</i> (2)	NO
2	BALSAMO DEL PERÙ <i>Myroxylon pereirae resin</i> CAS 8007-00-9	25%, <i>vas</i>	25%, <i>vas</i>	25%, <i>vas</i> (2)	SI

	APTENE	% , veicolo (riferimento SIDAPA*)	% , veicolo (altri riferimenti**)	Autorizzazione <i>ope legis</i>
1. SERIE ALIMENTARISTI				
1	2-OCTIL-2H-ISOTIAZOLIN-3-ONE <i>2-Octyl-2H-isothiazol-3-one</i> CAS 26530-20-1	0.1%, <i>vas</i>	0.025%, <i>vas</i> (2); 0.1%, <i>vas</i> (3)	NO
2	BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA); 2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO <i>Butylhydroxyanisole;</i> <i>tert-Butyl-4-methoxyphenol</i> CAS 121-00-6; 25013-16-5	2%, <i>vas</i>	2%, <i>vas</i> (2), (3)	SI

I commenti ricevuti sono stati valutati e utilizzati per modifiche laddove risultati congrui, argomentati e supportati dai riferimenti di letteratura riportati nell'elenco.

È stato inserito un ulteriore riferimento di letteratura (Fisher's Contact Dermatitis - 7th Ed.)

Su richiesta motivata di SIDAPA è stato accettato di lasciare per gli apteni della serie standard solo le concentrazioni riportate nelle linee guida italiana ed europea.

Su richiesta motivata di SIAAIC, AAIITO e ADOI è stato mantenuto il riferimento a [% , veicolo] differenti da quelle riportate da SIDAPA.

Su richiesta motivata di SIDAPA, SIAAIC e della S.C. di Medicina del Lavoro, Igiene e Tossicologia Industriale e Ambientale, Ospedale di Desio, ASST Brianza sono stati inseriti complessivamente 17 apteni nei gruppi 14 e 15 (fuori serie).

AAM/STDG/IM-CC/NM

Det DG 1334/2021



Autorizzazione in via transitoria all'uso di apteni per patch test in assenza di alternative cliniche in commercio

Sono autorizzati in via eccezionale per 24 mesi **solo** gli apteni **per i quali non è disponibile l'autorizzazione *ope legis* nella composizione [%, veicolo] pubblicata nei riferimenti** di letteratura riportati nell'allegato.

La base legale è l'art. 5 del d.lgs. 219/2006 in deroga al confezionamento per singolo paziente e alle prescrizioni dell'art. 5 della Legge Di Bella.

La produzione deve avvenire in officine autorizzate GMP e la commercializzazione richiede preventiva comunicazione all'AIFA da parte dell'azienda interessata.





L'autorizzazione all'uso clinico ha una durata transitoria

Periodo congruo per elaborare strategie che regolamentino in via definitiva il settore

Istituire un confronto con tutti gli *stakeholders* per trovare soluzioni in grado di rispondere alle **esigenze cliniche**, alla **tutela dei pazienti** e alle **esigenze regolatorio-normative**

Apteni da autorizzare
con AIC

Apteni a bassa frequenza di
utilizzo da autorizzare *ad hoc*



Quale strumento
normativo?

Soluzione più semplice:
nessun cambiamento



Nessun cambiamento...
nessuna soluzione



.....non è mai l'opzione migliore!



m.nicotra@aifa.gov.it