



**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**

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del D.L. 30.09.2003 n. 269, convertito, con modificazioni, nella L. 24.11.2003 n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto, per quanto riguarda i poteri del Direttore Generale dell'Agenzia, l'art. 10, comma 2 del D.M. 20.09.2004 n. 245, di adozione del Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento della stessa, a norma del citato l'articolo 48, comma 13, del D.L. 269/2003;

Visti il D.M. 17.11.2016, con cui è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia il Prof. Mario Melazzini e il D.M. 31.01.2017 di conferma della stessa nomina ai sensi dell'art. 2, comma 160, del D.L. 262/2006, convertito, con modificazioni, dalla L. 286/2006;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia, della cui pubblicazione sul sito istituzionale dell'AIFA è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale - n. 140 del 17.06.2016;

Tenuto conto, per quel che concerne la disciplina dei medicinali allergeni, del D.M. 13.12.1991, recante le *"Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni"*;

Considerato che, a tale riguardo, l'art. 5 del citato D.M. ha consentito il commercio e l'impiego degli allergeni già utilizzati in Italia anteriormente all'01.10.1991, nel rispetto di quanto previsto ai successivi artt. 6 e 7;

Dato atto, sulla scorta degli artt. 6 e 7 appena menzionati, degli adempimenti allora posti a carico delle aziende interessate ai fini della *presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli allergeni*;

Considerato, però, che, in seguito, con il D.L. 25.03.1996 n. 160, è stato disposto che *“le aziende che hanno presentato, anteriormente al 30 giugno 1995, domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e di presidi medico-chirurgici sulle quali, alla data di entrata in vigore del presente decreto, il Ministero della sanità non ha espresso le proprie definitive determinazioni, sono tenute a reiterare le domande stesse, in carta semplice, entro quarantacinque giorni dalla data predetta, corredandole in calce, a pena di nullità, di dichiarazioni giurate di conformità' agli originali a suo tempo presentati, con firma autenticata a norma di legge dal legale rappresentante dell'azienda. Alle domande deve essere allegata copia della ricevuta del versamento relativo alla tariffa prevista dal decreto del Ministro della sanità 19 luglio 1993, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 172 del 24 luglio 1993”* (cfr. art. 1);

Rilevata la mancata conversione in legge del decreto anzidetto;

Considerato che, con ulteriore D.L. 27.05.1996 n. 290, è stata reiterata, all'art. 1, la suindicata disposizione normativa di cui al D.L. 25.03.1996 n. 160 citato;

Rilevata la mancata conversione anche di tale secondo decreto legge;

Tenuto conto, comunque, degli effetti *medio tempore* prodotti nel periodo di vigenza dei D.L. 25.03.1996 n. 160 e 27.05.1996 n. 290;

Considerato, infatti, che la disciplina introdotta dai due decreti legge (non convertiti) ha trovato applicazione, ancorché nel breve periodo, anche per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio degli allergeni;

Riscontrato, inoltre, che, con successivo D.M. 08.11.1996, sono state adottate le *“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”*;

Tenuto conto, nelle more, della intervenuta istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco con la citata L. 326/2003;

Preso atto, quindi, di quanto disposto, in materia, dall'art. 6, comma 1 del D.Lgs. 24.04.2006 n. 219, di attuazione della Direttiva 2001/83/CE relativa all'adozione di un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano e della Direttiva 2003/94/CE (*“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”*);

Tenuto conto, poi, delle Linee Guida EMEA/CHMP/BWP/304831/2007 *“Guideline on allergen products: production and quality issues”* e CHMP/EWP/18504/2006 *“Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases”* e le Monografie di Farmacopea Europea numero 1063, 2621, 2623, 2625, 2626 e 2627;

Tenuto conto, altresì, dell'istruttoria avviata dall'Agenzia nel 2010 finalizzata ad acquisire informazioni sulla qualità degli allergeni in commercio;

Preso atto anche dei dati acquisiti dall'Agencia sui predetti medicinali a seguito del processo di ricognizione avviato nel dicembre del 2015 (*cf.* note del 10.12.2015, 05.04.2016, 16.09.2016 e 15.01.2017);

Riscontrata la assoluta necessità per l'Agencia di adottare, ai fini del rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) per i medicinali allergeni commercializzati in applicazione del sopracitato D.M. 13.12.1991, le relative modalità per la conclusione e la gestione della relativa fase transitoria;

Preso atto, in particolare, che le modalità oggetto del presente provvedimento interessano 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 AIC, ai sensi degli artt. 6 e 7 del D.M. 13.12.1991 e hanno reiterato tale domanda ai sensi dei citati D.L. 160/1996 e 290/1996;

Ravvisata la opportunità che, ancorché conformi alle disposizioni fissate dal D.Lgs. 219/2006, le misure oggetto del presente provvedimento debbano, comunque, tenere in debito conto sia la normativa intervenuta nel corso degli anni in materia di AIC dei medicinali in generale, sia quella che ha interessato, nello specifico, i medicinali allergeni nel 1991 e nel 1996, con particolare riferimento alla connessa produzione documentale posta a carico delle aziende interessate;

Tenuto conto, quindi, della necessità che, al fine di consentire oggi all'Agencia di svolgere l'istruttoria per il rilascio della AIC dei suindicati allergeni, siano previsti a carico delle aziende interessate i seguenti adempimenti cui occorre ottemperare entro termini certi:

- a) entro 30 giorni dalla data di efficacia della presente determina, i richiedenti presentano in formato elettronico 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;
- b) entro 60 giorni dalla ricezione del modulo 1, l'Agencia 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 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;

Ravvisata, relativamente agli adempimenti di cui al precedente paragrafo, la opportunità che la comunicazione e la trasmissione di documentazione tra le parti abbiano luogo a mezzo di posta elettronica certificata (protocollo@pec.aifa.gov.it);

Considerato che, fino alle determinazioni finali dell'Agencia, saranno, comunque, 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 predetta documentazione;

Ritenuto opportuno che dalla mancata presentazione della documentazione entro i suindicati termini e con le prescritte modalità, consegua 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'Agencia di procedere ad una adeguata valutazione della domanda stessa;

Informate del procedimento in corso le associazioni di categoria e le aziende interessate, rispettivamente, nelle riunioni tenute presso l'Agencia in data 11.09.2017 e 23.10.2017, nell'ambito delle quali è stato congiuntamente esaminato il contenuto della bozza del presente provvedimento.

Per tutto quanto sopra premesso, da intendersi quale parte integrante del presente provvedimento

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.

Art.2

1. Al fine di consentire all'Agencia 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;

- 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 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.

2. Relativamente agli adempimenti di cui al precedente paragrafo, la comunicazione e la trasmissione di documentazione tra le parti hanno luogo a mezzo di posta elettronica certificata (protocollo@pec.aifa.gov.it).

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.

Art. 4

1. La presente determinazione è efficace dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

2. La presente determinazione è pubblicata, altresì, sul sito istituzionale dell’Agenzia.

Roma, lì 22/12/2017

Il Direttore Generale
Mario Melazzini