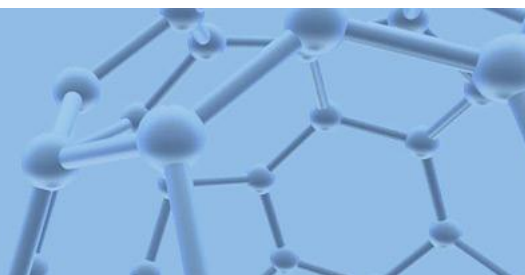




FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie



# L'immunoterapia allergene-specifica

## La storia e le proposte di Assobiotec

*a cura del Gruppo di lavoro Allergeni*

### Lo scenario: le aziende *biotech* fonte di innovazione e crescita

Assobiotec, l'Associazione Nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che fa parte di Federchimica, rappresenta oltre centoventi imprese e parchi scientifici attivi in Italia nel campo delle biotecnologie. Questo settore è caratterizzato da alti tassi di sviluppo in termini di numero di imprese, capitalizzazione, numero di brevetti depositati e aree applicative e può contare su crescenti investimenti, sia nel settore della ricerca che della produzione.

Alla fine del 2011, sono state individuate in Italia 394 imprese biotecnologiche impegnate in attività di ricerca e sviluppo, delle quali ben 248 rientrano nella definizione di "*pure biotech*" (imprese che hanno come *core business* attività legate esclusivamente alle biotecnologie, secondo il *Centro studi internazionale sulle biotecnologie di Ernst & Young*). Il fatturato totale ha superato nel 2010 i 7 miliardi di euro, con oltre 52mila addetti, di cui circa 7mila impiegati in attività di R&S: complessivamente, sono stati investiti oltre 1,83 miliardi di euro in Ricerca e Sviluppo (*Rapporto sulle biotecnologie in Italia 2012, Assobiotec-Ernst & Young*).

### Le patologie allergiche

Le patologie allergiche rappresentano un rilevante problema di salute pubblica per l'aumento dei casi e per il conseguente aumento della spesa pubblica, non solo per la diagnosi e la terapia farmacologica, ma anche per la possibile compromissione della produttività scolastica e lavorativa e inabilità temporanea o permanente al lavoro che può causare.

Attualmente, si stima che almeno un terzo della popolazione mondiale sia affetta da una qualche forma di allergia, con uno spettro di manifestazioni cliniche assai variabili, che coinvolgono l'apparato respiratorio e visivo, l'apparato gastrointestinale, la cute. Negli ultimi dieci anni sono aumentati i casi di pazienti sensibilizzati verso più sostanze, inoltre contestualmente all'aumento della sensibilizzazione è associato un aumento delle manifestazioni cliniche di rinite e asma allergico.

Quando si parla di allergia si intende la reattività anomala dell'organismo del soggetto allergico a particolari sostanze, che risultano invece innocue nella maggior parte della popolazione.

Le malattie allergiche (=atopiche) sono malattie la cui caratteristica è la presenza di una particolare classe di anticorpi specifici (IgE). Per atopia si intende, infatti, la tendenza ereditaria a produrre anticorpi IgE che causano le reazioni allergiche, dette anche reazioni di ipersensibilità immediata.

### Patogenesi delle allergie

L'individuo allergico, quando viene a contatto con determinate sostanze, innocue per altri individui, sviluppa una risposta immunitaria abnorme. Le sostanze in grado di stimolare la reazione allergica

vengono dette allergeni. L'allergene è infatti considerata una sostanza dotata di potere antigenico e immunogenico, cioè tale da provocare la produzione di anticorpi quando entra nell'organismo. Gli allergeni possono provocare una reazione allergica penetrando nell'organismo secondo diverse modalità: più comunemente per via inalatoria (come, per esempio, le polveri e i pollini), per via alimentare, per via topica, per via iniettiva. Gli allergeni più comuni in natura includono:

- proteine di polline (elemento maschile necessario per la riproduzione delle piante)
- veleni di insetti
- acari della polvere
- micofiti (muffe e lieviti)
- epiteli
- alimenti
- farmaci
- lattice di gomma

### **L'immunoterapia specifica**

L'immunoterapia specifica (ITS) rappresenta ad oggi l'unico trattamento causale delle malattie allergiche (WHO *Position paper* 1998). Consiste nell'introduzione nell'organismo, in maniera progressiva e a dosi incrementali, della sostanza che scatena la reazione allergica, fino a giungere alla dose massima tollerata, detta di mantenimento, che verrà somministrata a intervalli regolari.

Lo scopo è quello di abituare lentamente l'organismo al contatto con la sostanza a cui si è allergici. Questa terapia è specifica, quindi, non solo per il sintomo, come altri rimedi che si utilizzano in genere nel trattamento delle allergie (antistaminici, cortisonici), ma per l'allergene, cioè per la sostanza che scatena la reazione allergica. Non si sostituisce ai farmaci (antistaminici, cortisonici) ma si associa a questi, con lo scopo di cambiare la storia naturale della malattia, evitando che un soggetto allergico anche non sintomatico lo diventi e impedendo la cronicizzazione della malattia (con aggravio dei costi sociali). Ne consegue una riduzione progressiva dell'utilizzo dei farmaci così come dei costi legati ad eventuali ospedalizzazioni.

La maggior parte dei preparati per ITS sono *Named Patient Products* (NPPs), cioè medicinali prodotti attraverso almeno un processo industriale sulla base di prescrizioni mediche individuali.

Secondo la direttiva europea 2001/83/EC Art. 2, anch'essi necessitano di "Marketing Authorization" (MA), in Italia "Autorizzazione all'immissione in commercio" (AIC), ma l'Art. 5 della stessa normativa europea ha permesso sino ad oggi eccezioni: tutti i preparati più comuni per ITS.

Attualmente, l'European Medicines Agency (EMA) incoraggia le aziende ad applicare a questi prodotti requisiti di qualità come definiti dalla recente normativa europea, dalle linee-guida per gli allergeni e dalla monografia della Farmacopea europea, affinché ci siano sempre meno NPPs sul mercato. Pertanto si sta procedendo a raccogliere le documentazioni relative a molti prodotti per ITS, in ottemperanza alle complesse e lunghe procedure regolatorie previste.

La situazione europea è diversa da paese a paese. In alcuni paesi esistono leggi nazionali che sovrintendono l'erogazione di ITS. Per esempio, in Germania l'ITS è fornita gratuitamente al paziente. Ed ancora: Germania e Francia sono intervenute a regolamentare il settore con una modalità che si presta – a parere delle imprese associate ad Assobiotec – ad essere mutuata in parte anche in Italia.

In Germania e Francia la regolamentazione è stata affrontata in maniera differente perché differente è la loro storia, ma soprattutto il mercato: in Germania, per esempio, gli allergeni sono numericamente molto meno rispetto alla Francia. Il mercato italiano è molto più simile a quello francese per quanto riguarda il tipo e il numero di allergeni.

### **Mercato Italiano**

In Italia, il mercato degli allergeni (diagnostici e terapie) ha un fatturato pari a circa 56 milioni di euro (Databank). È gestito da un totale di 9 industrie: alcune sono italiane con sito produttivo locale e altre sono filiali di aziende estere, con sito produttivo comunque nell'Unione europea.

Le industrie del settore forniscono lavoro diretto a più di 400 addetti, dato che aumenta notevolmente se si tiene conto dell'indotto.

## Riassunto della situazione in Germania

In Germania la normativa (allegata nella versione originale e nella traduzione in italiano) ha richiesto per i prodotti NPPs già presenti sul mercato la registrazione come specialità medicinali (*Marketing Authorizations*) per 7 gruppi di allergeni:

- Poaceae
- Betulaceae spp
- Alnus spp
- Corylus spp
- Dermatophagoides spp
- Veleno di api
- Veleno di vespe

La documentazione registrativa per le *Marketing Authorizations* include tutto il dossier CTD (Common Technical Document, formato di dossier di registrazione attualmente in uso per la richiesta di registrazione del farmaco), e la tempistica per il deposito del CTD è stata fissata in 2 anni dall'emissione del decreto (2008-2010) e in 10 anni per il completamento degli studi clinici (2008-2018).

I restanti allergeni sono stati accettati come NPPs e per questi non è stata richiesta alcuna documentazione, né registrazione e coesistono sul mercato con i prodotti registrati.

## Riassunto della situazione in Francia

In Francia (la normativa è allegata nella versione originale e nella traduzione in italiano) gli allergeni già presenti sul mercato e per i quali è stato documentato un interesse allergologico sono stati accettati come NPPs, e per questi è stata richiesta la documentazione di Qualità e Sicurezza (Safety). L'Agenzia competente ha rilasciato l'autorizzazione per i preparati in bulk. La documentazione relativa alla parte di qualità si riferisce al modulo CTD per ogni bulk da cui si preparano gli NPPs, in linea con monografia di Ph. Eur. (Farmacopea Europea) e linee guida EMA. Inoltre è stata richiesta la documentazione relativa alla descrizione della procedura di preparazione dei prodotti individuali.

## La proposta Assobiotec per l'Italia

Le aziende associate ad Assobiotec ritengono che:

1. In ambito legislativo sia necessario un decreto di aggiornamento che modifichi e attualizzi il Dlgs del 13/12/1991 con l'obiettivo di ottenere l'AIC con procedura nazionale per gli allergeni principali (e di conseguenza rientrare come da Dlgs 219/06 nelle ottemperanze regolatorie per rete nazionale di farmacovigilanza, Informazione medico scientifica e attività promozionali – convegni e congressi) e un'autorizzazione come NPPs per gli altri allergeni. Tale decreto (riferito – a tutela del settore - ai soli prodotti cosiddetti “pre-1992\*” e attualmente regolamentati dal Dlgs 1991), definendo i requisiti minimi da fornire per ottenere l'AIC, dovrà dare anche dei tempi certi e percorribili nonché delle tariffe registrative complessive per le future AIC.
2. Sia necessario fornire un elenco delle principali specie allergeniche che coprono circa l'80% del mercato italiano e per le quali si chiede l'AIC:
  - ACARI (*D. pteronyssinus* + *D. farinae*)
  - GRAMINACEE
  - ERBE (uno o più allergeni - *Parietaria*)
  - BETULACEE (*betulla*, *alnus*, *corylus*)
  - VELENI (apidi e vespidi)

Al fine di redigere la lista definitiva degli allergeni appartenenti ai 5 gruppi, Assobiotec chiede la convocazione di un Tavolo tecnico. Gli allergeni appartenenti ai prodotti “pre-1992” e registrati con

AIC non potranno più essere venduti come NPPs, né come singolo estratto né in miscela, esattamente come avviene in Germania. Questo limiterebbe l'utilizzo di miscele non correlate, ma anche di NPPs in generale.

3. Per i prodotti esclusi dalla AIC che rimarranno come NPPs sono comunque assicurati dei requisiti minimi di qualità attraverso la conformità alle GMP (*Good Manufacturing Practices*) in termini di processo produttivo e attività di controllo, in linea con Farmacopea e linee-guida EMA (con riferimento all'allergene rappresentativo).
4. All'interno dell'elenco dei 5 gruppi di allergeni, ogni azienda dovrà dichiarare quali allergeni vuole registrare (AIC nazionale), in linea con la classificazione EMA. E per quei prodotti all'interno dei 5 gruppi che non verranno registrati, ci si attende un periodo transitorio (tra i 3 e i 5 anni come da linee guida) che assicuri la continuità terapeutica. Terminata questa fase le specie allergeniche "pre-1992" appartenenti ai 5 gruppi di allergeni e non registrate verranno eliminate dal mercato e non commercializzate come NPPs.
5. L'elenco dettagliato degli allergeni da registrare all'interno dei 5 gruppi verrà esplicitato a fronte dei requisiti di qualità che verranno richiesti per la registrazione.
6. Per i prodotti pre-1992 che vanno in registrazione per l'ottenimento dell'AIC, si sottoporrà la parte di qualità: moduli 3.2.S. (sezione qualità del principio attivo) + 3.2.P (sezione qualità del prodotto finito) del CTD seguendo l'iter già in parte in corso. I dettagli e chiarimenti necessari su come affrontare questo iter saranno da concordare con AIFA in sede di Tavolo tecnico di cui si chiede la convocazione.
7. Per quanto riguarda gli altri dati relativi al prodotto finito, la parte clinica e di sicurezza (modulo 5), bisognerà tenere conto dell'uso consolidato (in base al n° pazienti trattati, segnalazione eventi avversi in relazione al numero di anni) e della letteratura relativa all'immunoterapia (da approfondire in sede di tavolo tecnico).
8. La parte relativa alla Diagnostica sarà da approfondire in sede di Tavolo tecnico, sia in termini di costi di registrazione che di risorse da investire, tenendo conto che il Prick test è il gold standard nella diagnosi allergologica, che i livelli successivi di opzioni diagnostiche – RAST\*\* e diagnostica molecolare - sono limitati a casi marginali del S.S.N. e che il metodo "prick by prick\*\*\*", che potrebbe essere usato dagli allergologi in alternativa, è da escludere per motivi di sicurezza.

## ALLEGATI

- Linee guida EMA (Annex 1, Rif. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007)
- Legislazione francese
- Legislazione francese tradotta in italiano
- Legislazione tedesca
- Legislazione tedesca tradotta in italiano

## NOTE

\*Prodotti pre-1992: prodotti in commercio prima del 31 ottobre 1991 e per i quali le aziende hanno ottemperato al decreto 13 dicembre 1991, che richiedeva di presentare regolare documentazione presso il ministero della Salute al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio secondo le disposizioni di legge allora vigenti.

\*\*RAST: test di radioallergoassorbimento (test in vitro per la determinazione di immunoglobuline IgE)

\*\*\*Prick by prick: metodo di diagnosi secondo prick test che invece di utilizzare un estratto allergenico diluito, prevede direttamente l'utilizzo dell'alimento fresco. Pertanto, la lancetta viene immersa nel cibo da testare e successivamente fatta penetrare nell'epidermide del paziente per effettuare il prick test.