

Indice

1	Definizioni, termini, abbreviazioni	2
1.1	Definizioni.....	2
1.1.1	Preparato di allergeni.....	2
1.1.2	Test epicutaneo o patch test.....	2
1.1.3	Test intracutaneo o prick test.....	3
1.1.4	Test di provocazione	3
1.1.5	Immunoterapia specifica.....	3
1.1.6	Specificità e sensibilità.....	3
1.2	Definizioni.....	3
1.2.1	Malattia allergica.....	3
1.2.2	Allergeni	4
1.3	Abbreviazioni.....	5
2	Introduzione e obiettivi	5
3	Campo di applicazione	6
4	Basi giuridiche	6
5	Omologazione semplificata di preparati di allergeni	6
5.1	Principio	6
5.2	Omologazione di preparati di allergeni ai sensi dell'art. 13 LATer.....	6
5.3	Omologazione semplificata basata sulla letteratura scientifica pubblicata.....	7
5.4	Omologazione semplificata basata sulla documentazione di un medicamento di riferimento	7
5.5	Informazione sul medicamento	8
5.5.1	Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo	8
5.5.2	Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica	8
6	Requisiti della documentazione da produrre	9
6.1	Documenti amministrativi (modulo 1).....	9
6.2	Documentazione analitica, chimica e farmaceutica (modulo 3).....	9
6.2.1	Aspetti generali.....	9
6.2.2	Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo	9
6.2.3	Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica	10
6.3	Documentazione non clinica e tossicologica (modulo 4).....	10
6.4	Documentazione clinica (modulo 5).....	10
6.4.1	Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo	10
6.4.2	Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica	11

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autore / autrice
1.1	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	stb

1 Definizioni, termini, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Preparato di allergeni

I preparati di allergeni sono medicinali pronti per l'uso che contengono allergeni non modificati o modificati e vengono impiegati per la diagnostica in vivo (preparati per i test allergologici) o per il trattamento delle allergie (preparati per la terapia allergologica).

Mediante test cutanei o test di provocazione si identificano gli allergeni contro i quali il corpo mostra una iperreaione. Dopo la diagnosi, un'allergia IgE-mediata può essere trattata con un'immunoterapia specifica.

I preparati di allergeni per la diagnostica in vivo sono ricavati da un ampio spettro di materiali di partenza allergenici. Per i test intracutanei, il prick test e il test di provocazione si usano normalmente soluzioni di estratti allergenici non modificati, ricavati da sostanze di partenza biologiche. Questi test sono destinati a diagnosticare le allergie di tipo I (IgE-mediate, di tipo immediato). Nei test epicutanei e nei patch-test vengono applicate sulla cute soprattutto sostanze chimiche veicolate in una matrice semisolida (per es. vaselina), con lo scopo di dimostrare le allergie di tipo IV (cellulo-mediate, di tipo ritardato).

I preparati di allergeni per l'immunoterapia specifica costituiscono un gruppo di preparati di allergeni notevolmente più piccolo, dato che solo una porzione limitata delle allergie di tipo I diagnosticate può essere trattata con questa forma di terapia. I preparati di allergeni per l'immunoterapia specifica possono contenere estratti allergenici immoificati da sostanze di partenza biologiche oppure estratti allergenici modificati chimicamente e/o tramite adsorbimento su diverse sostanze veicolanti (per es. idrossido di alluminio, fosfato di calcio o tirosina). Le sostanze di partenza biologiche per la produzione degli estratti allergenici sono per es. i pollini, gli acari, il veleno delle api e delle vespe o i peli animali.

Se i preparati di allergeni contengono allergeni di diverse sostanze di partenza biologiche, devono essere prodotti mediante miscelazione di singoli estratti. I materiali di partenza di specie diverse non devono essere miscelati prima dell'estrazione. Ogni singolo estratto (all'interno di una miscela) viene considerato come una sostanza attiva. Prima della miscelazione sono condotti test di efficacia (*potency testing*) per ogni singolo estratto e, dopo la miscelazione, test di attività sulla miscela omogenea (*total allergenic activity*). Indipendentemente dall'omologia e dalla reattività crociata, in una miscela di estratti allergenici si dovrebbe ridurre al minimo il numero dei singoli estratti, che deve essere motivato così come i rapporti fra gli estratti. Oltre a ciò, si deve prestare attenzione che non vengano miscelati allergeni con proprietà proteolitiche e allergeni stagionali con allergeni perenni. Non si devono miscelare nemmeno veleni di insetti di generi diversi.

Se prima della somministrazione al paziente il medico curante diluisce (per es. con soluzione tampone di base) un preparato di allergeni già pronto per l'uso, questa procedura viene considerata come una fase di preparazione e non di fabbricazione. L'informazione sul medicamento deve indicare inequivocabilmente il modo in cui il medico curante deve effettuare la preparazione. Anche la stabilità dopo apertura della confezione deve essere suffragata da dati.

1.1.2 Test epicutaneo o patch test

Test per diagnosticare una reazione allergica ritardata in caso di sensibilizzazione da contatto (allergia di tipo IV, cellulo-mediata). Nei test epicutanei o patch test vengono impiegate quasi

esclusivamente sostanze di sintesi chimica a basso peso molecolare, che vengono applicate sulla cute con l'ausilio di un materiale veicolante. In genere i sintomi si manifestano due o tre giorni dopo il contatto con gli allergeni.

1.1.3 Test intracutaneo o prick test

Nel test intracutaneo viene iniettata nella cute una quantità definita del preparato di allergeni. Nel prick test, il preparato di allergeni viene applicato sulla cute sotto forma di gocce (per lo più sulla parte interna del braccio). Con l'ausilio di una fine lancetta o di un ago si incide poi la cute superficialmente, determinando la penetrazione delle rispettive sostanze nell'epidermide. Nel test intracutaneo il pericolo di una reazione allergica intensa è superiore a quello del prick test, che è il test allergico intracutaneo usato più frequentemente. Il prick test è una procedura standard internazionale per la diagnosi di reazioni allergiche immediate IgE-mediate (allergie di tipo I). In entrambi i test i risultati vengono valutati dopo circa 20 minuti.

1.1.4 Test di provocazione

Nel test di provocazione, il preparato di allergeni viene applicato direttamente, per es. portandolo a contatto con la mucosa del naso, dei bronchi o del tratto gastrointestinale. Anche in questo caso lo scopo è la diagnosi di allergie di tipo immediato (IgE-mediate, allergie di tipo I).

1.1.5 Immunoterapia specifica

L'immunoterapia specifica è un'applicazione terapeutica dei preparati di allergeni per ridurre i sintomi allergici mediante applicazione ripetuta di allergeni (per es. per via sottocutanea od orale) in concentrazioni crescenti. Tramite immunoterapia specifica si cerca di influenzare il sistema immunitario in modo da indurlo a evitare un'iperreazione nel caso in cui entri in contatto con i rispettivi allergeni. L'immunoterapia specifica viene impiegata per il trattamento delle allergie di tipo I.

1.1.6 Specificità e sensibilità

Questi due parametri caratterizzano la capacità dei metodi diagnostici di escludere i risultati falsi positivi e quelli falsi negativi.

Un test con elevata specificità in persone senza reazione allergica all'allergene testato indica con grande affidabilità un risultato negativo.

Un test con elevata sensibilità in persone con reazione allergica all'allergene testato indica con grande affidabilità un risultato positivo.

1.2 Definizioni

1.2.1 Malattia allergica

In una malattia allergica, il sistema immunitario sviluppa una risposta eccessiva a sostanze estranee all'organismo, che vengono riconosciute come allergeni sebbene in realtà siano innocue.

L'iperreazione dell'organismo si manifesta con sintomi tipici causati da processi infiammatori.

Le allergie di tipo immediato (allergie di tipo I¹) sono associate alla formazione di IgE e al rilascio di mediatori (tra cui istamina e citochine) IgE-mediate. I sintomi si manifestano generalmente entro 30 minuti. Alcune delle manifestazioni cliniche sono:

- raffreddore da fieno (rinite)
- congiuntivite
- orticaria
- disturbi gastrointestinali (gastroenterite)
- asma allergico
- edema laringeo
- edema angioneurotico (edema di Quincke)
- anafilassi e shock anafilattico (la forma più pericolosa, con decorso acuto che può condurre a morte)

¹ Le reazioni di ipersensibilità vengono suddivise in quattro diversi tipi in base alla classificazione di Coombs e Gell (Gell & Coombs, 1963).

Tranne poche eccezioni, gli allergeni che scatenano le reazioni di tipo 1 sono proteine, e hanno origine per lo più nell'ambiente naturale (per es. pollini di piante a impollinazione anemofila, acari, peli animali, muffe, alimenti e veleni animali).

Nelle allergie di tipo ritardato (allergie di tipo IV), il sistema immunitario viene sensibilizzato mediante attivazione di linfociti, i quali possono scatenare poi una reazione infiammatoria in seguito a contatto con l'allergene, anche senza che vi sia una partecipazione anticorpale (anticorpi di tipo IgE). I primi sintomi si manifestano generalmente due o tre giorni dopo il contatto con gli allergeni. La dermatite allergica da contatto è la forma più frequente di allergia di tipo IV, ma un ruolo importante viene esercitato anche dagli esantemi da medicinali. Gli allergeni responsabili delle reazioni di tipo IV sono solo in casi eccezionali proteine. Spesso si tratta di sostanze anorganiche od organiche a basso peso molecolare e di metalli.

1.2.2 Allergeni

Gli allergeni sono antigeni ai quali il sistema immunitario risponde con una reazione allergica. Nell'allergia di tipo I, gli allergeni sono per lo più proteine. Nell'allergia di tipo IV, gli allergeni sono in genere sostanze di sintesi chimica a basso peso molecolare.

Per esempio, un granulo di polline di betulla reca sulla propria superficie diverse proteine. In parte queste proteine sono allergeniche, vale a dire che quando entrano in contatto con il corpo umano vengono internalizzate e processate nelle cellule dendritiche che, dopo averle legate a molecole di membrana MHC II, le presentano a linfociti T CD4+ e linfociti B naïve. La conseguenza finale è la produzione di anticorpi che, se di tipo IgE, possono scatenare reazioni e malattie allergiche. Se si modifica chimicamente un allergene naturale (per es. mediante polimerizzazione con formaldeide o glutaraldeide), il prodotto risultante viene denominato allergoide. Gli allergeni possono essere anche uniti ad altre molecole mediante un legame covalente, formando dei coniugati che hanno altre caratteristiche immunologiche.

Un estratto acquoso di polline di betulla contiene per esempio diversi allergeni, presentandosi quindi come miscela di allergeni di betulla. Un estratto acquoso di polline di nocciolo contiene a sua volta diversi altri allergeni. In questo caso si parla perciò di una miscela di allergeni di nocciolo. Se si uniscono questi due estratti, si parla di una miscela di estratti allergenici.

Mentre dal punto di vista tassonomico gli allergeni sono distribuiti in un gran numero di specie, a livello molecolare possono essere assimilati a un numero molto limitato di proteine strutturalmente simili.

Se gli allergeni mostrano una stretta omologia strutturale, vengono raggruppati in gruppi omologhi². Dal punto di vista scientifico si riconoscono finora i gruppi omologhi seguenti:

- a) pollini di piante dell'ordine delle fagali (lat. *Fagales*), della famiglia delle betulacee (lat. *Betulaceae*)³
- b) pollini di piante della famiglia delle oleacee (lat. *Oleaceae*)
- c) pollini di piante della famiglia delle cipressacee (lat. *Cupressaceae*)
- d) pollini di piante erbacee della famiglia delle graminacee (lat. *Poaceae*) e della sottofamiglia delle pooidee (lat. *Pooideae*)
- e) pollini di erbe aromatiche
- f) acari della polvere di casa del genere *Dermatophagoides*

Nell'Allegato I della *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* della UE sono elencati in dettaglio i gruppi omologhi formati finora (cfr. [EMEA/CHMP/BWP/304831/2007](http://www.emea.europa.eu/CHMP/BWP/304831/2007)).

Se i materiali di partenza con proprietà fisico-chimiche e biologiche comparabili per due diversi preparati di allergeni provengono da un unico gruppo omologo tra quelli descritti sopra (per es. pollini della betulla bianca e pollini del nocciolo) e sono soddisfatte anche le condizioni seguenti:

² A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, S. May, S. Scheurer, S. Vieths. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products – A Proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2008 Aug 12;148(1):1-17 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698143>)

³ Secondo l'allegato 1 della *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* della UE, a questo gruppo omologo appartengono attualmente tre piante di alto fusto e un arbusto della famiglia delle betulacee (lat. *Betulaceae*) e 3 piante di alto fusto della famiglia delle fagacee (lat. *Fagaceae*). Entrambe le famiglie appartengono all'ordine delle fagali (lat. *Fagales*).

- a) gli estratti per i due preparati di allergeni sono fabbricati dallo stesso produttore;
- b) i due preparati di allergeni pronti per l'uso sono fabbricati dallo stesso produttore;
- c) le procedure di estrazione e i processi di fabbricazione sono gli stessi per i due preparati di allergeni;

allora i due preparati di allergeni possono essere qualificati come medicamento di riferimento e preparato affine. In questo caso il richiedente o titolare dell'omologazione, previa corrispondente motivazione, può rivendicare e proporre questa affinità. Naturalmente, in presenza di documentazione esaustiva possono coesistere due medicinali di riferimento indipendenti dello stesso produttore anche entro un gruppo omologo e alle condizioni precedentemente esposte.

1.3 Abbreviazioni

CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTD	<i>Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
DKG	<i>Deutsche Kontaktallergie Gruppe</i> (Gruppo tedesco per l'allergia da contatto)
DMF	<i>Drug Master File</i>
IgE	Anticorpi della classe di immunoglobuline E
IVDK	<i>Informationsverbund Dermatologischer Kliniken</i> (Associazione di comunicazione delle cliniche dermatologiche)
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
MHC II	Complesso maggiore di istocompatibilità di classe II
NAS	<i>New Active Substance</i> , nuova sostanza attiva
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
OAllerg	Ordinanza dell'11 dicembre 2009 dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'omologazione semplificata di preparati di allergeni (Ordinanza sugli allergeni, RS 812.216.2)
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
Ph. Eur.	<i>European Pharmacopoeia</i> (<i>Farmacopea europea</i>)
SIT	Immunoterapia specifica

2 Introduzione e obiettivi

Questa guida complementare concretizza i requisiti per l'omologazione semplificata di preparati di allergeni. Essendo rivolta agli organi amministrativi, non stabilisce direttamente diritti e doveri di soggetti privati. Per Swissmedic questa guida funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge in materia di omologazione di preparati di allergeni. La pubblicazione è volta a garantire ai privati una presentazione trasparente dei requisiti da soddisfare secondo la prassi di Swissmedic, affinché le relative domande possano essere elaborate nel modo più rapido ed efficiente possibile.

Ai sensi della Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer, art. 9 cpv. 1) sia i preparati di allergeni per la diagnostica in vivo sia quelli per l'immunoterapia specifica sono considerati medicinali soggetti all'obbligo di omologazione. Sono esonerati dall'obbligo di omologazione unicamente quei preparati di allergeni che vengono impiegati ai sensi dell'eccezione di cui all'art. 9 cpv. 2 LATer, per es. come *formula magistralis* (per es. miscele di allergeni paziente-specifiche).

I preparati omologati sono stati valutati per la maggior parte negli anni '90 del secolo scorso, tenendo conto delle basi giuridiche allora in vigore, ma oggi superate. Questi medicinali, nonché i preparati di allergeni di nuovo sviluppo sono qualitativamente complessi, estremamente numerosi e

hanno un potenziale di rischio elevato (per es. possono causare shock anafilattici e quindi causare situazioni con pericolo di morte).

Con l'entrata in vigore dell'Ordinanza dell'11 dicembre 2009 dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'omologazione semplificata di preparati di allergeni (Ordinanza sugli allergeni, OAllerg), dal 1° marzo 2010 gli allergeni a scopo diagnostico e terapeutico possono essere omologati con procedura semplificata. La semplificazione della procedura di omologazione consiste nel fatto che la documentazione per l'omologazione di un preparato di allergeni può basarsi sulla letteratura scientifica pubblicata o sulla documentazione di un altro preparato di allergeni, il cosiddetto medicamento di riferimento.

Sono esclusi dall'omologazione semplificata i preparati di allergeni che contengono allergeni fabbricati con la tecnica del DNA ricombinante od organismi geneticamente modificati. In questi casi è necessaria una procedura di omologazione ordinaria.

3 Campo di applicazione

Questa guida complementare si applica all'omologazione di preparati di allergeni (cfr. punto 1.1.1) che non contengono né allergeni fabbricati con tecniche di biotecnologia né organismi geneticamente modificati.

4 Basi giuridiche

La procedura semplificata per l'omologazione di preparati di allergeni si basa sulle seguenti norme: Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer):

- art. 10 Presupposti per l'omologazione
- art. 13 Medicinali e procedure omologati all'estero
- art. 14 Procedura di omologazione semplificata

Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed):

- art. 3 Documentazione per gli esami analitici, chimici e farmaceutici
- art. 4 Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici
- art. 5 Documentazione sugli esami clinici
- art. 13 Informazione professionale sui medicinali per uso umano

Ordinanza dell'11 dicembre 2009 dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'omologazione semplificata di preparati di allergeni (Ordinanza sugli allergeni, OAllerg)

5 Omologazione semplificata di preparati di allergeni

5.1 Principio

La semplificazione dell'omologazione di preparati di allergeni comprende due semplificazioni indipendenti l'una dall'altra:

- riferimento alla letteratura scientifica pubblicata;
- riferimento alla documentazione di un altro preparato di allergeni (medicamento di riferimento).

In ogni caso il richiedente deve motivare la trasferibilità dei dati dalla letteratura scientifica pubblicata o da un medicamento di riferimento. Swissmedic deve trovare ammissibile questa motivazione.

Le omologazioni di diversi preparati di allergeni con un unico numero di omologazione finora in vigore sono abrogate; ogni preparato di allergeni pronto per l'uso necessita ora di una propria omologazione.

5.2 Omologazione di preparati di allergeni ai sensi dell'art. 13 LATer

Se in un paese con controllo dei medicinali comparabile e procedura di omologazione comparabile è già presente un'omologazione per preparati di allergeni pronti per l'uso, i relativi risultati possono essere considerati anche per l'omologazione in Svizzera. Swissmedic deve disporre sia della stessa documentazione scientifica sia di tutte le corrispondenti relazioni e decisioni delle autorità estere basate sulle perizie. Previa osservanza delle disposizioni determinanti, per i preparati di allergeni l'omologazione ai sensi dell'art. 13 LATer può essere applicata sia per il medicamento di riferimento sia per i preparati affini.

5.3 Omologazione semplificata basata sulla letteratura scientifica pubblicata

Il richiedente deve provare, mediante una bibliografia dettagliata, che i componenti del preparato di allergeni:

- sono comunemente impiegati in medicina nell'indicazione e nella modalità d'uso proposte; e
- presentano un'efficacia riconosciuta e un grado di sicurezza accettabile.

È possibile fare riferimento esclusivamente alla letteratura scientifica pubblicata. Questo significa che gli studi e i dati devono essere liberamente accessibili e provenire da fonti riconosciute dalla comunità scientifica. Il richiedente deve prendere posizione nei confronti della scelta delle pubblicazioni presentate e motivare la trasferibilità dei dati di letteratura al medicamento notificato per l'omologazione. La presa di posizione deve tenere in considerazione e valutare l'attualità e la valenza della documentazione presentata. Vanno presentati tutti i documenti e i risultati, sia quelli favorevoli sia quelli sfavorevoli.

5.4 Omologazione semplificata basata sulla documentazione di un medicamento di riferimento

I termini «medicamento di riferimento» e «preparato affine» vengono introdotti per definire la dipendenza di due preparati di allergeni in stretto rapporto reciproco. Gli allergeni nel preparato affine mostrano un'omologia strutturale sufficientemente stretta con gli allergeni nel medicamento di riferimento, e i rispettivi materiali di partenza presentano proprietà fisico-chimiche e biologiche comparabili (cfr. anche i gruppi omologhi al punto 1.2.2).

L'omologazione per un preparato affine è rilasciata unicamente al titolare dell'omologazione del medicamento di riferimento. In tal modo si assicura che colui il quale dal punto di vista della polizia sanitaria ha la responsabilità per il preparato affine disponga anche di tutte le conoscenze tecniche sul medicamento di riferimento. Il richiedente può richiedere contemporaneamente l'omologazione per il medicamento di riferimento e per il preparato affine. Un preparato affine può tuttavia essere omologato da Swissmedic solo dopo conclusione della procedura di omologazione per il medicamento di riferimento con un'approvazione passata in giudicato. Concretamente significa che l'omologazione per il medicamento di riferimento e quella per il preparato affine non possono essere disposte con la stessa comunicazione. Le semplificazioni per i preparati affini presuppongono che la decisione di omologazione del medicamento di riferimento sia passata in giudicato.

Se devono essere omologati allergeni come medicamento di riferimento e preparati affini, il richiedente designa, entro il gruppo degli allergeni con stretta omologia strutturale (cfr. anche i gruppi omologhi nell'Allegato I della *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*⁴), un preparato di allergeni rappresentativo come medicamento di riferimento e i rimanenti preparati di allergeni come preparati affini.

Devono essere inoltre soddisfatte le condizioni seguenti:

- a) gli estratti allergenici del medicamento di riferimento e quelli del preparato affine sono fabbricati dallo stesso produttore;
- b) il medicamento di riferimento e il preparato affine sono fabbricati dallo stesso produttore;
- c) le procedure di estrazione e i processi di fabbricazione sono gli stessi per il medicamento di riferimento e per i preparati affini.

Di seguito viene riportato un esempio a scopo illustrativo.

Medicamento di riferimento:	betulla
Relativi preparati affini:	1) ontano 2) nocciolo 3) miscela di piante a fioritura precoce (betulla, ontano, nocciolo) ⁵

⁴ EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

⁵ La betulla, l'ontano e il nocciolo appartengono tutti alla famiglia delle betullacee (lat. *Betulaceae*), e quindi rientrano nel gruppo omologo dei pollini di piante dell'ordine delle fagali, della famiglia delle betullacee (art. 6 cpv. 3 lett. a OAllerg).

Dal momento che con il medicamento di riferimento vengono richiesti dati completi concernenti l'efficacia clinica, nella designazione di un preparato di allergeni come medicamento di riferimento si considera in genere anche l'importanza clinica della rispettiva allergia. Per la dimostrazione di stabilità e gli esami clinici richiesti nella documentazione dei preparati affini, il richiedente si può basare sui dati rilevanti del medicamento di riferimento. Un preparato affine è basato sempre su un unico medicamento di riferimento. Preparati affini diversi possono tuttavia riferirsi allo stesso medicamento di riferimento.

Il fatto che ci si basa sui dati riguardanti il medicamento di riferimento crea una dipendenza tra i preparati di allergeni dello stesso gruppo omologo. Se per motivi di sicurezza si cancella o si rinuncia al medicamento di riferimento, è probabile che Swissmedic attui, per motivi di sicurezza, una misura di sorveglianza del mercato che prevede la verifica di tutti i preparati affini di questo gruppo. Anche se la rinuncia all'omologazione del medicamento di riferimento avviene per altri motivi, il titolare dell'omologazione deve garantire che Swissmedic disponga di un medicamento di riferimento con documentazione completa per i rimanenti preparati affini per i quali deve essere mantenuta l'omologazione. Pertanto, per questa situazione spesso è indicato che il titolare dell'omologazione scelga dalla cerchia dei suoi preparati affini un nuovo medicamento di riferimento, che dovrà documentare di conseguenza.

La qualità di un preparato di allergeni dipende in modo determinante dalla sua fabbricazione. Con i metodi analitici oggi a disposizione, gli estratti allergenici e i preparati di allergeni non possono essere descritti con tale completezza e caratterizzati con tale chiarezza da consentire affermazioni sulla comparabilità di due estratti allergenici o di due preparati di allergeni, basate unicamente sugli studi sperimentali. Raggiungere una qualità comparabile presuppone che le procedure di estrazione e il processo di fabbricazione non si differenzino sostanzialmente. Per questo motivo, l'estrazione e la fabbricazione sia del medicamento di riferimento sia dei preparati affini devono avvenire nello stesso luogo e con l'impiego degli stessi processi. Questo significa che le procedure di estrazione e i processi di fabbricazione utilizzati sono dello stesso tipo. Gli allergeni per il medicamento di riferimento e per i preparati affini devono essere quindi estratti dai materiali biologici con lo stesso metodo (per es. mediante estrazione acquosa), e gli estratti allergenici devono essere presenti nella stessa forma (per es. come estratto allergenico chimicamente immutato in glicerolo, chimicamente modificato con glutaraldeide o legato per adsorbimento all'idrossido di alluminio). Inoltre, il medicamento di riferimento e i preparati affini relativi devono avere la stessa forma farmaceutica (per es. soluzione, sospensione o liofilizzato).

5.5 Informazione sul medicamento

5.5.1 Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo

I preparati di allergeni per la diagnostica in vivo sono utilizzati esclusivamente da personale qualificato. Con l'art. 10 cpv. 1 OAllerg, Swissmedic concede quindi ai richiedenti per questi preparati, sulla base dell'art. 14 cpv. 2 OOMed, la possibilità di accludere come foglietto illustrativo, invece dell'informazione destinata ai pazienti, l'informazione professionale sul medicamento (senza obbligo di inviare prima una richiesta a Swissmedic).

Per un medicamento di riferimento e i relativi preparati affini può essere redatta un'informazione professionale sul medicamento comune (art. 10 cpv. 2 OAllerg).

Per i test epicutanei o patch test di un richiedente può essere redatta, in casi motivati, un'informazione professionale sul medicamento comune (art. 10 cpv. 3 OAllerg).

5.5.2 Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica

Per i preparati di allergeni per immunoterapia specifica è normalmente sufficiente un'informazione professionale. In caso di forme farmaceutiche orali che devono essere assunte autonomamente dal paziente, si deve redigere in più un'informazione destinata ai pazienti. Nel caso in cui siano soddisfatte le condizioni di cui all'art. 14 cpv. 2 OOMed, Swissmedic può nel singolo caso, previa corrispondente richiesta, autorizzare la rinuncia all'informazione per i pazienti.

In presenza di omologia tra preparati affini e medicamento di riferimento il richiedente può, a questo scopo, redigere un'informazione professionale sul medicamento comune e un'informazione destinata ai pazienti comune (art. 14 OAllerg).

6 Requisiti della documentazione da produrre

6.1 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda e i requisiti formali del modulo 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella guida complementare *Requisiti formali HMV4* e nel rispettivo *Elenco Documentazione da produrre*.

6.2 Documentazione analitica, chimica e farmaceutica (modulo 3)

6.2.1 Aspetti generali

Nella monografia «Preparazioni di allergeni» della Farmacopea Europea in vigore in Svizzera sono formulati requisiti vincolanti concernenti la qualità dei preparati di allergeni. Essi descrivono la qualità dei preparati di allergeni sia per la diagnostica in vivo sia per l'immunoterapia specifica. Esulano dal campo di applicazione della monografia «Preparazioni di allergeni» le sostanze chimiche che vengono utilizzate esclusivamente per la diagnosi della dermatite da contatto (per es. i test epicutanei), i prodotti di sintesi chimica, gli allergeni fabbricati con metodi biotecnologici (tecnica del DNA ricombinante), nonché le preparazioni prodotte come ricette individuali (formula magistralis). Il comitato competente dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) ha descritto nel documento *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*⁶ raccomandazioni e principi concernenti i requisiti per la fabbricazione e la qualità dei preparati di allergeni. Questi requisiti fondamentali valgono a livello internazionale quale stato della scienza e, come tali, devono essere considerati dal richiedente per analogia. Fra le particolarità menzionate in questo documento vi è il concetto dei gruppi omologhi, che può essere fatto valere come elemento semplificatorio in caso di provata stretta omologia tra estratti allergenici in diversi preparati di allergeni. Di questo concetto si tiene conto con l'introduzione dei termini «medicamento di riferimento» e «preparato affine» per i preparati di allergeni (art. 4 e seguenti OAllerg). Nell'allegato I della menzionata *Guideline* UE, sono elencati in dettaglio i gruppi omologhi finora costituiti. In questo elenco è evidente per quali materiali di partenza sia possibile, senza motivazione esaustiva, il rapporto tra medicamento di riferimento e preparato affine (per es. tra i pollini di *Betula verrucosa* o betulla bianca e i pollini di *Corylus avellana* o nocciolo comune) e per quali materiali di partenza questo possibile rapporto debba invece essere motivato in dettaglio (per es. per i pollini di *Fagus sylvatica* o faggio comune e i pollini di *Robinia pseudoacacia* o robinia comune). Con corrispondente motivazione e presentazione di dati possono essere formati ulteriori gruppi e introdotti nuovi candidati in gruppi preesistenti. L'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ha previsto di adeguare di continuo l'allegato I della *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* in base all'attuale stato della scienza e della tecnica. La qualità dei principi attivi dei preparati di allergeni non può essere descritta in *Drug Master File* (DMF).

La dimostrazione della *consistency* deve essere effettuata almeno su tre partite.

Entro gruppi omologhi è sufficiente dimostrare la stabilità per il medicamento di riferimento.

6.2.2 Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo

L'entità della documentazione sulla qualità è stabilita dall'art. 11 LATer e dall'art. 3 OOMed. Per il medicamento di riferimento questi documenti devono essere presentati per intero. Per quanto riguarda la prova della conservabilità, i preparati affini possono basarsi sui dati di stabilità del medicamento di riferimento, a condizione che il richiedente possa dimostrare la trasferibilità di questi risultati (art. 7 OAllerg).

Per i test epicutanei o patch test, Swissmedic richiede per lo meno dati sugli allergeni impiegati, sulla matrice utilizzata, nonché sulla concentrazione del rispettivo allergene nella matrice menzionata.

⁶ EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

Inoltre, deve essere indicata la distribuzione omologa degli allergeni nella base (matrice) e la stabilità del preparato di allergeni pronto per l'uso.

Per i rimanenti prodotti per la diagnostica in vivo, ossia per test intracutanei, prick test e test di provocazione, la richiesta entità della caratterizzazione qualitativa e quantitativa si basa sullo stato delle conoscenze concernenti i rispettivi allergeni, i sieri e gli anticorpi usati come reagenti per le analisi nonché la frequenza delle relative allergie.

6.2.3 Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica

L'entità della documentazione sulla qualità è stabilita dall'art. 11 LATer in combinato disposto con l'art. 3 OOMed. Per il medicamento di riferimento questi documenti devono essere presentati per intero. Per quanto riguarda la prova della conservabilità, i preparati affini possono basarsi sui dati di stabilità del medicamento di riferimento, a condizione che il richiedente possa dimostrare la trasferibilità di questi risultati (art. 11 OAllerg).

6.3 Documentazione non clinica e tossicologica (modulo 4)

La documentazione sugli esami farmacologici e tossicologici ai sensi dell'art. 4 OOMed può essere presentata in forma bibliografica, a condizione che nella letteratura scientifica pubblicata sia presente una sufficiente mole di prove (art. 12 OAllerg).

Tipo ed entità della documentazione richiesta dipendono dalla composizione del medicamento. In caso di principi attivi ed eccipienti sufficientemente conosciuti con studi e dati pubblicati sulle loro proprietà farmacologiche e tossicologiche, si può rinunciare a nuovi studi e inviare una documentazione bibliografica, a condizione che sia dimostrato che le prove referenziate nella letteratura scientifica pubblicata possono essere trasferite al preparato.

I preparati di allergeni (con sostanze attive di regola comunemente diffuse) acquistano uno stato speciale, perché i loro principi attivi sono allergeni con rischio per gli allergici, mentre per i non allergici sono antigeni innocui. Per molte allergie, quali per es. asma, rinite, febbre da fieno, dermatite atopica ecc. mancano adeguati modelli sperimentali sull'animale. Con una sufficiente motivazione nella perizia dell'esperto si può limitare di conseguenza l'entità della documentazione.

6.4 Documentazione clinica (modulo 5)

6.4.1 Preparati di allergeni per la diagnostica in vivo

La documentazione sugli esami clinici ai sensi dell'art. 5 OOMed deve dimostrare gli aspetti rilevanti per i prodotti diagnostici in vivo. L'efficacia dei preparati di allergeni per la diagnostica in vivo è caratterizzata mediante i parametri specificità, sensibilità e rilevanza clinica. Con l'art. 9 OAllerg non viene quindi concessa un'ulteriore semplificazione, bensì si precisa come debba essere dimostrata l'efficacia diagnostica.

Nel progetto multicentrico dell'IVDK (*Informationsverbund Dermatologischer Kliniken*, Associazione di comunicazione delle cliniche dermatologiche) cooperano i reparti di allergologia di 40 cliniche dermatologiche in Germania, Austria e Svizzera al rilevamento, documentazione, analisi centralizzata e pubblicazione di dati rilevati nell'ambito della diagnostica delle dermatiti da contatto allergiche. Nella scelta dei test epicutanei, le cliniche dell'IVDK fanno riferimento alle raccomandazioni del DKG (*Deutsche Kontaktallergie Gruppe*⁷, gruppo tedesco per le allergie da contatto). Il DKG ha catalogato una serie di test epicutanei, che nel frattempo coprono più di 250 allergeni, prescrivendo sia le concentrazioni dei singoli allergeni sia la matrice da impiegare. La sicurezza e l'efficacia dei test epicutanei descritti dal DKG sono universalmente riconosciute, e Swissmedic ne tiene conto adeguatamente. Se il richiedente applica le raccomandazioni del DKG concernenti la concentrazione di allergeni e la matrice, nella documentazione per l'omologazione non devono essere di nuovo dimostrate la sicurezza e l'efficacia.

Per test intracutanei, prick test e test di provocazione, in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche e dalla frequenza dell'allergia da diagnosticare, devono essere dimostrate la specificità, la sensibilità, la rilevanza clinica e la sicurezza del preparato di allergeni mediante esami clinici o con un numero motivato di dimostrazioni d'uso. La documentazione può basarsi sui dati di un medicamento

⁷ DKG

di riferimento, se il richiedente è in grado di dimostrare che i risultati sono trasferibili al preparato affine (art. 9 cpv. 3 OAllerg).

6.4.2 Preparati di allergeni destinati all'immunoterapia specifica

L'immunoterapia specifica viene impiegata da decenni nel trattamento delle malattie allergiche. In questa terapia si somministrano dosi crescenti di allergeni a pazienti allergici a tali antigeni, per lo più mediante iniezione, ma per es. anche per via orale. Per la conduzione di studi clinici con cui devono essere documentate l'efficacia e la sicurezza di nuovi preparati di allergeni nei dosaggi previsti vanno osservate le corrispondenti linee guida ICH⁸.

Il comitato competente dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) ha descritto nel documento *Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases*⁹ raccomandazioni e principi fondamentali che valgono come stato della scienza e devono essere considerati dal richiedente per analogia.

Gli studi devono essere condotti con il medicamento di riferimento proposto per l'omologazione e devono focalizzarsi in particolare su indicazione, dosaggio, via di somministrazione e durata della terapia. I criteri di inclusione e di esclusione per i partecipanti agli studi devono essere chiaramente definiti mediante metodi di esame specifici che tengano debitamente in considerazione la malattia allergica. Fondamentalmente occorre distinguere tra malattia allergica stagionale e perenne¹⁰. Negli studi si devono inoltre stabilire le terapie concomitanti e tutte le terapie di emergenza previste durante lo studio. Nell'allergia da pollini stagionale si deve rilevare il numero di pollini dell'ambiente.

Per quanto riguarda la strategia e il disegno degli studi clinici, normalmente si può rinunciare agli studi standard di farmacocinetica e farmacodinamica. Gli studi principali devono tuttavia comprendere una titolazione della dose (fase II) per lo schema posologico previsto e uno studio di fase III, che (in genere) deve essere controllato verso placebo e di ampiezza sufficiente a dimostrare chiaramente l'efficacia dell'immunoterapia specifica. Normalmente, la durata degli studi di fase III deve essere di 2-3 anni. Gli studi comparativi nei confronti di un preparato di allergeni omologato sono previsti per es. per le allergie da veleno di insetti, dato che per questi pazienti non è accettabile l'uso di un placebo. Gli studi nei bambini richiedono una pianificazione e una conduzione speciali. L'indicazione, il dosaggio, la via di somministrazione, la durata della terapia e l'età dei pazienti proposti per l'omologazione devono corrispondere a quelli degli studi di fase III.

Gli endpoint degli studi clinici dipendono dalla malattia. L'endpoint primario deve comprendere il grado di gravità dei sintomi. Gli endpoint secondari possono comprendere i test di provocazione (per es. la rinomanometria).

La sicurezza dell'immunoterapia specifica deve essere documentata in studi di sufficiente ampiezza. Per l'omologazione è determinante un rapporto benefici/rischi dimostratamente favorevole.

La documentazione concernente gli esami clinici ai sensi dell'art. 5 OOMed può basarsi sui dati del medicamento di riferimento, se il richiedente è in grado di dimostrare che i risultati sono trasferibili al preparato affine.

⁸ Linee guida ICH

⁹ CHMP/EWP/18504/2006

¹⁰ Perenne = durante tutto l'anno