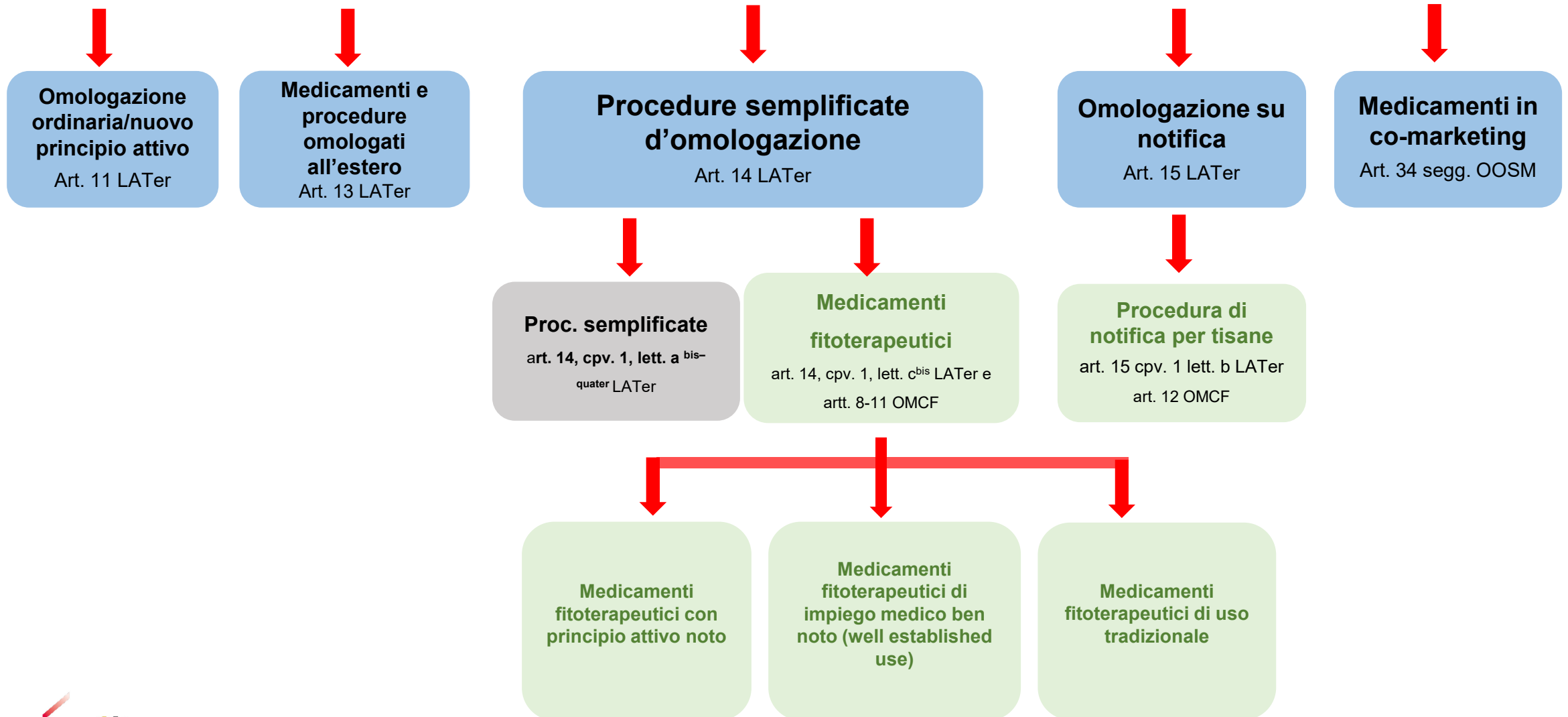


Procedure semplificate d'omologazione di medicamenti fitoterapeutici ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis} e a^{bis-quater} LATer

Anne-Isabelle Reich, Regulatory Manager
Tobias Schlechtinger, Regulatory Manager

Procedura di omologazione per medicinali fitoterapeutici (medicamenti per uso umano)



Medicamenti fitoterapeutici con principio attivo noto

- I medicinali fitoterapeutici comparabili ad altri medicinali già omologati in **Svizzera**, possono essere omologati con procedura semplificata ai sensi dell'**art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis} LATer** e dell'art. 8-11 OMCF.
- **Requisito:** dimostrazione della comparabilità con il medicamento svizzero di confronto

*Nota: i medicinali già omologati all'estero ma che non sono ancora omologati in Svizzera non sono considerati «**principi attivi noti**» in Svizzera.*

NON devono essere omologati in Svizzera da 10 anni come per i medicinali fitoterapeutici di «well established use» (N.B.: protezione della documentazione).

- **I medicinali fitoterapeutici con principio attivo noto non sono generici!**

Nota: la guida complementare «Omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto H MV4» nonché l'art. 12 LATer o 14 cpv. 1 lett. a LATer in combinato disposto con l'art. 12 segg. OOSM NON si applicano ai medicinali fitoterapeutici data la particolarità dei medicinali fitoterapeutici come insiemi complessi di più sostanze.

I requisiti specifici per i medicinali fitoterapeutici sono descritti nella «Guida complementare Omologazione di medicinali fitoterapici H MV4» al capitolo 7.1.1.

Medicamenti fitoterapeutici con principio attivo noto

Requisiti → Guida complementare Omologazione di medicinali fitoterapici HMV4, capitolo 7.1.1

segg.:

- documentazione completa della qualità
- documentazione completa relativa agli esami tossicologici e farmacologici
 - incl. aspetti di mutagenicità, cancerogenicità o tossicità riproduttiva (cap. 7.3.2) → **TEST DI AMES**
- documentazione clinica completa, per lo più sotto forma di dati bibliografici/monografie integrative –
 - dimostrazione dell'equivalenza terapeutica e farmaceutica con il medicamento di confronto CH
 - per gli aspetti noti si può fare riferimento al preparato di confronto omologato
 - per gli aspetti nuovi non ancora omologati in Svizzera: dimostrazione secondo una «procedura di omologazione ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer» (per lo più studi clinici e preclinici propri; raramente dimostrazione bibliografica)
 - la ricerca della letteratura scientifica non può essere più vecchia di 12 mesi
 - è obbligatorio un Clinical Safety Summary (modulo 2.7.4) (dati PSUR, Exposure to patient population)

Il Clinical Safety Summary deve presentare i dati di sicurezza degli studi clinici e/o includere i dati di tollerabilità dell'esperienza post-marketing (PSUR).

Medicamenti fitoterapeutici di impiego medico ben noto (well established use)

- **L'art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis} LATer** in combinato disposto con l'art. 8-11 OMCF descrive la possibilità di un'omologazione semplificata in base alla documentazione bibliografica per i medicinali fitoterapeutici di impiego medico ben noto (well established use).
- **Requisito:** il principio attivo vegetale deve essere «omologato» da almeno 10 anni nell'UE/AELS in un medicinale con l'indicazione e l'applicazione oggetto della domanda.

Nota: poiché la definizione dei 10 anni si riferisce al principio attivo vegetale, sono possibili ulteriori sviluppi, p.es. della forma farmaceutica o della posologia ecc., se sono disponibili dati bibliografici.

- Deve essere disponibile **una documentazione bibliografica sufficiente:**
la dimostrazione dell'efficacia del medicinale per l'indicazione notificata deve essere comprovata, nel caso di medicinali fitoterapeutici di «well established use», da **almeno uno studio clinico (di letteratura scientifica) controllato** di buona qualità.

Nota: la formulazione delle indicazioni, la posologia, le interazioni, ecc. dipendono dalla documentazione bibliografica presentata o dalle monografie riconosciute sul principio attivo vegetale.

Medicamenti fitoterapeutici di impiego medico ben noto (well established use)

Requisiti → Guida complementare Omologazione di medicinali fitoterapici HMV4, capitolo 7.1.2 segg.

- Documentazione completa della qualità
- Documentazione completa relativa agli esami tossicologici e farmacologici
 - incl. aspetti di mutagenicità, cancerogenicità o tossicità riproduttiva (cap. 7.3.2) → **TEST DI AMES**
- Documentazione clinica completa, per lo più sotto forma di documentazione bibliografica -
 - Dimostrazione che il principio attivo vegetale nell'indicazione e nell'applicazione oggetto della domanda è impiegato per uso medico da almeno 10 anni in un medicamento nell'UE/AELS.
 - La prova dell'efficacia e/o della sicurezza può inoltre riferirsi a monografie riconosciute (HMPC, ESCOP, OMS, ecc.).
 - La ricerca della letteratura scientifica non può essere più vecchia di 12 mesi.
 - È obbligatorio un Clinical Safety Summary (modulo 2.7.4) (dati PSUR, Exposure to patient population).

Il Clinical Safety Summary deve presentare i dati di sicurezza degli studi clinici e/o includere i dati di tollerabilità dell'esperienza post-marketing (PSUR).

Medicamenti fitoterapeutici di uso tradizionale

- **L'art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis} LATer** in combinato disposto con gli artt. 8-11 OMCF descrive la possibilità di una documentazione bibliografica semplificata per dimostrare la plausibilità dell'efficacia e della sicurezza di medicinali fitoterapeutici di uso tradizionale.
- **Requisito:** il medicinale fitoterapeutico notificato o un medicinale ad esso comparabile (preparato di confronto) deve essere utilizzato in ambito medico da almeno 30 anni, almeno 15 dei quali in un Paese dell'UE/AELS (**salvaguardia del «patrimonio di medicinali»**).

Nota: nell'uso tradizionale si fa riferimento al medicinale di confronto vegetale concreto e non, come nel caso del WEU, al principio attivo vegetale. Non devono essere stati effettuati perfezionamenti o modifiche di natura importante al medicinale di confronto negli ultimi 30 anni (p.es. composizione del principio attivo, categoria di dispensazione, modifiche, all'indicazione, modifica sostanziale della forma farmaceutica).

- Non sono documentate **segnalazioni di circostanze preoccupanti/rischi rilevanti** negli ultimi 30 anni di utilizzo in ambito medico (cfr. Guida complementare Omologazione di medicinali fitoterapici HMV4).
- La procedura è possibile solo per i **medicinali non soggetti all'obbligo di prescrizione**.
Pertanto, tale procedura non è in linea di principio applicabile ai medicinali iniettabili o dell'elenco B.
- **Testo dell'indicazione:** deve comprendere l'uso tradizionale ed essere comprensibile ai non addetti ai lavori.

Citazione: «L'uso di questo medicinale nel settore di applicazione citato si basa esclusivamente sui principi dell'uso tradizionale.»

Medicamenti fitoterapeutici di uso tradizionale

Requisiti → **Guida complementare Omologazione di medicinali fitoterapici HMV4, capitolo 7.1.3 segg.**

- Documentazione completa della qualità
- Documentazione completa relativa agli esami tossicologici e farmacologici
 - incl. aspetti di mutagenicità, cancerogenicità o tossicità riproduttiva (cap. 7.3.2) → **TEST DI AMES**
- Documentazione clinica completa, per lo più sotto forma di dati bibliografici/monografie integrative –
 - Anziché provare l'efficacia presentando studi clinici, è importante dimostrare la plausibilità dell'uso medico trentennale di un medicamento di confronto concreto.
 - Pertanto, è obbligatorio menzionare un medicamento di confronto concreto e presentare la prova/discussione (SmPC, lista rossa (D), statistica delle vendite, decisione di omol. estera, ecc.) che ne dimostri l'utilizzo in ambito medico (o che è già «registrato»/«omologato») da almeno 30 anni nell'indicazione/posologia oggetto della domanda, di cui almeno 15 anni in un Paese UE/AELS.
 - Si può fare riferimento a monografie riconosciute con indicazioni concrete sull'uso tradizionale (HMPC, ESCOP, OMS, ecc.).
 - Tollerabilità e sicurezza sulla base dell'esperienza post-marketing del preparato di confronto (incl. dati di vendita relativi al numero di pazienti esposti) nel Clinical Safety Summary (modulo 2.7.4).

Quale procedura è adeguata ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis} LATer?

Dipende dalla notorietà del principio attivo vegetale, dalla forma farmaceutica e dall'indicazione!

- Principio attivo vegetale in un medicamento comparabile omologato in **Svizzera** con la stessa indicazione
→ **Medicamenti fitoterapeutici con «principio attivo noto»**
- Principio attivo omologato da > 10 anni in UE/AELS (principio attivo noto in Svizzera o nuovo)
→ **Medicamenti fitoterapeutici di impiego medico ben noto («well established use»)**
- Medicamenti utilizzati in ambito medico da >30 anni, di cui >15 anni in UE/AELS (principio attivo noto in Svizzera o nuovo)
→ **Medicamenti fitoterapeutici di «uso tradizionale»**
- Nuovo principio attivo vegetale (inclusi estratti non comparabili), o nuova indicazione per principio attivo noto, o forma farmaceutica non comparabile ecc.
→ **Nuova omologazione ordinaria** (in part. documentazione dei nuovi aspetti analogamente a omologazione ordinaria) → nessuna semplificazione specifica per medicinali fitoterapeutici.

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis} LATer

- L'applicazione della procedura è **stata precisata dall'1.1.2019** nell'art. 14° cpv. 1 lett. a LATer, nonché negli artt. 17a e 17b OOSM.
- **Requisito:** riferimento a un medicamento di confronto estero concreto il cui principio attivo sia omologato da almeno 10 anni in un Paese dell'UE/AELS e sia comparabile in termini di indicazione, posologia e modo di somministrazione.
- **Nessuna procedura specifica per i medicinali fitoterapeutici**, è aperta in linea di massima a tutte le categorie di medicinali.
- Swissmedic esegue solo una **verifica sommaria** dell'efficacia e della sicurezza.
- **L'emolumento di omologazione** è ridotto (70%).

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis} LATer

Requisiti → Guida complementare Omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis-quater} LATer, capitolo 6 segg.

- Documentazione completa della qualità → **Swissmedic esegue una verifica completa;**
- **Documentazione bibliografica completa** riguardante gli esami farmacologici, tossicologici e clinici - compresi i relativi rapporti di esperti, analogamente all'omologazione semplificata ai sensi dell'art. 14, cpv.1, lett. c^{bis} → **Swissmedic esegue una verifica solo sommaria.**
- Prova dell'omologazione UE/AELS, p.es. **decisione di omologazione estera.**
- È obbligatorio riprendere i testi di informazione sul medicamento del medicamento estero di confronto effettivamente designato.
- Swissmedic si riserva il diritto di apportare modifiche rilevanti per la sicurezza all'informazione sul medicamento.

L'efficacia e la sicurezza di DESIGNAZIONE DEL MEDICAMENTO X sono state verificate da Swissmedic solo sommariamente. L'omologazione di DESIGNAZIONE DEL MEDICAMENTO X si basa su DESIGNAZIONE DEL MEDICAMENTO Y con stato dell'informazione aggiornato a MESE ANNO, che contiene lo/gli stesso/stessi principio/principi attivo/i ed è omologato in PAESE Z.

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis} LATer

- Per l'intera durata dell'omologazione, deve essere possibile comunicare spontaneamente e tempestivamente tutte le segnalazioni di circostanze preoccupanti registrate a livello internazionale in relazione al medicamento di riferimento estero designato (art. 14a cpv. 2 lett. a LATer). **Conclusione: possibile solo per aziende attive a livello internazionale.**

Domande di modifica

- Indicazione, posologia, avvertenze, effetti collaterali, categoria di dispensazione ecc. NON possono essere modificati per la Svizzera in modo indipendente → **vicolo cieco**
- Le modifiche all'informazione svizzera sul medicamento che si basano su un adeguamento dell'informazione sul medicamento estero di confronto devono essere richieste mediante la modifica A.100 di tipo IB (NON: C.I.x), analogamente a un co-marketing.
- **Estinzione/Rinuncia dell'omologazione estera**
Devono essere notificate e possono comportare l'estinzione dell'omologazione anche in Svizzera.

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{ter} LATer

- L'applicazione è precisata all'art. 14a cpv. 1 lett. b LATer e all'art. 17c OOSM.
- *Medicamenti non soggetti all'obbligo di prescrizione utilizzati in ambito medico da 30 anni (di cui 15 nell'UE/AELS).*
- **Cfr. Guida complementare Omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis-quater} LATer HMV4, capitolo 7 segg.**
→ La sicurezza e l'efficacia NON sono verificate.

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{quater} LATer

- L'applicazione è precisata all'art. 14° cpv. 1 lett. c LATer e all'art. 17d OOSM.
- *Medicamenti omologati da 15 anni in un Cantone.*
- **Cfr. Guida complementare Omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis-quater} LATer HMV4, capitolo 8 segg.**
→ La sicurezza e l'efficacia NON sono verificate.

Stato delle domande: al momento non è stata ancora rilasciata alcuna omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis-quater} LATer per medicinali fitoterapeutici.

Art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis} LATer per medicinali fitoterapeutici?

- Per i medicinali fitoterapeutici esiste già **da molti** anni una possibilità di omologazione semplificata (→ Art. 14 cpv. 1 lett. c^{bis}) → Per i med. fitoterapeutici l'opzione «a^{bis}» non rappresenta innovazioni/vantaggi rispetto alla «c^{bis}».
- Procedure semplificate d'omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis-quater} LATer relativamente nuovo **NON sono specifiche per i prodotti fitoterapeutici** (valide p.es. anche per med. chimico-sintetici).
- Sulla base dell'art. 14a cpv. 2 lett. a LATer, per i medicinali omologati ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis} LATer, il titolare dell'omologazione è tenuto per **l'intera** durata dell'**omologazione/lifecycle** a comunicare tutte le segnalazioni di circostanze preoccupanti registrate a livello internazionale per il preparato in questione.
→ Pertanto tale procedura semplificata d'omologazione è disponibile di fatto **solo per le aziende internazionali** (dipendenza dall'estero/azienda madre?).
- **Dipendenza dall'informazione sul medicinale:** indicazione, posologia, avvertenze, effetti collaterali, categoria di dispensazione ecc. **NON** possono essere adattati specificatamente per la Svizzera. È obbligatorio riprendere **LETTERALMENTE** i testi europei (eccezione: adeguamenti rilevanti per la sicurezza apportati da Swissmedic).
- Tutte le modifiche in UE devono essere riprese in Svizzera → **dipendenza UE.**
- **Problema:** in questo modo lo stato attuale delle conoscenze non è sempre garantito.