

## **Guida complementare**

### **Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo**

**Numero di identificazione:** ZL101\_00\_005

**Versione:** 1.3

**Valido dal:** 01.05.2023

## Indice

<b>Guida complementare .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Termini e definizioni, abbreviazioni .....</b>	<b>3</b>
1.1 Definizioni e termini .....	3
1.1.1 Medicamenti con principio attivo nuovo .....	3
1.1.2 Combinazioni fisse di medicinali.....	4
1.2 Abbreviazioni.....	4
<b>2 Introduzione.....</b>	<b>5</b>
2.1 Basi giuridiche .....	5
<b>3 Obiettivo.....</b>	<b>6</b>
<b>4 Campo di applicazione.....</b>	<b>6</b>
<b>5 Descrizione .....</b>	<b>6</b>
5.1 Requisiti generali e principi di perizia.....	6
5.1.1 Principi generali .....	6
5.1.1.1 Requisiti per i materiali conoscitivi scientifici di riferimento .....	7
5.1.1.2 Requisiti concernenti la sperimentazione del medicamento in fasce d'età speciali .....	7
5.1.1.3 Nuovi dati in corso di domanda.....	7
5.1.1.4 Requisiti per l'informazione sul medicamento .....	8
5.1.1.5 Requisiti dopo avvenuta omologazione .....	8
5.1.2 Domande di omologazione per medicinali con principio attivo nuovo .....	8
5.1.3 Domande di omologazione per combinazioni fisse di medicinali.....	8
5.1.4 Protezione dei documenti .....	8
5.1.5 Termini .....	9
5.1.6 Emolumenti .....	9
5.2 Requisiti per i documenti da presentare.....	9
5.2.1 Documenti amministrativi (modulo 1).....	9
5.2.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6) .....	9
5.2.2 Prospetti e sommari (modulo 2).....	9
5.2.2.1 Quality Overall Summary (modulo 2.3) .....	9
5.2.2.2 Nonclinical Overview (modulo 2.4).....	9
5.2.2.3 Clinical Overview (modulo 2.5) .....	10
5.2.2.4 Nonclinical Summary (modulo 2.6) .....	10
5.2.2.5 Clinical Summary (modulo 2.7).....	10
5.2.3 Quality (modulo 3) .....	10

5.2.3.1	Informazioni generali .....	10
5.2.3.2	Documentazione della qualità del principio attivo (modulo 3.2.S) .....	10
5.2.3.3	Documentazione dei dati di qualità per preparati di prova per studi tossicologici e clinici... 11	
5.2.3.4	Adventitious Agents Safety Evaluation (capitolo 3.2.A.2).....	11
5.2.4	Documentazione non clinica (modulo 4) .....	11
5.2.5	Documentazione clinica (modulo 5).....	12
5.3	Altre direttive per la perizia .....	12
5.3.1	Principio .....	12
5.3.2	Direttive generali internazionali.....	12
5.3.3	Direttive sulla qualità .....	13
5.3.4	Direttive non cliniche .....	13
5.3.5	Direttive cliniche .....	13
5.4	Elenco riepilogativo dei requisiti.....	13
5.4.1	Requisiti per i moduli da 2 a 5.....	13
5.4.1.1	Requisiti per la domanda di omologazione per un medicamento per uso umano con un principio attivo nuovo (NAS) .....	13
5.4.1.2	Requisiti per la domanda per una nuova combinazione fissa di medicinali.....	14

## 1 Termini e definizioni, abbreviazioni

### 1.1 Definizioni e termini

#### 1.1.1 Medicamenti con principio attivo nuovo

Per principio attivo nuovo (NAS) s'intende un principio attivo chimico, biologico, biotecnologico o radiofarmaceutico<sup>1</sup> finora non ancora contenuto in nessun medicamento che è (stato) omologato da Swissmedic nell'ambito di una procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer (art. 4 cpv. 1 lett. h LATer).

In particolare, si può trattare di:

- una nuova sostanza chimica (compreso un isomero, una miscela di isomeri, un complesso, un derivato di un gruppo funzionale o un sale di questa sostanza) che è già stata omologata in Svizzera come medicamento, ma che si differenzia dalla sostanza chimica originariamente omologata per proprietà riguardanti la sua efficacia e sicurezza;
- una nuova sostanza da materia prima biologica<sup>2</sup> che si differenzia da sostanze già omologate in Svizzera come medicinali per la materia prima biologica usata nella produzione o per il processo di produzione e mostra diverse proprietà per quanto riguarda l'efficacia e/o la sicurezza;

<sup>1</sup> Vedi guida complementare *Omologazione di prodotto radiofarmaceutico HMV4*

<sup>2</sup> Sostanza che deriva da materie prime biologiche quali microrganismi, organi o tessuti di origine vegetale o animale, oppure cellule o liquidi di origine umana o animale incl. sangue o plasma, o substrati cellulari biotecnologici, indipendentemente dal fatto che quest'ultimi siano fabbricati con l'aiuto della tecnologia ricombinante o di altre tecnologie, comprese le cellule primarie (ai sensi dell'art. 2 cv. 1 letta. d OOSM).

- una nuova sostanza biotecnologica<sup>3</sup> che per struttura molecolare (incluse le modifiche chimiche quali per es. la pegilazione o lo schema di glicosilazione), materia prima per la produzione (per es. un nuovo plasmide o una nuova linea cellulare) o processo di produzione si differenzia da sostanze già omologate in Svizzera come medicinali e presenta diverse proprietà per quanto riguarda efficacia e/o sicurezza.

### 1.1.2 Combinazioni fisse di medicinali

I medicinali costituiti da più principi attivi nuovi o i preparati costituiti da medicinali con principi attivi noti combinati con principi attivi nuovi che vengono usati come combinazione fissa sono considerati combinazioni di medicinali. I requisiti necessari sono descritti nei capitoli 6.1.3 e 5.4.1.2. Per le combinazioni fisse di medicinali costituite esclusivamente da principi attivi noti vale la guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto HMV4*.

## 1.2 Abbreviazioni

ASMF	Active Substance Master File
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BWS	Medicamento con principio attivo noto
CEP	Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA
CTD	Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
eCTD	Presentazione elettronica in formato CTD
DMF	Drug Master File
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FC	Farmacocinetica
FD	Farmacodinamica
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INN	International Nonproprietary Name
IT	Index Therapeuticus
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level
OBPL	Ordinanza del 18 maggio 2005 sulla buona prassi di laboratorio (RS 813.112.1)
OGM	Organismi geneticamente modificati
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
Omol.	Omologazione

<sup>3</sup> Per sostanza biotecnologica s'intende una sostanza ottenuta da cellule coltivate in banche cellulari e per la quale vengono utilizzate tecnologie o procedimenti ricombinanti (ai sensi dell'art. 2 cv. 1 letta. e OOSM).

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)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM; RS 812.212.23)
PAN	Principio attivo nuovo
PDP	Pediatric Development Plan
PIP	Pediatric Investigation Plan (piano d'indagine pediatrica)
RMP	Risk Management Plan
PSUR	Periodic Safety Update Report
PVP	Pharmacovigilance Plan
TSE	Encefalopatia spongiforme trasmissibile
WHO	World Health Organisation

## 2 Introduzione

Questa guida complementare descrive i requisiti per la documentazione da presentare per la domanda di omologazione di medicinali per uso umano con principi attivi nuovi. La guida complementare è destinata agli organi amministrativi e quindi non stabilisce direttamente diritti e doveri di privati.

### 2.1 Basi giuridiche

La procedura per l'omologazione di medicinali con nuovi principi attivi si basa soprattutto sulle basi giuridiche seguenti.

#### **LATer**

- Art. 9 Omologazione
- Art. 10 Condizioni per l'omologazione
- Art. 11 Domanda di omologazione
- Art. 14 Medicinali importanti per malattie rare (cpv. 1 lett. f)

#### **OM**

- Art. 7 Procedura di omologazione accelerata

#### **OOMed**

- Art. 2 Condizioni generali
- 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. 6 Requisiti particolari concernenti combinazioni fisse di medicinali

### 3 Obiettivo

Swissmedic si serve di questa guida in primo luogo come uno strumento ausiliario per applicare le disposizioni legali sull'omologazione in modo unitario e nel rispetto dell'uguaglianza giuridica. Mediante pubblicazione della guida complementare si intende chiarire a soggetti terzi quali siano i requisiti da soddisfare nel rispetto della prassi di Swissmedic. Si vuole inoltre contribuire a descrivere i requisiti per l'omologazione in Svizzera di medicinali per uso umano con principi attivi nuovi.

### 4 Campo di applicazione

Questa guida complementare si applica all'omologazione di medicinali per uso umano con nuovi principi attivi ai sensi degli artt. 9, 10 e 11 LATer nonché di medicinali importanti per malattie rare ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. f LATer.

Se del caso, questa guida è applicabile anche in caso di sostanze ausiliarie finora non ancora omologate in Svizzera.

Per i radiofarmaci vanno osservate in aggiunta anche le prescrizioni della guida complementare *Omologazione di prodotto radiofarmaceutico HMV4*.

Questa guida complementare **non** è applicabile per i medicinali omologabili con procedura semplificata ai sensi dell'art. 14 LATer, per il sangue e i prodotti ematici labili, per estensioni dell'omologazione nonché per categorie di medicinali che sono regolamentati in una delle guide complementari specifiche seguenti:

- guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto HMV4*
- guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*
- guida complementare *Omologazione di antidoti HMV4*
- guida complementare *Omologazione di preparati allergeni HMV4*
- guida complementare *Omologazione di antiveneni HMV4*
- guida complementare *Omologazione di medicinali fitoterapici HMV4*
- guida complementare *Omologazione di gas medicinale HMV4*
- guida complementare *Omologazione di biosimilari HMV4*
- scheda informativa *Requisiti per i documenti per l'omologazione di espanti standardizzati/TG/OGM*

### 5 Descrizione

#### 5.1 Requisiti generali e principi di perizia

##### 5.1.1 Principi generali

La domanda di omologazione per un medicinale per uso umano con un principio attivo nuovo deve contenere una documentazione esaustiva e completa su qualità, preclinica e clinica ai sensi degli artt. 2, 3, 4 e 5 OOMed. In questa documentazione si deve dimostrare che nell'indicazione proposta, in base al diritto vigente e alle norme scientifiche riconosciute, il medicinale è efficace e sicuro, nonché mostra un rapporto benefici/rischi favorevole. Ciò vale sia per la procedura di omologazione ordinaria sia per quella accelerata.

Per l'esame dei documenti della domanda indicati nella presente guida complementare, Swissmedic usa, come basi di valutazione che esprimono l'attuale stato della scienza e della tecnica, le versioni aggiornate della Farmacopea, delle pertinenti direttive (Guidelines) dell'ICH, del *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* europeo e della FDA statunitense o di altre direttive elencate.

Prima della presentazione della domanda, il richiedente può avvalersi della consulenza scientifica di Swissmedic, al fine di chiarire eventuali dubbi (a questo proposito si veda la guida complementare *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione HMV4*). Tale consulenza non anticipa l'esame del dossier da parte di Swissmedic.

#### **5.1.1.1 Requisiti per i materiali conoscitivi scientifici di riferimento**

Se il richiedente fa riferimento anche a materiali conoscitivi scientifici pubblicamente accessibili, tali materiali devono concernere il medicamento e l'indicazione proposti ed essere caratterizzati da una ricchezza di dettagli sufficiente alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza.

#### **5.1.1.2 Requisiti concernenti la sperimentazione del medicamento in fasce d'età speciali**

##### **Piano d'indagine pediatrica**

Per le domande di omologazione di un medicamento per uso umano con menzione delle indicazioni ai sensi dell'art. 11 LATer e per le domande di omologazione di un medicamento importante per malattie rare (orphan drug) che contiene almeno un principio attivo nuovo si deve presentare il piano d'indagine pediatrica ai sensi dell'art. 54a LATer. I rispettivi requisiti sono regolamentati nella guida complementare *Piano d'indagine pediatrica HMV4*.

##### **Dati sui pazienti anziani**

Per quanto riguarda i necessari dati sui pazienti geriatrici e l'applicabilità dei dati ottenuti negli studi clinici alla popolazione geriatrica si fa riferimento alle prescrizioni della versione attuale della direttiva ICH *Studies in Support of Special Populations Geriatrics E7*, che viene riconosciuta anche da Swissmedic.

#### **5.1.1.3 Nuovi dati in corso di domanda**

I nuovi dati su efficacia e sicurezza inerenti alla domanda notificata vanno inviati in maniera costante e spontanea, integrando la domanda di conseguenza. Tuttavia, non si deve trattare di invii tardivi di integrazioni di un dossier già presentato (una cosiddetta «rolling submission»). Pertanto, nella parte relativa alla qualità possono essere inviati successivamente solo dati di stabilità a lungo termine o dati di convalida provenienti dalla produzione.

I dati sugli studi clinici che non sono stati ancora finalizzati prima della presentazione della domanda, sebbene fosse già prevedibile la conclusione dello studio, non vengono riconosciuti come invii postumi di «dati di nuova acquisizione in corso di domanda». Tali invii postumi, che rendono necessaria una nuova valutazione, comportano di regola tempi di lavoro supplementari e l'eventuale fatturazione di spese supplementari (vedi anche la guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4* nonché l'art. 5 OM).

#### 5.1.1.4 Requisiti per l'informazione sul medicamento

I requisiti per l'informazione sul medicamento sono descritti nelle guide complementari *Requisiti formali H MV4* e *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano H MV4*

#### 5.1.1.5 Requisiti dopo avvenuta omologazione

Con la decisione di omologazione di un medicamento con un principio attivo nuovo il titolare dell'omologazione è tenuto a inviare Safety-Updates (PSURs) periodici. Nei 4 anni successivi alla decisione di omologazione, il titolare dell'omologazione deve inviare, periodicamente e spontaneamente, rapporti sulla sicurezza e il rapporto benefici/rischi del medicamento (art. 60 OM).

#### 5.1.2 Domande di omologazione per medicinali con principio attivo nuovo

L'omologazione per un medicamento con un principio attivo nuovo (come descritto nel capitolo 1.1.1) viene richiesta secondo la procedura indicata di seguito.

Va presentata una documentazione completa ai sensi degli artt. 2, 3, 4 e 5 OOMed. Eventuali deroghe concernenti la completezza della documentazione sono possibili solo per domande ai sensi dell'art. 18 OOSM.

Le informazioni sulla documentazione sono riportate nel capitolo 5.2.2 e seguenti e nel capitolo 5.4.1.1.

#### 5.1.3 Domande di omologazione per combinazioni fisse di medicinali

I requisiti e i necessari documenti per le combinazioni fisse di medicinali sono descritti nell'art. 6 OOMed. Nella domanda va esposto il rationale per la combinazione fissa di medicinali, vale a dire che la combinazione proposta deve essere clinicamente valida. Oltre alla farmacocinetica dei singoli principi attivi vanno presentati dati sulla farmacocinetica nella combinazione fissa. Inoltre, vanno dimostrate l'efficacia e la sicurezza della combinazione fissa rispetto a quelle dei singoli componenti. In generale, sono ragionevoli solo combinazioni la cui farmacocinetica nella popolazione proposta è simile a quella in popolazioni speciali. Sono raccomandati studi sperimentali a supporto degli studi clinici, come descritto per i singoli casi in ICH M3 (R2).

Un medicamento combinato contenente un principio attivo già autorizzato e un principio attivo nuovo è dal punto di vista clinico possibile senza la necessità di omologare prima come monopreparato un medicamento con il principio attivo nuovo. Per quanto concerne il principio attivo nuovo, un tale medicamento combinato viene trattato come un medicamento con principio attivo nuovo ai sensi del capitolo 5.1.2 di questa guida. Per il principio attivo o i principi attivi noti del medicamento combinato si può fare riferimento alla documentazione di un medicamento già omologato. I requisiti per la documentazione sono descritti nel capitolo 5.4.1.2.

#### 5.1.4 Protezione dei documenti

I documenti presentati dal primo richiedente nel quadro della domanda di omologazione per un medicamento con un principio attivo nuovo, soprattutto i dati degli studi farmacologici, tossicologici e clinici, sono protetti dall'uso da parte di terzi (protezione dei documenti). La concessione della protezione dei documenti e i diritti e doveri ad essa associati sono regolamentati nella Guida complementare *Protezione dei documenti H MV4*.

### 5.1.5 Termini

I termini per il trattamento delle domande sono retti dalla guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

### 5.1.6 Emolumenti

Gli emolumenti vengono calcolati ai sensi dell'*Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic)*.

## 5.2 Requisiti per i documenti da presentare

### 5.2.1 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali per i documenti richiesti, ossia i requisiti formali per il modulo 1 e per la lettera di accompagnamento, sono indicati nella guida complementare *Modifiche formali HMV4* e nel rispettivo *Elenco documentazione da produrre HMV4*.

#### 5.2.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6)

Con le domande di omologazione di medicinali per uso umano con un principio attivo nuovo va presentata una Environmental Risk Assessment (ERA) o una corrispondente motivazione del fatto che nella fattispecie concreta la si può omettere.

### 5.2.2 Prospetti e sommari (modulo 2)

#### 5.2.2.1 Quality Overall Summary (modulo 2.3)

Vanno presentati come Quality Summary un riassunto e una valutazione critica di tutti i dati essenziali del modulo 3. A questo scopo si auspica l'uso di tabelle sinottiche e rappresentazioni grafiche che illustrino i dati essenziali.

#### 5.2.2.2 Nonclinical Overview (modulo 2.4)

Nel *Nonclinical Overview* va presentato un riassunto dei dati sperimentali e bibliografici su farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia conformemente a ICH M4S, nonché una stima del rischio in un documento separato. Deve essere prodotta una valutazione critica dei dati del medicamento con il principio attivo nuovo riguardanti gli effetti sulla sicurezza del paziente. A questo proposito va presentata una tabella riassuntiva dei margini di sicurezza tra l'esposizione negli studi sperimentali rilevanti per la sicurezza condotti sugli animali (NO[A]EL) e l'esposizione terapeutica nella pratica clinica.

Per gli studi preclinici va indicato lo stato del sistema GLP.

Oltre a ciò, si deve valutare criticamente e, se necessario, documentare con studi sperimentali la rilevanza di nuovi eccipienti e di potenziali contaminazioni per la sicurezza. Per le contaminazioni, ad eccezione dei medicinali biotecnologici, va redatta una valutazione del rischio contenente una motivazione dei limiti di contaminazione del principio attivo e del medicamento notificato per l'omologazione, che dovrà essere adeguatamente referenziata nella parte della documentazione dedicata alla qualità.

Per i medicinali biotecnologici va verificata la comparabilità fra i medicinali usati negli studi preclinici e clinici e il medicinale notificato per l'omologazione. Eventuali differenze devono essere motivate.

Per le forme farmaceutiche topiche vanno presentati studi sperimentali sulla tollerabilità locale del medicinale (per es. studi di tollerabilità oftalmica e dermatologica, accertamento del potenziale di sensibilizzazione e fototossico), nonché sui rischi potenziali in caso di eventuale esposizione sistemica al principio attivo.

### **5.2.2.3 Clinical Overview (modulo 2.5)**

Il *Clinical Overview* deve contenere una panoramica dei dati essenziali su efficacia e sicurezza in grado di rendere possibile la valutazione del medicinale. Dovrà comprendere inoltre una valutazione esaustiva e critica di efficacia e sicurezza, nonché del rapporto benefici/rischi e dell'importanza medica nelle indicazioni proposte e nel collettivo di pazienti interessato, anche nei confronti delle alternative farmacologiche e non farmacologiche a disposizione. A questo scopo si auspica l'uso di tabelle sinottiche e rappresentazioni grafiche che illustrino i dati essenziali. La metodologia degli esami utilizzati e i risultati con essi ottenuti vanno apprezzati con atteggiamento critico e confrontati con i risultati della letteratura.

### **5.2.2.4 Nonclinical Summary (modulo 2.6)**

Va presentato un Nonclinical Summary con *Nonclinical Written and Tabulated Summaries* (modulo 2.6) conformemente a ICH M4S.

### **5.2.2.5 Clinical Summary (modulo 2.7)**

Va presentato un Clinical Summary (modulo 2.7).

## **5.2.3 Quality (modulo 3)**

### **5.2.3.1 Informazioni generali**

Il contenuto e la presentazione della documentazione sulla qualità farmaceutica di un medicinale con un principio attivo nuovo (modulo 3) devono essere conformi alle disposizioni dell'art. 3 OOMed. A questo proposito vanno tenute in considerazione le pertinenti linee guida dell'ICH quali *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q* nonché altre direttive e documenti normativi (elencati nel capitolo 6.3).

I diversi dosaggi di una medesima forma farmaceutica vanno presentati nello stesso dossier.

### **5.2.3.2 Documentazione della qualità del principio attivo (modulo 3.2.S)**

La documentazione della qualità del principio attivo o (in caso di combinazioni fisse di medicinali) dei principi attivi viene descritta nel modulo 3.2.S.

Se i produttori del principio attivo sono più di uno, il richiedente deve presentare una specifica unitaria condivisa del principio attivo, a integrazione della quale vanno riportati separatamente punti di prova, specifiche o metodi caratteristici di ciascun produttore (per es. solvente residuo per il produttore X).

### **Drug Master File**

Se si include un Drug Master File (DMF) / Active Substance Master File (ASMF), per i capitoli il cui contenuto non è accessibile al richiedente va fatto riferimento alla Restricted Part del Drug Master File del rispettivo produttore del principio attivo.

Per ulteriori disposizioni riguardanti l'uso di un DMF / ASMF occorre fare riferimento a quanto prescritto nella guida complementare *Modifiche formali HMV4* e nella *Guideline on Active Substance Master File Procedure, CPMP/QWP/227/02*.

### **Plasma Master File**

Per la produzione di derivati del sangue e/o nell'uso di derivati del sangue stabili come eccipiente, può essere presentata come Plasma Master File la documentazione concernente la scelta e il controllo del plasma sanguigno.

#### **5.2.3.3 Documentazione dei dati di qualità per preparati di prova per studi tossicologici e clinici**

Documenti da presentare:

- esposizione riassuntiva dei dati di qualità del preparato di prova impiegato negli esami tossicologici quali soprattutto quelli riguardanti composizione, denominazione di partita, tenore di contaminazioni con indicazione, per esempio, di No Observed Effect Level (NOEL), No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), Acceptable Daily Intake (ADI) e Threshold of Toxicological Concern (TTC);
- esposizione riassuntiva dei dati di qualità del preparato di prova impiegato negli esami clinici, soprattutto informazioni su composizione, dimensioni della partita, denominazione della partita, tenore di principio attivo;
- rappresentazione dei profili di dissoluzione rilevati in studi sulla correlazione in vitro-in vivo o di farmacocinetica.

Queste informazioni devono essere inserite nel modulo 3 (per es. nel capitolo 3.2.S.4.5 Justification of Specification, 3.2.P.2 Pharmaceutical Development o 3.2.P.5.6 Justification of Specification) con riferimenti alle fonti corrispondenti nei moduli 2, 4 e 5.

#### **5.2.3.4 Adventitious Agents Safety Evaluation (capitolo 3.2.A.2)**

Se del caso, tutti i documenti concernenti la sicurezza virale e la valutazione del rischio di TSE vanno riportate nel capitolo 3.2.A.2.

#### **5.2.4 Documentazione non clinica (modulo 4)**

La documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici di un medicamento con un principio attivo nuovo (modulo 4) va redatta ai sensi dell'art. 4 OOMed e deve rispecchiare l'attuale stato della scienza e della tecnica. Per quanto riguarda la presentazione, ci si deve attenere al documento M4S della ICH.

Nella conduzione degli studi va fatto riferimento alle pertinenti linee guida della ICH e ad altre direttive elencate nel capitolo 6.4. Gli studi rilevanti per la sicurezza vanno condotti in conformità alle GLP.

### 5.2.5 Documentazione clinica (modulo 5)

La documentazione relativa agli studi clinici per un medicamento con un principio attivo nuovo (modulo 5) va redatta ai sensi dell'art. 5 OOMed. La presentazione dei dati clinici viene descritta dalla linea guida dell'ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E (Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports)*.

Le relazioni sugli studi clinici (propri), condotti ai fini della domanda, devono essere redatte conformemente alla linea guida ICH *E3 Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports*. Gli studi devono essere condotti conformemente alle direttive GCP. Oltre a ciò, vanno osservate altre direttive dell'ICH nonché le direttive elencate nel capitolo 6.4.

I lavori pubblicati (estratti) vanno in genere allegati separatamente, con appositi riferimenti nel sommario e nella documentazione originale.

## 5.3 Altre direttive per la perizia

### 5.3.1 Principio

Per l'esame dei documenti della domanda indicati nella presente guida complementare, Swissmedic usa, come basi di valutazione che esprimono l'attuale stato della scienza e della tecnica, le versioni aggiornate della Farmacopea, delle pertinenti direttive (Guidelines) dell'ICH, del *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* europeo e della FDA statunitense o di altre direttive elencate.

Il seguente elenco, peraltro non esaustivo, fornisce una visione d'insieme delle rilevanti direttive e pubblicazioni (incluse le pubblicazioni alla homepage di Swissmedic).

### 5.3.2 Direttive generali internazionali

- [ICH Guidelines](#)

In questa pagina soprattutto la direttiva seguente:

- Organisation of the [Common Technical Document](#) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

E in essa in particolare:

- The Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S. Non-Clinical Overview and Non-Clinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5: Clinical Study Reports
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E
- Per la presentazione come eCTD si veda la [pagina Swissmedic sull'eCTD](#)

### 5.3.3 Direttive sulla qualità

Per la redazione formale e contenutistica dei moduli 2.3 e 3 ci si deve attenere alle direttive menzionate di seguito.

- [Le direttive sulla qualità](#) sono consultabili all'elenco riassuntivo dell'ICH.
- [Le direttive su requisiti specifici](#) e sottomoduli sono consultabili all'elenco riassuntivo dell'EMA sulle Quality Guidelines.

#### Prodotto finito

- Per quanto concerne le indicazioni concernenti l'immagazzinamento, si veda lo Swissmedic Journal [02/2009](#), p. 112)
- Per informazioni concernenti la minimizzazione del rischio di trasmissione di encefalopatie spongiformi trasmissibili di origine animale attraverso i medicinali per uso umano e veterinario si veda la guida complementare *Minimizzazione del rischio delle TSE HMV4*.

### 5.3.4 Direttive non cliniche

Le fonti legislative e le direttive elencate di seguito vengono menzionate nei singoli capitoli della presente guida complementare in riferimento ai requisiti per i moduli 2.4 e 4. Ulteriori direttive rilevanti riguardanti requisiti specifici e sottomoduli sono consultabili ai link seguenti:

- [ICH Safety Guidelines](#)
- [ICH Safety and Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Nonclinical Guidelines](#)
- [FDA Pharm / Tox Guidances](#)

### 5.3.5 Direttive cliniche

Le direttive cliniche rilevanti per i requisiti specifici e i sottomoduli possono essere consultate ai seguenti elenchi riassuntivi dell'ICH, dell'EMA o della FDA. Qui è possibile accedere alle singole direttive per avere risposte a numerosi quesiti.

- [ICH Efficacy Guidelines](#)
- [ICH Multidisciplinary Guidelines](#)
- [EMA Clinical Efficacy and Safety Guidelines](#)
- [FDA Clinical Trials Guidance Documents](#)

## 5.4 Elenco riepilogativo dei requisiti

### 5.4.1 Requisiti per i moduli da 2 a 5

#### 5.4.1.1 Requisiti per la domanda di omologazione per un medicamento per uso umano con un principio attivo nuovo (NAS)

##### Requisiti di qualità

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3
- Vengono accettati CEP o DMF. Nel modulo 3.2.S vi si deve fare riferimento.

##### Requisiti di preclinica

- Documentazione preclinica completa: modulo 2.4, modulo 2.6 e modulo 4.

##### Requisiti di clinica

- Documentazione clinica completa: modulo 2.5, modulo 2.7 e modulo 5.

### 5.4.1.2 Requisiti per la domanda per una nuova combinazione fissa di medicinali

#### Requisiti di qualità

- Documentazione completa: modulo 2.3 e modulo 3
- Vengono accettati CEP o DMF. Nel modulo 3.2.S vi si deve fare riferimento.

#### Requisiti di preclinica

- A seconda della situazione vengono raccomandati studi sugli animali a supporto degli studi clinici secondo quanto descritto nelle linee guida M3(R2) dell'ICH.
- Se almeno uno dei principi attivi del medicamento combinato non è stato finora omologato da Swissmedic, la domanda deve essere presentata secondo quanto disposto nel capitolo 5.4.1.1 (requisiti per una domanda di omologazione per un medicamento con un principio attivo nuovo), vale a dire con una documentazione preclinica completa (vedi capitolo 5.1.3).

#### Requisiti di clinica

- In genere si suppone che quando viene proposta una combinazione fissa di medicinali siano già state dimostrate in precedenza farmacocinetica, efficacia e sicurezza dei singoli componenti.
- In generale vanno presentati i documenti seguenti.

#### Farmacocinetica (capitoli 6.1.3.1 e 56.1.3.3)

- Studi di bioequivalenza tra combinazione fissa e singoli componenti.  
Se non può essere dimostrata la bioequivalenza, si devono esibire dati farmacocinetici completi (capitolo 6.1.3.3.1) (eventualmente con studio di food-effect).
- Studi di interazione tra le due componenti.
- Qualora il medicamento notificato per l'omologazione non corrisponda alle formulazioni usate negli studi clinici, si devono presentare studi di bioequivalenza tra le formulazioni degli studi e le formulazioni commerciali proposte.

#### Farmacodinamica (capitolo 6.1.3.4)

- In base all'indicazione possono essere necessari dati supplementari di farmacologia di sicurezza (soprattutto quando la combinazione può comportare nuovi rischi).
- A seconda del tipo dei partner della combinazione e delle indicazioni proposte, possono rendersi necessari studi farmacodinamici di interazione tra le due sostanze.

### Studi di efficacia e sicurezza (sezione 6.1.3.5)

- Studi di titolazione della dose per rispondere alle domande seguenti.
  - Se viene dimostrata una bioequivalenza tra la combinazione e i singoli componenti: la dose deve essere adeguata a una o a più componenti a causa di effetti farmacodinamici additivi o moltiplicativi?
  - Se manca bioequivalenza tra la combinazione e le singole componenti: ricerca della dose adeguata tenendo conto delle possibili interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche tra le componenti.
- Studi per valutare efficacia e sicurezza, ossia per dimostrare la superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia (compresi studi specifici resi necessari dall'indicazione quali per es. gli studi a lungo termine, con particolare considerazione per gli aspetti concernenti la sicurezza che potrebbero diventare problematici a causa della combinazione, per es. per la presenza di effetti additivi).
- Se la combinazione dei principi attivi è già trattata nella letteratura medica scientifica, devono essere presentati i riferimenti corrispondenti (comprese eventuali direttive terapeutiche).
- Nel riassunto della Clinical Overview si deve esporre soprattutto il razionale per la combinazione fissa di medicinali. Si deve dimostrare sia l'efficacia dei singoli componenti sia il beneficio atteso dalla combinazione. In modo analogo, per quanto riguarda la sicurezza (Summary of Clinical Safety) si devono discutere sia i profili di sicurezza dei singoli componenti sia i possibili rischi speciali della combinazione (eventualmente con inclusione dei dati di sorveglianza postmarketing provenienti da tutto il mondo).
- Se almeno uno dei principi attivi non è stato finora omologato da Swissmedic, la domanda deve essere presentata secondo quanto disposto nel capitolo 5.4.1.1 (requisiti per una domanda di omologazione per un medicinale con un principio attivo nuovo), vale a dire con una documentazione clinica completa (vedi capitolo 6.2.5).

## Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
1.3	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.2	Adattamento delle definizioni: sostanze biologiche e biotecnologiche secondo il documento «Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Annex I, Revision 11, July 2019» e l'articolo 2 capoverso 1 lettere d ed e dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM). Adattamento delle definizioni: sostanze da materia prima biologica e sostanze biotecnologiche a causa della Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Annex I, Revision 11, July 2019	wph; lem, ski
1.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.0	Attuazione OATer4	dts