

Guida complementare

Omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto

Numero di identificazione: ZL101_00_007

Versione: 5.1

Valido dal: 01.04.2024

Indice

1	Definizioni, termini e abbreviazioni	4
1.1	Definizioni.....	4
1.1.1	Medicamenti con principi attivi noti (BWS).....	4
1.1.1.1	BWS senza innovazione.....	4
1.1.1.2	BWS con innovazione.....	4
1.1.2	Medicamento di riferimento.....	5
1.1.3	Medicamento utilizzato per il confronto.....	5
1.1.4	Medicamento testato/medicamento notificato per l'omologazione.....	5
1.1.5	Equivalenza terapeutica.....	5
1.1.6	Equivalenza farmaceutica.....	6
1.1.7	Bioequivalenza.....	6
1.1.8	Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	6
1.1.9	Biowaiver.....	6
1.2	Abbreviazioni.....	6
2	Introduzione e obiettivi	7
3	Campo di applicazione	8
4	Basi giuridiche	9
5	Requisiti generali e principi per la valutazione	9
5.1	Domande di omologazione per BWS senza innovazione.....	9
5.2	Domande di omologazione per BWS con innovazione.....	9
5.3	Richieste di modifica per una nuova indicazione, forma farmaceutica, dosaggio, posologia consigliata e/o modo di somministrazione di un BWS omologato.....	10
5.4	BWS riferito a un medicamento di riferimento non più omologato o a un medicamento con omologazione all'esportazione.....	10
5.5	Combinazioni di medicinali con principi attivi noti.....	11
5.6	Prova dell'applicabilità dei risultati dei controlli del medicamento di riferimento.....	12
5.7	Requisiti dei dosaggi da esaminare.....	12
5.8	Biowaiver basati sul sistema BCS.....	13
5.9	Requisiti in caso di forme medicamentose diverse.....	13
5.10	Requisiti per i medicinali con una struttura complessa ed eterogenea.....	13
5.11	Requisiti del materiale empirico scientifico addotto.....	13
5.12	Protezione dei documenti.....	14
5.12.1	Concessione della protezione dei documenti.....	14

5.12.2	Tempistica per la presentazione della domanda e data della nuova omologazione	14
5.12.3	Omologazione di applicazioni ancora protette	14
5.13	Designazione del medicamento	15
5.14	Informazione sul medicamento	15
5.15	Materiale della confezione	16
6	Requisiti della documentazione da produrre.....	16
6.1	Documenti amministrativi (modulo 1).....	16
6.2	Panoramiche e sintesi (modulo 2)	17
6.2.1	Quality Overall Summary (modulo 2.3)	17
6.2.2	Nonclinical Overview (modulo 2.4).....	17
6.2.3	Clinical Overview (modulo 2.5)	17
6.2.4	Nonclinical Summary (modulo 2.6).....	19
6.2.5	Se il richiedente adduce studi sperimentali, è necessario presentare un Nonclinical Summary (modulo 2.6).Clinical Summary (modulo 2.7).....	19
6.3	Documentazione analitica, chimica e farmaceutica (modulo 3).....	19
6.3.1	Informazioni generali	19
6.3.2	Nota a proposito del principio attivo	19
6.3.3	Impurità	19
6.3.4	Medicamenti testati.....	19
6.3.5	Risultati delle indagini tossicologiche e cliniche	20
6.3.6	Confrontabilità di un medicamento estero utilizzato per il confronto e il medicamento di riferimento svizzero (bridging farmaceutico)	20
6.3.7	Verifica della divisibilità delle compresse	21
6.4	Documentazione non clinica e tossicologica (modulo 4).....	21
6.5	Documentazione clinica (modulo 5).....	22
6.5.1	Aspetti generali.....	22
6.5.2	Confrontabilità farmacocinetica (bridging farmacocinetico)	22
6.5.3	Confrontabilità farmacodinamica (bridging farmacodinamico).....	23
6.5.4	Dimostrazione della confrontabilità terapeutica in studi clinici di efficacia/sicurezza	24
6.5.5	Rapporti di farmacovigilanza.....	25
6.5.6	Documentazione bibliografica.....	25
6.5.7	Prova della tollerabilità.....	25
6.5.8	Formule contenenti sistemi terapeutici transdermici	25
7	Termini	26

8	Emolumenti	26
9	Allegato	26
9.1	Principio	26
9.2	Tabelle riepilogative sui requisiti della documentazione.....	27

1 Definizioni, termini e abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Medicamenti con principi attivi noti (BWS)

Per BWS si intendono quei medicamenti che contengono un principio attivo già contenuto in un altro medicamento omologato da Swissmedic (art. 12 cpv. 1 OOSM). Il fondamento giustificativo per l'omologazione semplificata dei BWS è costituito dalla possibilità di ricorrere a una documentazione completa e preesistente su un medicamento di riferimento¹. Diversi sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati allo stesso modo della sostanza attiva stessa, a condizione che il richiedente sia in grado di dimostrare che i relativi risultati in termini di qualità, sicurezza ed efficacia siano applicabili, con una probabilità sufficiente, anche al nuovo medicamento notificato. Anche i medicamenti con una struttura complessa ed eterogenea del principio attivo noto o una formulazione complessa ed eterogenea del principio attivo noto possono essere considerati BWS a queste condizioni (con o senza innovazione).

Non sono BWS i medicamenti già omologati da parecchio tempo (>10 anni) all'estero (cd. principi attivi di «well established use»), ma per i cui principi attivi finora non è ancora stata attribuita l'omologazione in Svizzera.

L'omologazione da parte di Swissmedic deve essere equiparata a una prima omologazione da parte dell'Ufficio intercantonale di controllo dei medicamenti (UICM/IKS). Contestualmente al loro primo utilizzo in un medicamento per uso umano, i principi attivi finora omologati solo nei medicamenti per uso veterinario si considerano principi attivi non noti.

1.1.1.1 BWS senza innovazione

Un medicamento che ricalca, per quanto riguarda indicazione, forma farmaceutica, dosaggio, modo di somministrazione e posologia consigliata, nonché qualità, efficacia e sicurezza, un medicamento di riferimento già omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo.

1.1.1.2 BWS con innovazione

Un medicamento è considerato «BWS con innovazione» se ricalca in parte un medicamento di riferimento omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo, ma che se ne differenzia per un ulteriore sviluppo innovativo.

¹ Cfr. a questo proposito la [decisione dell'ex Commissione federale di ricorso in materia di agenti terapeutici del 20 settembre 2006 HM 05.147, cons. 3.2.1](#)

Esempi di tali innovazioni includono nuove indicazioni, nuove forme farmaceutiche, nuove vie di somministrazione, nuovi dosaggi, nuove posologie consigliate e formulazioni innovative e complesse di principi attivi noti (p. es. un principio attivo noto per la prima volta nei liposomi).

La domanda di omologazione per un BWS con innovazione si riferisce alla documentazione del medicamento di riferimento omologato da Swissmedic per gli aspetti non innovativi, mentre per la parte innovativa è integrata da dati supplementari che documentano in modo completo gli aspetti innovativi in conformità con le direttive delle guide complementari *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo* e *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM*.

1.1.2 Medicamento di riferimento

Con medicamento di riferimento per l'omologazione semplificata di un BWS si intende un medicamento omologato presso Swissmedic sulla base di una documentazione² completa nell'ambito della procedura ai sensi dell'art. 11 LATer, il quale contiene lo stesso principio attivo contenuto nel medicamento per cui si richiede l'omologazione. Un medicamento di riferimento è un medicamento indicato come riferimento nella documentazione per l'omologazione del BWS in ragione della comparabilità tra la sua efficacia e sicurezza preclinica e clinica. Ciò significa che la domanda di omologazione come BWS poggia sui risultati dei controlli su questo medicamento.

Se, per il suo BWS, sono richiesti un'indicazione, una forma farmaceutica, un dosaggio, una posologia consigliata e/o un modo di somministrazione non omologati per il medicamento di riferimento, un richiedente può richiamarsi ai risultati dei controlli presentati per l'omologazione di altri farmaci. In questo caso, gli aspetti innovativi nel medicamento aggiuntivo indicato come riferimento devono essere omologati sulla base di una documentazione completa.

1.1.3 Medicamento utilizzato per il confronto

Con medicamento utilizzato per il confronto si intende il medicamento confrontato con il medicamento notificato nel quadro di uno studio di equivalenza o di uno studio comparativo sull'efficacia (cfr. anche capitoli 5.6 e 6.3.6).

1.1.4 Medicamento testato/medicamento notificato per l'omologazione

Con medicamento testato si intende il medicamento utilizzato nelle indagini comparative e confrontato con il medicamento di riferimento e/o il medicamento utilizzato per il confronto.

Il medicamento notificato per l'omologazione e il medicamento testato presentano la stessa composizione e specificazione e sono stati prodotti seguendo la stessa procedura. Eventuali differenze tra il medicamento testato e il medicamento notificato devono essere descritte e valutate (cfr. capitolo 6.3.4).

1.1.5 Equivalenza terapeutica

Con equivalenza terapeutica si intende un profilo di efficacia ed effetti collaterali identico (entro limiti definiti) di due medicinali. La dimostrazione dell'equivalenza è realizzata nell'ambito di studi clinici, dietro utilizzo di disegni degli studi adeguati e procedure statistiche corrispondenti (studio di

² Documentazione analitica, chimica e farmaceutica, preclinica e clinica: tutti i risultati dei controlli a cui il BWS desidera fare riferimento devono essere riportati nella documentazione del medicamento di riferimento.

equivalenza con definizione a priori dei criteri di equivalenza, confronto sulla base degli intervalli di confidenza, definizione di endpoint adeguati, elevata compliance al protocollo e un numero sufficiente di casi per garantire una potenza statistica sufficiente). In alternativa, la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica può essere realizzata mediante prova della bioequivalenza farmacocinetica o, in alcuni casi, farmacodinamica.

1.1.6 Equivalenza farmaceutica

I medicinali sono equivalenti sotto il profilo farmaceutico se contengono la stessa quantità di sostanza attiva, nella stessa forma farmaceutica, e vengono somministrati, a parità di condizioni, con lo stesso modo di somministrazione. L'equivalenza farmaceutica non implica necessariamente una bioequivalenza, in quanto qui possono influire differenze nella composizione delle sostanze ausiliarie e/o nel processo di fabbricazione o altre variabili.

1.1.7 Bioequivalenza

Due medicinali con la/e stessa/e sostanza/e attiva/e somministrati nella stessa dose molare sono considerati bioequivalenti se la loro velocità di assorbimento (C_{max} e t_{max}) e l'entità della disponibilità sistemica (AUC) sono comparabili. I requisiti individualmente validi per quanto riguarda il disegno dello studio, i parametri di misurazione, i metodi statistici, i valori soglia, ecc. sono descritti nelle direttive che rappresentano lo stato attuale della scienza e della tecnica per Swissmedic (allegati: Clinica, in particolare *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1*, sezione 4.1.8 *Evaluation*).

1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Il sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS) è uno strumento con cui si classificano le sostanze medicamentose sulla base della loro solubilità in soluzioni acquose e della loro permeabilità intestinale. Oltre al rilascio in vitro del principio attivo contenuto nel prodotto farmaceutico, nel BCS si tiene conto di tre fattori importanti che determinano il tasso e l'entità dell'assorbimento a partire da forme orali. Per i dettagli cfr. *ICH Harmonised Guideline M9 «Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers»*.

1.1.9 Biowaiver

Con biowaiver si definisce un'autorizzazione, solitamente fornita da un'autorità normativa, secondo la quale in un caso concreto è possibile rinunciare, in presenza di determinati requisiti da soddisfare, a uno studio di bioequivalenza su persone (Requirement for a **bioequivalence trial waived**, to waive > rinunciare, derogare). In questo caso, la prova dell'equivalenza viene fornita per mezzo di altre indagini o prove diverse dai test di bioequivalenza in vivo (cfr. capitolo 5.6).

1.2 Abbreviazioni

AUC	Area under the curve)
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BWS	Medicamento con principio attivo noto
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use

C_{max}	Concentrazione massima (misura della velocità di assorbimento di una sostanza medicamentosa)
DCI	Denominatio Communis Internationalis
DMF	Drug Master File
EI	Effetto indesiderato
EMA	European Medicines Agency
ES	Elenco delle specialità (Ufficio federale della sanità pubblica)
FD	Farmacodinamica
GCP	Good Clinical Practice
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (RS 812.214.5)
GLP	Good Laboratory Practice/Buona prassi di laboratorio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IdP	Informazione destinata ai pazienti
INN	International Nonproprietary Name
IP	Informazione professionale
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
NAS	Medicamento con principio attivo nuovo
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
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)
TDDS	Transdermal Drug Delivery Systems
t_{max}	Momento di massima concentrazione di una sostanza medicamentosa
UICM/IKS	Ufficio intercantonale di controllo dei medicinali Svizzera
WHO/OMS	World Health Organisation/Organizzazione Mondiale della Sanità

2 Introduzione e obiettivi

La presente Guida complementare descrive i requisiti della documentazione per la presentazione e omologazione di medicinali di medicina umana con principi attivi noti (BWS). Questa Guida complementare è da considerarsi come vademecum che si rivolge agli organi amministrativi e che pertanto non definisce direttamente diritti e doveri di soggetti privati. Swissmedic si serve di questa guida in primo luogo come di uno strumento ausiliario per applicare in modo unitario e nel rispetto dell'uguaglianza giuridica le disposizioni di legge sull'omologazione dei medicinali di medicina umana con principi attivi noti. La pubblicazione della Guida complementare deve garantire ai soggetti terzi una presentazione trasparente dei requisiti da soddisfare in base alla prassi adottata da Swissmedic.

Inoltre, nella valutazione della documentazione relativa alla domanda nell'ambito della presente Guida complementare, Swissmedic tiene conto, come espressione dello stato attuale della scienza e

della tecnica, della versione di volta in volta in vigore della farmacopea o delle direttive (Guidelines) del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) europeo o dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), dei Technical Reports dell'OMS o delle ulteriori direttive riportate in allegato quali basi per la valutazione.

La Guida complementare deve contribuire a formulare chiaramente i requisiti e le condizioni per la presentazione e l'omologazione di medicinali di medicina umana con principi attivi noti in Svizzera.

3 Campo di applicazione

La presente CG si applica all'omologazione semplificata di medicinali di medicina umana con principi attivi noti ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. A LATer.

La presente Guida complementare vale per i seguenti tipi di domande:

- domande di omologazione per medicinali che, per quanto riguarda indicazione, forma farmaceutica³, dosaggio, modo di somministrazione e posologia consigliata, fanno riferimento a un medicinale di riferimento attualmente o precedentemente omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo
- domande di omologazione per medicinali con un'indicazione, una forma farmaceutica, un dosaggio, un modo di somministrazione e/o una posologia consigliata che finora non sono o non sono state omologate per il medicinale di riferimento con lo stesso principio attivo; in considerazione della Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo*
- domande di omologazione per modifiche riguardanti l'indicazione, la forma farmaceutica, il dosaggio, il modo di somministrazione e la posologia consigliata di medicinali già omologati con principio attivo noto; in considerazione delle Guide complementari *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo* e *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM*
- domande di omologazione per combinazioni di medicinali a partire da più principi attivi noti

La presente Guida complementare non si applica a:

- tutte le estensioni dell'omologazione e le domande di modifica non summenzionate (cfr. a tal proposito la Guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM*)
- i seguenti medicinali (cfr. art. 12 cpv. 5 OOSM):
 - a) medicinali immunologici
 - b) emoderivati
 - c) medicinali contenenti organismi geneticamente modificati
 - d) medicinali biotecnologici
 - e) medicinali per nuove terapie basate su metodi di trasferimento genico (medicinali di terapia genica)

La presente Guida complementare non trova applicazione in relazione alle categorie di medicinali disciplinate nelle seguenti Guida complementare:

- Guida complementare *Omologazione di biosimilari*
- Guida complementare *Omologazione di antidoti*

³ Le forme farmaceutiche sono definite nella versione attualmente in vigore degli Standard Terms dell'EDQM ([European Directorate for the Quality of Medicines](#)), capitolo 1 «Pharmaceutical dosage forms» (I.S.B.N. 92-871-5734-0)

- Guida complementare *Omologazione di antiveleni*
- Guida complementare *Omologazione di preparati allergeni*
- Guida complementare *Omologazione di preparati fitoterapici*
- Guida complementare *Medicamenti omeopatici, antroposofici e altri medicinali complementari*
- Guida complementare *Omologazione di gas medicinale*
- Guida complementare *Omologazione di prodotto radiofarmaceutico*

4 Basi giuridiche

La procedura semplificata per l'omologazione di medicinali di medicina umana con principi attivi noti si orienta in particolare alle disposizioni contenute nelle seguenti leggi e ordinanze:

LATer

- Art. 12 Omologazione di medicinali essenzialmente analoghi
- Art. 14 Procedure semplificate di omologazione; medicinali con principi attivi noti (cpv. 1 lett. a)

OM

- Art. 30 Protezione della documentazione (art. 12 LATer)

OOSM

- Art. 12 Principio
- Art. 13 Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici
- Art. 14 Prova della sicurezza e dell'efficacia terapeutica

5 Requisiti generali e principi per la valutazione

5.1 Domande di omologazione per BWS senza innovazione

L'omologazione di un BWS che, per quanto riguarda indicazione, forma farmaceutica, dosaggio, posologia consigliata e modo di somministrazione, ricalca completamente uno o più medicinali di riferimento attualmente o precedentemente omologati da Swissmedic con lo stesso principio attivo può essere richiesta come segue:

- consegnare una documentazione di qualità completa
- addurre prove del fatto che i risultati ottenuti con il/i medicamento/i di riferimento riguardo alla sicurezza e all'efficacia preclinica e clinica sono applicabili con sufficiente sicurezza al medicamento notificato (cfr. capitolo 5.6)
- se il/i medicamento/i di riferimento non è/sono più omologato/i, è necessario soddisfare anche i requisiti di cui al capitolo 5.4
- per i dettagli cfr. capitolo 9.2., tabelle riepilogative 1a e 1b

5.2 Domande di omologazione per BWS con innovazione

Un nuovo BWS da omologare che ricalca un medicamento di riferimento attualmente o precedentemente omologato da Swissmedic con lo stesso principio attivo può presentare un'indicazione nuova o aggiuntiva, una forma farmaceutica nuova o aggiuntiva, un dosaggio nuovo o aggiuntivo, una posologia consigliata nuova o aggiuntiva e/o un modo di somministrazione nuovo o aggiuntivo rispetto al medicamento di riferimento.

- Per i nuovi aspetti finora non omologati in Svizzera è necessario addurre nuove prove ai sensi della guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo.
- Per gli aspetti noti è possibile appoggiarsi alla documentazione del medicamento di riferimento già omologato (cfr. capitolo 5.1)
- Se il medicamento di riferimento non è più omologato, è necessario soddisfare anche i requisiti di cui al capitolo 5.4
- per i dettagli cfr. capitolo 9.2., tabelle riepilogative 2b, 3b, 4b, 5b, 6b e 2c, 3c, 4c, 5c, 6c

5.3 Richieste di modifica per una nuova indicazione, forma farmaceutica, dosaggio, posologia consigliata e/o modo di somministrazione di un BWS omologato

È possibile richiedere modifiche riguardanti una nuova indicazione, una nuova forma farmaceutica, un nuovo dosaggio, una nuova posologia consigliata e/o un nuovo modo di somministrazione per un BWS omologato adottando la procedura seguente:

- per i nuovi aspetti finora non omologati in Svizzera è necessario addurre nuove prove ai sensi della guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo
- per gli aspetti noti è possibile appoggiarsi alla documentazione del medicamento già omologato (cfr. capitolo 5.1)
- per i dettagli cfr. capitolo 9.2, tabelle riepilogative 2a, 3a, 4a, 5a, 6a

5.4 BWS riferito a un medicamento di riferimento non più omologato o a un medicamento con omologazione all'esportazione

Per classificare un medicamento come BWS non è più necessario che il medicamento di riferimento designato nella richiesta di omologazione sia ancora dotato di omologazione al momento di presentazione della domanda. Se al momento di presentazione della domanda non esiste più alcun medicamento di riferimento omologato in Svizzera ai sensi dell'art. 12 cpv. 2 OOSM, il richiedente ha a disposizione le opzioni esposte di seguito.

- a) Il richiedente fa riferimento a un medicamento precedentemente omologato da Swissmedic sulla base di una documentazione completa.
A tal fine, documenta tutti gli aspetti relativi alla sicurezza, tollerabilità ed efficacia del principio attivo sulla base di materiale empirico scientifico e significativo (cfr. anche il capitolo 5.11). In particolare, i risultati nel frattempo resi noti a proposito di efficacia, sicurezza e tollerabilità del BWS (dal punto di vista sia clinico, sia preclinico) e/o di nuove opzioni terapeutiche che possono determinare una modifica del rapporto rischio/beneficio devono essere valutati di conseguenza. Inoltre, è necessario riservare particolare attenzione a quei dati che non sono ancora stati considerati nella documentazione di omologazione del medicamento di riferimento selezionato a causa di requisiti di omologazione aggiuntisi a posteriori. In caso di dati/resultati di studi mancanti, il richiedente specifica per quali motivi consideri tuttavia il medicamento come sufficientemente efficace e/o sicuro.
- b) Il richiedente può riferire la sua richiesta alla documentazione di un altro medicamento omologato in Svizzera al momento della presentazione della domanda che tuttavia non dispone di una documentazione completa. In questi casi, Swissmedic decide di volta in volta per il singolo caso

se la documentazione del medicamento indicato al posto del medicamento di riferimento sia sufficiente a garantire la qualità, l'efficacia e la non nocività del BWS (art. 12 cpv. 3 lett. a OOSM).

- c) Il richiedente può fare riferimento, nella sua richiesta, alla documentazione relativa a una domanda di omologazione in un paese che prevede un controllo dei medicinali equivalente ai sensi dell'art. 13 LATer. In questi casi, Swissmedic decide di volta in volta per il singolo caso se la documentazione del medicamento indicato come riferimento sia sufficiente a garantire qualità, efficacia e sicurezza. In questo caso, il richiedente deve presentare una documentazione ai sensi dell'art. 16 cpv. 1 OM (art. 12 cpv. 3 lett. b OOSM).
- d) Il richiedente può riferire la sua richiesta alla letteratura specialistica pubblicata (cfr. capitolo 5.11). A tal fine, dimostra che i principi attivi del suo medicamento sono utilizzati da almeno 10 anni per l'indicazione e il tipo di utilizzo richiesti e che la sua sicurezza ed efficacia è ben documentata nella letteratura scientifica e generalmente riconosciuta (art. 12 cpv. 3 lett. c OOSM). A tale proposito, un'importanza particolare è assunta dalla misura in cui i principi attivi sono stati utilizzati clinicamente e dal fatto che le valutazioni scientifiche siano o non siano coerenti.

Inoltre, valgono i seguenti requisiti:

- in tutti questi casi è necessario presentare a Swissmedic una documentazione di qualità completa
- per i dettagli cfr. capitolo 9.2., tabelle riepilogative 1b, 2c, 3c, 4c, 5c, 6c

5.5 Combinazioni di medicinali con principi attivi noti

Per l'omologazione di combinazioni fisse di medicinali con principi attivi noti è necessario soddisfare, oltre alle disposizioni in vigore per medicinali con principio attivo singolo ai sensi dei capitoli da 5.1 a 5.4, anche i requisiti ai sensi dell'art. 6 OOMed. Indicazioni più dettagliate sullo stato della scienza e sulla documentazione necessaria per ottenere l'omologazione per combinazioni di medicinali possono essere dedotte dalle WHO *Guidelines for Registration of Fixed-dose Combination Medicinal Products* (WHO Technical Report Series, No. 929, 2005: Annex 5) e, se necessario, dalle ulteriori direttive citate in questo documento nonché, per il settore preclinico, soprattutto dall'ICH Guideline M3.

Inoltre, si ricorda che:

- a) per gli involucri combinati (ovvero quando due o più medicinali già omologati vengono riuniti all'interno di una stessa confezione senza variazioni di forma):
- se non sono state apportate variazioni ai medicinali (ossia se è possibile dimostrare che i medicinali riuniti nell'involucro combinato sono identici, per formulazione e fabbricazione, ai medicinali già omologati), per la documentazione di qualità sono sufficienti un rimando ai medicinali singoli e l'indicazione dei termini per la consumazione motivati e delle indicazioni per la conservazione della combinazione di medicinali; se, ad esempio, vengono apportate modifiche per quanto riguarda l'imballaggio primario, è necessario consegnare i moduli 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 e 3.2.P.8 modificati di conseguenza
 - per ulteriori dettagli cfr. capitolo 9.2, tabelle riepilogative: 7a, 7b, 7c
- b) per le combinazioni di medicinali (ovvero quando si ha un solo prodotto farmaceutico finito composto da due o più medicinali singoli in un rapporto di dosaggio fisso):
- è necessario consegnare una documentazione di qualità completa (modulo 2.3 e 3)
 - per i dettagli cfr. capitolo 9.2, tabelle riepilogative 8a, 8b bzw. 8c

- c) per combinazioni di medicinali a partire da un BWS e un NAS, le prove devono essere adottate in conformità alla Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo* (cfr. capitolo 9.2, tabelle riepilogative 7d, 8d)

5.6 Prova dell'applicabilità dei risultati dei controlli del medicamento di riferimento

Se si richiede un'omologazione semplificata per un BWS, è necessario dimostrare che i risultati in materia di qualità, efficacia e sicurezza che hanno permesso l'omologazione del medicamento di riferimento in Svizzera siano applicabili con sufficiente probabilità al medicamento ora notificato.

Il tipo, l'entità e l'affidabilità scientifica delle prove necessarie dipendono sia dalla forma farmaceutica, dal modo di somministrazione, dal tipo di principio attivo (e dalle sue caratteristiche farmacologiche e fisico-chimiche), sia dall'indicazione (o dalle indicazioni) richiesta/e per l'omologazione. Le prove selezionate dal richiedente per attestare l'applicabilità devono essere motivate scientificamente e riassunte in una presa di posizione contenente un giudizio.

A tal fine è sostanzialmente possibile addurre le seguenti prove, che possono essere combinate nel quadro di una sola domanda:

- dimostrazione della qualità farmaceutica: per i dettagli cfr. capitolo 6.3.
- dimostrazione della confrontabilità farmacocinetica: per i dettagli cfr. capitolo 6.5.2.
- dimostrazione della confrontabilità farmacodinamica: per i dettagli cfr. capitolo 6.5.3.
- dimostrazione della confrontabilità terapeutica in studi clinici di efficacia/sicurezza: per i dettagli cfr. capitolo 6.5.4.
- dimostrazione del fatto che, sulla base delle caratteristiche particolari del medicamento e del principio attivo, è possibile rinunciare a una dimostrazione in vivo dell'applicabilità nel caso in cui significativi dati in vitro rendano plausibile una biodisponibilità comparabile tra i due medicinali (ad es. biowaiver basati sul sistema BCS); requisiti più dettagliati sono consultabili nella CHMP *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)* e nella ICH *Harmonised Guideline M9 «Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers»*.

In alcuni casi l'applicabilità può essere supposta senza ulteriori prove, ad esempio nel caso in cui sia il medicamento notificato, sia quello di riferimento siano una soluzione acquosa di uno stesso principio attivo nella stessa concentrazione e senza ulteriori sostanze ausiliarie. Ulteriori esempi di casi in cui una prova di questo tipo può essere omessa sono contenuti nella *CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98*.

5.7 Requisiti dei dosaggi da esaminare

Il/i dosaggio/i e le dosi singole da esaminare, così come eventuali requisiti da soddisfare in via cumulativa per l'assegnazione di un biowaiver, sono descritti approfonditamente nella *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1*, sezione 4.1.6 *Strength to be investigated*.

5.8 Biowaiver basati sul sistema BCS

5.9 Requisiti in caso di forme medicamentose diverse

Swissmedic si rifà ai requisiti della *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, Appendix II*.

In questa linea guida sono descritti i requisiti per un biowaiver in caso di forme medicamentose diverse con principio attivo soluto, con riferimenti incrociati ad altre direttive.

5.10 Requisiti per i medicinali con una struttura complessa ed eterogenea

Per i medicinali con una struttura (o formulazione) complessa ed eterogenea del principio attivo possono applicarsi ulteriori requisiti per la documentazione a seconda del gruppo di prodotti o della mancata possibilità di caratterizzazione chimico-fisica completa. In singoli casi, per esempio, possono essere necessari ulteriori dati sulla farmacodinamica, sulla farmacocinetica o sulla tossicità per dimostrare che i dati sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicamento di riferimento sono trasferibili.

La domanda di omologazione deve essere accompagnata da una rispettiva motivazione in merito al tipo di domanda selezionato (BWS con o senza innovazione) e all'entità del pacchetto di dati presentato.

Se sussistono incertezze sui requisiti specifici del prodotto per la documentazione, Swissmedic raccomanda vivamente di chiarire i punti in sospeso nel corso di un meeting aziendale prima della presentazione (cfr. *GC Meeting aziendali nel settore titolari omologazione*).

5.11 Requisiti del materiale empirico scientifico addotto

Oltre alla documentazione presente presso Swissmedic a proposito del medicamento di riferimento, un richiedente può ricorrere anche a materiale empirico scientifico liberamente accessibile.

Sono considerati materiale empirico scientifico, in particolare:

- la letteratura scientifica
- gli estratti di banche dati su farmacologia, tossicologia ed effetti collaterali clinici del BWS
- la raccolta di rapporti su casi singoli che permettono di operare una valutazione scientifica
- perizie aggiornate e linee guida terapeutiche di società specializzate
- risultati dell'utilizzo del medicamento di riferimento omologato

La forza probatoria del materiale empirico scientifico dipende soprattutto dalla qualità e dall'entità del materiale e dalla coerenza delle affermazioni che ne sono fatte derivare.

Le seguenti caratteristiche di qualità fungono da direttive per la valutazione:

- i criteri di selezione per la composizione della letteratura (strategia di ricerca, elenco delle banche dati consultate, fornitori di servizi) sono illustrati in modo trasparente e comprensibile; le ulteriori strategie di ricerca utilizzate sono ugualmente documentate
- nell'analisi sono inclusi sia i risultati vantaggiosi, sia quelli meno vantaggiosi; i risultati contrastanti sono discussi
- le pubblicazioni citate – generalmente pubblicazioni originali – corrispondono allo stato attuale della scienza e della tecnica e sono state pubblicate su riviste specializzate periziate da esperti (peer-reviewed)

- dagli studi citati emerge se le prove siano state svolte in conformità ai requisiti di GCP/GLP; le pubblicazioni sono sufficientemente dettagliate da permettere di estrapolare con sufficiente sicurezza i risultati relativi al medicamento notificato
- i risultati di eventuali studi epidemiologici (spec. quelli con disegno comparativo) sono stati presentati a integrazione dei dati degli studi clinici controllati pubblicati; l'applicabilità dei dati caratteristici essenziali (ad es. indicazione rivendicata, dosaggio, forma farmaceutica, posologia consigliata, modo di somministrazione) al BWS oggetto della domanda è stata esposta in modo dimostrabile
- le pubblicazioni scientifiche e/o i dati della letteratura sono consegnati in modo completo, ossia non solo sotto forma di abstract, e completati da riferimenti

5.12 Protezione dei documenti

5.12.1 Concessione della protezione dei documenti

Per richieste innovative di omologazione di medicinali con principi attivi noti (BWS con innovazione) è possibile concedere una protezione dei documenti. I requisiti a tal fine sono descritti nella Guida complementare *Protezione dei documenti*.

5.12.2 Tempistica per la presentazione della domanda e data della nuova omologazione

Se il titolare dell'omologazione non acconsente a una referenziazione dei suoi documenti protetti, il primo momento utile per la domanda di omologazione di un medicamento sostanzialmente uguale che poggia sui dati protetti decorre da due anni prima della scadenza del periodo di validità della protezione (art. 12 cpv. 2 LATer). Swissmedic non considererà le domande pervenute prima di tale momento (art. 30 cpv. 6 OM).

La nuova omologazione di un medicamento essenzialmente analogo viene concessa non prima del giorno successivo alla scadenza della protezione. Se Swissmedic completa l'elaborazione della domanda prima della scadenza della protezione, la decisione viene emessa immediatamente al termine della valutazione, ma l'omologazione viene rilasciata con effetto a partire dal primo giorno successivo alla scadenza della protezione.

Le domande di modifica per un medicamento essenzialmente analogo possono essere presentate a partire dalla ricezione della decisione di nuova omologazione e saranno conseguentemente trattate da Swissmedic, anche se nella decisione di nuova omologazione la data di entrata in vigore è stata posticipata (cfr. in merito anche la «*Guida complementare Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM* »).

5.12.3 Omologazione di applicazioni ancora protette

Se la domanda di nuova omologazione per un medicamento essenzialmente analogo contiene applicazioni (ancora) protette, un'eventuale omologazione può essere concessa solo con effetto a partire dalla scadenza del periodo di protezione dell'applicazione con la protezione più lunga. Per ottenere prima un'omologazione limitata a singole applicazioni, il richiedente deve rinunciare all'omologazione delle applicazioni ancora protette. Le opportune applicazioni del medicamento di riferimento possono essere richieste per un medicamento già omologato al più presto il primo giorno successivo alla scadenza della rispettiva protezione per il medicamento essenzialmente analogo. Se

le informazioni sul medicamento nelle rubriche rilevanti per la rispettiva applicazione sono identiche a quelle del medicamento di riferimento, deve essere presentata una notifica di modifica di tipo IA_{IN} per la successiva omologazione di un'altra applicazione (AE IAIN AI/PE adattamento a Ref C.I.2 a). Se il testo nei passaggi pertinenti differisce da quello del medicamento di riferimento, la modifica è di tipo IB (AE IB AI/PE adattamento a Ref C.I.2 a) (cfr. in merito anche la «*Guida complementare Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM* »).

5.13 Designazione del medicamento

La designazione di un BWS deve rispettare l'art. 9 cpv. 4 OM e può consistere in un nome di fantasia o dal nome del principio attivo (designazione in base alla DCI/INN) unito a una designazione aziendale. Per i BWS senza innovazione sarebbe bene optare per l'utilizzo di un nome composto dalla designazione del principio attivo in base alla DCI/INN in combinazione con il nome dell'azienda.

5.14 Informazione sul medicamento

Per i BWS senza innovazione i testi delle rubriche 4-15 dell'informazione professionale e delle rubriche 3-9 dell'informazione professionale devono essere identici a quelli del/i medicamento/i di riferimento (Allegato 4 n. 1 cpv. 5 e/o Allegato 5 n. 1 cpv. 6 OOMed).

Variazioni motivate delle rubriche succitate sono possibili, ad es. nei casi seguenti:

- la protezione dei documenti per modifiche del medicamento di riferimento (ad es. estensioni dell'indicazione) non è ancora scaduta (se le integrazioni a tale indicazione parziale vengono richieste in seguito allo scadere della protezione dei documenti, devono essere presentate come modifica corrispondente)
- rispetto al medicamento di riferimento esistono differenze che si ripercuotono sul testo dell'informazione sul medicamento
- si procede all'omologazione di nuove indicazioni, una nuova forma farmaceutica, un nuovo dosaggio, una nuova posologia consigliata o nuove vie di somministrazione
- il richiedente, dietro presentazione di un giustificativo⁴ corrispondente, segnala che sussiste ancora una tutela brevettuale su un'indicazione parziale, che dunque potrà essere pubblicata nell'informazione sul medicamento del BWS solo allo scadere della tutela brevettuale; Swissmedic può tuttavia omologare una simile indicazione parziale protetta da tutela brevettuale già durante il periodo di validità della tutela brevettuale (cfr. art. 9 cpv. 1 lett. c della Legge sui brevetti)⁵

Altre variazioni motivate sono possibili su richiesta.

- Nei casi in cui la disamina di un singolo medicamento di riferimento non è direttamente possibile, ad esempio per combinazioni fisse di medicinali con molte variazioni rispetto ai primi medicinali omologati con questi principi attivi o se l'informazione sul medicamento del BWS poggia su uno stato della scienza più aggiornato rispetto a quello del medicamento di riferimento, è possibile derogare alla regola sopra esposta per la strutturazione dell'informazione sul medicamento
- Se per il medicamento di riferimento esiste un'informazione professionale cumulativa che riunisce diverse forme farmaceutiche, per singole forme farmaceutiche del BWS è possibile riprendere

⁴ Ad es. estratto del registro dei brevetti con indicazione della data di scadenza dell'indicazione parziale corrispondente.

⁵ [RS 232.14](#)

solo le porzioni di testo necessarie e pertinenti, purché ciò sia conciliabile con le indicazioni e la posologia corrispondenti

- Gli aggiornamenti successivi dell'informazione sul medicamento del medicamento di riferimento devono essere ripresi in caso di modifica rilevante e sottoposte a Swissmedic come modifica corrispondente dell'informazione sul medicamento; se i testi dell'informazione sul medicamento del medicamento notificato sono identici a quelli del medicamento di riferimento, è possibile presentare entro 90 giorni le modifiche successive come modifiche corrispondenti di tipo IA/IAIN e IB (vedi C.I.2 nel Formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM*); a questo punto, lo stato dell'informazione sul medicamento di questo BWS è lo stesso di quello del medicamento di riferimento.

In tutti i casi in cui il medicamento di riferimento non è più omologato e dunque non è possibile fare riferimento a un'informazione sul medicamento aggiornata, il richiedente deve redigere un'informazione professionale e destinata ai pazienti aggiornata, in cui si fa riferimento ai nuovi aspetti.

5.15 Materiale della confezione

Sulla base dell'All. 1 n. 1 cpv. 4 OOMed⁶, sulla confezione esterna dei BWS senza innovazione che non contengono più di tre principi attivi è necessario apporre i nomi dei principi attivi con la designazione breve comunemente in uso a livello internazionale (INN), come segue:

- se, a seguito dell'omologazione di Swissmedic, il richiedente prevede di richiedere all'UFSP l'inserimento nell'ES come medicamento sostituibile (medicamento generico) con un altro medicamento di riferimento, i nomi dei principi attivi devono essere riportati direttamente davanti al nome commerciale o dell'azienda
- negli altri casi i nomi dei principi attivi devono essere riportati immediatamente sotto il nome commerciale

Nella lettera di accompagnamento, il richiedente indica se aspira a far inserire il medicamento nell'ES come medicamento generico o no.

6 Requisiti della documentazione da produrre

6.1 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda, del modulo 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella guida complementare *Requisiti formali*, dove sono elencati alla voce *Elenco Documentazione da produrre*.

Se, nello studio/negli studi di bioequivalenza, per il confronto è stato utilizzato un medicamento acquistato all'estero, i dati relativi al medicamento estero utilizzato per il confronto devono essere riportati nel modulo 1 e menzionati nella lettera di accompagnamento. È necessario consegnare una raccolta tabellare dei criteri di confronto tra il medicamento estero utilizzato per il confronto e il medicamento di riferimento svizzero.

Inoltre, qualora si richieda di prendere in considerazione i risultati dei controlli di autorità estere, è necessario soddisfare i requisiti della Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer*.

⁶ [RS 812.212.22](#)

6.2 Panoramiche e sintesi (modulo 2)

6.2.1 Quality Overall Summary (modulo 2.3)

Per i BWS (con e senza innovazione) è necessario un modulo 3 completo. Una sintesi di questi dati deve essere presentata all'interno del Quality Overall Summary (modulo 2.3).

6.2.2 Nonclinical Overview (modulo 2.4)

Nel Nonclinical Overview (modulo 2.4) è necessario riportare una sintesi dei dati bibliografici e/o sperimentali non clinici in tema di farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia, così come una stima dei rischi.

I nuovi studi sperimentali devono essere elencati nel capitolo 2.4.1 *Overview of the Nonclinical Testing Strategy* con indicazione del titolo dello studio incl. indicazione riguardante lo stato GLP. Inoltre, gli studi devono essere riassunti nel modulo 2.6 *Nonclinical Written und Tabulated Summaries* e i rapporti di studio devono essere presentati nel modulo 4.

Se non sono stati svolti studi sperimentali, occorre motivare questa scelta nel capitolo 2.4.1. Qualora si rimandi a un medicamento di riferimento sono sufficienti i dati bibliografici. In entrambi i casi il richiedente deve chiarire già nella lettera di accompagnamento se la richiesta contenga o non contenga dati non clinici sperimentali.

Il documento deve soddisfare i requisiti per il materiale empirico scientifico (cfr. capitolo 5.11). Le modifiche dello stato della scienza devono essere comunicate anche nell'ambito dell'informazione professionale.

In caso di utilizzo di sostanze ausiliarie nuove o diverse rispetto al medicamento di riferimento, è necessaria una valutazione critica di tali sostanze ausiliarie per quanto riguarda una possibile rilevanza per la sicurezza.

Per quanto riguarda le impurità è necessario tenere conto delle relative direttive ICH e fare riferimento al capitolo corrispondente nel modulo 3.

Se è fatta richiesta per nuovi aspetti rispetto a quelli del medicamento di riferimento, per attestare l'efficacia e la sicurezza (analisi dei rischi e dei benefici) dell'utilizzo del medicamento richiesto è necessario presentare e valutare criticamente la documentazione relativa a tali nuovi aspetti, così come stabilito dai principi di valutazione della Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo*.

Per le combinazioni di medicinali si rimanda a ICH M3. In particolare, è necessario presentare chiarimenti a proposito dei rischi potenziali di interazione farmacodinamica e farmacocinetica.

6.2.3 Clinical Overview (modulo 2.5)

Nel Clinical Overview (modulo 2.5) va presentata una sintesi di tutti i dati del modulo 5.

BWS senza innovazione

Se la domanda di omologazione si riferisce completamente alla documentazione di un medicamento di riferimento attualmente omologato, nel Clinical Overview è necessaria esclusivamente una sintesi delle indagini che dimostrano che i risultati ottenuti con il medicamento di riferimento sono utilizzabili e/o applicabili anche al medicamento notificato. La metodologia delle indagini effettuate e i relativi risultati devono essere apprezzati criticamente e confrontati con i risultati contenuti nella letteratura.

Eventualmente, nel Clinical Overview dovrebbe essere indicato perché sia possibile rinunciare a una documentazione dell'equivalenza terapeutica. Sulla base delle caratteristiche farmacologiche e galeniche del medicamento, qui dovrebbe essere descritto il disegno degli studi utilizzati nella domanda conformemente alle linee guida attuali). Indicazioni dettagliate a tale proposito possono essere dedotte in particolare dalla seguente direttiva: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, sezione 4.1.*

Occorre valutare criticamente se i risultati farmacocinetici ottenuti coincidano, per livello e variabilità, con i dati pubblicati nell'informazione sul medicamento del medicamento di riferimento o eventualmente con i dati di pubblicazioni *peer-reviewed* (le ristampe devono essere inserite alla voce Section 5.4).

In caso di studi di equivalenza terapeutici, è necessaria una discussione critica che si concentri sulla sensibilità dello studio e illustri eventuali differenze di efficacia riscontrate. Se del caso, può essere necessario discutere la rilevanza clinica (delta) dei valori relativi alle differenze assolute degli endpoint primari.

Nella prospettiva di un eventuale biowaiver per dosaggi diversi, le caratteristiche farmacocinetiche e in particolare la linearità dell'assorbimento nell'intero ambito terapeutico dovrebbero essere descritte e documentate con riferimenti dettagliati. In caso di non linearità è necessario dimostrare se l'aumento dell'AUC si verifichi in modo sovraproporzionale o subproporzionale alla dose (*Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, sezione 4.1.6 Strength to be investigated*). Qualora, per motivi di sicurezza o tollerabilità, non sia possibile sperimentare dosaggi elevati in volontari sani, tra le opzioni alternative si consigliano anche studi di dose singola o dose multipla su tali pazienti (*4.1.1 Alternative Designs*).

BWS con innovazione

Se è fatta richiesta per nuovi aspetti rispetto a quelli dell'omologazione attribuita al medicamento di riferimento, è necessario valutare completamente (ai sensi della Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo*) e apprezzare criticamente la documentazione presentata per attestare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo del medicamento.

Se il medicamento di riferimento non è più omologato

Se la domanda di omologazione fa riferimento a un medicamento che al momento della presentazione non è più omologato in Svizzera, nel Clinical Overview è necessario sintetizzare e apprezzare criticamente anche i risultati ottenuti nel periodo che va dal venir meno dell'omologazione del medicamento di riferimento, in particolare i dati pubblicati in materia di efficacia e sicurezza (ad es. rapporti sugli effetti indesiderati). Tale apprezzamento deve includere anche l'importanza del medicamento richiesto rispetto alle opzioni terapeutiche più recenti sviluppate nel frattempo per le indicazioni rivendicate. È necessario prendere posizione sull'attuale rapporto rischi/benefici sulla base della letteratura reperita e di eventuali linee guida di società scientifiche o risultati di conferenze di consenso esistenti.

6.2.4 Nonclinical Summary (modulo 2.6)

6.2.5 Se il richiedente adduce studi sperimentali, è necessario presentare un Nonclinical Summary (modulo 2.6). Clinical Summary (modulo 2.7)

Se il medicamento notificato fa riferimento a un medicamento non più omologato o se sono richiesti nuovi aspetti sostanziali, è necessario presentare un Clinical Summary.

6.3 Documentazione analitica, chimica e farmaceutica (modulo 3)

6.3.1 Informazioni generali

La qualità analitica, chimica e farmaceutica di un BWS deve essere documentata ai sensi dell'art. 3 OOMed. A tal fine occorre considerare le linee guida rilevanti dell'ICH e dell'EMA (cfr. capitolo 9). È necessario rispettare le disposizioni della Ph. Eur. e della Ph. Helv. Se si utilizzano altri metodi, è necessario dimostrarne l'equivalenza rispetto a quelli della Ph. Eur. / Ph. Helv.

La presentazione di dati analitici, chimici e farmaceutici è descritta dalla direttiva ICH *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality*.

Per quanto riguarda l'entità della documentazione, cfr. i capitoli da 5.1 a 5.4 e il capitolo 9.2, tabelle riepilogative.

6.3.2 Nota a proposito del principio attivo

Qualora si faccia ricorso a più produttori di principi attivi, il richiedente deve richiedere specificazioni consolidate valide per tutti i fabbricanti. Nel caso in cui un punto di controllo presenti più criteri di accettazione o metodi, le verifiche specifiche del produttore devono essere completate da riferimenti al rispettivo produttore (ad es. solvente residuo «presso il produttore X») (*Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 and CHMP/QWP/227/02*).

Per quanto riguarda ulteriori disposizioni a proposito dell'utilizzo di un Drug Master Files (DMF)/Active Substance Master File (ASMF) o di un Certificate of Suitability, cfr. l'allegato *Guideline on Active Substance Master File Procedure, EMEA/CVMP/134/02 and CHMP/QWP/227/02*.

6.3.3 Impurità

Le impurità riscontrabili nel principio attivo e nel prodotto finito, così come eventuali prodotti di decomposizione riscontrabili durante la conservazione, devono essere oggetto di discussione. Eventuali differenze sotto il profilo delle impurità tra il medicamento di riferimento e il medicamento notificato devono essere valutate (cfr. capitolo 6.3.5). Occorre tenere conto delle monografie della farmacopea in vigore e delle linee guida attuali dell'ICH.

6.3.4 Medicamenti testati

Per le forme solide, le dimensioni della partita di un medicamento testato in uno studio di biodisponibilità o in uno studio clinico non sono generalmente inferiori al 10% delle dimensioni di una partita di fabbricazione o a 100'000 pezzi (si considera rispettivamente il valore più grande dei due).

Se una partita di fabbricazione comprende meno di 100'000 pezzi, è necessario impiegare un'intera partita di fabbricazione. Le eccezioni devono essere motivate.

Nel caso degli studi di bioequivalenza, la differenza di contenuto tra il medicamento testato e quello di riferimento (determinata con il metodo di verifica del rilascio dei lotti) non deve essere superiore al 5%.

Per il medicamento testato sono necessari i seguenti dati e documenti:

- composizione, produttore e luogo di fabbricazione, dimensioni della partita, data di produzione, di scadenza o di nuovo test, numero di partita, numero di studio con indicazione delle finalità dello studio / titolo dello studio
- numero di lotto e produttore del principio attivo utilizzato per la fabbricazione del medicamento testato, inclusi i risultati delle indagini o il certificato di analisi
- prova della consistenza dei lotti relativa alle partite biologiche, di scale-up, di validazione, di stabilità e di fabbricazione; per gli studi di bioequivalenza tra forme farmaceutiche uguali, è inoltre necessario operare un confronto tra il medicamento testato e quello di riferimento, da realizzarsi, per le forme medicamentose solide, mediante un confronto in vitro dei profili di rilascio del principio attivo; l'indagine comparativa dovrebbe comprendere i seguenti tipi di partite: medicamento testato vs. medicamento di riferimento e medicamento testato vs. lotti di validazione, stabilità e/o fabbricazione – inoltre, laddove possibile, un confronto tra il medicamento testato e quello di riferimento dovrebbe essere operato anche in caso di forme farmaceutiche diverse (ad es. in relazione al contenuto e alla purezza); tali indagini devono essere svolte e documentate in conformità con le linee guida applicabili e i risultati devono essere sintetizzati in modo trasparente
- certificato di analisi del medicamento testato utilizzato
- una dichiarazione firmata che il medicamento testato utilizzato nello studio è identico a quello notificato presso Swissmedic; in caso contrario, le differenze devono essere descritte e valutate (cfr. capitolo 1.1.3 Medicamento testato).

6.3.5 Risultati delle indagini tossicologiche e cliniche

I risultati di eventuali indagini tossicologiche (ad es. forme di principio attivo divergenti, impurità) e cliniche (ad es. risultati dello studio di bioequivalenza o studi di correlazione in vitro o in vivo) devono essere riassunti nel modulo 3 (ad es. alla voce 3.2.S.4.5 Justification of Specification / 3.2.P.2 Pharmaceutical development / 3.2.P.5.6 Justification of specification). Eventualmente, è necessario inserire un riferimento nel modulo 4 e/o 5.

Nei Nonclinical Overview e Clinical Overview deve essere presentata una panoramica di tale sintesi, con rimandi al capitolo corrispondente nel modulo 3.

6.3.6 Confrontabilità di un medicamento estero utilizzato per il confronto e il medicamento di riferimento svizzero (bridging farmaceutico)

Se è stato utilizzato un medicamento acquistato all'estero, i dati relativi al medicamento estero utilizzato per il confronto devono essere riportati nel modulo 1 e menzionati nella lettera di accompagnamento. Tutti i criteri di confronto tra il medicamento estero utilizzato per il confronto e il medicamento di riferimento svizzero di seguito elencati devono essere citati, raffrontati in forma tabellare e valutati.

Un medicamento per il confronto acquistato all'estero può essere utilizzato in quanto tale a condizione che soddisfi complessivamente i seguenti criteri per dimostrare la confrontabilità rispetto al medicamento di riferimento svizzero:

- 1° il medicamento è stato omologato in un paese con un controllo dei medicinali equivalente ai sensi dell'art. 13 LATer; una lista aggiornata di questi paesi è pubblicata sulla homepage di Swissmedic
- 2° sono indicati il nome e l'indirizzo della titolare dell'omologazione del medicamento estero utilizzato, la designazione del medicamento, il paese di omologazione, il paese di acquisto, l'indicazione del luogo di acquisto (indirizzo del commerciante all'ingrosso e/o della farmacia), il numero di omologazione, il numero di partita, la data di scadenza e i certificati di analisi del medicamento
- 3° in caso di utilizzo del medicamento per il confronto estero in uno studio di bioequivalenza, viene fornita anche la prova delle equiparabilità della composizione qualitativa e quantitativa del principio attivo e della composizione qualitativa delle sostanze ausiliarie; se lo stato dei dati lascia dubbi sull'esistenza di differenze o se quest'ultima è dimostrabile, è necessario dimostrare che tali differenze non hanno alcun influenza sull'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del medicamento; nel fare questo è possibile fare riferimento alla letteratura scientifica
- 4° per le forme farmaceutiche solide impiegate in uno studio di bioequivalenza è necessario valutare le differenze riguardo alla forma medicamentosa utilizzata (compressa, compressa rivestita, capsula, ecc.); è necessario determinare le dimensioni e il peso, nonché – nei medicinali con rilascio modificato – il principio di rilascio
- 5° per la determinazione della «similarity» devono inoltre essere realizzati i profili di rilascio in vitro del principio attivo in diverse condizioni di pH, così come indicato nella *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, sezione 4.2. In vitro dissolution tests e Appendix I*. Eventuali differenze nei profili di rilascio del principio attivo devono essere illustrate e motivate. Nella discussione possono essere inseriti anche i risultati farmacocinetici in vivo o dati della letteratura per relativizzare queste differenze nel profilo di rilascio attraverso dati clinici e per poter giustificare la rinuncia della prova completa di un'equivalenza farmaceutica.

6.3.7 Verifica della divisibilità delle compresse

Se si prevede di inserire nella posologia consigliata di un BWS la possibilità di utilizzare mezze compresse, la precisione del dosaggio deve essere dimostrata mediante una verifica della divisibilità, in conformità con le disposizioni della Pharmacopoea Europaea.

6.4 Documentazione non clinica e tossicologica (modulo 4)

La documentazione relativa alle verifiche farmacologiche e tossicologiche di un BWS deve essere composta come prescritto dall'art. 4 OOMed e corrispondere allo stato attuale della scienza. La presentazione di dati non clinici è descritta nella direttiva ICH M4S.

Nello svolgimento degli studi è necessario tenere conto delle linee guida rilevanti dell'ICH e dell'EMA (cfr. allegato). Se si tratta di studi rilevanti per la sicurezza, questi devono essere svolti nel rispetto dei principi della buona prassi ai sensi dell'[ordinanza del 18 maggio 2005 sulla buona prassi di laboratorio \(OBPL; RS 813.112.1\)](#) (cfr. art. 67 OM).

I rapporti di studio risultanti da indagini sperimentali non cliniche, così come la documentazione bibliografica, devono essere presentati all'interno del modulo 4.

6.5 Documentazione clinica (modulo 5)

6.5.1 Aspetti generali

La presentazione di dati clinici è descritta dalla linea guida di 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)*. I rapporti di studio degli studi clinici (propri) svolti per la domanda (ad es. studi di bioequivalenza, studi di biodisponibilità comparativi, studi di fase 3 per attestare nuove indicazioni) dovrebbero essere redatti ai sensi della *ICH E3 Guideline (Structure and Content of Clinical Study Reports)*, come per i NAS.

Gli studi propri devono essere condotti conformemente alle direttive di GCP. Inoltre è necessario tenere in considerazione le linee guida rilevanti di ICH e dell'EMA.

Le opzioni disponibili per dimostrare l'applicabilità dei risultati delle verifiche del medicamento di riferimento a un BWS di nuova notifica o a una modifica dello stesso così come descritta al capitolo 5.6 sono descritte nel dettaglio di seguito. In particolare, si espone quali punti meritino un'attenzione speciale per quanto riguarda la documentazione clinica.

6.5.2 Confrontabilità farmacocinetica (bridging farmacocinetico)

Per un BWS con indicazione, dosaggio, posologia consigliata e modo di somministrazione uguali a quelle del medicamento di riferimento è possibile utilizzare il bridging farmacocinetico. La prova farmacocinetica dell'applicabilità dei risultati di sicurezza e efficacia clinica del medicamento di riferimento si basa sostanzialmente su studi di bioequivalenza e/o studi di biodisponibilità comparativi.

Forma farmaceutica, modo di somministrazione, tipo di principio attivo (e relative caratteristiche farmacologiche e fisico-chimiche), indicazione/i richiesta/e per l'omologazione determinano la misura necessaria della corrispondenza.

Per la prova della bioequivalenza e lo svolgimento degli studi di biodisponibilità o l'attribuzione di un biowaiver si applica la *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1*, al cui interno sono descritti in modo completo anche i requisiti per il disegno, l'esecuzione e la valutazione degli studi di bioequivalenza per forme farmaceutiche a rilascio rapido (orali) con effetto sistemico. Nell'appendice due sono definiti i requisiti per le diverse forme farmaceutiche, in base ai quali o sono necessari studi di bioequivalenza, o è eventualmente possibile assegnare un biowaiver. Per i biowaiver su base BCS deve essere applicata la *ICH Harmonised Guideline M9 «Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers»*.

I rapporti delle analisi farmacometriche devono essere redatti in conformità con i requisiti descritti nella *Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (CHMP/EWP/185990/06)*.

Se non è possibile procedere a studi di bioequivalenza e/o studi di biodisponibilità comparativi, ad es. perché il medicamento di riferimento non è più sul mercato, i risultati degli studi di farmacocinetica sul medicamento notificato possono essere confrontati con quelli presenti nella letteratura relativa agli studi di farmacocinetica del medicamento di riferimento.

6.5.3 Confrontabilità farmacodinamica (bridging farmacodinamico)

Il requisito del bridging farmacodinamico è la presenza di un endpoint quantificabile per l'efficacia clinica o di un biomarker riproducibile legato in modo dimostrabile all'effetto clinico.

Nella valutazione degli studi di equivalenza farmacodinamici, Swissmedic vigila, oltre che sull'adempimento dei principi etici e scientifici validi per tutti gli studi clinici, anche e soprattutto sugli aspetti seguenti:

- lo studio è stato realizzato su un campione sufficientemente grande, il numero di soggetti da includere nello studio è stato definito con esperimenti preliminari o grazie ad accurate ricerche nella letteratura in base a criteri statistici e scientifici, la pianificazione è ben documentata
- prima dell'ammissione nella verifica clinica, i partecipanti sono stati sottoposti a un esame preliminare per escludere coloro che non rispondono al principio attivo (non-responder); la procedura a questo proposito e i criteri applicabili sono stati definiti prospettivamente nel protocollo dello studio
- se lo studio è stato eseguito su pazienti, la storia naturale della malattia deve essere considerata nella pianificazione del disegno dello studio e la riproducibilità delle misurazioni di partenza (baseline) è attestata
- l'analisi statistica dei risultati è stata definita in modo prospettivo e segue criteri scientifici riconosciuti, come ad es. quelli utilizzati per gli studi farmacocinetici; nel protocollo dello studio, il richiedente ha motivato la scelta dei limiti di accettabilità per la decisione di equivalenza in modo scientifico e in considerazione della malattia da trattare
- la metodologia di misurazione dei parametri farmacodinamici utilizzata è valida in relazione alla precisione, esattezza, riproducibilità, specificità e robustezza
- sono stati utilizzati parametri oggettivi, evitando, nei limiti del possibile, endpoint come scale o score (ad es. verbal rating scales o visual analogue scales)
- in precedenza è stata determinata una curva dose-risposta; nello studio vero e proprio sono state esaminate più dosi distribuite lungo la curva dose-risposta oppure, se è stata esaminata una sola dose, il raffronto tra il medicamento testato e quello di riferimento è avvenuto in un ambito in cui modifiche della dose o della concentrazione hanno effetti notevoli sulla risposta farmacodinamica; né il medicamento testato né quello di riferimento hanno provocato una risposta massima nel corso dell'indagine, in quanto, in caso contrario, non sarebbe possibile individuare le differenze tra i due medicinali
- la misurazione dell'endpoint o del biomarker è stata effettuata più volte o per un periodo adeguato
- qualora sia possibile misurare la risposta farmacodinamica al principio attivo in maniera continuativa, la valutazione include, in analogia con gli studi farmacocinetici, i parametri dell'area sotto la curva effetto-tempo (area under the effect-time curve), della risposta massima e del tempo per raggiungere la risposta massima
- gli studi sono stati effettuati in doppio cieco; nelle indagini farmacodinamiche tale modalità è generalmente più determinante rispetto a quanto avviene negli studi farmacocinetici, in quanto i parametri PD sono più facilmente influenzabili
- nelle situazioni in cui ci si può aspettare un notevole effetto placebo, il disegno dello studio è stato ampliato con l'introduzione di un gruppo placebo
- nella misura del possibile, è stato scelto un disegno cross-over, preferendolo a un confronto tra gruppi paralleli

- non c'è stato alcun adeguamento «post hoc» dei criteri di equivalenza

Mentre è raro che tutti i criteri elencati siano soddisfatti in un solo studio, osservare i punti sopra citati aumenta la probabilità che Swissmedic valuti i risultati di uno studio come accettabili ai fini della determinazione di un sufficiente grado di equivalenza tra il medicamento testato e quello di riferimento.

6.5.4 Dimostrazione della confrontabilità terapeutica in studi clinici di efficacia/sicurezza

Sebbene la prova dell'equivalenza terapeutica (cfr. capitolo 1.1.4) rappresenti il vero obiettivo della dimostrazione dell'applicabilità dei risultati delle verifiche di cui al cfr. capitolo 5.6, nella maggior parte dei casi tale prova è ottenuta mediante parametri surrogati, come ad es. il livello plasmatico (bridging, cfr. capitolo 6.5.2), in quanto gli studi a ciò necessari (studi di bioequivalenza e/o biodisponibilità) sono più semplici da eseguire e possono essere realizzati seguendo uno schema generalmente riconosciuto.

Nei casi in cui i livelli plasmatici non sono misurabili o rilevanti ai fini dell'efficacia terapeutica del principio attivo (ad es. medicinali ad applicazione topica) e non sono disponibili nemmeno parametri farmacodinamici significativi o convalidati (cfr. capitolo 6.5), per addurre le prove necessarie occorre presentare studi terapeutici di confronto su pazienti. I risultati degli studi terapeutici di confronto devono essere confrontati con l'aiuto di test statistici adeguati; nel far questo è necessario rispettare margini di non inferiorità predefiniti e motivati dal punto di vista medico e scientifico.

Per la metodologia degli studi clinici di confronti è possibile prestabilire i seguenti principi:

- il parametro target primario per dimostrare la non inferiorità mediante l'analisi statistica è un endpoint clinicamente rilevante per l'indicazione in esame, la cui variazione è rilevabile nel modo più obiettivo possibile nel corso della terapia con i due medicinali utilizzati per il confronto (ed eventualmente il placebo); spesso si tratta del parametro utilizzato negli studi clinici che hanno portato all'omologazione del medicamento di riferimento, ma in ogni caso la scelta del parametro deve essere motivata scientificamente per esteso
- la scelta dei margini di non inferiorità è stata motivata per ogni singolo caso, sebbene nella riflessione vadano inclusi il tipo e la gravità delle indicazioni da trattare con il medicamento (inclusa la normale storia delle malattie), le alternative terapeutiche disponibili e la relativa efficacia, nonché le caratteristiche farmacologiche specifiche del principio attivo (margine terapeutico incluso) e i requisiti definiti nelle direttive e/o noti per essere di uso comune nella letteratura
- occorre essenzialmente dimostrare che i parametri di efficacia (ed eventualmente di sicurezza) presi in esame consentono di riconoscere con certezza una differenza esistente tra i medicinali in termini di efficacia e sicurezza (assay-sensitivity); in particolare, se secondo la letteratura la differenza tra l'efficacia del medicamento di riferimento e il placebo è solo limitata, per dimostrare chiaramente l'assay-sensitivity sarà necessario uno studio a tre bracci che includa anche un gruppo placebo; se nello studio effettuato è possibile dimostrare una differenza statisticamente significativa e coerente con i dati della letteratura tra l'efficacia del medicamento di riferimento e il placebo, si potrà presupporre che l'assay-sensitivity sia sufficiente; i margini «delta» di non inferiorità massimi predefiniti per lo studio devono tenere conto di questa differenza attesa

In relazione ai punti sopra citati è necessario osservare le direttive ICH *E 9: Statistical Principles for Clinical Trials* ed *E-10: Choice of Control Group and Related Issues*, qui in particolare il capitolo 1.5 *Assay sensitivity*, nonché la CPMP Guideline *Choice of a Non-Inferiority Margin*.

6.5.5 Rapporti di farmacovigilanza

È possibile consegnare rapporti di farmacovigilanza, non come dimostrazione dell'applicabilità dei risultati delle verifiche del medicamento di riferimento bensì come opzione per attestare la sicurezza e l'efficacia del BWS richiesto. È essenziale che i rapporti di farmacovigilanza presentino le seguenti caratteristiche di qualità:

- rilevamento mirato, obiettivo e sistematico dei dati con criteri validi e adeguati a misurare sicurezza ed efficacia
- campione sufficientemente rappresentativo, rilevante e grande della popolazione di interesse
- valutazione scientifica e standardizzata dei dati

I rapporti di farmacovigilanza «rilevanti per il registro» su un grande numero di pazienti sono generalmente in possesso di questi requisiti.

6.5.6 Documentazione bibliografica

L'efficacia e la sicurezza del BWS notificato possono essere dimostrate anche mediante una documentazione bibliografica e/o materiale empirico scientifico, a condizione che il richiedente sia in grado di dimostrare che i risultati sono applicabili al medicamento. I criteri di qualità necessari per questo materiale empirico scientifico sono descritti al capitolo 5.11.

6.5.7 Prova della tollerabilità

Generalmente è possibile dimostrare che il medicamento è sufficientemente tollerabile nel quadro degli studi effettuati, sebbene siano possibili eccezioni (ad es. nel caso dei Transdermal Drug Delivery System, cfr. sotto).

6.5.8 Formule contenenti sistemi terapeutici transdermici

I Transdermal Drug Delivery System (TDDS) richiedono solitamente studi di dose singola o dose multipla, in particolare per quantificare un eventuale accumulo. Generalmente è richiesto uno studio con disegno «replicate» (ovvero con ripetizione della sequenza di applicazioni).

È possibile assegnare un biowaiver ad altri dosaggi, eccetto quello massimo, solo a condizione che le formule siano esattamente proporzionali e che la composizione sia identica. Il dosaggio deve essere proporzionale alla porzione effettiva di cute.

Nei TDDS il tasso effettivo di rilascio è definito dal gradiente tra il principio attivo disciolto nel cerotto di test (la cui struttura è generalmente diversa da quella del cerotto di riferimento) e la cute individuale quale punto di assorbimento; pertanto, anche i tassi di rilascio assoluti devono essere noti e comparabili ai fini di un eventuale biowaiver. Ciò è particolarmente vero nei casi in cui il tasso di rilascio assoluto definisce esplicitamente il dosaggio.

Nel quadro degli studi di bioequivalenza è possibile testare l'adesività e la tollerabilità locale. Nello specifico, gli studi clinici specifici con il cerotto di test sono necessari per fare luce sul potenziale fototossico e sulla sensibilizzazione in senso immunologico. Per chiarire il potenziale allergenico da

contatto sono necessarie indagini con utilizzo a lungo termine, come ad es. il Repeated Insult Patch Test (RIPT), su un grande numero di pazienti ($n \approx 100$).

7 Termini

I termini sono definiti nella guida complementare *Termini per le domande di omologazione*.

8 Emolumenti

Si applicano gli emolumenti di cui all'OEm-Swissmedic.

9 Allegato

9.1 Principio

Nel valutare la domanda di omologazione di un BWS, Swissmedic tiene conto delle direttive e linee guida internazionali in quanto espressione dello stato attuale della scienza e alla tecnica. Ciò comprende, in particolare, la versione di volta in volta in vigore delle linee guida dell' ICH (<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>) e dell'European Medicines Agency (EMA) – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>).

9.2 Tabelle riepilogative sui requisiti della documentazione

Tabella 1: Domande di omologazione per BWS senza innovazione che, per quanto riguarda indicazione, forma farmaceutica, posologia consigliata e modo di somministrazione fanno riferimento a un medicamento di riferimento attualmente o precedentemente omologati da Swissmedic con lo stesso principio attivo

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	IP/IdP
1 a) Riferimento ai risultati delle verifiche su un medicamento di riferimento omologato (può contenere uno o più principi attivi)	Documentazione di qualità completa, composta dal modulo 2.3 + modulo 3; sono ammessi CEP e DMF ¹	Documenti che attestano che i risultati delle verifiche sul medicamento di riferimento sono applicabili al medicamento notificato (capitolo 5.6).	Sintesi bibliografica nel modulo 2.4; motivo per cui non sono stati presentati studi sperimentali; ev. valutazione specifica su impurità e sostanze ausiliarie nuove o critiche ¹	In analogia all'IP/IdP del medicamento di riferimento. Eventuali variazioni devono essere giustificate.
1 b) Riferimento a un medicamento che in passato è stato omologato da Swissmedic o UICM/IKS, sebbene ora non esista più un medicamento di riferimento omologato	Come 1 a)	Come 1 a) inoltre, aggiornamento letteratura a partire dal momento in cui il medicamento è stato ritirato dal mercato.	Come 1a) inoltre, aggiornamento letteratura a partire dal momento in cui il medicamento è stato ritirato dal mercato	Redigere nuova IP/IdP referenziata sulla base della vecchia IP/IdP del medicamento di riferimento, includendo la letteratura aggiornata o medicinali di riferimento esteri.

¹Per i medicinali con una struttura (o formulazione) complessa ed eterogenea del principio attivo possono essere applicati requisiti speciali a seconda del gruppo di prodotti. Vedi capitolo 5.10.

Tabella 2: Domande di omologazione per BWS con innovazione con un'indicazione nuova e/o aggiuntiva che non è (o non era) omologata per il medicamento di riferimento.

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
2 a) Nuova indicazione aggiuntiva per BWS già omologato	Se il medicamento resta lo stesso, Swissmedic è già in possesso della documentazione di qualità. In caso di modifiche della documentazione di qualità dovute alla nuova indicazione (ad es. possibilità di dividere le compresse), è necessario presentare un modulo 3.2.P compilato e un indice delle modifiche.	Per la nuova indicazione: presentare documenti come da Guida complementare <i>Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM</i> , ossia studi clinici per il nuovo settore di indicazione.	Inserire i punti critici di rilievo per la sicurezza nel modulo 2.4 e redigere una nuova analisi dei rischi e dei benefici in riferimento alla nuova indicazione. Generalmente, qualora vengano identificati nuovi rischi o vi sia un prolungamento della durata di utilizzo è necessario presentare nuovi studi sperimentali.	Integrare l'IP/IdP esistente con la nuova indicazione ed ev. gli effetti su aspetti rilevanti per la sicurezza; per il resto, i testi dell'IP/IdP devono corrispondere a quelli del medicamento omologato.
2 b) Nuovo BWS con indicazione aggiuntiva rispetto al medicamento di riferimento attualmente omologato ⁷	Come 1 a)	Combinazione 2 a) e 1 a)	Combinazione 2 a) e 1 a)	Combinazione 2 a) e 1 a)
2 c) Nuovo BWS con indicazione aggiuntiva rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato ⁸	Come 1 a)	Combinazione 2 a) e 1 b)	Combinazione 2 a) e 1 b)	Combinazione 2 a) e 1 b)

⁷ Il medicamento di riferimento è omologato ma non possiede questa indicazione aggiuntiva.

⁸ Il medicamento di riferimento era omologato ma non possedeva questa indicazione aggiuntiva.

Tabella 3:

Domande di omologazione per BWS con innovazione con dosaggio nuovo e/o aggiuntivo che non è (o era) omologato per il medicamento di riferimento

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
3 a) Nuovo dosaggio aggiuntivo per BWS già omologato	È necessario presentare un modulo 3.2.P completo.	Indicare le motivazioni alla base dell'introduzione del nuovo dosaggio e la dimostrazione che è adeguato e che i risultati dei dosaggi attuali sono applicabili a quello nuovo.	Inserire nel modulo 2.4 i punti critici di rilievo per la sicurezza (in caso di distanze di sicurezza ridotte tra l'esposizione della sperimentazione animale e quella terapeutica).	Integrare l'IP/IdP esistente con il nuovo dosaggio (generalmente in combinazione con una nuova posologia). Le modifiche alla rubrica Dati preclinici sono necessarie solo in caso di nuove distanze di sicurezza.
3 b) Nuovo BWS con dosaggio aggiuntivo rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato	Come 1 a)	Combinazione 3 a) e 1 a)	Combinazione 3 a) e 1 a)	Combinazione 3 a) e 1 a)
3 c) Nuovo BWS con dosaggio aggiuntivo rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato	Come 1 a)	Combinazione 3 a) e 1 b)	Combinazione 3 a) e 1 b)	Combinazione 3 a) e 1 b)

Tabella 4:

Domande di omologazione per BWS con innovazione con forma farmaceutica nuova e/o aggiuntiva⁹ che non è (o era) omologata per il medicamento di riferimento

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
4 a) Nuova forma farmaceutica per BWS già omologato	Come 1 a)	Prova dell'applicabilità dei risultati clinici della forma farmaceutica omologata alla nuova forma farmaceutica come da capitolo 5.6 o studio clinico indipendente a dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza ai sensi della Guida complementare <i>Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM</i> .	Come 1 a), ev. consegnare studi sperimentali sulla formulazione. Inoltre, per le forme topiche: particolare considerazione della tolleranza locale e dell'esposizione sistemica.	Come 1 a), più ev. integrazioni necessarie per la nuova forma farmaceutica.
4 b) Nuovo BWS con nuova forma farmaceutica aggiuntiva rispetto al medicamento di riferimento attualmente omologato	Come 1 a)	Combinazione 4 a) e 1 a)	Combinazione 4 a) e 1 a)	Integrare l'IP/IdP del medicamento di riferimento con indicazioni sulla nuova forma galenica. 4 a) e 1 a)
4 c) Nuovo BWS con nuova forma farmaceutica aggiuntiva rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato	Come 1 a)	Combinazione 4 a) e 1 b)	Combinazione 4 a) e 1 b)	Combinazione 4 a) e 1 b)

⁹ Solitamente combinata con un nuovo dosaggio, una nuova posologia consigliata e un'estensione dell'indicazione

Tabella 5:

Domande di omologazione per BWS con innovazione con posologia consigliata nuova e/o aggiuntiva che non è (o era) omologata per il medicamento di riferimento

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
5 a) Nuova posologia consigliata per BWS già omologato	Se il medicamento resta lo stesso, Swissmedic è già in possesso della documentazione di qualità. In caso di modifiche della documentazione di qualità dovute alla nuova posologia consigliata (ad es. possibilità di dividere le compresse) è necessario presentare un modulo 3.2.P compilato e un indice delle modifiche.	È necessario presentare documenti conformi alla Guida complementare <i>Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM</i> , ossia studi clinici per la nuova posologia consigliata.	Inserire i punti critici di rilievo per la sicurezza nel modulo 2.4 e redigere una nuova analisi dei rischi e dei benefici in riferimento alla nuova posologia consigliata, tenendo in particolare considerazione le distanze di sicurezza.	Come 1 a), più integrazioni per la nuova posologia consigliata.
5 b) Nuovo BWS con nuova posologia consigliata aggiuntiva rispetto al medicamento di riferimento omologato	Come 1 a)	Combinazione 5 a) e 1 a)	Combinazione 5 a) e 1 a)	Combinazione 5 a) e 1 a)
5 c) Nuovo BWS con nuova posologia consigliata aggiuntiva rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato	Come 1 a)	Combinazione 5 a) e 1 b)	Combinazione 5 a) e 1 b)	Combinazione 5 a) e 1 b)

Tabella 6:

Domande di omologazione per BWS con innovazione con modo di somministrazione nuovo e/o aggiuntivo che non è (o era) omologato per il medicamento di riferimento

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
6 a) Nuovo modo di somministrazione per BWS già omologato	Se il medicamento resta lo stesso, Swissmedic è già in possesso della documentazione di qualità. In caso di modifiche della documentazione di qualità dovute al nuovo modo di somministrazione (ad es. diverso ago per iniezioni) è necessario presentare un modulo 3.2.P compilato e un indice delle modifiche.	È necessario presentare la documentazione di cui alla Guida complementare <i>Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM</i> per il nuovo modo di somministrazione.	Come 1 a), ev. consegnare studi sperimentali sul nuovo modo di somministrazione. Inoltre, per le forme topiche: particolare considerazione della tolleranza locale e dell'esposizione sistemica.	Come 1 a), più integrazioni per il nuovo modo di somministrazione.
6 b) Nuovo BWS con nuovo modo di somministrazione rispetto al medicamento di riferimento omologato	Come 1 a)	Combinazione 6 a) e 1 a)	Combinazione 6 a) e 1 a)	Combinazione 6 a) e 1 a)
6 c) Nuovo BWS con nuovo modo di somministrazione rispetto a un medicamento di riferimento non più omologato	Come 1 a)	Combinazione 6 a) e 1 b)	Combinazione 6 a) e 1 b)	Combinazione 6 a) e 1 b)

Tabella 7: Involucro combinato con BWS

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
7 a) Nuovo involucro combinato composto da due o più medicinali singoli già omologati senza variazioni di forma Assunzione in combinazione non ancora omologata	In assenza di modifiche ai medicinali singoli, sono sufficienti un rimando ai medicinali singoli e l'indicazione dei termini per la consumazione motivati e delle indicazioni per la conservazione della combinazione di medicinali. In caso di modifiche (ad es. imballaggio primario), è necessario presentare anche i moduli interessati da tali modifiche (ad es. 3.2.P.1, 3.2.P.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.7 e 3.2.P.8), insieme a un indice delle modifiche.	Indicare le motivazioni alla base dell'introduzione dell'involucro combinato in considerazione delle possibili interazioni cliniche, farmacodinamiche e farmacocinetiche e fornendo la prova della superiorità dell'assunzione in combinazione, per cui è necessario presentare studi clinici conformi alla Guida complementare <i>Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo</i> .	Esposizione bibliografica del potenziale vantaggio e dei rischi (in particolare, chiarimento dei rischi d'interazione potenziali): rimando a dati clinici e preclinici (ICH M3).	È necessario redigere una nuova IP/IdP con riferimenti sulla base delle IP/IdP dei medicinali singoli.
7 b) Come 7 a), ma l'assunzione in combinazione è omologata	Come 7 a)	Indicare le motivazioni alla base dell'introduzione dell'involucro combinato.	Indicare le motivazioni alla base dell'introduzione dell'involucro combinato.	È necessario redigere una nuova IP/IdP con riferimenti sulla base delle IP/IdP dei medicinali singoli.
7 c) Nuovo involucro combinato composto da due o più medicinali singoli non più omologati, con la stessa forma farmaceutica; l'assunzione in combinazione è o era omologata	Come 1 a)	Combinazione 7 b) e 1 b)	Combinazione 7 b) e 1 b)	È necessario redigere una nuova IP/IdP con riferimenti sulla base delle IP/IdP dei medicinali singoli.
7 d) Come per medicinali singoli BWS e NAS	Come NAS	Come NAS	Come NAS	Come NAS

Tabella 8: Combinazioni di medicinali con BWS

Domanda	Requisiti qualitativi	Requisiti clinici	Requisiti preclinici	Requisiti IP/IdP
8 a) Nuova combinazione di medicinali composta da due o più BWS attualmente omologati ora combinati in una nuova forma farmaceutica e la cui assunzione in combinazione non è ancora omologata	Come 1 a)	È necessario fornire la prova della superiorità della combinazione rispetto ai medicinali singoli, per cui è generalmente necessario presentare studi clinici in conformità con la Guida complementare <i>Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo</i> . (capitolo 5.5).	Esposizione bibliografica dei potenziali vantaggi e rischi (in particolare, chiarimento dei rischi d'interazione potenziali): rimando a dati clinici e non clinici (ICH M3)	Modifiche IP/IdP con rimando al medicamento di riferimento (redigere nuova IP/IdP e inserire i riferimenti).
8 b) Nuova combinazione di medicinali composta da due o più BWS attualmente omologati la cui assunzione in combinazione è già omologata	Come 1 a)	Indicare le motivazioni alla base dell'introduzione della combinazione di medicinali e fornire documenti che attestano che i risultati degli esami del medicamento di riferimento sono applicabili al medicamento notificato.	Esposizione bibliografica dei potenziali vantaggi e rischi; rimando a dati clinici e non clinici (ICH M3).	Redigere nuova IP/IdP con riferimenti all'IP/IdP dei medicinali singoli e integrarvi le indicazioni sulla combinazione.
8 c) Nuova combinazione di medicinali composta da due o più BWS non più omologati e la cui assunzione in combinazione è o era omologata	Come 1 a)	Combinazione 8 b) e 1 b)	Combinazione 8 b) e 1 b)	Combinazione 8 b) e 1 b)
8 d) Combinazione BWS e NAS	Come NAS	Come NAS	Come NAS	Come NAS

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
5.1	Capitolo 1.1.1.1 – ripristino della definizione di «BWS senza innovazione» secondo il testo della versione precedente 4.3	stb
5.0	Integrazioni nel capitolo 1.1 e nuovo capitolo 5.10 – precisazioni sui medicinali con una struttura (o formulazione) complessa ed eterogenea del principio attivo noto Eliminazione del suffisso HMV4 Modifiche redazionali	stb, fua, umm, wak, dsc
4.3	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
4.2	Aggiornamento dei riferimenti alle direttive e precisazioni di tipo redazionale in vari capitoli.	fg
4.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
4.0	Aggiornamento concernente la linea guida M9 dell'ICH «Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers»	nor,fg
3.0	Precisazioni sulla procedura da seguire qualora l'elaborazione della domanda di un medicinale essenzialmente analogo venga completata prima della scadenza della protezione dei documenti.	ze
2.0	Capitolo 6.3.6: precisazione: eventuali differenze nei profili di rilascio del principio attivo devono essere illustrate e motivate. Capitolo 6.3.7: precisazione linguistica sulla verifica della divisibilità	wer
1.0	Attuazione OATer4	dts