

A. Notifica di effetti ed eventi indesiderati e di vizi di qualità o Exceptional Release come rilascio di lotti OOS relativamente a un espianto standardizzato (ESt), un medicamento di terapia genica (TG) o un medicamento composto da organismi geneticamente modificati (OGM) o che contiene OGM (art. 59 LATer)

La registrazione delle notifiche spontanee delle reazioni avverse serve a riconoscere precocemente e in maniera affidabile i segnali di sicurezza, cioè nuovi aspetti che si ritengono importanti dei rischi noti o nuovi dei medicinali. A tale scopo sono richiesti dei requisiti al processo di notifica.

Nell'articolo 49, la legge sui trapianti stabilisce che, oltre ai requisiti in essa contenuti, all'impiego di espianti standardizzati sono applicabili per analogia le disposizioni previste nell'articolo 3 (Obbligo di diligenza) e nell'articolo 59 (Notifiche) della legge sugli agenti terapeutici (LATer). In tal modo, i requisiti del sistema di notifica per ESt/TG/OGM sono stati avvicinati a quelli per i medicinali. Per istituzioni e aziende che fabbricano o smerciano ESt/TG/OGM vi è quindi un obbligo di notifica degli effetti ed eventi indesiderati e dei vizi di qualità fissato nella LATer. Nel capitolo 8, sezione 3 Vigilanza dell'ordinanza sui medicinali (OM), l'obbligo di notifica e i termini sono descritti in maggiore dettaglio. L'articolo 60 capoverso 1 OM stabilisce inoltre che il titolare dell'omologazione di un nuovo medicamento o principio attivo debba per 4 anni presentare periodicamente e spontaneamente a Swissmedic un rapporto sulla sicurezza del medicamento o principio attivo.

L'articolo 61 OM definisce i seguenti obblighi di notifica per un fabbricante o titolare dell'omologazione:

- Devono essere notificati gli effetti indesiderati gravi e gli effetti finora sconosciuti di cui si presume che siano in relazione con un medicamento e i quali sono constatati in Svizzera.
- Occorre notificare inoltre se gli effetti indesiderati di medicinali, menzionati sopra, vengono riscontrati frequentemente.
- Devono essere notificati gli effetti indesiderati di cui si presume che siano in relazione con un medicamento e i quali sono constatati in Svizzera o all'estero se:
 - si tratta di rischi finora sconosciuti o di nuovi aspetti concernenti rischi noti che sono ulteriormente chiariti in vista dell'adozione di misure atte a ridurre il rischio, che richiedono misure atte a ridurre il rischio o che hanno portato all'adozione di misure atte a ridurre il rischio all'estero; oppure
 - tali effetti indesiderati di medicinali vengono constatati frequentemente.
- Devono essere notificati i vizi di qualità riscontrati in Svizzera.
- Devono essere notificati i vizi di qualità riscontrati all'estero che possono interessare partite immesse in commercio in Svizzera.

L'articolo 62a OM stabilisce che chi fabbrica o immette in commercio medicinali deve notificare ogni sospetto di commercio illegale di medicinali da parte di terzi che sia in relazione con la sua attività, con uno dei suoi prodotti o con i componenti degli stessi.

Secondo l'articolo 63 OM, le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale devono notificare i seguenti casi:

- sospetto di effetti indesiderati gravi di un medicamento;
- sospetto di effetti indesiderati, finora sconosciuti, di un medicamento;
- sospetto di vizi di qualità;
- osservazioni concernenti fatti gravi o finora sconosciuti che pregiudicano la sicurezza dei medicinali.

Nel caso di ESt/TG/OGM devono essere notificati anche eventi verificatisi con il prelievo delle cellule/dei tessuti, durante la fabbricazione/il trasporto dei prodotti o nella gestione. Per i prodotti che contengono OGM è necessario effettuare la notifica anche se si è verificata un'emissione deliberata nell'ambiente o la trasmissione ad altri essere umani o a un animale.

Ai sensi delle direttive UE per le GMP specifiche per (ATMP) Advanced Therapy Medicinal Products/espanti standardizzati (Eudralex Volume 4, Part IV, Art. 11.5.), a determinate condizioni vi è la possibilità di rilasciare i lotti di prodotto, nonostante la presenza di risultati OOS di uno o più test rilevanti per il rilascio, previo accordo con il medico curante e previa informazione all'ente competente per il rilascio sul mercato e nel quadro del cosiddetto Exceptional Release per l'utilizzo sul paziente. L'esecuzione di un Exceptional Release di lotti fabbricati che presentino un risultato OOS deve essere notificato a Swissmedic immediatamente e comunque non oltre i 15 giorni.

Tali informazioni devono essere presentate a Swissmedic in forma raccolta in un rapporto riassuntivo di valutazione relativo al rischio, con le misure e gli accertamenti previsti.

1. Termini di notifica a Swissmedic

1.1 Per la trasmissione di notifiche di ADR

I termini sono fissati nell'articolo 62 OM, sulla base delle linee guida CIOMS I e ICH E2D.

Una volta riscontrati, i seguenti effetti indesiderati di un medicamento devono essere notificati entro:

- 15 giorni: in caso di effetti indesiderati gravi di un medicamento e se compaiono frequentemente effetti indesiderati noti o finora sconosciuti, di un medicamento.
- 60 giorni: in caso di effetti indesiderati non gravi, finora sconosciuti, di un medicamento.

Secondo l'articolo 63 OM, per le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale valgono i seguenti termini:

- Gli effetti indesiderati gravi di medicinali o le osservazioni concernenti fatti gravi devono essere notificati entro 15 giorni.
- Il sospetto di vizi di qualità deve essere notificato senza indugio ma al più tardi 15 giorni dopo la sua constatazione.
- Ogni ulteriore evento da notificare deve essere notificato entro 60 giorni.

1.2 Per i segnali

Una volta constatati, i segnali di sicurezza devono essere notificati:

- senza indugio, entro e non oltre 5 giorni, se si tratta di segnali di sicurezza che richiedono a breve termine misure atte a garantire la sicurezza del medicamento;
- entro 15 giorni, se si tratta di altri segnali di sicurezza che comportano un potenziale di pericolo grave.

1.3 Per i vizi di qualità

I vizi di qualità riscontrati in Svizzera o all'estero secondo l'articolo 61 capoverso 6 devono essere notificati a Swissmedic senza indugio o al più tardi entro 15 giorni dalla constatazione.

1.4 Per le notifiche di sospetto di traffico illegale

Ai sensi dell'articolo 62a OM, ogni sospetto deve essere notificato immediatamente o al più tardi entro 5 giorni dalla constatazione.

2. Suddivisione delle notifiche

2.1 Notifiche riguardanti la fabbricazione

La fabbricazione di ESt/TG/OGM comprende i settori prelievo, produzione, conservazione, test e consegna. Gli eventi sono:

- a) legati al donatore/prelievo
- b) legati al prodotto
- c) legati al paziente
- d) emissione deliberata nell'ambiente, trasmissione ad altre persone/animali (solo TG/OGM).

a) *Eventi legati al donatore/eventi al momento del prelievo*

- Eventi nell'ambito di una donazione (sangue, cellule, tessuti, ecc.) o durante la preparazione della donazione (inclusi gli eventi correlati alla somministrazione di medicinali impiegati in vista del prelievo previsto), che possono provocare un danno transitorio o permanente al donatore (p.es. collasso, effetti a lungo termine).

Al momento attuale l'obbligo di notifica riguarda solo gli effetti collaterali gravi a carico del donatore, cioè gli eventi che hanno avuto come conseguenza un trattamento medico o il ricovero in ospedale del donatore. La notifica avviene con il formulario «Notifica di reazione avversa a farmaco / Vizio di qualità / Exceptional Release / Procedimenti ESt/TG/OGM».

b) *Eventi legati al prodotto*

- Eventi riscontrati durante la fabbricazione (produzione, conservazione e test) che possono provocare o hanno provocato o avrebbero potuto provocare una compromissione della qualità/sicurezza/efficacia di un prodotto (p.es. contaminazione, interruzione della catena del freddo, ecc.).
- Eventi gravi a carico del ricevente che possono essere correlati a un vizio di qualità dell'ESt/TG/OGM, dei suoi ingredienti (materiali per la conservazione, mezzi di coltura, vettori virali, ecc.) o a un dispositivo medico o matrici che compongono il prodotto.

È necessario distinguere se un evento si è verificato in seguito a un errore individuale o a un errore di sistema (con eventuale violazione delle GMP). Gli eventi legati al prodotto devono essere registrati di continuo dal fabbricante nell'ambito del sistema interno di gestione della qualità. Nel corso di ispezioni o quando necessario (art. 58, art. 59, art. 60 LATer) Swissmedic può richiederne la visione.

Gli incidenti gravi (p.es. la contaminazione con esito letale) devono essere notificati al più tardi entro 15 giorni e valutati singolarmente caso per caso (errore individuale/di sistema). Swissmedic può eventualmente eseguire un'ispezione in loco (for cause inspection). In caso di violazione delle regole di GMP, l'autorizzazione può essere sospesa (art. 66 LATer).

c) *Eventi legati al paziente*

Oltre alle vere e proprie reazioni avverse da medicamento, secondo l'articolo 61 capoverso 1, capoverso 2 e capoverso 4 lettere a e b OM, per ESt/TG/OGM occorre notificare anche i seguenti eventi:

- eventi in laboratorio relativi a errori nei test, al trattamento dei campioni o dei risultati dei test (p.es. scambi/errori di trasmissione) o errori nella consegna dei prodotti (p.es. consegna di prodotti perfetti alla persona sbagliata, consegna del prodotto sbagliato, consegna di un prodotto non ottimale per il paziente) che si presentano come eventi «near miss» o causano errori nei trapianti (con o senza conseguenze).

d) Eventi in particolare con prodotti TG/OGM

Emissione deliberata nell'ambiente, trasmissione ad altre persone/animali (solo TG/OGM)

Qualora un prodotto TG/OGM venisse rilasciato nell'ambiente o trasmesso a un altro essere umano o a un animale, è necessario notificarlo a Swissmedic (art. 31 e art. 45 OEDA).

Tutte le notifiche devono essere effettuate attraverso il formulario CIOMS e/o il formulario «Notifica di reazione avversa a farmaco / Vizio di qualità / Exceptional Release / Procedimenti ESt/TG/OMG». I dati aggiuntivi vanno presentati nella lettera di accompagnamento. Tutti i documenti devono essere presentati in 1 copia, preferibilmente via e-mail a biovigilance@swissmedic.ch. Non appena perviene la notifica, una conferma di ricezione viene inviata. Per poter attribuire tale conferma di ricezione alla vostra notifica, dovrete compilare in questo modo l'oggetto: AAAA-MM-GG, numero del vostro paziente e/o del caso, e se si tratta della notifica iniziale o di follow-up (p.es. 2016-07-26_PatIDxxx100020-00_initial o 2016-07-26_PatIDxxx10002000_FU1).

e) Rilascio di lotto „out-of specification“ (OOS) (Exceptional Release)

I documenti devono contenere per lo meno le seguenti informazioni (cfr. formulario «Notifica di reazione avversa a farmaco / Vizio di qualità / Exceptional Release / Procedimenti ESt/TG/OMG»):

- nome dell'espianto standardizzato/TG/OGM con composizione, numero di omologazione Swissmedic;
- dati su posologia, modalità di applicazione, durata della somministrazione; numero di lotto, data di fabbricazione e scadenza; luogo di fabbricazione/fabbricante (in caso di più omologazioni);
- dati sul paziente (età, sesso; diagnosi); dati su centro/clinica e medico curanti;
- descrizione dell'OOS inclusa analisi della root cause;
- valutazione del rischio da parte del promotore;
- prova del fatto che il medico responsabile è stato informato dell'OOS, nonché suo consenso al trattamento con il lotto di prodotto interessato.

Swissmedic si riserva il diritto di richiedere ulteriori documenti, se necessario.

Indirizzo per la notifica:

Preferibilmente via e-mail a: biovigilance@swissmedic.ch

o, nel caso non fosse possibile inviare la notifica via e-mail, a:

Swissmedic
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Ispettorati e Autorizzazioni (IBE)
Case Manager, Unità Trapianti
Hallerstrasse 7
3012 Berna

B. Presentazione del rapporto sulla sicurezza di un medicamento (Periodic Safety Update Report, PSUR, ai sensi dell'art. 60 OM)

Secondo l'articolo 60 OM, per 4 anni a partire dalla data dell'omologazione, il titolare di un'omologazione relativa a un medicamento contenente un nuovo principio attivo o a un medicamento di cui all'articolo 30 capoverso 2 deve presentare periodicamente e spontaneamente a Swissmedic un rapporto sulla sicurezza del medicamento. In base all'articolo 17.2, l'obbligo di PSUR vale anche per una nuova indicazione. Come condizione (fondamento giuridico art. 16 cpv. 1 LATer) può essere richiesto in qualsiasi momento di prolungare l'obbligo oltre i termini indicati nell'articolo 60 OM (alla presentazione della richiesta, apporre una crocetta nel formulario «PSUR/PBRER ESt/TG/OMG»).

In linea generale, Swissmedic consente di adeguarsi alle scadenze internazionali e richiede la creazione di un rapporto periodico specifico per la Svizzera solo in casi eccezionali e motivati.

Commenti:

1. il periodo di osservazione dello PSUR/PBRER deve comprendere la data della decisione e proseguire senza interruzioni fino almeno al 4° anniversario della decisione.
2. l'obbligo dei 4 anni ricomincia in caso di modifiche importanti (art. 30 OM)
 - definizione da parte di Swissmedic per il singolo caso - nessun automatismo;
 - Swissmedic è obbligata a comunicare l'attuale data di conclusione dell'obbligo di rapporto nella decisione sui rapporti periodici;
 - in caso di modifiche importanti dopo la fine dell'obbligo, Swissmedic è obbligata a comunicarlo nella decisione sulla modifica (onere).
3. Presentazione
 - 1 volta all'anno. Swissmedic può richiedere un periodo più breve per le terapie avanzate;
 - L'adeguamento delle scadenze è possibile solo dietro richiesta motivata. Se incompatibile con il periodo del rapporto internazionale è possibile presentare a Swissmedic una richiesta di adeguamento;
 - Nessun «Bridging report»;
 - Termine di presentazione ai sensi delle linee guida ICH E2C (R2):
 - *PBRERs covering intervals of 6 or 12 months: within 70 calendar days*
 - *PBRERs covering intervals in excess of 12 months: within 90 calendar days*
 - *ad hoc PBRERs: 90 calendar days, unless otherwise specified in the ad hoc request*
 - *where national or regional requirements differ from the above, the MAH should discuss the timeline for submission with the relevant regulatory authority*
4. Formato dei rapporti
 - Ai sensi delle linee guida ICH E2C (R2);
 - Il vecchio formato PSUR è attualmente ancora accettato.

Per motivi tecnico-legali, il termine «PSUR» resta nonostante le nuove linee guida ICH nella nuova legislazione UE (GVP Modulo VII). Il nuovo formato per i rapporti periodici ai sensi dell'ICH prevede un'organizzazione tabellare delle *Adverse Reactions*, contenente *Summary Tables* delle principali categorie di casi (cases with fatal outcome, serious cases, serious unlisted cases, medically confirmed cases total). Queste tabelle panoramiche sono un elemento importante nella valutazione di un rapporto periodico. Qualora non fossero inserite nel rapporto, devono essere presentate separatamente.

5. Documenti accompagnatori, inclusi RMP-updates e termini
- formulario «PSUR/PBRER ESt/TG/OMG» completamente compilato, ev. CCDS, RCP UE, confronto tabellare dell'informazione professionale svizzera con il RCP UE capitoli 4.1 - 4.9 (se solo omologazioni nazionali in UE: F, D o GB);
 - versione RMP ricreata dall'ultima presentazione: allegare alla presentazione e indicare nel formulario «PSUR/PBRER ESt/TG/OMG».

Domande:

Possibilmente per iscritto a: biovigilance@swissmedic.ch

Indirizzo per la notifica:

Swissmedic
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Ispettorati e Autorizzazioni (IBE)
Case Manager, Unità Trapianti
Hallerstrasse 7
3012 Berna

Altro:

I nuovi segnali di sicurezza, nazionali e internazionali, devono essere notificati a Swissmedic singolarmente e senza indugio (v. art. 59 LATer: conoscenze e valutazioni in grado di influenzare i criteri di giudizio, e art. 61 e 62 OM).

Fondamenti giuridici

- Legge sui trapianti (RS 810.21)
- Legge sugli agenti terapeutici (LATer; RS 812.21)
- Ordinanza sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
- Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (OAMed; RS 812.212.1)
- Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA; RS 814.911)
- Ordinanza sull'impiego confinato (OIConf; RS 814.912)
- Regolamento CE 1394/2007 medicinali per terapie avanzate
- Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
- ICH Guideline E2D post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting
- ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Eudralex Volume 4, Part IV, GMP per ATMP del 22 novembre 2017