

**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 sul trapianto d'organi (RS 810.21) 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 federale sugli agenti terapeutici (LATer) del 15 dicembre 2000. 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 (RS 812.21). Nella sezione 3, Vigilanza, dell'ordinanza sui medicinali (RS 812.212.21, OM) del 21 settembre 2018, l'obbligo di notifica e i termini sono descritti in maggiore dettaglio. L'articolo 60 capoverso 1 OM stabilisce 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 dell'ordinanza sui medicinali (OM) definisce i seguenti obblighi di notifica:

Il fabbricante o il titolare dell'omologazione devono notificare i seguenti presunti rischi relativi a un medicamento riscontrati in Svizzera:

- gravi effetti indesiderati di medicinali;
- effetti indesiderati, finora sconosciuti, di medicinali;
- l'apparire di casi di effetti indesiderati, noti o finora sconosciuti, di medicinali, compresi i gravi abusi e le intossicazioni gravi;
- vizi di qualità;
- restrizioni inusuali della vendita.

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

- sospetto di gravi effetti indesiderati di un medicamento;
- sospetto di effetti indesiderati, finora sconosciuti, di un medicamento, sospetto di vizi di qualità.

Il fabbricante o il titolare dell'omologazione devono notificare a Swissmedic i rischi relativi a un medicamento riscontrati all'estero:

- effetti indesiderati, finora sconosciuti, dei medicinali, qualora si rendano necessarie misure atte a garantire la sicurezza del medicamento o ulteriori accertamenti in vista dell'adozione di siffatte misure;
- l'apparire di casi di effetti indesiderati, noti o finora sconosciuti, di medicinali, compresi i gravi abusi e le intossicazioni gravi;
- vizi di qualità, qualora interessino partite immesse in commercio in Svizzera.

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/espianti 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 dell'articolo 36 OM, sulla base delle linee guida CIOMS I e ICH E2D.

Le notifiche di ADR devono essere trasmesse come segue:

Il fabbricante o il titolare dell'omologazione deve notificare le reazioni avverse riscontrate in Svizzera:

Il più in fretta possibile e al massimo entro 15 giorni dal ricevimento della notifica in caso di:

- esito letale;
- ADR potenzialmente letale;
- aumento inatteso di ADR note o finora sconosciute (p.es. in vista di possibili problemi di qualità).

Entro 15 giorni dopo il ricevimento della notifica in caso di:

- ricovero in ospedale;
- danni permanenti;
- ADR importanti dal punto di vista medico;
- malformazioni congenite.

Entro 15 giorni dalla valutazione e al massimo entro 60 giorni dal ricevimento in caso di:

- tutte le altre ADR (ADR nuove non gravi)

I rischi relativi a un medicamento riscontrati all'estero di cui il fabbricante o il titolare dell'omologazione ha preso conoscenza attraverso il suo sistema di registrazione internazionale devono essere notificati a Swissmedic entro i seguenti termini:

- 5 giorni in caso di rischi relativi a un medicamento che richiedono a breve termine misure atte a garantire la sicurezza del medicamento;
- senza indugio e in alcun caso oltre 15 giorni dalla constatazione del problema in caso di vizi di qualità;
- 15 giorni per gli ulteriori gravi rischi relativi a un medicamento non sufficientemente menzionati nell'informazione relativa al medicamento;
- 6 mesi per i rischi relativi a un medicamento che non comportano un elevato potenziale di pericolo.

Secondo l'articolo 62 OM, per le persone che utilizzano o dispensano medicinali a titolo professionale valgono i seguenti termini:

- i decessi e gli effetti indesiderati di un medicamento che potrebbero avere esito letale, come pure il sospetto di vizi di qualità con potenziale di rischio devono essere notificati senza indugio e in ogni caso non oltre 15 giorni dalla constatazione;
- per gli ulteriori gravi effetti indesiderati di un medicamento si applica un termine di notificazione di 15 giorni;
- ogni ulteriore evento soggetto all'obbligo di notifica dev'essere notificato entro 60 giorni. L'obbligo di notifica decorre dal momento in cui è presentata la domanda di omologazione sino al termine di scadenza delle ultime partite immesse in commercio.

## 1.2 Per i segnali

Per i segnali valgono i seguenti termini di notifica:

- 5 giorni: rischi urgenti per la sicurezza che richiedono un immediato intervento atto a garantire la sicurezza dei pazienti;
- 15 giorni: rischi gravi con pericolo elevato per la salute dei pazienti;
- 6 mesi: problemi di sicurezza con conseguenze lievi.

## 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 35 capoverso 1 lettere a-c 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](mailto: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](mailto: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. 34 OM)**

Secondo l'articolo 34 OM, per cinque 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 17 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 34 OM (alla presentazione della richiesta, apporre una crocetta nel formulario „PSUR/PBRER ES/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 5° anniversario della decisione
2. l'obbligo dei 5 anni ricomincia in caso di modifiche importanti (art. 17 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 ES/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 ES/TG/OMG“

**Domande:**

Possibilmente per iscritto a: [biovigilance@swissmedic.ch](mailto: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. 35 e 36 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