swissmedic

Scheda informativa

Obblighi di notifica per eventi indesiderati durante una sperimentazione clinica con ATMP e altri prodotti (batteriofagi ecc.) e procedimenti

Numero di identificazione:	BW315_00_961
Versione:	8.0
Valido dal:	19.09.2025

Indice

1 Definizioni e abbreviazioni 2
1.1 Definizioni 2
1.2 Abbreviazioni 3
2 Introduzione e finalità 3
3 Basi giuridiche 3
4 Notifica di decessi, SUSAR e SADR con un ATMP somministrato durante una sperimentazione clinica con ATMP 4
5 Notifica di misure di sicurezza urgenti derivanti da sperimentazioni cliniche con ATMP 6
6 Presentazione del rapporto annuale sulla sicurezza 7

1 Definizioni e abbreviazioni

1.1 Definizioni

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)

I medicamenti per terapie avanzate (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) comprendono sia gli espianti standardizzati ai sensi della legislazione sui trapianti (p. es. medicamenti per la terapia con cellule somatiche e prodotti di ingegneria tissutale elaborati tramite biotecnologia) sia i medicamenti per terapia genica e altri preparati a base di acidi nucleici, come definiti nella legge sugli agenti terapeutici e tenendo conto dell'articolo 5 capoverso 2 della legge sull'ingegneria genetica (LIG; RS 814.91) e dell'articolo 3 capoverso 1 lettera d dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA; RS 814.911). Sono comprese anche le combinazioni di ATMP con dispositivi medici o cellule o tessuti xenogenici.

Gli ATMP sono equiparati ai medicamenti e per questo motivo sono soggetti anche alla legge sugli agenti terapeutici (LATer).

Secondo l'art. 3 lett. b dell'ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA), il materiale genetico biologicamente attivo contenente DNA e RNA viene in linea di principio equiparato ai microrganismi, ma non è necessariamente considerato tale. Per tenere conto di questa situazione giuridica e consentire l'applicazione di un approccio basato sul rischio, il termine ATMP comprende anche i preparati mediante i quali si introducono informazioni genetiche nelle cellule somatiche, come oligonucleotidi, vettori, mRNA (incl. vaccini) e RNA antisenso (asRNA). In caso di notifiche di emissione deliberata nell'ambiente, l'UFAM, la CFSB e l'UFSP vengono informati/coinvolti ai sensi degli artt. 81 OM e 43 OEDA.

La scheda informativa si applica anche a prodotti e procedimenti come gli espianti autologhi e altre terapie quali batteriofagi, procedimenti di inattivazione del sangue e di agenti patogeni, nonché procedimenti per medicamenti/espianti non standardizzabili, che non rientrano nella definizione di ATMP ma corrispondono a procedure simili.

1.2 Abbreviazioni

ASR	Annual Safety Report
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
DSUR	Development Safety Update Report
ESt	Espianto standardizzato
OGM	Organismi geneticamente modificati
OOS	Out of Specification
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TG	Terapia genica

2 Introduzione e finalità

Alle sperimentazioni cliniche con ATMP si applicano per analogia, secondo gli artt. 21 e 22 OSRUm, le disposizioni dell'OSRUm relative alle sperimentazioni cliniche con medicamenti.

Questa scheda informativa descrive gli obblighi di notifica di sperimentatrici/sperimentatori e promotori durante una sperimentazione clinica con ATMP: notifica di eventi indesiderati (ai sensi dell'art. 41, art. 40 in combinato disposto con l'art. 31 cpvv. 2 OSRUm) e misure di sicurezza urgenti (ai sensi dell'art. 37 cpvv. 1 e 3 OSRUm) nonché presentazione di rapporti annuali sulla sicurezza (ai sensi dell'art. 43 OSRUm).

3 Basi giuridiche

Svizzera

- Legge sugli agenti terapeutici (LATer; RS 812.21)
- Legge sui trapianti (RS 810.21)
- Legge sull'ingegneria genetica (LIG; RS 814.91)
- Ordinanza sull'autorizzazione dei medicamenti (OAMed; RS 812.212.1)
- Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente (OEDA; RS 814.911)
- Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche (OSRUm; RS 810.305)
- Ordinanza sui medicamenti, (OM; RS 812.212.21)
- Ordinanza sui trapianti (RS 810.211)

Internazionali

- Eudralex Volume 4, Part IV, GMP per ATMP del 22 novembre 2017
- ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - Scientific guideline
- ICH guideline E2F on development safety update report Good Case Management Practice (CIOMS V)
- Regolamento CE 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate

4 Notifica di decessi, SUSAR e SADR con un ATMP somministrato durante una sperimentazione clinica con ATMP

Ai sensi dell'articolo 41 capoverso 4 OSRUm devono essere notificate a Swissmedic tutte le reazioni avverse gravi e inattese sopraggiunte in Svizzera che hanno una presunta relazione con l'ATMP somministrato, le cosiddette **S**uspected **U**nexpected **S**erious **A**dverse **R**eaction (SUSAR).

Gli obblighi di notifica delle SUSAR si applicano anche se lo sperimentatore o il promotore vengono a conoscenza di un caso sospetto manifestatosi dopo la conclusione della sperimentazione clinica in Svizzera, oppure se lo sperimentatore o il promotore sono venuti a conoscenza di un tale caso sospetto solo dopo la conclusione della sperimentazione clinica (articolo 41 capoverso 4bis OSRUm).

Date le caratteristiche speciali degli ATMP, il promotore è tenuto a notificare, ai sensi dell'articolo 40 in combinato disposto con l'articolo 31 capoverso 2 OSRUm, a Swissmedic anche tutti i **S**erious **A**dverse **E**vent (SAE), che hanno una presunta relazione con l'ATMP somministrato, le cosiddette **S**erious **A**dverse **D**rug **R**eaction (SADR), che si manifestano durante lo studio clinico in Svizzera.

Inoltre, tutti i decessi che si verificano durante lo studio clinico in Svizzera devono essere notificati anche a Swissmedic.

La notifica include reazioni avverse gravi a medicamenti o eventi gravi che possono essere correlati non solo all'ATMP stesso ma anche ai seguenti incidenti:

- eventi gravi durante la donazione o durante la preparazione della donazione (inclusi gli eventi associati alla somministrazione di medicamenti impiegati in vista del prelievo previsto);
- sospetta contaminazione virale, batterica o di altro tipo tramite l'ATMP;
- eventi gravi durante la somministrazione di un ATMP (p. es. durante un intervento chirurgico necessario per la somministrazione di un ESt o un'iniezione);
- eventi gravi che possono essere correlati a un vizio di qualità dell'ATMP, dei suoi ingredienti (materiali per la conservazione, mezzi di coltura, vettori virali ecc.) o a un dispositivo medico o matrici che compongono il prodotto;
- Exceptional Release di un lotto ATMP «Out of Specification» (OOS) (*Guideline on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products as a new Part IV of EudraLex Volume 4*);
- emissione deliberata dell'OGM nell'ambiente, trasmissione ad altre persone o animali (in caso di medicamenti che sono costituiti da OGM o che contengono OGM).

Swissmedic si riserva il diritto, in determinati casi, di esigere le suddette notifiche anche dall'estero.

Termini di notifica

Tutti i decessi: entro 7 giorni.

SUSAR: entro 7 giorni in caso di SUSAR letali o potenzialmente letali ed entro 15 giorni in caso di altri eventi con obbligo di notifica.

SADR: entro 15 giorni.

Modalità di notifica

Tutte le notifiche devono avvenire utilizzando il formulario CIOMS e/o il formulario "BW315_00_960i_FO_Notifica_eventi_indesiderati_Sclin_ATMP" (si accettano formulari propri con informazioni analoghe). I dati aggiuntivi vanno presentati nella lettera di accompagnamento.

Tutti i documenti devono essere presentati tramite Swissmedic Operational Support Services/ portale (cfr. Sperimentazioni cliniche di medicamenti (swissmedic.ch)), senza formulario di presentazione «FO submission form». È necessario tenere conto dei punti seguenti:

- Se utente di portale: selezionare «Clinical trial»; Delivery type: SUSAR o Reporting.
- Presentazione nella struttura della cartella eDok di sperimentazione clinica:

Cartella	Documenti
00F	Formulario BW315_00_960
01CL	SADR/ Decessi/ Vizi di qualità/ Exceptional release/ Emissione nell'ambiente/ Trasmissione (OGM): CIOMS e documenti correlati
13SUSAR	SUSAR: CIOMS e documenti correlati

I documenti devono contenere per lo meno le seguenti informazioni:

- nome dell'ATMP con composizione, codice dello studio, numero di riferimento Swissmedic, numero dello studio (e Paese se la notifica avviene dall'estero);
- dati sul preparato in esame (dati su posologia, modo di somministrazione, durata e date della somministrazione);
- dati sulla/sul paziente (età, sesso, anamnesi);
- per le notifiche di SUSAR devono essere disponibili dati non in cieco;
- fonte del rapporto, descrizione dettagliata del SUSAR e del SADR e del loro decorso (data dell'evento, sintomi, principali segni clinici, dati sul grado di gravità, evoluzione nel tempo, eventuali informazioni su *dechallenge*/*rechallenge* e *outcome*);
- informazioni sui medicamenti concomitanti (inizio e fine del trattamento);
- un'analisi del nesso causale tra l'evento e l'ATMP.

5 Notifica di misure di sicurezza urgenti derivanti da sperimentazioni cliniche con ATMP

I rischi attuali per la sicurezza devono essere comunicati a Swissmedic al fine di garantire la sicurezza delle persone partecipanti allo studio (art. 37 cpvv. 1 e 3 OSRUm).

Oltre ai dati nazionali e internazionali, la notifica deve includere quanto segue:

- nome dell'ATMP con composizione, codice dello studio, numero di riferimento Swissmedic;
- tutti i nuovi rischi presunti e i nuovi aspetti rilevanti degli effetti indesiderati noti che richiedono misure rilevanti per la sicurezza;
- fonte del rapporto, descrizione dettagliata dei rischi e delle misure.

La notifica deve essere inviata elettronicamente e deve contenere un riepilogo critico delle misure di minimizzazione del rischio adottate.

La notifica deve essere separata dal rapporto annuale sulla sicurezza e contrassegnata come avviso di sicurezza urgente.

Termini di notifica

Le misure di sicurezza devono essere notificate immediatamente a Swissmedic, al più tardi entro 7 giorni.

Safety Signals devono essere notificati immediatamente dopo che si manifestano le circostanze classificate come rischio per la sicurezza.

Modalità di notifica

Le notifiche sulle misure di sicurezza devono essere presentate tramite Swissmedic Submissions/portale con il formulario «FO submission form», cfr. Sperimentazioni cliniche di medicamenti (swissmedic.ch).

6 Presentazione del rapporto annuale sulla sicurezza

Ai sensi dell'art. 43 OSRUm, il promotore è tenuto a presentare a Swissmedic un rapporto annuale sulla sicurezza (chiamato anche **D**evelopment **S**afety **U**pdate **R**eport, DSUR oppure **A**nnual **S**afety **R**eport, ASR). Il rapporto è una sintesi dello stato attuale delle conoscenze e della gestione dei rischi identificati e potenziali dell'ATMP nelle sperimentazioni cliniche.

Il rapporto sulla sicurezza deve essere conforme alla ICH Guideline E2F e deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- nome dell'ATMP con composizione, codice dello studio, numero di riferimento Swissmedic (in caso di studio nazionale);
- periodo del rapporto;
- lettera di accompagnamento o nel formulario con il riepilogo e le seguenti informazioni, se non visibili nel rapporto: stato della sperimentazione clinica in Svizzera e all'estero (numero di centri, numero di pazienti che sono state/i reclutate/i o che hanno interrotto o concluso la sperimentazione, numero di SAE/SADR/SUSAR/NSADR in Svizzera e all'estero);
- riepilogo critico del profilo di sicurezza dell'ATMP e nuovi aspetti di sicurezza rilevanti e il loro effetto sulla sperimentazione clinica (incl. dati sull'esposizione);
- elenco in forma tabellare di tutti gli eventi indesiderati gravi (incl. SUSAR e vizi di qualità) in Svizzera e all'estero. Le rappresentazioni dovrebbero essere il più complete possibile e contenere i dati dei gruppi di trattamento e dei gruppi di confronto. Nel caso di studi multicentrici internazionali, i dati delle/dei pazienti trattate/i in Svizzera dovrebbero essere rappresentati anche separatamente;
- per quanto concerne i soggetti sani, **tutti** gli eventi indesiderati che si sono verificati in Svizzera e all'estero devono essere rappresentati in forma tabellare.

Termini di notifica

Il rapporto sulla sicurezza deve essere presentato all'Istituto una volta all'anno e deve comprendere 12 mesi di uno studio clinico in corso.

Modalità di notifica

I rapporti sulla sicurezza devono essere presentati tramite Swissmedic Submissions/portale con il formulario « FO submission form», cfr. Sperimentazioni cliniche di medicamenti (swissmedic.ch).

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
8.0	Capitolo 4: Aggiornamento dell'indirizzo di notifica.	pad
7.0	Aggiornamento all'OSRUm modificata (Stato 01.11.2024) relativo alla notifica delle SUSAR (notifica delle SUSAR dopo la conclusione della sperimentazione clinica). Modifiche formali.	pad
6.0	Aggiornamento dei contenuti, indirizzi di notifica adattati	fco
5.0	Trasferimento dei processi ATM nell'area delle autorizzazioni Assegnazione di un nuovo numero ID Modifiche formali, nuovo layout	fco