

**Scheda informativa**  
**relativa ai medicinali non standardizzabili**  
**e**  
**all'elenco dei medicinali**  
**e gruppi di medicinali non standardizzabili**  
**con procedimento di fabbricazione soggetto a omologazione**  
**secondo l'allegato 3 OOSM**

La presente scheda informativa sostituisce l'interpretazione contenuta nello Swissmedic Journal 4/2012, pag. 334: «Heilmittelrechtliche Einstufung von verschiedenen Eigenserumpräparaten» (Classificazione di diversi preparati a base di siero autologo secondo il diritto sugli agenti terapeutici).

*Stato aggiornato al: 18 maggio 2022*

## Indice

<b>1.</b>	<b>Premessa.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Medicamenti non standardizzabili.....</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Obbligo d'omologazione del procedimento di fabbricazione di medicinali non standardizzabili.....</b>	<b>4</b>
3.1	Obbligo d'omologazione per i procedimenti di produzione e fabbricazione .....	4
3.2	Entrata in vigore del nuovo obbligo d'omologazione dal 01.07.2020 .....	4
3.3	Deroghe all'applicabilità delle nuove disposizioni.....	5
<b>4.</b>	<b>Attuazione del nuovo obbligo d'omologazione per i medicinali non standardizzabili indicati in elenco .....</b>	<b>6</b>
4.1	Autorizzazione d'esercizio per la fabbricazione di medicinali non standardizzabili.....	6
4.2	Domande di omologazione dei procedimenti di fabbricazione di medicinali non standardizzabili indicati in elenco.....	7
4.3	Requisiti fondamentali per l'omologazione .....	8
4.4	Disposizioni transitorie.....	10

## 1. Premessa

Negli ultimi anni un numero sempre crescente di nuovi principi terapeutici è stato sviluppato con prodotti che, a causa della loro origine o delle loro caratteristiche biologiche, non sono standardizzati come medicinali prodotti a livello industriale, ma sono piuttosto fabbricati come preparati specifici per il singolo paziente. Spesso anche le sostanze dell'organismo del paziente o dell'animale vengono trasformate in un prodotto e i preparati che ne derivano vengono successivamente utilizzati sulla stessa persona o animale o su un piccolo numero di pazienti.

Questi preparati sono classificati come medicinali e sono pertanto soggetti, in linea di principio, all'obbligo d'omologazione ai sensi dell'articolo 9 capoverso 1 LATer, a meno che non rientrino nella deroga prevista dall'articolo 9 capoverso 2 LATer. La deroga prevista dall'articolo 9 capoverso 2 LATer riguarda tutti i medicinali preparati secondo una formula, i preparati sperimentali clinici e i medicinali non standardizzabili.

## 2. Medicinali non standardizzabili

Nel 2000, quando fu emanata la legge sugli agenti terapeutici, per medicinali non standardizzabili si intendevano principalmente gli emoderivati labili. Le ordinanze di esecuzione comprendono numerose disposizioni specifiche per il sangue e gli emoderivati, al fine di garantire la sicurezza e la qualità di tali medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione. Sin dall'emanazione della legge sugli agenti terapeutici, il Consiglio federale ha sottoposto all'obbligo d'omologazione determinati procedimenti di fabbricazione di emoderivati labili (segnatamente i procedimenti per l'inattivazione o l'eliminazione di agenti patogeni).

I preparati specifici per il singolo paziente, proprio in virtù della loro natura, spesso non sono standardizzabili allo stesso modo dei medicinali normali, tra l'altro a causa della loro origine e variabilità biologica. Non sono neppure conformi alle definizioni dei medicinali preparati secondo una formula anche essendo prodotti su prescrizione proprio per i pazienti. In effetti, a differenza dei preparati secondo una formula, sono generalmente ricavati e/o fabbricati secondo un processo standardizzato. Di solito la fabbricazione non avviene in una farmacia pubblica o in una farmacia ospedaliera.

I preparati o gruppi di preparati attualmente classificati come medicinali non standardizzabili ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera e LATer sono:

- emoderivati labili come concentrati eritrocitari, plasma per trasfusione, concentrati piastrinici;
- collirio da siero autologo;
- estratti di cellule organiche di origine animale;
- preparati di microbiomi fecali (di uno o più donatori sani per pazienti predefiniti);
- plasma ricco di piastrine (PRP);
- fibrinogeno ricco di piastrine;
- Orthokin;
- autovaccini per uso veterinario.

Eventuali espunti non standardizzabili non sono elencati qui. La regolamentazione di questi preparati, in parte prodotti anche in modo specifico per il singolo paziente, non è oggetto della presente scheda informativa.

La fabbricazione e la dispensazione di medicinali non standardizzabili, che non figurano né qui né nell'elenco di cui all'allegato 3 OOSM, non sono tuttavia escluse dalla vigilanza delle autorità; la

relativa fabbricazione è infatti soggetta all'obbligo di autorizzazione e/o ad altri requisiti cantonali. I Cantoni possono consultare Swissmedic se, nell'ambito della loro competenza di vigilanza e della loro responsabilità di polizia sanitaria, riscontrano attività di fabbricazione e/o dispensazione di medicinali presumibilmente non standardizzabili.

### **3. Obbligo d'omologazione del procedimento di fabbricazione di medicinali non standardizzabili**

#### **3.1 Obbligo d'omologazione per i procedimenti di produzione e fabbricazione**

Con la revisione della legge sugli agenti terapeutici e l'adeguamento delle disposizioni d'esecuzione all'inizio del 2019, il legislatore ha esteso l'obbligo d'omologazione per i procedimenti di fabbricazione a determinati altri medicinali o gruppi di medicinali non standardizzabili. Ha inoltre affidato a Swissmedic da un lato la competenza di designare, in seguito alla consultazione di esperti, alcuni medicinali non standardizzabili che presentano un profilo di sicurezza o efficacia non sufficientemente conosciuto o rischi maggiori a causa della loro composizione, del loro dosaggio o della loro somministrazione, e dall'altro la competenza di sottoporre all'obbligo d'omologazione il procedimento di fabbricazione di tali preparati, al fine di tutelare i pazienti o gli animali.

Tenuto conto del potenziale di rischio talvolta significativo di tali approcci terapeutici innovativi, l'omologazione del procedimento di produzione o fabbricazione di tali preparati ha lo scopo di garantire un livello di qualità, sicurezza ed efficacia sufficiente dei preparati specifici per il singolo paziente e di evitare che i pazienti siano ingannati.

#### **3.2 Entrata in vigore del nuovo obbligo d'omologazione dal 01.07.2020**

L'allegato 3 OOSM contiene un elenco dei medicinali o gruppi di medicinali il cui procedimento di produzione o fabbricazione è soggetto all'obbligo d'omologazione dal 1° luglio 2020. L'elenco è pubblicato da Swissmedic.

Ai sensi dell'elenco pubblicato dal 01.07.2020, il procedimento di fabbricazione dei seguenti medicinali non standardizzabili è ora soggetto all'obbligo d'omologazione:

- collirio da siero autologo;
- collirio da siero allogenico;
- estratti di cellule organiche di origine animale;
- trasferimento allogenico di microbiota fecale;
- plasma ricco di piastrine (PRP) autologo o allogenico (somministrazione parenterale);
- plasma ricco di piastrine (PRP) autologo o allogenico (somministrazione topica);
- fibrinogeno ricco di piastrine (PRF) autologo o allogenico (somministrazione topica);
- Orthokin;

Cfr.:

[https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/vazv-anh3-art42a-zulassungspflichtige\\_herstellungsverfahren.pdf.download.pdf/20200701\\_Anh\\_3\\_VAZV\\_IT\\_Arzneimittel\\_und\\_Arzneimittelgruppen\\_mit\\_zulassungspflichtigem\\_Herstellungsverfahren.pdf](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/it/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/vazv-anh3-art42a-zulassungspflichtige_herstellungsverfahren.pdf.download.pdf/20200701_Anh_3_VAZV_IT_Arzneimittel_und_Arzneimittelgruppen_mit_zulassungspflichtigem_Herstellungsverfahren.pdf).

### 3.3 Deroche all'applicabilità delle nuove disposizioni

La legge sugli agenti terapeutici prevede la possibilità di continuare a fabbricare e utilizzare i medicinali non standardizzabili a determinate condizioni al di fuori delle nuove disposizioni, a patto che siano soddisfatti i seguenti requisiti:

1. La fabbricazione (in questo caso: preparazione) di preparati autologhi è eseguita nel rispetto delle istruzioni del fabbricante delle apparecchiature o, nel caso di dispositivi medici, ai sensi delle informazioni sul dispositivo rilasciate dal fabbricante.
2. Il paziente non esce dalla stanza in cui viene prelevato il materiale di partenza, nemmeno durante la preparazione, fino alla somministrazione.
3. Il materiale di partenza prelevato dal paziente deve essere preparato (centrifugato/filtrato, ecc.) nella medesima stanza sotto la diretta supervisione del medico curante.
4. In caso di somministrazione parentale e oftalmica o nei casi in cui il preparato debba essere sterile a causa del rischio di infezione, la preparazione deve avvenire in un sistema chiuso (p.es. in presenza di lesioni gravi della pelle o di ferite aperte di notevoli dimensioni [elenco non esaustivo]).
5. L'applicazione o la somministrazione del preparato al paziente deve essere effettuata immediatamente dopo la preparazione da parte del medico curante stesso o da personale ausiliario che opera sotto la sua diretta responsabilità e seguendo le sue istruzioni.
6. Il preparato realizzato non può essere utilizzato per il trattamento di altri pazienti.
7. Il preparato realizzato non può essere consegnato ai pazienti.
8. La procedura e la relativa documentazione devono essere stabilite per iscritto nel SAQ.

I punti 1-8 devono essere soddisfatti a titolo cumulativo. È in ogni caso necessario informare preventivamente il paziente e ottenere il suo consenso (preferibilmente per iscritto).

Non sono pertanto consentite, se non in presenza di autorizzazione o omologazione, le seguenti situazioni:

- La preparazione del materiale e/o l'applicazione o la somministrazione dei preparati avviene solo in seguito a una fase di conservazione e/o in un momento successivo.
- Le frazioni ottenute vengono ulteriormente lavorate al di fuori del sistema chiuso per ottenere il prodotto finale (preparato) desiderato.
- Durante la lavorazione, al materiale vengono aggiunti principi attivi o sostanze ausiliarie speciali che non fanno parte del processo di produzione secondo le istruzioni del fabbricante delle apparecchiature o, nel caso di dispositivi medici, delle informazioni sul dispositivo rilasciate dal fabbricante.
- Vengono preparate dosi multiple in una o più fasi di lavorazione per un'applicazione multipla e/o successiva.
- La preparazione avviene per terzi.

Nei casi in cui non può essere applicata la nuova regolamentazione, la persona che ha in cura il paziente ha in generale l'obbligo di diligenza atto a garantire a quest'ultimo la sicurezza, la qualità e l'efficacia della terapia.

## **4. Attuazione del nuovo obbligo d'omologazione per i medicinali non standardizzabili indicati in elenco**

### **4.1 Autorizzazione d'esercizio per la fabbricazione di medicinali non standardizzabili**

Per poter presentare una domanda di omologazione del procedimento di produzione o di fabbricazione è essenziale la presenza di un'autorizzazione d'esercizio valida. Poiché i medicinali non standardizzabili si distinguono chiaramente dai preparati secondo una formula, per la loro fabbricazione e immissione in commercio occorre un'autorizzazione d'esercizio di Swissmedic. La vigilanza sulla fabbricazione e sull'immissione in commercio di tali medicinali spetta quindi in primo luogo a Swissmedic. La fabbricazione deve avvenire nel rispetto delle norme GMP di cui all'allegato 1 OAMed.

I Cantoni hanno la responsabilità di sorvegliare e controllare le attività mediche negli ospedali, nelle cliniche e negli studi medici che offrono o somministrano tali terapie con medicinali non standardizzabili. Questo prevede anche l'esecuzione di controlli e l'adozione di misure qualora nell'impiego di medicinali non standardizzabili indicati nel rispettivo elenco non siano rispettati gli obblighi d'omologazione e autorizzazione.

Per la fabbricazione di medicinali non standardizzabili sono pertinenti i seguenti codici:

- Per i medicinali non standardizzabili di origine biologica occorre barrare i codici 1.3.1.8 e 1.3.2.8. Per entrambi i codici, nella casella di testo va indicata la designazione del dispositivo o del gruppo di dispositivi.
- Per i medicinali non standardizzabili che non sono di origine biologica è determinante il codice 1.4.1.3. Anche in questo caso nella casella di testo va indicata la designazione del dispositivo o del gruppo di dispositivi.
- Per gli emoderivati labili è determinante il gruppo di codice 8.

		1.3	<b>Biologische Arzneimittel</b>
		1.3.1	Biologische Arzneimittel
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.1	Blutprodukte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.2	Immunologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.5	Biotechnologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.6	Produkte aus Extrakten menschlicher oder tierischer Herkunft
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.1.8	Andere biologische Arzneimittel: .....
		1.3.2	Chargenfreigabe (technische Freigabe)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.1	Blutprodukte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.2	Immunologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.5	Biotechnologische Produkte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.6	Produkte aus Extrakten menschlicher oder tierischer Herkunft
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3.2.8	Andere biologische Arzneimittel: .....
		1.4	<b>Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit (jede andere relevante)</b>
		1.4.1	Herstellung von:
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.1	Phytoarzneimitteln
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.2	Homöopathischen Arzneimitteln
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4.1.3	Andere Produkte: .....

## 4.2 Domande di omologazione dei procedimenti di fabbricazione di medicinali non standardizzabili indicati in elenco

Chi intende utilizzare o mettere in commercio un procedimento per medicinali non standardizzabili deve presentare a Swissmedic una domanda di omologazione corredata della documentazione necessaria. Nell'ambito della procedura di omologazione si verifica se i requisiti di omologazione sono soddisfatti.

L'articolo 34 OM ha precisato che all'omologazione dei procedimenti di produzione o fabbricazione si applicano per analogia gli elementi fondamentali di una procedura di omologazione generalmente validi per i medicinali. A tale proposito si fa riferimento in particolare alle seguenti disposizioni dell'ordinanza sui medicinali: articolo 3 (domanda di omologazione); articolo 7 (procedura di omologazione accelerata); articolo 8 (preavviso e collaborazione); articolo 10 (trasferibilità); articolo 12 (rinnovo dell'omologazione); articolo 13 (revoca e sospensione) e articolo 30 (protezione della documentazione).

Si applicano i termini di cui alla guida complementare «ZL000\_00\_014i\_WL Guida complementare Termini per le domande di omologazione HMV4».

### Requisiti generali della documentazione correlata alla domanda

I requisiti sono descritti dettagliatamente nella scheda informativa «*Exigences relatives aux documents d'autorisation des ME et transplants non standardisés*» ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch), reperibile nella sezione: Medicinali per uso umano > Medicinali speciali > Advanced Therapy Medicinal Products > Documenti e formulari > Advanced Therapy Medicinal Products, espunti ed procedure > Approvazione delle procedure). La documentazione deve essere presentata in formato cartaceo,

con una copia eDok o in formato eCTD. Per ulteriori informazioni in merito ai requisiti e ai formati, fare riferimento al sito web di Swissmedic → Servizi e elenchi → Servizi eGov o al portale di Swissmedic.

Sono inoltre disponibili ulteriori informazioni nei documenti «ZL101\_00\_005i\_WL Guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4», «ZL000\_00\_020i\_WL Guida complementare Requisiti formali HMV4» e «ZL000\_00\_006i\_VZ Elenco Documentazione da produrre HMV4»

I moduli di domanda per l'omologazione di un medicinale non standardizzabile sono reperibili sul sito web di Swissmedic → Servizi ed elenchi → Documenti e formulari → Advanced Therapy Medicinal Products, espunti ed procedure.

Per una nuova domanda, è necessario presentare i moduli seguenti:

- ZL000\_00\_031i\_FO Formulario Sostanze di origine animale e umana HMV4;
- I-320.AA.01-A01f Formulaire Demande d'autorisation de mise sur le marché Médicaments/transplants non standardisés;
- I-320.AA.01-A02f Formulaire Demande - Renseignements concernant les fabricants Médicaments/transplants non standardisés;
- I-320.AA.01-A03f Formulaire Demande Déclaration complète Médicaments/transplants non standardisés.

Per informazioni sulla presentazione di domande di modifica, consultare la guida complementare «ZL300\_00\_001i\_WL Guida complementare Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4» sul sito web di Swissmedic → Servizi e elenchi → Documenti e formulari → Advanced Therapy Medicinal Products, espunti ed procedure → Omologazione EsS/TG/OGM → Modifiche ed estensioni dell'omologazione OAT4.

#### **Ricezione e registrazione delle domande**

Swissmedic non invia alcuna conferma di ricezione. I titolari delle omologazioni hanno la possibilità di consultare lo stato della domanda online sul portale eGov di Swissmedic. Per i dettagli si rimanda al sito web di Swissmedic e alla Guidance del portale eGov di Swissmedic.

### **4.3 Requisiti fondamentali per l'omologazione**

I medicinali non standardizzabili, i cui procedimenti di fabbricazione sono soggetti a omologazione, sono caratterizzati da rischi maggiori a causa dell'indicazione, della composizione, del dosaggio o delle somministrazioni nonché dell'insufficienza delle prove sulla sicurezza e l'efficacia.

#### **Approccio basato sul rischio (risk-based approach)**

I procedimenti di fabbricazione dei medicinali non standardizzabili sono omologati dopo una verifica approfondita delle indicazioni sulla fabbricazione, della qualità, della sicurezza e dell'efficacia. Tuttavia, lo spettro di prodotti che si possono definire con il termine di medicinali non standardizzabili è molto eterogeneo. A causa delle particolarità dei medicinali non standardizzabili, alcuni requisiti devono essere adattati, data la specificità della natura e della portata dei dati analitici, pre-clinici e clinici, necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia prendendo in considerazione le qualità biologiche e funzionali.

Il procedimento per cui viene richiesta l'omologazione deve essere correlato a un'indicazione e una somministrazione ben precise. Il prodotto può essere omologato e utilizzato solo per la rispet-



tiva indicazione. In caso di indicazioni o modi di somministrazioni diversi o di modifiche al procedimento, si applica l'art. 34 OM. Il titolare dell'omologazione deve garantire che i prodotti fabbricati mediante il procedimento di fabbricazione siano utilizzati esclusivamente per l'indicazione omologata.

Per le indicazioni cliniche in questione devono essere disponibili dati bibliografici sufficienti per quanto riguarda la fase preclinica e quella clinica (il cosiddetto «well-established use»). Se la sicurezza e l'efficacia documentate a livello bibliografico non sono sufficienti, oltre alla documentazione completa sulla qualità è necessario presentare anche una documentazione completa sulla fase preclinica e quella clinica.

I dati clinici devono essere raccolti nell'ambito di studi conformi alla GCP e devono dimostrare l'efficacia per l'indicazione e il dosaggio riportati nella domanda. Inoltre devono essere prese in considerazione anche le alternative terapeutiche già esistenti con la stessa indicazione. Il preparato sperimentale deve essere prodotto con lo stesso procedimento di fabbricazione di quello indicato nella domanda. Le analisi statistiche dei dati e dell'esperienza acquisiti nel corso degli studi clinici sono essenziali per la valutazione complessiva dell'efficacia e della sicurezza. Nell'analisi dell'efficacia occorre valutare e considerare l'intero contesto terapeutico (p.es. interventi chirurgici o altre terapie farmacologiche o non farmacologiche associate). Per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti con effetto a lungo termine, è necessario pianificare un follow-up su un intervallo di tempo sufficientemente lungo.

Va presentata un'analisi dei rischi sulla base dei dati clinici. Per poter definire il profilo di sicurezza del preparato, devono essere presi in considerazione tutti i dati relativi alla qualità e alla fase preclinica, i dati clinici raccolti per il preparato stesso fino a quel momento e le informazioni relative a un preparato analogo. Devono essere presi in considerazione tutti i possibili fattori di rischio ed effetti a lungo termine, anche gli effetti potenzialmente negativi.

La documentazione deve fornire informazioni sulla qualità del prodotto (fabbricazione, convalide, specifiche, ecc.). La scelta del dosaggio e dell'indicazione deve basarsi per quanto possibile su studi preclinici e risultati sulla qualità e deve rappresentare il dosaggio minimo efficace, quello ottimale e il dosaggio massimo sicuro da utilizzare per diverse applicazioni nell'ambito dell'intero contesto terapeutico.

In caso di mancato rispetto delle disposizioni di legge, non è possibile rilasciare l'omologazione, oppure è possibile rilasciarla solo a condizioni particolari o per un periodo limitato. Nel quadro di provvedimenti amministrativi, eventuali violazioni possono essere punite con sanzioni o multe.

### **PSUR**

Dopo aver ottenuto l'omologazione, è necessario presentare ogni anno dei Periodic Safety Update Report (PSUR). Per maggiori informazioni sugli PSUR, consultare la guida complementare «MU103\_10\_002f\_WL Guide complémentaire Envoi des informations PSUR/PBRER HVM4», disponibile sul sito web di Swissmedic →Medicamenti per uso umano →Sorveglianza del mercato →Risk Management (Signalmanagement, PSURs, RMPs/RMP summaries).

### **Biovigilanza**

È necessario istituire un sistema di monitoraggio dei pazienti con un rispettivo piano di misure. Le reazioni avverse gravi o sconosciute devono essere notificate a Swissmedic, utilizzando il modulo CIOMS e/o il modulo «I-314.AA.01-A03i Formulario notifica di reazioni avverse farmaco/Vizio di qualità/Exceptional Release/Procedimenti ES/TG/OGM», al seguente indirizzo: [biovigilance@swissmedic.ch](mailto:biovigilance@swissmedic.ch).

#### **4.4 Disposizioni transitorie**

I medicinali o i gruppi di medicinali indicati nell'elenco possono essere utilizzati solo se il relativo procedimento di produzione o fabbricazione è omologato da Swissmedic. Se tali medicinali sono già stati utilizzati in Svizzera prima del 01.01.2019 e per tali preparati è stata presentata una domanda di omologazione entro 12 mesi dalla pubblicazione dell'elenco, ossia al più tardi entro il **31 giugno 2021**, è possibile continuare a svolgere i procedimenti in questione fino alla decisione di Swissmedic.