

Indice

1	Abbreviazioni	1
2	Disposizioni in materia di notifica delle segnalazioni	2
3	Introduzione	2
4	Obiettivo	2
5	Campo di applicazione	2
6	Segnalazioni aziendali (segnalazioni valutate dal TO)	2
6.1	Segnalazioni con grave potenziale di rischio (<i>emerging safety issues</i> secondo la definizione del GVP Module IX).....	3
6.2	Segnalazioni senza grave potenziale di rischio (definizione di <i>emerging safety issues</i> non soddisfatta).....	3
6.2.1	Segnalazioni senza grave potenziale di rischio: attuazione delle modifiche dell'informazione sul medicamento	3
6.2.2	Segnalazioni senza grave potenziale di rischio: nessuna modifica necessaria all'informazione sul medicamento	4
7	Segnalazioni valutate da autorità estere	4
8	Calcolo degli emolumenti	5
9	Attuazione di misure atte a minimizzare i rischi per i medicinali con principi attivi noti, medicinali biosimilari e in co-marketing	5
10	Requisiti formali delle notifiche delle segnalazioni	5
11	Informazioni sulla presentazione della domanda «Modifica dell'informazione sul medicamento» nel quadro delle valutazioni di Swissmedic	6

1 Abbreviazioni

AELS	Associazione europea di libero scambio (European Free Trade Association/EFTA)
EI	Effetti indesiderati
EMA	European Medicines Agency (Agenzia europea per i medicinali)
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
GVP Module IX	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management
OEm-Swissmedic	Ordinanza del 14 settembre 2018 dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
in c.d.	in combinato disposto
LATer	Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, RS 812.21)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (Ordinanza sui medicinali; RS 812.212.21)
TO	Titolare dell'omologazione
UE	Unione europea

2 Disposizioni in materia di notifica delle segnalazioni

L'obbligo e i termini di notifica delle segnalazioni relative a medicinali e rivolte a Swissmedic sono definiti nella Legge sugli agenti terapeutici (art. 59 LATer) e nell'Ordinanza sui medicinali (artt. 61, 62 e 63 OM).

La *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management* europea descrive i requisiti scientifici, di qualità e gli aspetti normativi della gestione delle segnalazioni.

Nel documento «GVP Annex I - Definitions (Rev 4)» sono definiti i termini essenziali della farmacovigilanza. Per garantire un'interpretazione univoca, Swissmedic si basa, nel caso della gestione delle segnalazioni, sulle definizioni concordate in Europa presenti nella *GVP Module IX* in vigore e sulle definizioni dell'allegato *GVP Annex I - Definitions (Rev 4)*.

3 Introduzione

Nel quadro della gestione delle segnalazioni e del rischio, ogni segnalazione relativa alla sicurezza di un medicinale e/o un principio attivo omologato da Swissmedic è classificata come potenzialmente rilevante per il profilo rischi/benefici del medicinale, indipendentemente dal fatto che la segnalazione venga rilevata in Svizzera o all'estero.

I titolari dell'omologazione di medicinali sono tenuti a segnalare all'istituto conoscenze e valutazioni di rilievo per il profilo rischi/benefici del medicinale (art. 59 cpv. 2 LATer). Inoltre, i TO, sulla base dell'art 28 OM, sono tenuti ad adeguare l'informazione sul medicinale allo stato attuale della scienza e della tecnica, nonché in ragione di nuovi eventi e valutazioni.

Swissmedic verifica regolarmente il rispetto degli obblighi di notifica dei TO, anche nel quadro di ispezioni di farmacovigilanza.

All'occorrenza, Swissmedic può anche avviare in qualsiasi momento una verifica del profilo rischi/benefici di medicinali, singolarmente o in gruppo. Tale verifica è effettuata nel quadro di una procedura amministrativa ai sensi dell'art. 16c LATer (Riesame dell'omologazione) in combinato disposto con l'art. 14 OM.

4 Obiettivo

La presente guida complementare descrive gli obblighi di notifica dei TO per le segnalazioni e l'attuazione entro i termini delle misure atte a minimizzare i rischi (ad es. modifica dell'informazione sul medicinale) risultanti dalla valutazione delle segnalazioni.

Le informazioni relative all'obbligo di segnalazione di effetti indesiderati non sono oggetto della presente guida complementare.

5 Campo di applicazione

La presente guida complementare si applica all'ambito della sicurezza dei medicinali in relazione agli obblighi di notifica delle segnalazioni per medicinali per uso umano e all'attuazione delle misure atte a minimizzare i rischi da parte dei TO.

6 Segnalazioni aziendali (segnalazioni valutate dal TO)

Le segnalazioni relative alla sicurezza (nazionali e internazionali) che riguardano rischi/benefici di un medicinale devono essere notificate a Swissmedic non appena se ne apprende l'esistenza (art. 59 LATer, art. 61 cpv. 4 e 5 OM, art. 62 cpv. 2 OM).

6.1 **Segnalazioni con grave potenziale di rischio (*emerging safety issues* secondo la definizione del GVP Module IX)**

Qualora il TO classifichi la segnalazione come classificazione con grave potenziale di rischio (*emerging safety issue*) valgono i seguenti termini per la notifica:

- Laddove nel breve termine siano necessarie misure per garantire la sicurezza del medicamento (ad es. informazione immediata del pubblico, ritiro subitaneo dal mercato), la notifica deve pervenire a Swissmedic immediatamente, entro e non oltre 5 giorni (art. 62 cpv. 2 lett. a OM).
- In presenza di altri gravi rischi per il medicamento non sufficientemente menzionati nell'informazione sul medicamento risulta adeguato un termine di notifica di 15 giorni al massimo (art. 62 cpv. 2 lett. b OM).

Non va dimenticato che gli *emerging safety issues* notificati dal TO all'*European Medicines Agency* (EMA) in relazione a un medicamento sono considerati automaticamente quali segnalazioni dal grave potenziale di rischio e con obbligo di notifica per la Svizzera, purché il medicamento/principio attivo sia omologato nel nostro paese o sia stata fatta pervenire a Swissmedic una domanda di omologazione.

Con la notifica dell'*emerging safety issues* a Swissmedic, i dati disponibili sulla segnalazione devono essere presentati nel quadro di una sintesi valutativa. In particolare, è necessario fornire a Swissmedic anche le misure atte a minimizzare i rischi che ne derivano, nonché il relativo scadenario per l'attuazione.

Qualora l'*emerging safety issue* sia generato dalla segnalazione di un singolo caso in Svizzera, la notifica dell'*emerging safety issue*, comprensiva della documentazione sopra menzionata, è inviata in aggiunta alla segnalazione dell'effetto indesiderato (EI).

Alla notifica dell'*emerging safety issue* seguono generalmente ulteriori analisi e accertamenti della segnalazione da parte del titolare dell'omologazione e di Swissmedic, al fine di determinare le misure definitive atte a minimizzare i rischi. A tal fine, Swissmedic applica una procedura amministrativa sulla scorta dell'art. 58 cpv. 3 in c.d. con l'art. 66 LATer.

6.2 **Segnalazioni senza grave potenziale di rischio (definizione di *emerging safety issues* non soddisfatta)**

6.2.1 **Segnalazioni senza grave potenziale di rischio: attuazione delle modifiche dell'informazione sul medicamento**

Sulla base dell'art. 28 OM, il TO è tenuto ad adeguare l'informazione sul medicamento all'attuale stato della scienza e della tecnica, nonché a nuovi eventi e valutazioni.

Se la valutazione della segnalazione del TO evidenzia la necessità di una modifica dell'informazione sul medicamento, questa deve essere presentata senza richiesta specifica da parte di Swissmedic (presentazione della domanda).

Nel caso in cui il TO riconosca una nuova segnalazione (nazionale o internazionale) che richiede una modifica dell'informazione sul medicamento, si raccomanda di seguire concretamente la seguente procedura:

- Il TO è espressamente invitato, nell'interesse della sicurezza del medicamento e dei pazienti, a procedere alla presentazione secondo la gravità del rischio entro breve tempo dalla chiusura della segnalazione (da parte del TO).
- La presentazione di una domanda corrispondente presso Swissmedic deve avvenire entro e non oltre 6 mesi (giorno 0 = chiusura della valutazione della segnalazione da parte del TO).

6.2.2 Segnalazioni senza grave potenziale di rischio: nessuna modifica necessaria all'informazione sul medicamento

Se una segnalazione convalidata dal TO non richiede (ancora) misure atte a minimizzare i rischi (ad es. perché sono necessari ulteriori accertamenti), la segnalazione deve essere notificata a Swissmedic come segue:

- Inserimento della valutazione della segnalazione nell'ambito del primo PSUR/PBRER utile.

Se dagli ulteriori accertamenti relativi alla segnalazione da parte del TO emerge la necessità di adottare misure atte a minimizzare i rischi, queste devono essere presentate autonomamente dal TO a Swissmedic per mezzo di una domanda corrispondente, come descritto al capitolo 6.2.1.

Nel quadro della perizia PSUR/PBRER, Swissmedic può esigere ulteriori informazioni a proposito di una segnalazione in corso, ed eventualmente ordinare misure atte a ridurre i rischi nel quadro di una procedura amministrativa ai sensi dell'art. 66 LATer.

7 Segnalazioni valutate da autorità estere

In genere Swissmedic considera le segnalazioni valutate da autorità estere (di paesi che prevedono un controllo dei medicinali equivalente) e che potrebbero interessare medicinali omologati in Svizzera come soggette a obbligo di notifica.

- Il TO deve informare Swissmedic a proposito dell'accoglimento della valutazione della segnalazione e/o di procedimenti rilevanti per la sicurezza e l'efficacia (referrals) da parte delle seguenti autorità entro 15 giorni:
 - paesi dell'UE e dell'AELS;
 - USA.

I dati e le conoscenze disponibili in quel momento sulla segnalazione e/o il procedimento devono essere presentati a Swissmedic in una sintesi valutativa, insieme allo scadenario previsto per il trattamento della segnalazione da parte dell'autorità corrispondente.

A seguito della notifica iniziale della segnalazione non è necessario presentare rapporti intermedi senza sollecito da parte di Swissmedic.

- Inoltre, il TO è tenuto a informare Swissmedic dei risultati e delle misure conseguenti entro 15 giorni dalla chiusura della valutazione della segnalazione e/o del procedimento da parte dell'autorità corrispondente.

Nel quadro di questa informazione, il TO deve definire chiaramente le misure (comprehensive di scadenario per l'attuazione) previste per la Svizzera. Qualora il TO valuti una misura di minimizzazione dei rischi richiesta da un'autorità estera come inadeguata alla Svizzera, deve motivare chiaramente questo parere di fronte a Swissmedic, che valuterà le misure previste e/o la presa di posizione. I risultati divergenti in materia di misure atte a minimizzare i rischi e/o alla loro attuazione nel tempo (ad es. testo della modifica dell'informazione sul medicamento, termini per la presentazione della domanda corrispondente ed eventualm. altre misure [ad es. DHPC]) saranno valutati nel quadro di una procedura amministrativa ai sensi dell'art. 66 LATer.

Le misure atte a minimizzare i rischi ordinate nel quadro delle valutazioni PSUR/PBRER dalle autorità sopra citate devono essere notificate a Swissmedic entro 3 mesi (giorno 0 = chiusura della valutazione PSUR/PBRER da parte dell'autorità in questione). A tal fine è necessario esporre le misure previste per la Svizzera; la presentazione di una domanda di modifica dell'informazione sul medicamento o di altre misure atte a minimizzare i rischi deve avvenire nello stesso momento.

8 Calcolo degli emolumenti

Swissmedic applica alle procedure amministrative nel quadro del trattamento delle segnalazioni (ad es. attuazione modifica dell'IM, DHPC, sospensione, revoca) **emolumenti calcolati in funzione degli oneri effettivi** (art. 1 in c.d. con l'art. 4 OEm).

9 Attuazione di misure atte a minimizzare i rischi per i medicinali con principi attivi noti, medicinali biosimilari e in co-marketing

Swissmedic valuta generalmente le segnalazioni in base al principio attivo, in alcuni casi anche in base alle classi di sostanze. Se una segnalazione coinvolge più titolari delle omologazioni, la comunicazione relativa ai contenuti e alle misure di minimizzazione dei rischi previste nell'ambito della segnalazione avviene generalmente con i titolari delle omologazioni dei rispettivi medicinali di riferimento (ciò vale anche per i biosimilari) e con i titolari delle omologazioni di medicinali contenenti principi attivi noti con innovazione.

Quando il medicamento di riferimento non è più omologato, la comunicazione è rivolta ai titolari delle omologazioni di biosimilari e di principi attivi noti con o senza innovazione.

I titolari delle omologazioni di medicinali con principi attivi noti senza innovazione, medicinali biosimilari e in co-marketing sono informati tramite preavviso/decisione sull'esito della valutazione della segnalazione nel caso in cui siano necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio, come ad esempio la DHPC o l'introduzione di materiale di formazione.

Per i titolari delle omologazioni di medicinali con principi attivi noti senza innovazione e medicinali biosimilari si applica in linea generale l'obbligo di adeguamento di cui all'articolo 28 OM (obbligo di adeguare le informazioni professionali sui medicinali e le informazioni destinate ai pazienti rispettivamente allo stato attuale della scienza e della tecnica o al medicamento di riferimento).

Per i medicinali con principi attivi noti senza innovazione, il testo dell'informazione professionale e dell'informazione destinata ai pazienti deve essere identico a quello del/dei medicamento/i di riferimento (rispettivamente allegato 4 n. 1 cpv. 5 o allegato 5 n. 1 cpv. 6 dell'OOMed).

Anche per i titolari delle omologazioni di biosimilari, le modifiche in particolare nelle rubriche rilevanti per la sicurezza dell'informazione sul preparato di riferimento (informazione professionale: controindicazioni, avvertenze e misure precauzionali, interazioni ed effetti indesiderati) vanno monitorate attivamente ed è necessario presentare spontaneamente una relativa domanda di modifica soggetta ad autorizzazione o una giustificazione scientifica comprensibile nel caso di una non-modifica.

Le modifiche dei medicinali di riferimento devono essere inoltrate a Swissmedic al più tardi entro 90 giorni dalla pubblicazione dei testi aggiornati per le informazioni sul medicamento di riferimento.

Per i preparati in co-marketing, le modifiche vanno notificate a Swissmedic entro 30 giorni dall'approvazione delle modifiche relative al preparato di base. Le modifiche approvate per il preparato di base vanno riprese tali e quali per il medicamento in co-marketing.

10 Requisiti formali delle notifiche delle segnalazioni

Le notifiche delle segnalazioni descritte al capitolo 6.1 e al capitolo 7 devono essere indirizzate a Swissmedic nel seguente modo:

- Destinatario: divisione Sicurezza dei medicinali, sezione Gestione del rischio
- Le notifiche delle segnalazioni possono essere inviate a mezzo posta (CD) o tramite il portale.

- A partire dal 1° gennaio 2020, per le notifiche iniziali delle segnalazioni e per le notifiche di follow-up relative alle segnalazioni *senza ID della segnalazione Swissmedic*, occorre utilizzare il modulo «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form». Non è necessaria alcuna lettera di accompagnamento. Ulteriori documenti relativi alla notifica della segnalazione, come assessment reports di altre autorità, pareri dettagliati, referenze ecc., devono essere allegati al modulo di notifica.
- Per informazioni concernenti segnalazioni che possiedono già un ID della segnalazione Swissmedic conosciuto, non è necessario utilizzare il modulo di notifica; occorre allegare una lettera di accompagnamento che indichi chiaramente nell'oggetto l'ID della segnalazione come segue:
Oggetto: Signal ID_Active substance _ brand name (therapeutic class) _ adverse reaction (MedDRA term).

In caso di invio tramite il portale attenersi ai seguenti punti:

- inoltrare la documentazione relativa alla segnalazione sotto «safety communication»;
- per informazioni concernenti segnalazioni *con ID della segnalazione Swissmedic*: al momento le segnalazioni non sono ancora visibili sul portale. L'inoltro di informazioni riguardo a segnalazioni con ID della segnalazione può pertanto essere assegnato solo previa indicazione corretta dell'ID della segnalazione nella lettera di accompagnamento (vedi sopra).

11 Informazioni sulla presentazione della domanda «Modifica dell'informazione sul medicamento» nel quadro delle valutazioni di Swissmedic

Nel quadro delle valutazioni delle segnalazioni (segnalazioni che possiedono un ID della segnalazione), il testo definitivo per la modifica dell'informazione sul medicamento e/o della confezione viene disposto, secondo il processo di segnalazione, con la conclusione della segnalazione.

Dopo la disposizione della segnalazione, la modifica dei testi deve essere presentata a Swissmedic attraverso la domanda **C.I.1 a) tipo IA_{IN}** entro 30 giorni civili. Base giuridica: art. 21 OM.

Tuttavia, queste domande di modifica non possono essere presentate nell'ambito di una domanda multipla.

Il processo di segnalazione nel dettaglio:

- Qualora nell'ambito della valutazione della segnalazione sia richiesta una modifica dell'informazione sul medicamento da parte di Swissmedic, il testo della modifica sarà comunicato al titolare dell'omologazione per iscritto. Il titolare dell'omologazione ha la possibilità di prendere una posizione sulle misure e sulla formulazione della modifica.

Qualora il titolare dell'omologazione non faccia pervenire alcuna comunicazione contraria entro il termine prescritto, si darà per scontato il suo consenso e Swissmedic potrà disporre il testo e concludere la segnalazione con la disposizione.

In caso di comunicazione contraria del titolare dell'omologazione, Swissmedic esaminerà la risposta dell'azienda e comunicherà il risultato con una decisione preliminare.

Dopo la disposizione dei testi nel quadro della conclusione della segnalazione, i testi modificati dell'informazione sul medicamento e/o della confezione dovranno essere presentati come domanda C.I.1 a) tipo IA_{IN}.

- In caso di modifiche estese e complesse Swissmedic può dare un'indicazione generale riguardo ai testi. In questo caso, quindi, il titolare dell'omologazione dovrà presentare il testo definitivo insieme, eventualmente, a una propria opinione. Dopo aver esaminato la proposta di testo,

Swissmedic notificherà al titolare dell'omologazione la decisione derivante, comprese eventuali correzioni al testo nell'ambito di una decisione preliminare.

Una volta ricevuta la risposta del titolare dell'omologazione alla decisione preliminare, il testo finale sarà disposto. Successivamente dovrà essere presentata la domanda C.I.1 a) IA_{IN} entro il termine prescritto.

Per tutte le presentazioni di domande scaturite da segnalazioni, si prega di fare sempre riferimento all'ID della segnalazione in proprio possesso.

I tipi di domanda per la presentazione di modifiche relative ai medicinali con principi attivi noti *senza innovazione*, a medicinali biosimilari o preparati in co-marketing sono riportati nelle rispettive guide complementari vigenti.

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autrice/autore)	Visto (sigla)
6.0	01.04.2020	Capitolo 2: correzione – il riferimento indicato «GVP Module IX Addendum 1» è stato sostituito da «GVP Annex I - Definitions (Rev 4)».	dst
5.0	01.01.2020	Capitolo 11: revisione completa (adeguamento del processo di segnalazione in caso di modifica dell'informazione sul medicamento come misura di minimizzazione del rischio)	dst
4.0	15.11.2019	Capitolo 10: introduzione del modulo «MU101_10_025e_FO Signal Notification Form»	dst
3.0	01.04.2019	Nuovi capitoli: <ul style="list-style-type: none"> • 9. Attuazione di misure atte a minimizzare i rischi per i medicinali con principi attivi noti, medicinali biosimilari e in co-marketing • 11. Informazioni sulla presentazione della domanda «Modifica dell'informazione sul medicamento» (OAT IV) 	dst
2.0	01.01.2019	Segnalazioni aziendali senza grave potenziale di rischio: termine per l'attuazione delle modifiche dell'informazione sul medicamento prorogato da 3 a 6 mesi (cfr. capitolo 6.2.1)	dst
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	dst