

Indice

1	Abbreviazioni	1
2	Introduzione	2
3	Obiettivi	2
4	Campo di applicazione	2
5	Basi RMP/descrizione E2E	2
6	Obbligo di presentare un RMP nell'ambito delle domande di omologazione	2
6.1	Domande di omologazione ai sensi dell'art. 11 LATer (procedura ordinaria)	3
6.2	Procedura di omologazione ai sensi dell'art. 12 LATer	3
6.3	Procedura di omologazione ai sensi degli artt. 13 e 14 LATer	3
7	Aggiornamenti dell'RMP	4
7.1	Requisiti per la presentazione degli aggiornamenti dell'RMP.....	4
7.1.1	Aggiornamenti dell'RMP nell'ambito delle presentazioni delle domande.....	4
7.1.2	Domanda di aggiornamento dell'RMP	4
8	Contenuto e formato dell'RMP	4
8.1	Allegato specifico per la Svizzera (SSA) relativo all'RMP	5
9	Attività di farmacovigilanza e misure atte a minimizzare i rischi	5
9.1	Rapporti di studio sulle attività di farmacovigilanza	5
9.2	Nota sui materiali educazionali	5
10	Riassunto dell'RMP	5
11	Domande	6
12	Cronistoria delle modifiche	7

1 Abbreviazioni

Art.	Articolo
Cpv.	Capoverso
eCTD	Electronic Common Technical Document (ICH)
EMA	European Medicines Agency
gg.	Giorni di calendario
GVP Module V	Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 1)
ICH	International Conference of Harmonisation
ICH E2E Guideline	ICH Harmonised Tripartite Guideline on Pharmacovigilance Planning E2E
LATer	Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici; RS 812.21)
Lett.	Lettera
N.	Numero
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (Ordinanza sui medicinali; RS 812.212.21)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (RS 812.212.23)
PSUR/PBRER	Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PVP	Pharmacovigilance Plan

RMP

Risk Management Plan/Piano di gestione dei rischi

2 Introduzione

Il piano di gestione dei rischi (RMP) di un medicamento, compresi gli aspetti relativi ai rischi di quest'ultimo, le attività di farmacovigilanza pianificate e le misure atte a minimizzare i rischi, fa parte del dossier di omologazione (modulo 1). La valutazione della documentazione è parte integrante della decisione di omologazione.

Lo scopo dell'RMP è di descrivere gli aspetti dei potenziali rischi noti o presunti al momento dell'omologazione del medicamento e di fissare strategie sulle modalità con cui definire ulteriormente questi aspetti o affrontarli minimizzando i rischi.

Da novembre 2015 Swissmedic pubblica le sintesi degli RMP dei medicinali omologati. Queste sintesi pubblicamente accessibili consentono agli specialisti e ai non addetti ai lavori interessati di conoscere le misure che sono state disposte per definire ulteriormente i rischi connessi al medicamento in questione e minimizzarli.

Le sintesi degli RMP completano le informazioni professionali e destinate ai pazienti pubblicamente disponibili e sono collegate tramite link al medicamento corrispondente sulla piattaforma delle informazioni sul medicamento di Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch).

3 Obiettivi

La presente guida complementare descrive i requisiti da rispettare per la presentazione degli RMP, degli aggiornamenti degli RMP e delle sintesi degli RMP. Inoltre, illustra ai titolari delle omologazioni gli aspetti formali e normativi validi in materia.

4 Campo di applicazione

La presente guida complementare riguarda il settore della sicurezza dei medicinali e si applica alla presentazione degli RMP, degli aggiornamenti degli RMP e delle sintesi degli RMP dei medicinali per uso umano.

5 Basi RMP/descrizione E2E

Le linee guida dell'International Council for Harmonisation (ICH) definiscono in Svizzera lo «stato attuale della scienza e della tecnica», se non diversamente stabilito in leggi oppure ordinanze. Il documento di base «ICH E2E Guideline - Pharmacovigilance Planning» descrive due aspetti principali dell'RMP: la specifica dei rischi di un medicamento e il piano di farmacovigilanza (PVP).

La linea guida dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) «Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems» si basa sulla ICH E2E Guideline e definisce ulteriori requisiti contenutistici e formali dell'RMP.

In Svizzera, l'art. 11 cpv. 2 lett. a n. 5 della legge sugli agenti terapeutici (LATer) e l'art. 4 dell'ordinanza sui medicinali (OM) disciplinano l'obbligo di presentare un RMP. L'ordinanza per l'omologazione di medicinali (OOMed) disciplina nella sezione 2 art. 5 lett. a i requisiti della documentazione per l'omologazione di un medicamento per uso umano in relazione al piano di gestione dei rischi.

Per garantire un'interpretazione univoca, nel testo si utilizza la sigla RMP con cui si intendono sia il formato RMP secondo il GVP Module V, sia al «Pharmacovigilance Planning» secondo la ICH E2E Guideline.

6 Obbligo di presentare un RMP nell'ambito delle domande di omologazione

L'art. 11 cpv. 2 lett. a n. 5 della legge sugli agenti terapeutici (LATer) e l'art. 4 dell'ordinanza sui medicinali (OM) fissano l'obbligo di presentare un RMP nell'ambito delle domande di omologazione e delle domande di estensione dell'omologazione.

6.1 Domande di omologazione ai sensi dell'art. 11 LATer (procedura ordinaria)

La presentazione di un RMP ai sensi dell'art. 4 OM è necessaria per le domande di prima omologazione nella procedura ai sensi dell'art. 11 LATer:

- Domanda di omologazione di un medicamento per uso umano contenente almeno un nuovo principio attivo (chimico o biologico)
- Domanda di omologazione di un «medicamento orfano» contenente almeno un nuovo principio attivo (chimico o biologico)
- Ai sensi dell'art. 11 LATer può vigere un obbligo di presentare un RMP anche per le seguenti domande:
- Domande di omologazione di medicinali che non possono essere omologati con procedura semplificata (art. 12, cpv. 5 lett. a-e OOSM), ossia vaccini, sieri e tossine, emoderivati, medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, medicinali biotecnologici, incl. biosimilari e medicinali per terapia genica

6.2 Procedura di omologazione ai sensi dell'art. 12 LATer

Per i medicinali per uso umano che richiedono l'omologazione come «BWS con innovazione» occorre presentare un RMP nei seguenti casi:

- L'omologazione del «BWS con innovazione» (BWS: "bekannter Wirkstoff"; medicinali con principi attivi noti) è associata a nuovi rischi («safety concerns») data l'«innovazione» p.es. i rischi a cui si espone una nuova popolazione di pazienti vulnerabili nel caso in cui l'indicazione si discosti da quella del medicamento di riferimento.
- Per almeno un principio attivo sussistono dubbi di sicurezza/rischi («safety concerns») che richiedono ulteriori misure atte a minimizzare i rischi.

Per i medicinali che richiedono l'omologazione come «BWS senza innovazione» non vige l'obbligo di presentare un RMP.

Se per il medicamento di riferimento sussistono «safety concerns» che richiedono ulteriori misure atte a minimizzare i rischi, queste devono essere di norma attuate anche per il «BWS senza innovazione». Nell'ambito della procedura di omologazione, Swissmedic può richiedere l'attuazione di misure analoghe per il «BWS senza innovazione».

6.3 Procedura di omologazione ai sensi degli artt. 13 e 14 LATer

Per le omologazioni semplificate ai sensi dell'art. 13 LATer si applica quanto segue:

- La documentazione presentata a Swissmedic deve coincidere con quella sulla base della quale l'autorità di riferimento ha approvato l'omologazione del medicamento o la relativa modifica. È necessario rispettare la guida complementare «Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer HMV4».
- Ai sensi dell'art. 13 LATer per le domande di omologazione di una nuova sostanza attiva e delle sue estensioni dell'indicazione, l'attuale versione dell'RMP deve essere presentata all'autorità di riferimento nel modulo 1.

Per le omologazioni semplificate ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a^{bis_Quarter} LATer non è prevista la presentazione di un RMP.

Per le omologazioni semplificate ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. b e c^{bis} LATer occorre presentare un RMP se per almeno un principio attivo esistono dubbi di sicurezza («safety concerns») che richiedono ulteriori misure atte a minimizzare i rischi.

7 Aggiornamenti dell'RMP

I fattori che scatenano un aggiornamento dell'RMP sono i risultati delle valutazioni dei rischi al momento dell'omologazione di una nuova indicazione, altre estensioni dell'omologazione (p.es. nuova forma galenica, nuova posologia raccomandata), le valutazioni delle segnalazioni, le valutazioni dei rapporti PSUR/PSUSA, i risultati degli studi PASS ecc.

7.1 Requisiti per la presentazione degli aggiornamenti dell'RMP

Gli aggiornamenti dell'RMP devono essere presentati durante l'intero ciclo di vita dei medicinali che sono soggetti all'obbligo di presentare un RMP secondo i capitoli 6.1, 6.2 e 6.3 della presente guida complementare e per i quali durante la prima omologazione, o successivamente con un'estensione dell'indicazione o dell'omologazione, è stato presentato un RMP.

Nello specifico occorre osservare i requisiti elencati di seguito.

In linea di principio, gli aggiornamenti dell'RMP devono essere presentati solo se almeno uno dei seguenti aspetti dell'RMP è interessato a livello di contenuto dall'aggiornamento:

- Aspetti relativi ai rischi del medicamento («safety concerns»)
- Attività di farmacovigilanza («additional pharmacovigilance activities»)
- Misure atte a minimizzare i rischi («risk minimisation measures»)

Non devono essere presentati gli aggiornamenti dell'RMP che non riguardano gli adeguamenti degli aspetti relativi ai rischi («safety concerns»), delle attività di farmacovigilanza o delle misure atte a minimizzare i rischi.

7.1.1 Aggiornamenti dell'RMP nell'ambito delle presentazioni delle domande

Gli aggiornamenti dell'RMP correlati a livello di contenuto alle domande di estensioni dell'indicazione o estensioni dell'omologazione (p.es. nuova forma galenica, nuova posologia raccomandata), alle domande di modifiche rilevanti per la sicurezza dell'informazione sul medicamento o ai rapporti PSUR/PBRER devono essere presentati e valutati nell'ambito della relativa domanda.

Se per le domande di estensione dell'indicazione o dell'omologazione (in passato «modifica sostanziale») i requisiti per la presentazione di un aggiornamento dell'RMP non sono soddisfatti (cfr. 7.1 Requisiti per la presentazione degli aggiornamenti dell'RMP), questo deve essere menzionato nella lettera di accompagnamento della domanda e confermato in maniera esplicita.

7.1.2 Domanda di aggiornamento dell'RMP

Gli aggiornamenti dell'RMP non correlati direttamente a una domanda di estensioni dell'indicazione, modifiche o estensioni dell'omologazione, p.es. adeguamenti delle misure di farmacovigilanza supplementari, riclassificazioni dei dubbi di sicurezza («safety concerns») devono essere presentati sotto forma di domanda «AMS RMP update».

I termini per la presentazione dell'aggiornamento dell'RMP sono i seguenti:

- EU RMP: entro 3 mesi dall'approvazione dell'aggiornamento dell'RMP da parte dell'EMA
- Se non si tratta di un EU RMP: entro 3 mesi dal «Final Sign off» dell'aggiornamento dell'RMP

Non devono essere presentati gli aggiornamenti dell'RMP che non riguardano gli adeguamenti degli aspetti relativi ai rischi («safety concerns»), delle attività di farmacovigilanza o delle misure atte a minimizzare i rischi.

8 Contenuto e formato dell'RMP

Il sistema di gestione dei rischi deve essere in linea con i rischi identificati e potenziali del medicamento e la necessità di dati sulla sicurezza dopo l'omologazione e la registrazione.

In sostanza, la gestione dei rischi di un medicamento deve essere considerata un'attività globale. Si possono però riscontrare delle differenze, dovute in particolare a indicazioni diverse, specificità dei sistemi sanitari o della popolazione bersaglio. Pertanto, in alcune regioni possono essere valide versioni diverse dell'RMP di un medicamento.

Per quanto riguarda il contenuto e il formato, l'RMP da presentare a Swissmedic deve essere creato sulla base della ICH E2E Guideline «Pharmacovigilance Planning» e della linea guida EMA «Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems». Un modello di RMP è presente nella linea guida EMA corrispondente («Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU-integrated format»).

Se un RMP è stato inoltrato all'EMA o è già stato approvato dall'EMA, esso deve essere presentato a Swissmedic insieme all'assessment report.

8.1 Allegato specifico per la Svizzera (SSA) relativo all'RMP

Un SSA è necessario se sono previste discrepanze rispetto all'RMP presentato (EU RMP, Core RMP) nell'attuazione delle attività di farmacovigilanza o delle misure atte a minimizzare i rischi in Svizzera. Un SSA è necessario anche se per la Svizzera vengono formulati dubbi di sicurezza diversi rispetto all'EU RMP o al Core RMP. Le discrepanze devono essere giustificate nell'SSA. Swissmedic esamina e decide in merito all'SSA.

9 Attività di farmacovigilanza e misure atte a minimizzare i rischi

Tutte le attività di farmacovigilanza descritte nell'RMP o nell'aggiornamento dell'RMP (p.es. i questionari mirati) e le misure per minimizzare i rischi sono vincolanti in Svizzera dal momento dell'approvazione di una domanda di omologazione o di un aggiornamento dell'RMP e devono essere attuate di conseguenza. Eventuali discrepanze devono essere illustrate nell'SSA e giustificate in modo conciso (cfr. 8.1).

La verifica dell'attuazione delle attività secondo l'RMP e l'SSA rientra nelle ispezioni di farmacovigilanza effettuate da Swissmedic.

9.1 Rapporti di studio sulle attività di farmacovigilanza

Se i risultati degli studi menzionati nel piano di farmacovigilanza comportano adeguamenti delle informazioni sul medicamento o altre misure atte a minimizzare i rischi, i rapporti di studio devono essere presentati nell'ambito della domanda di modifica corrispondente, a meno che Swissmedic non decida diversamente. Ai sensi dell'art. 28 OM, i titolari delle omologazioni sono tenuti ad adeguare l'informazione sul medicamento allo stato attuale della scienza e della tecnica, nonché in base a nuovi eventi e nuove valutazioni.

La presentazione dei rapporti di studio non è prevista di routine.

9.2 Nota sui materiali educazionali

Se il titolare dell'omologazione di un medicamento si impegna a utilizzare materiali educazionali (p.es. a specialisti e/o pazienti), relativo all'RMP/aggiornamento dell'RMP, o altro materiale, questi documenti devono essere implementati in Svizzera nelle lingue ufficiali (tedesco, francese, italiano). Non sono ammessi contenuti pubblicitari o incongruenze rispetto all'informazione sul medicamento; il materiale deve essere continuamente adattato in base alla versione approvata dell'informazione sul medicamento.

A livello giuridico la responsabilità del contenuto del materiale ricade esclusivamente sul titolare dell'omologazione. Su richiesta il materiale deve essere presentato a Swissmedic

10 Riassunto dell'RMP

Un riassunto dell'RMP deve essere presentato per tutti gli RMP/aggiornamenti RMP approvati da Swissmedic.

La presentazione del riassunto dell'RMP rappresenta una condizione e avviene dopo l'approvazione della domanda.

Il riassunto dell'RMP deve essere presentato a Swissmedic in lingua inglese e come documento a sé stante (formato e contenuto cfr. il documento «Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU Part VI: Summary of the risk management plan by product») con lettera di

accompagnamento (**nessuna** domanda separata) entro 60 giorni di calendario (gg.) dopo l'approvazione della domanda di omologazione (presentazione tramite il portale di Swissmedic delivery type «communication», se eCTD delivery type «variation/new application» o su CD per posta).

Non è prevista una traduzione nelle lingue nazionali. La pubblicazione è in lingua inglese e l'azienda è responsabile della correttezza del testo.

Il documento da pubblicare dovrebbe essere completato come segue:

Frontespizio – con il nome del medicamento, il principio attivo, il numero della versione attuale dell'RMP di riferimento, il nome del titolare dell'omologazione, la data e il disclaimer seguente (da riprendere alla lettera):

«The Risk Management Plan (RMP) is a comprehensive document submitted as part of the application dossier for market approval of a medicine. The RMP summary contains information on the medicine's safety profile and explains the measures that are taken in order to further investigate and follow the risks as well as to prevent or minimise them.

The RMP summary of [designazione del medicamento] is a concise document and does not claim to be exhaustive.

As the RMP is an international document, the summary might differ from the “Informazione sul medicamento” approved and published in Switzerland, e.g. by mentioning risks occurring in populations or indications not included in the Swiss authorization.

Please note that the reference document which is valid and relevant for the effective and safe use of [designazione del medicamento] in Switzerland is the “Informazione sul medicamento” (see www.swissmedic.ch) approved and authorized by Swissmedic. [Nome del titolare dell'omologazione] is fully responsible for the accuracy and correctness of the content of the published summary RMP of [designazione del medicamento].»

Nella redazione del riassunto è importante che i dati siano completi (indicare tutti i rischi e tutte le misure atte a minimizzare i rischi) e che sia utilizzato un linguaggio comprensibile.

Il riassunto dell'RMP viene verificato nella forma da Swissmedic e, in assenza di obiezioni, pubblicato sul sito web di Swissmedic e collegato tramite link su www.swissmedicin.ch. Nessuna corrispondenza separata con il titolare dell'omologazione. In caso di un'obiezione sarà contattato il titolare dell'omologazione.

11 Domande

Per iscritto a riskmanagement@swissmedic.ch

12 Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autrice/autore)	Visto autore/autrice
4.0	01.03.2022	<p>Capitolo 6: precisazione in merito all'obbligo di presentare un RMP nell'ambito della procedura di omologazione</p> <p>Capitolo 7: precisazione dei requisiti e della procedura per la presentazione degli aggiornamenti dell'RMP</p> <p>Nuova aggiunta: sottocapitolo 8.1: Allegato specifico per la Svizzera (SSA) relativo all'RMP</p> <p>Capitolo 9: precisazioni in merito alla presentazione dei risultati degli studi nel quadro del piano di farmacovigilanza e ai materiali educazionali</p> <p>Capitolo 10: precisazioni in merito al riassunto dell'RMP</p> <p>Altri adeguamenti redazionali in vari capitoli</p>	dst
3.0	19.07.2019	Aggiunta della presentazione tramite eCTD (capitolo 10)	dst
2.0	01.04.2019	Precisazione in merito alla presentazione tramite il portale di Swissmedic: delivery type «communication» (capitolo 10)	dst
1.0	01.01.2019	Attuazione HMV4	dst