

Indice

1	Definizioni, termini e abbreviazioni	1
1.1	Definizioni.....	1
1.1.1	Medicamento per uso veterinario con principio attivo noto (BWS)	1
1.1.2	Medicamento di riferimento per un BWS.....	2
1.1.3	Requisiti per il medicamento di confronto	2
1.1.4	Comparabilità di un medicamento estero di confronto con il medicamento di riferimento svizzero (<i>bridging</i> farmaceutico)	2
1.1.5	Medicamento testato	3
1.1.6	Equivalenza farmaceutica.....	3
1.1.7	Bioequivalenza	3
1.1.8	Biopharmaceutics Classification System (BCS).....	3
1.1.9	Biowaiver.....	3
1.2	Abbreviazioni	3
2	Introduzione e obiettivi	4
3	Campo di applicazione.....	4
4	Basi giuridiche.....	4
5	Requisiti generali.....	5
6	Requisiti dei dosaggi da esaminare	5
7	Biowaiver basato sul BCS e dispensa dagli studi di bioequivalenza	5
8	Documentazione.....	5
9	Protezione dei documenti	6
10	Termini	6
11	Emolumenti.....	6

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autore / autrice
1.1	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	lac, dts

1 Definizioni, termini e abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Medicamento per uso veterinario con principio attivo noto (BWS)

Per BWS si intendono quei medicinali per uso veterinario il cui principio attivo è o era già contenuto in un altro medicamento per uso veterinario omologato da Swissmedic (art. 12 cpv. 1 OOSM). La base dell'ammissibilità dell'omologazione semplificata di un BWS è costituita dalla possibilità di

appoggiarsi a una documentazione autorizzata e completa a disposizione di Swissmedic concernente un medicamento di riferimento.

I BWS non sono quindi dei medicinali per uso veterinario omologati all'estero già da molto tempo (>10 anni) (cosiddetti principi attivi «well established use»), per i quali però non è stata ancora concessa l'omologazione in Svizzera.

1.1.2 Medicamento di riferimento per un BWS

Come medicamento di riferimento per un BWS sono ammessi i medicinali omologati da Swissmedic sulla base di una documentazione propria completa (parti I-IV) che contengono lo stesso principio attivo del medicamento per cui viene richiesta l'omologazione. La documentazione delle proprietà precliniche e cliniche (efficacia e sicurezza) ai fini dell'omologazione di un BWS poggia su un medicamento già omologato, che funge quindi da medicamento di riferimento.

Il richiedente si può basare sui risultati degli studi presentati per altri medicinali di riferimento, nel caso in cui per il suo BWS venga proposta un'indicazione, una forma farmaceutica, una specie animale di destinazione, un dosaggio, una raccomandazione posologica e/o una via di somministrazione che non è stata omologata per il medicamento di riferimento primario. In questo caso, gli aspetti innovativi devono essere stati omologati per il medicamento di riferimento aggiuntivo sulla base di una documentazione completa.

1.1.3 Requisiti per il medicamento di confronto

Per dimostrare l'applicabilità dei risultati degli esami di uno studio si possono scegliere le vie seguenti:

- a) il medicamento di riferimento omologato in Svizzera viene confrontato direttamente con il BWS proposto; oppure
- b) viene utilizzato un medicamento di confronto estero, che viene poi comparato con il medicamento di riferimento svizzero (*bridging* farmaceutico) per la sua caratteristica determinante la qualità.

1.1.4 Comparabilità di un medicamento estero di confronto con il medicamento di riferimento svizzero (*bridging* farmaceutico)

Se è stato utilizzato un medicamento estero, i dati relativi a tale medicamento estero di confronto devono essere riportati nella parte 1 della documentazione e menzionati nella lettera di accompagnamento. Tutti i criteri di comparazione tra il medicamento di confronto estero e il medicamento di riferimento svizzero di seguito elencati devono essere citati, raffrontati in forma tabellare e valutati.

Un medicamento di confronto estero può essere utilizzato in quanto tale, a condizione che soddisfi in via cumulativa i criteri seguenti ai fini di dimostrarne la comparabilità con il medicamento di riferimento svizzero:

1. il medicamento è stato omologato in un paese con un equivalente controllo dei medicinali ai sensi dell'art. 13 LATer; un elenco aggiornato di questi paesi è pubblicato sulla homepage di Swissmedic;
2. sono indicati il nome e l'indirizzo del titolare dell'omologazione del medicamento estero utilizzato, la designazione del medicamento, il paese di omologazione, il paese di provenienza, la fonte di approvvigionamento (indirizzo del grossista e della farmacia), il numero di omologazione, il numero di partita, la data di scadenza e i certificati di analisi del medicamento estero;
3. in caso di utilizzo del medicamento di confronto estero in uno studio di bioequivalenza, viene fornita anche la prova di comparabilità della composizione qualitativa e quantitativa di principi attivi e della composizione qualitativa di eccipienti. Se l'insieme dei dati lascia dubbi sull'esistenza di differenze o se queste sono dimostrabili, è necessario spiegare che tali differenze non hanno alcuna influenza su efficacia, sicurezza e tollerabilità. A questo scopo è possibile fare riferimento alla letteratura scientifica;
4. se vengono impiegate forme farmaceutiche solide in uno studio di bioequivalenza, è necessario valutare le differenze concernenti la forma farmaceutica impiegata (compresse, compresse rivestite, capsule), determinare la dimensione e il peso, nonché analizzare il principio di rilascio per i medicinali a rilascio modificato;

5. inoltre, per la determinazione della «similarity» devono essere realizzati profili di rilascio in vitro del principio attivo in diverse condizioni di pH, così come indicato nella *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2.*

1.1.5 Medicamento testato

Il medicamento testato è

- il medicamento utilizzato negli studi comparativi che viene confrontato con il medicamento di riferimento, oppure
- il principio attivo utilizzato nell'ambito degli studi preclinici

Il medicamento notificato per l'omologazione e il medicamento testato presentano la stessa composizione e specifica e sono stati fabbricati con la stessa procedura. Eventuali differenze tra il medicamento testato e il medicamento notificato devono essere descritte e valutate.

1.1.6 Equivalenza farmaceutica

I medicinali sono equivalenti dal punto di vista farmaceutico quando contengono la stessa massa molare della stessa sostanza attiva nella stessa forma farmaceutica, nonché quando vengono somministrati alle stesse condizioni e attraverso la stessa via di somministrazione. L'equivalenza farmaceutica non implica necessariamente una bioequivalenza, in quanto quest'ultima può essere influenzata da differenze nella composizione di eccipienti e/o nel processo di fabbricazione o in altre variabili.

1.1.7 Bioequivalenza

Due medicinali con la/le stessa/e sostanza(e) attiva/e vengono considerati bioequivalenti, se dopo somministrazione delle stesse dosi molarali alla stessa specie di destinazione la velocità di assorbimento (C_{max} e t_{max}) e l'entità della disponibilità sistemica (AUC) sono comparabili. Per informazioni sui requisiti individualmente validi per quanto riguarda disegno dello studio, parametri di misurazione, metodi statistici, valori soglia ecc. si veda la *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2.* und *VICH GL 52: Bioequivalence: blood level bioequivalence study.*

1.1.8 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

Il sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS) è uno strumento per classificare i medicinali sulla base della loro solubilità in soluzioni acquose e alla loro permeabilità intestinale. Oltre al rilascio in vitro del principio attivo dal prodotto farmaceutico, il BCS tiene conto di tre fattori importanti che influenzano la velocità e l'entità dell'assorbimento dalle forme farmaceutiche orali. Per i dettagli si consulti *WHO Prequalification Technical Report Series 937 – allegato 7 e allegato 8*, nonché la *Guideline on the conduct of Bioequivalence Studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2 Appendix I.*

1.1.9 Biowaiver

Una volta soddisfatti determinati requisiti, Swissmedic può concedere la possibilità di rinunciare a uno studio di bioequivalenza sugli animali (*to waive* = dispensare, rinunciare). In questo caso, la prova di equivalenza non viene fornita mediante studi di bioequivalenza in vivo, bensì tramite altri studi e prove (per es. studi in vitro).

1.2 Abbreviazioni

AUC	Area under the Curve
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BWS	Medicamento con principio attivo noto
C_{max}	Concentrazione plasmatica massima
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
EMA	European Medicines Agency
GC	Guida complementare
GDP	Good Distribution Practice

GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
OOMed	Ordinanza del 14 novembre 2018 sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali, OOMed; RS 812.212.1)
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 (OOSM; RS 812.212.23)
t _{max}	Tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima
VICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WHO/OMS	World Health Organisation/Organizzazione Mondiale della Sanità

2 Introduzione e obiettivi

La presente guida complementare descrive i requisiti della documentazione che deve essere prodotta con la domanda per l'omologazione di un medicinale per uso veterinario con principio attivo noto o di un medicinale per uso veterinario con una combinazione di principi attivi nota. Nell'esame della documentazione relativa alla domanda di omologazione, Swissmedic tiene conto della versione di volta in volta in vigore della farmacopea, delle direttive rilevanti (Guidelines) del Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) europeo e dell'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) quali basi per la valutazione.

3 Campo di applicazione

La guida complementare va applicata per le domande di omologazione semplificata di un medicinale per uso veterinario con principio attivo noto o con una combinazione di principi attivi nota ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lettera a LATer.

4 Basi giuridiche

La procedura semplificata per l'omologazione di medicinali per uso veterinario con principi attivi noti è retta in particolare dai fondamenti giuridici seguenti (leggi e ordinanze):

LATer:

- Art. 10 Condizioni per l'omologazione
- Art. 12 Omologazione di medicinali essenzialmente analoghi a un medicinale omologato
- Art. 13 Medicinali e procedure omologati all'estero
- Art. 14 Procedure semplificate d'omologazione; medicinali con principi attivi noti (cpv. 1 lett. a)

OM

- Art. 30 Durata della protezione di preparati originali (art. 12 LATer)

OOMed

- Art. 7 Documentazione sugli esami analitici, chimici e farmaceutici
- Art. 8 Documentazione sulla non nocività
- Art. 9 Documentazione supplementare sulla non nocività e sui residui nell'ambito di analisi su animali da reddito
- Art. 10 Ammissibilità delle sostanze farmacologicamente attive e proposta dei tempi d'attesa
- Art. 11 Documentazione sugli esami preclinici e clinici
- Art. 15 Informazione sui medicinali per uso veterinario

OOSM

- Art. 12 Principio
- Art. 13 Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici
- Art. 14 Prova della sicurezza e dell'efficacia terapeutica

5 Requisiti generali

Un BWS può avere un'indicazione nuova o supplementare rispetto al medicamento di riferimento. Altrettanto possibili sono forme farmaceutiche, dosaggi, raccomandazioni posologiche, specie di destinazione o vie di somministrazione nuove o supplementari.

Per i nuovi aspetti finora non omologati in Svizzera è sostanzialmente necessario produrre i documenti ai sensi della Guida complementare *Omologazione di medicinali veterinari HMV4*. Per gli aspetti noti ci si può basare sulla documentazione del medicamento di riferimento già omologato, a condizione che sia dimostrata la comparabilità dell'efficacia e della sicurezza precliniche e cliniche.

L'informazione sul medicamento di un BWS deve coincidere ampiamente con quella del medicamento di riferimento. I passaggi dei test che si discostano da quelli del medicamento di riferimento devono essere referenziati. È necessario attenersi all'art. 28 OM, ai sensi del quale il titolare dell'omologazione è tenuto ad adeguare l'informazione sul medicamento all'attuale stato della scienza e della tecnica, nonché ai nuovi eventi. Queste modifiche devono essere presentate in qualità di modifiche soggette ad autorizzazione.

6 Requisiti dei dosaggi da esaminare

Il/i dosaggio/i e le dosi singole da esaminare, così come eventuali requisiti da soddisfare in via cumulativa per un biowaiver, sono descritti approfonditamente nella *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* EMA/CVMP/016/00-Rev.2.

7 Biowaiver basato sul BCS e dispensa dagli studi di bioequivalenza

In determinate condizioni si può rinunciare agli studi di bioequivalenza oppure ottenere un'omologazione come biowaiver basato sul BCS per le forme farmaceutiche orali a rilascio rapido. Per quesiti specifici, Swissmedic si basa sui requisiti dettagliati della *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products* EMA/CVMP/016/00-Rev.2 (capitolo 7 e allegato I).

8 Documentazione**Parte I**

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda di omologazione e i requisiti formali della parte 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella Guida complementare *Requisiti formali HMV4* e nel rispettivo *Elenco Documentazione da produrre HMV4*.

Parte II

Parte II completa ai sensi dell'art. 7 OOMed.

Parte III

- Riassunto dei dati preclinici sperimentali e/o bibliografici sulla tossicologia e stima del rischio. Soprattutto l'utilizzo di eccipienti o sali nuovi o diversi rispetto al preparato originale/medicamento di riferimento va sottoposto a valutazione critica per quanto riguarda una possibile rilevanza per la sicurezza. Oltre a ciò, le contaminazioni nuove o con diversa specifica rispetto al preparato originale/medicamento di riferimento vanno qualificate dal punto di vista tossicologico e, se necessario, devono essere condotti studi tossicologici (per es. studi di mutagenesi e citotossicità).
- *User safety* (per es. nella notifica di un dosaggio più elevato rispetto al medicamento di riferimento).
- L'Environmental Risk Assessment (ERA) Report è necessario, nel caso in cui si preveda un aumento della contaminazione ambientale in seguito all'introduzione in commercio del medicamento.

- La non nocività dei residui va documentata conformemente alle direttive EMA, indicando e descrivendo i metodi analitici e gli animali da esperimento utilizzati (specie, ceppo, sesso, età, peso corporeo ecc.), il principio attivo (nome, n. di codice, n. di partita, qualità ecc.), le condizioni sperimentali (per es. le condizioni di alimentazione e allevamento degli animali da esperimento) e i risultati. Gli studi vanno presentati sotto forma di relazioni datate e firmate dei centri sperimentali interessati. Devono essere indicate le concentrazioni massime di residui del/dei principi(o) attivo/i del medicamento ammissibili negli alimenti di origine animale. La correttezza dei termini d'attesa proposti deve essere dimostrata.

Parte IV

Per un BWS è necessario dimostrare che i dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità preclinica e clinica per tutte le specie di destinazione che hanno permesso l'omologazione del medicamento di riferimento siano applicabili con sufficiente probabilità al medicamento di nuova notifica.

Il tipo, l'entità e l'affidabilità scientifica delle prove necessarie dipendono sia dalla forma farmaceutica, dalla via di somministrazione e dal tipo di principio attivo (dalle sue caratteristiche fisico-chimiche e farmacologiche), sia dall'indicazione (o dalle indicazioni) e dalle specie di destinazione proposte per l'omologazione. Le prove selezionate dal proponente per attestare l'applicabilità devono essere motivate scientificamente e riassunte in una presa di posizione contenente un giudizio.

A tal fine è sostanzialmente possibile addurre le seguenti prove, che possono essere anche combinate nel quadro di una sola domanda:

- dimostrazione della comparabilità farmacocinetica
- dimostrazione della comparabilità farmacodinamica
- dimostrazione della comparabilità terapeutica in studi clinici di efficacia/sicurezza
- dimostrazione del fatto che, sulla base delle caratteristiche particolari del medicamento e del principio attivo, è possibile rinunciare a una dimostrazione in vivo dell'applicabilità, nel caso in cui i dati in vitro significativi rendano plausibile una biodisponibilità comparabile (per es. biowaiver basati sul sistema BCS). Requisiti dettagliati possono essere consultati nella *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2*.

In alcuni casi, l'applicabilità può essere supposta senza ulteriori prove, ad esempio nel caso in cui sia il medicamento notificato sia quello di riferimento siano una soluzione per iniezione acquosa dello stesso principio attivo, nella stessa concentrazione e senza ulteriori eccipienti. Ulteriori esempi in cui si possono omettere tali prove sono illustrati nella *Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products EMA/CVMP/016/00-Rev.2*.

A seconda del medicamento per uso veterinario vanno valutati ulteriori fattori quali per es. la palatabilità e la compliance del proprietario.

9 Protezione dei documenti

Per domande innovative di omologazione di medicinali con principi attivi noti (BWS con innovazione) è possibile concedere una protezione dei documenti. I requisiti a tal fine sono descritti nella Guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*.

Se il titolare dell'omologazione non acconsente che si faccia riferimento ai suoi documenti protetti, la domanda di omologazione di un medicamento sostanzialmente analogo che poggia su dati protetti può essere presentata al più presto due anni prima della scadenza del periodo di protezione (art. 12 cpv. 2 LATer). Swissmedic non considererà le domande pervenute prima di tale momento (art. 30 cpv. 6 OM).

10 Termini

I termini si basano sulla Guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

11 Emolumenti

Gli emolumenti si applicano conformemente all'*Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic, RS 812.214.5)*.