

## Indice

<b>1</b>	<b>Abbreviazioni</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Introduzione e obiettivi</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Campo di applicazione</b> .....	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Richiesta di esecuzione di una procedura con notificazione preventiva</b> .....	<b>3</b>
4.1	Condizioni per l'esecuzione di una procedura con notificazione preventiva .....	3
4.2	Documentazione da produrre per la richiesta .....	3
4.3	Elaborazione della richiesta .....	4
4.4	Richiesta contemporanea di POA e di PNP .....	4
<b>5</b>	<b>Pianificazione della presentazione in seguito all'approvazione della richiesta di PNP</b>	<b>4</b>
5.1	Indicazione della data di presentazione della domanda .....	4
5.2	Presubmission meeting (facoltativo) .....	4
<b>6</b>	<b>Domanda di omologazione con PNP</b> .....	<b>5</b>
6.1	Presentazione della domanda e documentazione .....	5
6.2	Fase e termini di valutazione .....	5
6.3	Informazione sul medicamento / fase di etichettatura e confezione .....	6
6.4	Analisi dei campioni .....	6
6.5	Superamento dei termini .....	6
6.6	Emolumenti per le domande con PNP .....	6
<b>7</b>	<b>Schema procedurale</b> .....	<b>8</b>

## Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autore / autrice
3.2	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
3.1	01.11.2020	Precisazione che anche le proroghe dei termini per le risposte delle aziende alle lettere di Swissmedic (LoQ, DP e esame del testo) sono considerate superamenti dei termini (capitolo 6.5 Superamento dei termini).	stb
3.0	01.07.2020	Precisazione in merito agli emolumenti per le domande con PNP (capitolo 6.6): non è concessa alcuna riduzione degli emolumenti (sconto collettivo) per le domande di estensione dell'indicazione nella procedura con notificazione preventiva per i medicinali della stessa gamma.	stb
2.0	01.08.2019	La procedura con notificazione preventiva (PNP) è ora possibile anche per le nuove omologazioni di medicinali con statuto di orphan drug (ODS) (capitolo 4.1 adattato). In questo caso viene calcolato il supplemento, ma non l'emolumento forfettario.	stb
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	stb

## 1      **Abbreviazioni**

CF	Controllo formale
CS	Correzioni successive da parte dell'azienda
eCTD	Presentazione elettronica in formato CTD
eDok	Formato per la presentazione di domande versione cartacea + versione elettronica
EI	Estensione dell'indicazione
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
gg.	Giorni
LoQ	List of Questions
NAS	Nuova sostanza attiva
NN	Nuova notifica
ODS	Orphan Drug Status
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
Omol	Omologazione
PNP	Procedura con notificazione preventiva
POA	Procedura di omologazione accelerata
DP	Decisione preliminare

## 2      **Introduzione e obiettivi**

La procedura con notificazione preventiva (PNP), prevista per domande di omologazione di medicinali per uso umano con nuova sostanza attiva (NAS) e preparati ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM (medicinali per uso umano con principio attivo noto, che non possono essere omologati con procedura semplificata) nonché le relative estensioni dell'indicazione (EI), consente alle aziende di richiedere a Swissmedic l'elaborazione della domanda in un intervallo di tempo concordato in precedenza con un termine abbreviato del 20%. In compenso il richiedente si dichiara disposto a pagare il doppio degli emolumenti (art. 7 OEm-Swissmedic).

A differenza della procedura di omologazione accelerata (POA), ai sensi dell'art. 7 dell'Ordinanza sui medicinali (OM), la PNP non conferisce al richiedente il diritto allo svolgimento di una procedura abbreviata, bensì rappresenta un'offerta speciale di Swissmedic, sulla base della quale a determinate condizioni viene prevista una particolare allocazione delle risorse per l'esecuzione di una procedura di omologazione, al fine di consentire un'elaborazione più rapida della domanda.

Non si tratta di una procedura di omologazione con perizia o requisiti per la documentazione ridotti.

La presente guida complementare descrive in dettaglio le condizioni per lo svolgimento di una PNP, l'effettuazione e la verifica della richiesta, i lavori di preparazione alla domanda con PNP e i criteri applicabili.

Per Swissmedic la guida complementare funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge. La pubblicazione deve garantire al richiedente una presentazione trasparente dei requisiti di Swissmedic da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate il più rapidamente ed efficientemente possibile.

## 3      **Campo di applicazione**

La presente guida complementare si applica nell'ambito Omol di Swissmedic per le domande riguardanti medicinali per uso umano.

## 4 Richiesta di esecuzione di una procedura con notificazione preventiva

### 4.1 Condizioni per l'esecuzione di una procedura con notificazione preventiva

Per l'elaborazione di una domanda nell'ambito di una PNP devono essere soddisfatte le seguenti condizioni:

- la domanda deve riferirsi a una **nuova omologazione** di un medicamento per uso umano con nuova sostanza attiva (NAS) o di un preparato ai sensi dell'art 12 cpv. 5 OOSM, a un'**EI** per un medicamento per uso umano originariamente omologato come NAS o come preparato ai sensi dell'art 12 cpv. 5 OOSM, a un'**ulteriore forma farmaceutica e/o a un'ulteriore posologia**, purché questi ultimi due tipi di domanda siano presentati insieme alla domanda di nuova omologazione per la NAS o il preparato ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM;
- gli studi clinici e preclinici dovrebbero essere conclusi al momento della presentazione della domanda. Una volta presentata la domanda, non possono essere depositati altri dati o risultati di studi o ulteriori documenti rilevanti per la perizia. Eventuali dati di lungo periodo necessari per determinate indicazioni devono essere disponibili all'atto della presentazione della domanda. Le analisi ad interim devono essere presentate insieme al rapporto finale completo dello studio (pianificato sulla base del protocollo di studio e contenente lo stato in seguito al raggiungimento dell'endpoint primario) e alla documentazione completa. I dati su cui si basa la domanda devono essere attuali e non prematuri o incompleti. Nel corso della procedura non è consentito presentare documenti non espressamente richiesti in una fase inoltrata della perizia. Eventuali risultati di perizie estere in possesso del richiedente, in particolare Assessment report dell'EMA o della FDA, devono essere depositati insieme alla domanda;
- Swissmedic deve disporre delle risorse umane necessarie per valutare la domanda nei tempi richiesti o entro la data prevista;

una richiesta di esecuzione di una PNP deve essere depositata non più di sei e almeno tre mesi prima della data prevista di presentazione della domanda. Una richiesta di esecuzione di una PNP per un'EI può essere presentata solo in seguito all'emissione della decisione preliminare (DP) di approvazione del medicamento per uso umano con NAS / del preparato ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM;

ai fini dello svolgimento di una PNP, la domanda di omologazione deve essere presentata in formato elettronico eCTD o in versione cartacea con CD/DVD (eDok). Se è prevista una consegna in formato eCTD, si consiglia ai richiedenti con poca o nessuna esperienza al riguardo di sottoporre per tempo (almeno tre settimane prima della presentazione della domanda) una sequenza di prova, per prevenire ritardi causati da lacune tecniche;

la domanda di omologazione deve essere presentata entro il termine stabilito da Swissmedic (settimana di calendario) e devono essere soddisfatti tutti i requisiti formali.

### 4.2 Documentazione da produrre per la richiesta

Una richiesta scritta di esecuzione di una PNP deve contenere i documenti previsti nella sezione Richieste + Meeting dell'*Elenco Documentazione da produrre H MV4*. Nella lettera di accompagnamento devono inoltre essere fornite le seguenti indicazioni:

- nome del principio attivo;
- denominazione del medicamento;
- nome del preparato di riferimento per i biosimilari;
- gruppo ATC/IT;
- forma farmaceutica e, per soluzioni iniettabili, indicazione del contenitore primario e, ove pertinente, del sistema di somministrazione (siringa preriempita, autoiniettore);
- indicazioni e posologie;
- elenco degli studi preclinici e clinici, in particolare con i dati di base degli studi principali;

- data prevista di presentazione della domanda con PNP (+/-2 settimane di calendario);
- possibili date per un presubmission meeting o motivazione del suo eventuale annullamento.

### **4.3 Elaborazione della richiesta**

Entro 30 gg. Swissmedic decide se è possibile svolgere la procedura richiesta nelle circostanze date e alla data di presentazione proposta dall'azienda (+/-2 settimane di calendario). Il risultato di tale verifica viene comunicato all'azienda per iscritto. Se non è possibile svolgere una PNP nel termine richiesto dall'azienda, Swissmedic valuta date alternative e formula una controproposta. Qualora le parti non siano in grado di giungere a un accordo sulla data di presentazione, viene comunicato all'azienda che non è possibile svolgere una PNP nell'intervallo di tempo proposto.

### **4.4 Richiesta contemporanea di POA e di PNP**

La richiesta di esecuzione di una PNP può essere presentata insieme a una richiesta di procedura di omologazione accelerata (POA), ai sensi dell'art. 7 OM. A tal fine devono essere presentati contemporaneamente tutti i dati e i documenti necessari per entrambe le richieste. In questo modo, in caso di rifiuto di una richiesta di POA, il richiedente non deve sottoporre successivamente una richiesta di PNP.

In caso di DP di rifiuto della richiesta di POA, Swissmedic prevede che il richiedente confermi la richiesta di PNP (con le date proposte per la presentazione della domanda e l'eventuale presubmission meeting) entro 7 giorni dalla ricezione della DP. Anche in caso di richiesta di PNP contemporanea, i costi per la richiesta di POA oggetto del rifiuto sono a carico del richiedente. Per la richiesta e la domanda relative alla POA si applicano inoltre le indicazioni di cui alla Guida complementare *Procedura di omologazione accelerata HMV4*.

## **5 Pianificazione della presentazione in seguito all'approvazione della richiesta di PNP**

### **5.1 Indicazione della data di presentazione della domanda**

Se l'azienda ha ottenuto conferma della possibilità di svolgere una PNP nel periodo stabilito dalla stessa, è tenuta a comunicare per iscritto a Swissmedic, non oltre un mese prima dell'inizio, la data definitiva (+5 gg.) per la presentazione della domanda con PNP (notificazione preventiva definitiva), indicando anche il formato (eCTD o eDok). Qualora, a causa di particolari sviluppi riguardanti le risorse umane di Swissmedic, lo svolgimento della PNP entro la data di presentazione definitiva si riveli impraticabile, Swissmedic avvisa immediatamente il richiedente e propone un'altra data di presentazione della domanda con PNP o la presentazione della domanda di omologazione con procedura standard.

### **5.2 Presubmission meeting (facoltativo)**

In caso di necessità, uno o due mesi prima della presentazione della domanda con PNP può aver luogo un presubmission meeting, al fine di chiarire se sono disponibili tutti i documenti necessari per l'elaborazione della domanda. In questo contesto vengono discussi in particolare i seguenti aspetti formali:

- indice della documentazione scientifica e amministrativa;
- eventuali domande sulla documentazione;
- produttori coinvolti;
- data di presentazione della sequenza di prova eCTD (qualora si intenda presentare una domanda eCTD e sottoporre una sequenza di prova);
- definizione dei termini da rispettare da parte di Swissmedic e del richiedente;
- pianificazione di un'eventuale analisi dei campioni.

In questa sede il richiedente può anche presentare brevemente questioni particolari, come nuovi processi di fabbricazione speciali, specifiche analisi statistiche, punti critici o simili, che potrebbero

influire sulla complessità della perizia. In occasione del presubmission meeting viene stabilito il termine di presentazione definitivo (+5 gg.).

I seguenti documenti e indicazioni devono essere inviati a Swissmedic almeno due settimane prima del meeting con un'adeguata lettera di accompagnamento:

- elenco di domande: descrizione delle questioni da chiarire in sede di meeting, di norma sotto forma di briefing book (cfr. capitolo 3.2 Elenco di domande / documentazione della Guida complementare *Meeting aziendali nell'ambito dell'omologazione*);
- proposta di agenda con punti da discutere;
- proposta della forma di discussione (riunione, conferenza telefonica o videoconferenza);
- elenco dei partecipanti con indicazione delle funzioni.

Per i presubmission meeting nell'ambito della PNP si applicano le disposizioni di cui alla Guida complementare *Meeting aziendali nell'ambito dell'omologazione HMV4*. Il richiedente è responsabile per la stesura del protocollo del presubmission meeting, che deve essere presentato a Swissmedic entro e non oltre 14 gg. dopo l'incontro. Il meeting può essere annullato di comune accordo tra Swissmedic e il richiedente.

## **6 Domanda di omologazione con PNP**

### **6.1 Presentazione della domanda e documentazione**

Il richiedente presenta a Swissmedic la domanda di omologazione insieme a tutti i documenti necessari alla data stabilita (+5 gg.) in versione eCTD o in formato cartaceo CTD con CD/DVD (eDok).

Per la documentazione si applicano le stesse disposizioni previste per una domanda di omologazione senza PNP (cfr. Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4, Omologazione di biosimilari HMV4, Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4* e per gli aspetti formali Guida complementare *Requisiti formali HMV4* e l'Elenco *Documentazione da produrre HMV4*).

Eventuali risultati di perizie estere in possesso del richiedente, in particolare Assessment report dell'EMA o della FDA, devono essere depositati insieme alla domanda; Qualora la data di presentazione della domanda comunicata a Swissmedic (+5 gg.) non sia rispettata dal richiedente o la documentazione di omologazione depositata con la domanda presenti gravi lacune (non colmabili dal richiedente entro 10 gg.) e non sia possibile attenersi al calendario stabilito, la domanda viene accolta ed elaborata con la procedura standard, ossia senza PNP (normali emolumenti forfetari, in conformità con l'OEm-Swissmedic, e tempi di elaborazione standard, senza abbreviazione del 20%). I costi per la valutazione della richiesta e per il presubmission meeting vengono calcolati sulla base delle ore di lavoro investite, ai sensi dell'art. 4 cpv. 2 OEm-Swissmedic.

### **6.2 Fase e termini di valutazione**

La perizia avviene sulla base della procedura di nuova omologazione, modifica o estensione dell'indicazione di una NAS / un preparato ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM, in conformità con la Guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4* e in considerazione dei termini abbreviati di cui allo schema procedurale del capitolo 7.

In caso di ricezione di una List of Questions (LoQ), il richiedente deve comunicare a Swissmedic entro due settimane una data vincolante per la presentazione della risposta. Questa informazione consente di adeguare la pianificazione della seconda fase di valutazione. Anche in caso di ricezione di una DP, deve essere comunicata a Swissmedic entro due settimane la data di presentazione della risposta (presa di posizione e documenti).

Qualora il richiedente presenti una documentazione di dimensioni maggiori di quelle richieste (ad es. in risposta alla LoQ o nell'ambito della presa di posizione alla DP), per la sua valutazione Swissmedic dispone nuovamente dei gg. previsti per la fase di elaborazione della domanda (ossia 100 gg. in caso di risposta estesa e non richiesta alla LoQ e 70 gg. in caso di risposta estesa e non richiesta alla DP),

i quali sono a carico del richiedente. Vengono inoltre calcolati ulteriori emolumenti in funzione del lavoro necessario (art. 5 cpv. 2 OEm-Swissmedic).

### **6.3 Informazione sul medicamento / fase di etichettatura e confezione**

Insieme alla domanda il richiedente deve presentare anche una prima versione dell'informazione sul medicamento e le bozze delle confezioni. Al termine della prima fase di valutazione, Swissmedic invia al richiedente insieme alla LoQ le confezioni corrette sulla base dello stato della perizia e una prima versione corretta dell'informazione professionale. Le correzioni riguardano in particolare le seguenti rubriche:

- Indicazioni/possibilità di utilizzo
- Posologia/assunzione
- Controindicazioni
- Avvertenze e misure precauzionali

Il richiedente riceve l'intera informazione professionale con la precisazione che sono state corrette solo le rubriche menzionate. Swissmedic si riserva il diritto di astenersi dall'invio dell'informazione professionale rielaborata e delle confezioni corrette in questa fase qualora risulti irragionevole sulla base di dubbi significativi («major objections») o altre riflessioni. Inoltre alcune delle rubriche summenzionate possono essere escluse da un'elaborazione da parte di Swissmedic al momento della LoQ. Le correzioni delle rubriche possono subire modifiche nelle fasi successive della perizia. In caso di correzioni da parte di Swissmedic al momento della LoQ, il richiedente deve presentare una seconda versione adeguata dell'informazione sul medicamento nonché eventuali confezioni adeguate insieme alla risposta alla LoQ. In caso di una DP di approvazione, Swissmedic può richiedere ulteriori correzioni dell'informazione sul medicamento e delle confezioni. I testi adeguati dal richiedente devono essere presentati a Swissmedic insieme alla presa di posizione alla DP. Qualora, insieme alla risposta alla DP, il richiedente presenti nuove proposte o altri adeguamenti relativi all'informazione sul medicamento e/o alla confezione, che richiedono una verifica, il tempo previsto per la fase di etichettatura si prolunga di conseguenza. Il tempo di elaborazione è a carico del richiedente. I testi approvati vengono inviati al titolare dell'omologazione insieme alla disposizione scritta e devono in seguito essere pubblicati.

### **6.4 Analisi dei campioni**

L'analisi dei campioni da parte di Swissmedic viene svolta in conformità con le direttive generalmente applicabili alla procedura di omologazione. Lo svolgimento di tale analisi nonché il termine e le modalità di presentazione dei documenti e dei campioni possono essere discussi e concordati in occasione del presubmission meeting. I campioni ed eventuali ulteriori documenti devono essere presentati sulla base delle indicazioni contenute nella LoQ.

### **6.5 Superamento dei termini**

Qualora Swissmedic non sia in grado di rispettare i tempi di elaborazione o i termini, non viene richiesto un supplemento sugli emolumenti per la procedura di omologazione (si continua a seguire la PNP). Se invece le tempistiche stabilite per l'elaborazione della domanda di omologazione non possono essere rispettate a causa di un ritardo del richiedente, quest'ultimo è tenuto a pagare l'intero supplemento e a partire dal ritardo la domanda viene sottoposta alla procedura standard, con relativi termini e modalità. Anche le proroghe dei termini per rispondere alle LoQ, DP e comunicazioni sull'esame dei testi sono considerate superamenti dei termini dei richiedenti (cfr. schema procedurale nel capitolo 7).

### **6.6 Emolumenti per le domande con PNP**

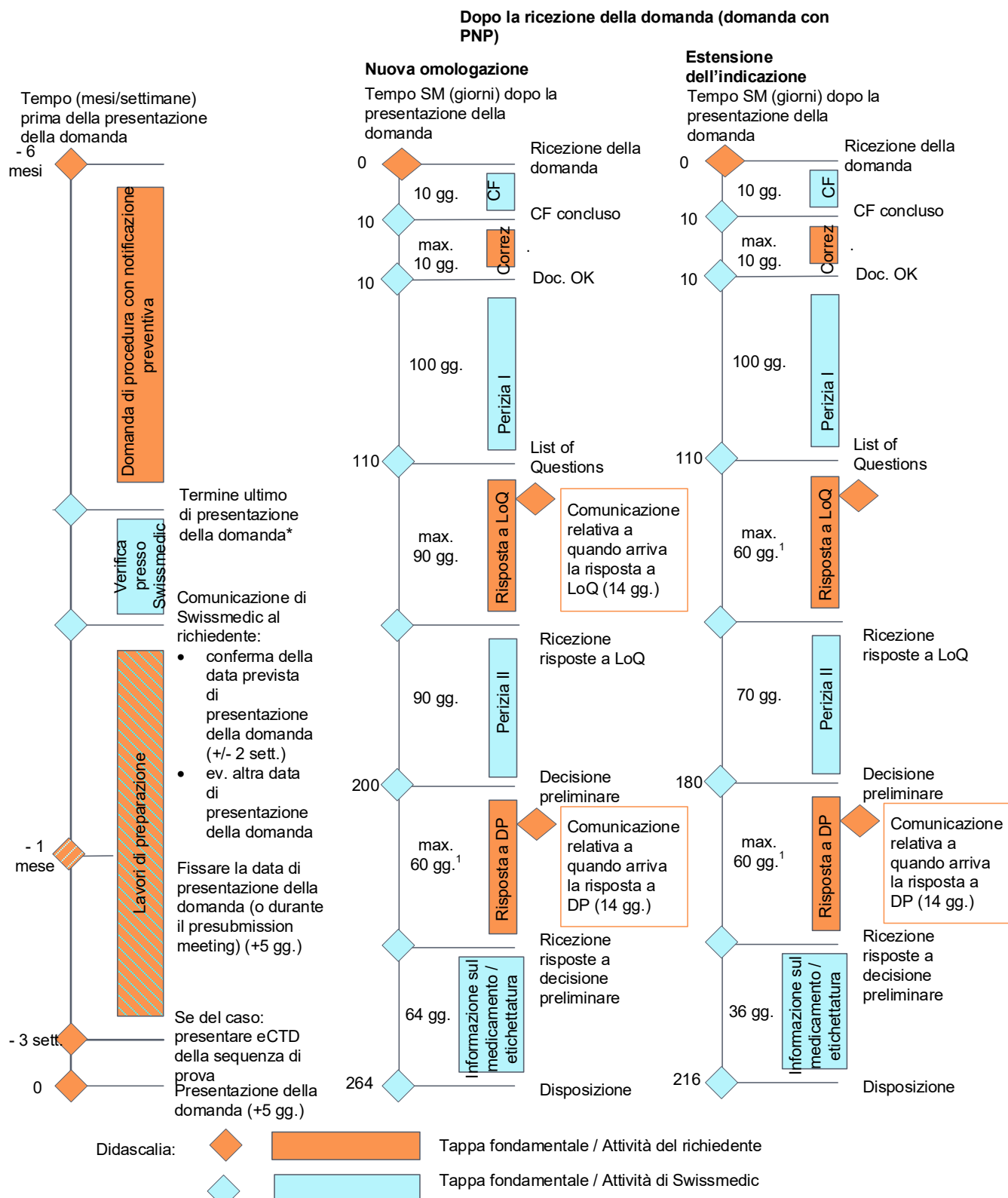
Si applica l'OEm-Swissmedic, in particolare l'articolo 7.

Per le domande di nuova omologazione di medicinali con statuto di orphan drug (ODS) viene calcolato solo il supplemento, senza tuttavia includere l'emolumento forfettario.

Qualora in casi motivati la PNP debba essere interrotta o annullata prima dell'inizio dell'elaborazione della domanda (ossia prima della conclusione del controllo formale), gli emolumenti vengono calcolati sulla base del lavoro svolto fino a quel momento.

Non è concessa alcuna riduzione degli emolumenti (sconto collettivo) per le domande di estensione dell'indicazione nella procedura con notificazione preventiva per i medicinali della stessa gamma (definizione ai sensi della guida complementare La designazione del medicamento HMV4).

## 7 Schema procedurale



\* Per EI con PNP solo dopo DP di approvazione della NN NAS

<sup>1</sup> In caso di decisione preliminare di rigetto, le aziende hanno 30 giorni di calendario per rispondere alla decisione preliminare.