

Indice

1	Definizioni, termini, abbreviazioni	2
1.1	Abbreviazioni.....	2
2	Introduzione e obiettivi	2
3	Campo di applicazione	3
4	Basi giuridiche	3
5	Requisiti per l'esecuzione di una procedura di omologazione accelerata e questioni riguardanti la procedura	3
5.1	Requisiti materiali	3
5.2	Requisiti formali per lo svolgimento di un AAA.....	4
5.3	Elaborazione della richiesta di svolgimento di un AAA.....	5
5.4	Svolgimento di un AAA (svolgimento dettagliato cfr. allegato)	5
5.5	Combinazione di una richiesta di svolgimento di un AAA e una richiesta PNP.....	6
5.6	Emolumenti per l'AAA.....	6
5.7	Presentazione della domanda di omologazione dopo l'approvazione della domanda di esecuzione di una POA	6
6	Domanda con procedura di omologazione accelerata	6
6.1	Aspetti formali e documentazione da produrre.....	6
6.2	Fasi di valutazione.....	7
6.3	Termini per la valutazione.....	7
6.4	Fase di etichettatura tra la decisione preliminare e la disposizione di omologazione	7
6.5	Analisi dei campioni.....	7
6.6	Fase successiva all'omologazione accelerata	7
7	Termini	7
8	Emolumenti	7
9	Allegato 1	8
9.1	Istruzioni riguardanti lo svolgimento di un Accelerated Application Hearing (AAA).....	8
10	Allegato 2	10
10.1	Svolgimento AAA / Domanda POA	10
10.2	Allegato relativo alle indicazioni tessuto-agnostiche o tumore-agnostiche («tissue agnostic indications»)	12
10.3	Albero decisionale	13
10.4	Interpretazione del criterio dell'art. 7 lett. c OM in caso di una richiesta di omologazione accelerata nel quadro di un AAA	14

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autore/autrice
7.0	01.07.2021	Precisazione del processo/Svolgimento dell'AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	L'Accelerated Application Hearing sostituisce la domanda POA	fg/gf/ru/zsa
5.0	01.11.2020	Inserimento di un albero decisionale e criteri distintivi tra OmT e POA negli allegati 9.3 e 9.4	stb
4.0	23.09.2019	Posizione di SMC sull'indicazione tumore-agnostica	ru
3.0	01.08.2019	Capitolo 5.7: Per le domande POA relative ai medicinali con ODS, l'emolumento forfettario non viene riscosso per via dell'ODS, mentre viene fatturato il supplemento POA.	fg
2.0	12.06.2019	Capitolo 4.2: Precisazione dei requisiti formali Capitolo 5.3: Aggiunta corridoio temporale per la presentazione delle risposte relative alla List of Questions Capitoli 5.5/5.6: Precisazione analisi dei campion	fg/rc
1.2	08.01.2019	Rettifica dei Termini per le domande di omologazione presentata (Schema di flusso)	fg/rc
1.1	01.01.2019	Precisazione pianificazione della presentazione in seguito all'approvazione della domanda Precisazione criteri POA	fba/fg/rc
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	fg

1 Definizioni, termini, abbreviazioni

1.1 Abbreviazioni

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
AE	<i>Adverse event</i>
OmT	Omologazione temporanea
POA	Procedura di omologazione accelerata
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (RS 812.214.5)
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (RS 812.21)
LoQ	<i>List of Questions</i>
NAS	Nuova sostanza attiva
ODS	Stato di orphan drug
SAE	<i>Serious adverse event</i>
TS	Terapia standard
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (RS 812.212.21)
PNP	Procedura con notificazione preventiva
GC	Guida complementare

2 Introduzione e obiettivi

Per l'omologazione di un medicinale per uso umano può essere eseguita una procedura di omologazione accelerata (POA), purché siano soddisfatti i criteri descritti nell'art 7 OM. Una domanda con POA deve contenere la stessa documentazione scientifica e viene valutata secondo gli stessi criteri di una domanda che viene inoltrata con procedura «ordinaria». Tuttavia, attraverso una pianificazione mirata delle risorse è possibile ridurre i tempi della perizia. Rispetto alla procedura di

omologazione «ordinaria», una POA deve essere presentata preventivamente a Swissmedic nell'ambito di un Accelerated Application Hearing (AAA) e l'esecuzione di una procedura di omologazione con POA deve essere approvata da Swissmedic.

Il **capitolo 5** della presente Guida complementare descrive i requisiti e i criteri da soddisfare per una valutazione positiva di una domanda di esecuzione di una procedura di omologazione con POA e lo svolgimento dettagliato del meeting aziendale (AAA) previsto per l'elaborazione di questa domanda (svolgimento dettagliato dell'AAA nel capitolo 9). Il capitolo 6 illustra i requisiti formali e contenutistici per una **domanda** di omologazione di un medicamento per uso umano con POA e lo svolgimento della perizia.

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 da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate nel modo più rapido ed efficiente possibile.

3 Campo di applicazione

La presente guida complementare si applica alle domande di omologazione di medicinali per uso umano sottoposte a Swissmedic.

4 Basi giuridiche

La procedura di omologazione accelerata è regolamentata dall'art. 7 OM.

5 Requisiti per l'esecuzione di una procedura di omologazione accelerata e questioni riguardanti la procedura

5.1 Requisiti materiali

Affinché un medicamento per uso umano o le relative modifiche siano valutati nell'ambito di una procedura di un'omologazione accelerata, devono essere soddisfatti **cumulativamente** i seguenti criteri, ai sensi dell'art. 7 OM:

a. *Si tratta di una prevenzione o una terapia che si prospetta efficace contro una malattia grave, invalidante o suscettibile di avere esito letale.*

Tale criterio è soddisfatto se si dimostra con studi clinici, mediante uno o più endpoint primari, che attraverso la prevenzione o il trattamento in questione il rischio di invalidità o decesso può essere ridotto in misura significativa (cfr. criterio c).

b. *Le possibilità di trattamento con medicinali finora omologati sono insoddisfacenti o inesistenti.*

- Possibilità di trattamento inesistenti:

tale condizione si verifica solo nel caso di malattie per le quali non esistono possibilità di terapia con medicinali omologati e che non possono essere curate con trattamenti non farmacologici (p.es. un intervento).

- Possibilità di trattamento insoddisfacenti:

le possibilità di trattamento esistenti con medicinali omologati possono essere insoddisfacenti sotto diversi aspetti, come un'efficacia limitata, una sicurezza carente o la mancanza di una terapia standard (TS) consolidata con medicinali omologati. La nuova possibilità di trattamento oggetto della domanda è volta a migliorare significativamente le opzioni terapeutiche sulla base di nuove conoscenze (cfr. anche punto c).

c. *L'impiego del nuovo medicamento promette un elevato beneficio terapeutico.*

- Elevato beneficio terapeutico:

il beneficio terapeutico supera in modo clinicamente rilevante quello della terapia/terapia standard finora omologata (base di confronto). Tale condizione deve risultare probabile sulla base dei documenti clinici presentati, anche senza una valutazione dettagliata dei dati.

Durante la valutazione dei dati clinici, come base di confronto non viene solo usato il braccio di controllo dello studio clinico, ma anche tutte le terapie, disponibili in Svizzera al momento della

presentazione della richiesta di svolgimento di un AAA, con medicinali omologati (usati in monoterapia o in combinazione) per l'indicazione/le indicazioni richiesta/e. L'azienda deve mettere a confronto i risultati degli studi sull'efficacia (endpoint normativi accettati) e sulla sicurezza (oltre ai TEAE devono essere anche presentati in forma tabellare i TEAE di grado 3-5; SAE e TEAE, AE che hanno portato al decesso) in una tabella con le terapie disponibili in Svizzera in cui si utilizzano medicinali omologati. Questo vale in particolare se non esiste un braccio di controllo per lo studio clinico presentato. Per TS s'intende una terapia con medicinali omologati normalmente o temporaneamente e disponibili in Svizzera nella relativa indicazione. Il momento determinante per la valutazione dell'elevato beneficio terapeutico è la data di presentazione della richiesta di svolgimento di un AAA. Se tra lo svolgimento dello studio e il momento della presentazione della richiesta di svolgimento di un AAA si modifica la TS, il richiedente deve dimostrare che il medicamento oggetto della richiesta POA presenta un beneficio terapeutico superiore rispetto a quello utilizzato nella nuova (attuale) TS.

- Rilevanza clinica dello studio:
durante gli studi clinici l'elevato beneficio terapeutico deve essere dimostrato mediante uno o più endpoint primari.

In questo contesto è necessario soddisfare tre requisiti:

- 1° gli endpoint selezionati per lo studio devono essere clinicamente rilevanti;
- 2° gli eventi attribuiti agli endpoint dello studio devono verificarsi con frequenza tale da consentire una valutazione dell'entità degli effetti;
- 3° deve risultare chiaramente una causalità tra trattamento ed effetto clinico.

La valutazione della rilevanza clinica si basa sul rispettivo quadro clinico e sulla prassi clinica e scientifica ad esso correlata. In base all'indicazione proposta, la popolazione di interesse deve comprendere pazienti con una malattia corrispondente, accertata e definita. Solo qualora non sia ragionevolmente possibile analizzare endpoint clinicamente significativi, come la sopravvivenza globale, la rilevanza clinica può essere dimostrata anche con parametri alternativi clinicamente accertati, scientificamente validati e riconosciuti da direttive internazionali. Tra questi figurano per esempio, nell'opportuno contesto clinico, la funzionalità nella vita quotidiana o la progressione di una malattia.

Nell'ambito di una richiesta di svolgimento di un AAA per una procedura di omologazione pianificata con POA, in generale i biomarker da soli non sono adatti a definire un quadro clinico accertato, ad eccezione di sottogruppi ben delimitati, per esempio per sottogruppi di tumori legati a specifiche mutazioni. Swissmedic riconosce che la diagnostica molecolare sta acquisendo sempre più importanza clinica soprattutto in ambito oncologico e verifica pertanto costantemente i propri processi regolatori. In merito alla questione delle richieste legate alle cosiddette indicazioni tessuto-agnostiche o tumore-agnostiche (*tissue agnostic or tissue independent indication*) consultare l'allegato 9.2.

In caso di una valutazione positiva della domanda di esecuzione di una procedura di omologazione con POA occorre specificare sempre separatamente per ogni indicazione richiesta che i criteri a e b (descrizione/valutazione del campo medico) e c (descrizione/valutazione della candidatura POA rispetto alle terapie/TS omologate) sono soddisfatti cumulativamente.

5.2 Requisiti formali per lo svolgimento di un AAA

Per una procedura di omologazione con POA è in linea di principio obbligatorio svolgere preventivamente un AAA. La richiesta di svolgimento di un AAA deve essere presentata da 2 a 12 mesi prima della domanda di omologazione, affinché possa essere garantita con certezza la pianificazione e la procedura. La richiesta di svolgimento di un AAA deve essere presentata per iscritto a Swissmedic dal richiedente o da una persona da esso autorizzata. La richiesta deve essere motivata a livello scientifico e corredata della documentazione necessaria. Devono essere presentati i seguenti documenti:

- a) lettera di accompagnamento contenente una descrizione quanto più precisa possibile dell'indicazione/delle indicazioni prevista/e per la Svizzera; la formulazione dell'indicazione/delle indicazioni prevista/e deve basarsi sulla popolazione in studio e deve essere supportata dai risultati degli studi; nella lettera di accompagnamento si deve inoltre fare riferimento alle domande di omologazione o all'esistenza di domande o decisioni di altre autorità, se del caso;
- b) elenco dei motivi per cui il medicamento per il quale si intende richiedere l'omologazione soddisfa tutti i criteri per una POA. Occorre prendere una precisa posizione rispetto a tutti i criteri ai sensi dell'art. 7 lett. da a c OM (cfr. punto 5.1). L'argomentazione deve essere completa dei dati e riferimenti esistenti (p.es. sintesi dello studio pilota) e comprendere in genere un massimo di 15 pagine.
- c) se sono richieste più indicazioni per il medicamento, deve essere dimostrato per ogni singola indicazione che i criteri ai sensi dell'art. 7 lett. da a c OM sono soddisfatti cumulativamente;
- d) devono essere presentati, se disponibili, i risultati top-line rilevanti (ancora nessun rapporto di studio intermedio o finale conforme a ICH E3 disponibile) degli studi in corso (cfr. anche criterio c sotto al punto 5.1).
- e) una panoramica dei dati previsti per la futura domanda d'omologazione: elenco schematico con una breve descrizione degli studi pilota, numero di pazienti per efficacia e risultati di sicurezza nonché la precisazione se si tratta di rapporti di studio intermedi o finali. La tabella del modulo CTD 5.1 «Table of All Clinical Studies» può servire come modello. Al momento della presentazione della domanda d'omologazione gli studi pilota devono essere forniti in formato ICH E3;
- f) bozza dell'informazione professionale sul medicamento o *Summary of Product Characteristics*.

5.3 Elaborazione della richiesta di svolgimento di un AAA

La ricezione della richiesta di svolgimento di un AAA viene confermata al richiedente e successivamente viene controllata formalmente la documentazione. Entro 30 giorni dal completamento del controllo formale della richiesta Swissmedic decide se sono soddisfatti i criteri per lo svolgimento di un AAA. La decisione sullo svolgimento di un AAA ed ev. la conferma del termine vengono comunicate al richiedente al più tardi 10 giorni prima del meeting. L'AAA si svolge nei locali di Swissmedic o ev. sotto forma di teleconferenza.

Se Swissmedic è d'accordo senza riserve con la richiesta del richiedente di esaminare la sua domanda di omologazione nell'ambito di un'OmT e dalla valutazione della documentazione presentata non emergono aspetti che richiedono chiarimenti, Swissmedic può evitare di svolgere un AAA. In questo caso, Swissmedic emette direttamente un atto dispositivo di approvazione riguardante la domanda di esecuzione di una procedura di OmT. L'approvazione viene messa per iscritto nel verbale della decisione che viene allegata come parte integrante all'atto dispositivo.

5.4 Svolgimento di un AAA (svolgimento dettagliato cfr. allegato)

Nell'ambito dell'AAA e sulla base dei documenti inoltrati, Swissmedic discute con il richiedente se i requisiti sono soddisfatti ai sensi dell'art. 7 lett. da a a c OM e se è possibile eseguire una POA.

▪

Il richiedente può prendere posizione sull'argomentazione di Swissmedic ed eventualmente presentare controargomentazioni che giustificano l'esecuzione di una POA.

- Sulla base del risultato provvisorio della perizia dei documenti inoltrati con la richiesta di svolgimento di un AAA e dell'argomentazione supplementare presentata al richiedente in occasione dell'Hearing, Swissmedic prende ancora una decisione vincolante all'AAA in merito alla possibilità di accettare o meno una procedura di omologazione con POA.

La decisione presa da Swissmedic deve essere messa per iscritto nel verbale ed eventualmente debitamente motivata.

Il richiedente conferma con la sua firma (eventualmente elettronica) sul verbale della decisione di essere stato informato su tutti i motivi della decisione di Swissmedic nell'ambito dell'AAA. Il

richiedente conferma che ha presentato oralmente la sua presa di posizione sulla decisione prevista e che gli è stato concesso il diritto di essere sentito in misura sufficiente.

Il verbale della decisione viene firmato sia da Swissmedic sia dal richiedente. Swissmedic presuppone pertanto che all'AAA partecipi almeno una persona (un rappresentante) autorizzata a prendere decisioni e a firmare per il richiedente.

Dopo l'AAA, la decisione deve essere notificata per iscritto al richiedente sotto forma di atto dispositivo. Il verbale della decisione redatto all'AAA e firmato da Swissmedic e dal richiedente (= motivazione per la decisione) viene allegato come parte integrante all'atto dispositivo riguardante la domanda di esecuzione di una procedura di omologazione con POA.

5.5 Combinazione di una richiesta di svolgimento di un AAA e una richiesta PNP

Ai sensi dell'art. 7 OM, una richiesta di svolgimento di un AAA per una procedura di omologazione accelerata (POA) può essere inoltrata contemporaneamente a una richiesta di esecuzione di una PNP. Tutte le informazioni e i documenti necessari per la richiesta di svolgimento di un AAA per una POA e la richiesta PNP devono essere quindi presentati nello stesso momento.

Se Swissmedic respinge la domanda di esecuzione di una POA nell'ambito dell'AAA, il richiedente non deve aspettare il rigetto prima di presentare una richiesta relativa all'esecuzione di una PNP.

In caso di rigetto della domanda di esecuzione di una POA, Swissmedic chiede al richiedente di confermare l'esecuzione della PNP richiesta entro 7 giorni dalla ricezione del rigetto della domanda.

In caso di una valutazione negativa della POA durante l'AAA, il richiedente ha anche la possibilità di presentare una richiesta di esecuzione di una PNP dopo l'AAA. Inoltre, si applicano le indicazioni presenti nella guida complementare *Procedura con notificazione preventiva HMV4*.

5.6 Emolumenti per l'AAA

Swissmedic fattura al richiedente gli emolumenti per l'onere amministrativo e scientifico sostenuto per lo svolgimento dell'AAA. I costi sono calcolati ai sensi dell'art. 4 OEm-Swissmedic.

5.7 Presentazione della domanda di omologazione dopo l'approvazione della domanda di esecuzione di una POA

Se la presentazione di una procedura di omologazione con POA viene approvata, la domanda di omologazione può essere inoltrata non più di due mesi prima e deve essere presentata entro dodici mesi dall'atto dispositivo di approvazione della domanda di esecuzione della procedura di omologazione con POA. Il richiedente deve notificare per iscritto a Swissmedic al più presto (tuttavia almeno un mese prima della presentazione della domanda di omologazione) la data esatta in cui intende depositare la domanda. Allo stesso tempo il richiedente deve indicare se verranno presentati documenti sulla qualità, sulla preclinica (ERA e/o moduli 2.4/2.6/4) e un RMP, affinché Swissmedic possa reclutare tutti i revisori specializzati necessari alla valutazione della domanda. In seguito Swissmedic verifica se vi sono le risorse umane necessarie nell'arco di tempo previsto per la perizia e conferma la data o ne propone una alternativa. In caso di necessità è possibile richiedere a Swissmedic una discussione preliminare del dossier nell'ambito di un Presubmission Meeting, affinché la domanda di omologazione sia il più possibile completa al momento della presentazione e non conduca a contestazioni formali (cfr. Guida complementare *Meeting aziendali nell'ambito dell'omologazione HMV4*).

6 Domanda con procedura di omologazione accelerata

6.1 Aspetti formali e documentazione da produrre

Il richiedente presenta a Swissmedic la domanda di omologazione con POA insieme a tutta la documentazione necessaria alla data stabilita. 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.

6.2 Fasi di valutazione

La perizia viene effettuata secondo le procedure descritte nella Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4* o nella Guida complementare *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*.

6.3 Termini per la valutazione

Si applicano i termini di cui alla Guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*. Per l'inoltro delle risposte alla LoQ devono essere osservati i corridoi temporali pubblicati sul sito di Swissmedic. Per garantire che la domanda sia trattata in tempo utile, il richiedente deve preannunciare inoltre a Swissmedic la data in cui intende inoltrare le risposte alla decisione preliminare.

6.4 Fase di etichettatura tra la decisione preliminare e la disposizione di omologazione

Il richiedente recepisce i testi dell'informazione sul medicamento e della confezione rielaborati e corretti da Swissmedic. Eventuali discussioni sulle correzioni di Swissmedic possono condurre a un ritardo nella procedura di omologazione.

6.5 Analisi dei campioni

In questa fase Swissmedic rinuncia a un'analisi sperimentale dei campioni. Tuttavia, con la decisione preliminare vengono comunicati al richiedente i tipi di campioni e documenti da presentare in seguito all'omologazione ai fini di un'eventuale analisi da parte di Swissmedic.

6.6 Fase successiva all'omologazione accelerata

Se del caso il richiedente presenta spontaneamente a Swissmedic campioni della prima partita, immessa in commercio nella confezione originale in seguito all'omologazione del medicamento per uso umano, e tutte le sostanze necessarie per lo svolgimento dell'analisi, nonché certificati di analisi in conformità con le indicazioni contenute nella decisione preliminare.

Swissmedic analizza i campioni e comunica il risultato al titolare dell'omologazione.

Quest'ultimo è tenuto a soddisfare le condizioni previste nell'atto dispositivo entro il termine stabilito.

7 Termini

I termini sono definiti nella guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

8 Emolumenti

Si applicano gli emolumenti ai sensi dell'OEm-Swissmedic.

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

9 Allegato 1

9.1 Istruzioni riguardanti lo svolgimento di un Accelerated Application Hearing (AAA)

Prima dell'AAA

- L'Hearing si svolge 6-8 settimane dopo la ricezione della richiesta di svolgimento di un AAA. L'AAA, incl. i due time-out, ha una durata massima di 2 ore. La conferma del termine per lo svolgimento di un AAA viene comunicata per iscritto al richiedente al più tardi 10 giorni prima dell'Hearing. Swissmedic consegna al richiedente le istruzioni per richiedere l'accesso alla piattaforma SharePoint.
- L'argomentazione del richiedente in merito alla motivazione sulla soddisfazione dei criteri ai sensi dell'art. 7 lett. a-c OM per la procedura POA prevista deve essere presentata su slide. Il richiedente carica le slide della presentazione sulla piattaforma SharePoint al più tardi 5 giorni prima dell'AAA.
- Swissmedic mette a disposizione la bozza del verbale della decisione in formato Word poco prima dell'inizio dell'AAA sulla piattaforma SharePoint per permettere al richiedente di elaborarla durante l'AAA.

Durante l'AAA

- Durante l'Hearing la persona autorizzata dal richiedente mostra la presentazione preparata riguardante la domanda di esecuzione di una POA.
- Se Swissmedic ha posto domande più specifiche per chiarire i dati presentati, il richiedente deve rispondere in modo differente durante l'AAA. Nessun dato nuovo o aggiuntivo viene però accettato nell'ambito dell'AAA.
- Swissmedic comunica al richiedente se i requisiti sono soddisfatti ai sensi dell'art. 7 lett. a-c OM sulla base del risultato provvisorio della perizia e se la procedura POA richiesta può essere accettata.
- Il richiedente può prendere posizione sull'argomentazione di Swissmedic ed eventualmente presentare controargomentazioni che giustifichino la domanda di esecuzione di una procedura di omologazione con POA.
- Durante l'AAA il richiedente riporta in modo conciso la sua presa di posizione e i punti di discussione rilevanti nel verbale della decisione sullo SharePoint.
- Sulla base del risultato provvisorio della perizia dei documenti inoltrati e dell'argomentazione supplementare presentata dal richiedente in occasione dell'Hearing, Swissmedic prende una decisione vincolante ancora durante l'AAA. Swissmedic utilizza un time-out di 15 minuti per prendere la decisione dopo aver discusso i dati con il richiedente.
- Dopo questo time-out Swissmedic comunica oralmente la decisione al richiedente. La decisione viene messa per iscritto nel verbale della decisione. In caso di una valutazione negativa della domanda di esecuzione di una POA, Swissmedic può consigliare al richiedente di presentare la domanda di omologazione nell'ambito di un'altra procedura (p.es. omologazione temporanea OmT).
- Dopo che Swissmedic ha comunicato la decisione, al richiedente viene concesso un time-out di 15 minuti. Il richiedente ha così la possibilità di discutere la decisione e, se necessario, la

proposta di presentare la domanda nell'ambito di un'altra procedura di omologazione senza che sia presente Swissmedic.

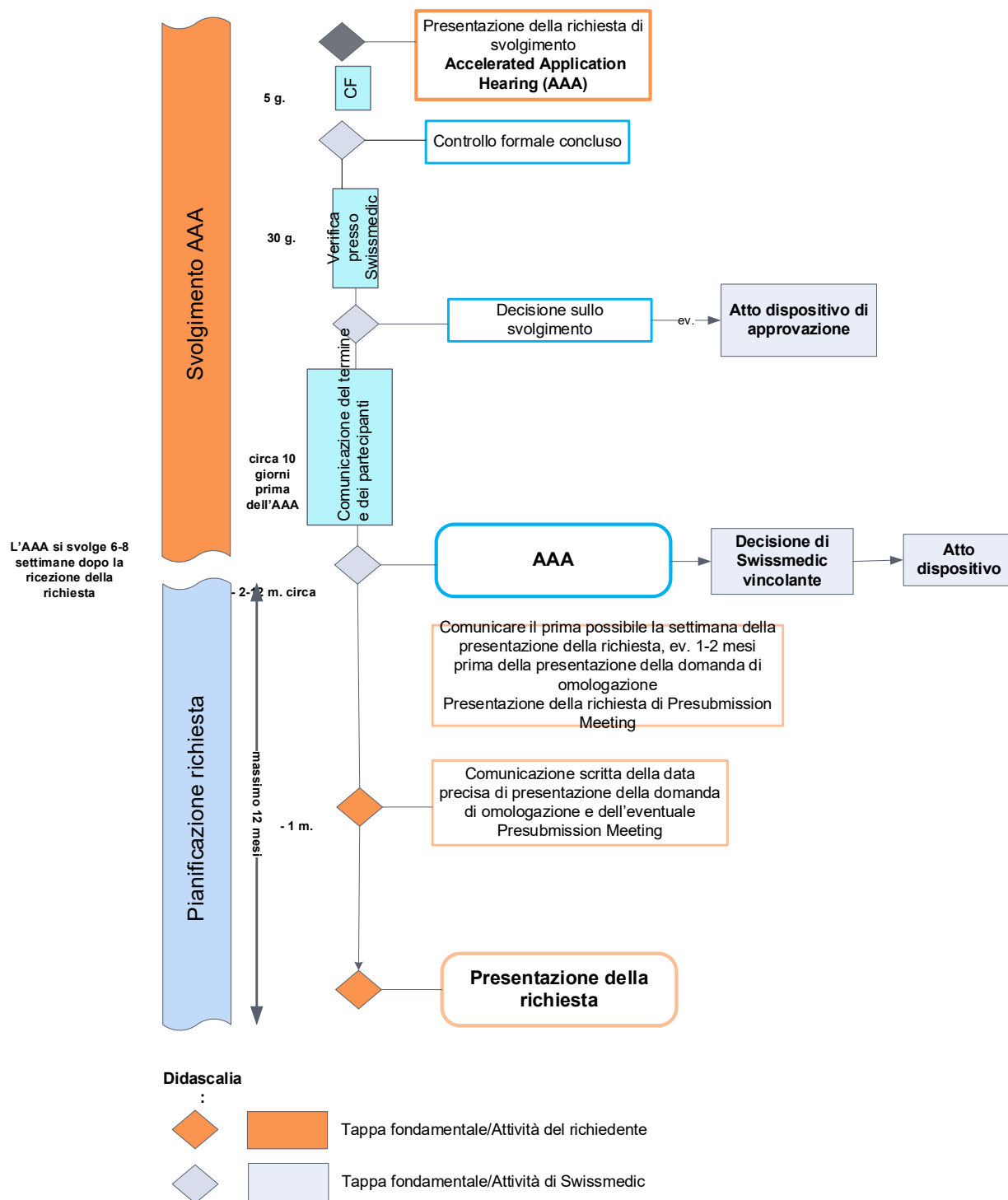
- La decisione di passare a una procedura di OmT può essere presa dal richiedente durante l'AAA. Se il richiedente non desidera prendere una decisione in merito al passaggio a un'OmT durante l'AAA, può anche presentare in un secondo momento una nuova domanda di svolgimento di un AAA per una procedura di OmT. In caso di una valutazione negativa della procedura POA durante l'AAA, il richiedente può successivamente presentare una richiesta di procedura con notificazione preventiva (PNP).
- Swissmedic rilegge e, se necessario, completa il verbale della decisione creato dal richiedente durante l'AAA. Il verbale finale della decisione viene firmato dal richiedente e da Swissmedic ancora durante l'AAA.

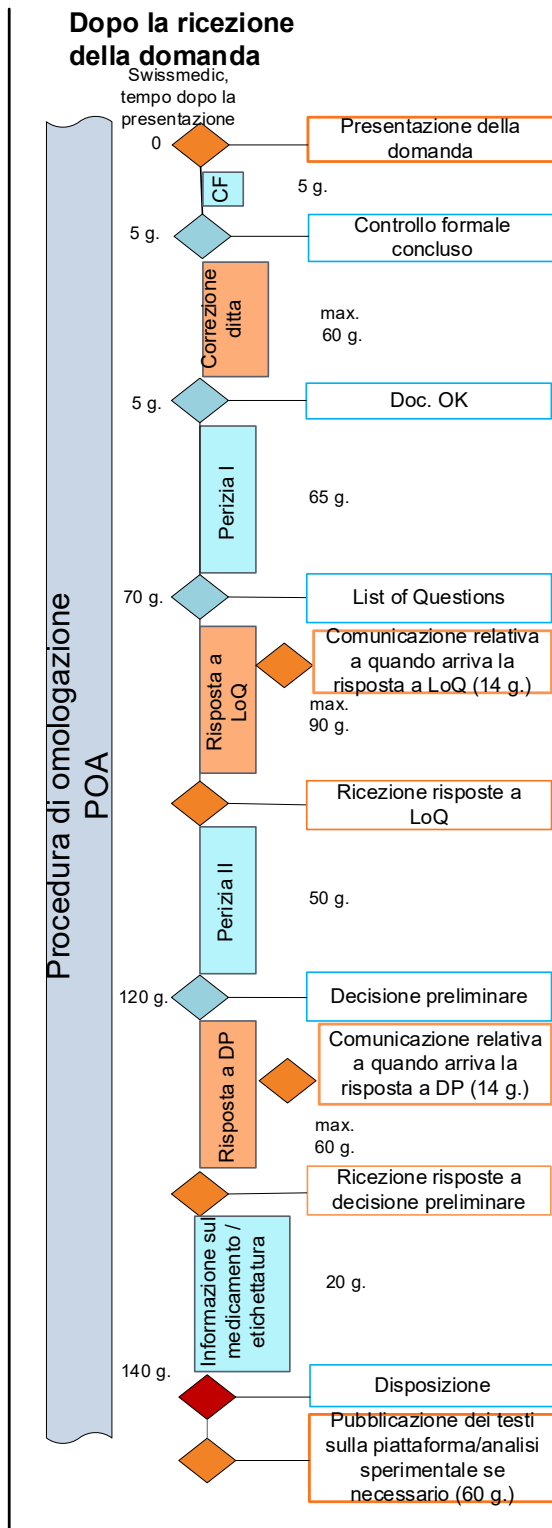
Dopo l'AAA

- Dopo l'AAA Swissmedic notifica per iscritto la decisione vincolante presa durante l'AAA al richiedente sotto forma di atto dispositivo. Il verbale della decisione redatto durante l'AAA e firmato viene allegato come parte integrante all'atto dispositivo riguardante la domanda di esecuzione di una procedura di omologazione con POA.

10 Allegato 2

10.1 Svolgimento AAA / Domanda POA





10.2 Allegato relativo alle indicazioni tessuto-agnostiche o tumore-agnostiche («tissue agnostic indications»)

Definizione

L'indicazione tessuto-agnostica o tumore-agnostica è caratterizzata dal fatto che descrive una popolazione di pazienti affetta da una determinata mutazione molecolare, che non è limitata a un tipo di tumore localizzato o relativo a un tessuto specifico, ma vale in generale per ogni tipologia di tumore, indipendentemente dalla sua sede (ad. es. «Il medicamento A è indicato per tutti i pazienti affetti da tumori che presentano la mutazione genetica xyz»).

Presentazione della domanda

Una POA relativa a un'indicazione tumore-agnostica non è esclusa in linea di principio, ma viene sottoposta a una valutazione caso per caso tenendo conto dei criteri dell'art. 7 a-c OM (consultare la guida seguente).

Guida sulla soddisfazione dei criteri dell'art. 7 a-c OM

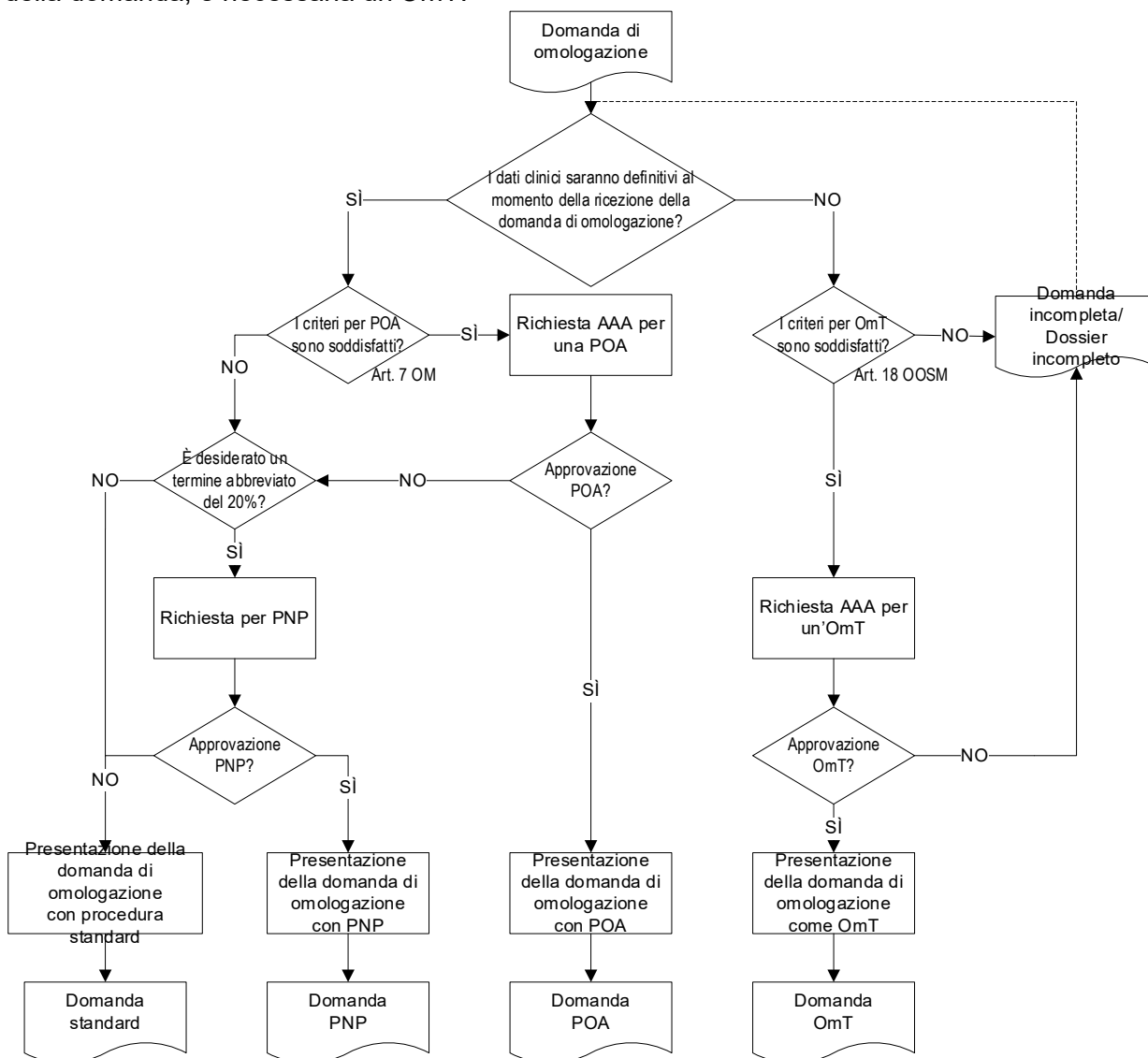
Nel contesto di un'indicazione tessuto-agnostica, una malattia o un sottogruppo di una malattia si intendono «riconosciuti» o «accertati» se dal punto di vista della prognosi, del trattamento e del decorso si distinguono chiaramente da altri sottogruppi e se il medicamento dimostra un'efficacia generale. Spetta al richiedente presentare prove che ne dimostrino l'evidenza. A tale scopo, è opportuno fare riferimento alle linee guida specializzate rilevanti.

La validità di un'indicazione tessuto-agnostica o tumore-agnostica alla luce dei criteri a.-c. viene verificata caso per caso, analizzando le prove presentate. L'evidenza per un'inequivocabile prova dell'efficacia del medicamento, il cui meccanismo di azione ricade sulla mutazione molecolare indipendentemente dal tipo di tumore provocando una risposta clinica, deve basarsi sui dati di un numero sufficiente di pazienti affetti da tumori con sede periferica o nel sistema nervoso centrale e di natura diversa (sarcomi, carcinomi, eventuali tumori ematologici).

Al contrario dell'omologazione temporanea (OmT, cfr. la GC *Omologazione temporanea per medicinali per uso umano HMV4*, allegato 12.4) la POA deve avere l'effetto di un'omologazione ordinaria, pertanto si analizza approfonditamente la completezza dei dati relativi alla prova dell'efficacia, che devono riguardare un numero sufficiente di pazienti affetti da tumori che corrispondano ai criteri citati in termini di localizzazione e natura del tumore stesso.

10.3 Albero decisionale

Il criterio distintivo centrale tra POA e OmT è il **grado di finalizzazione del pacchetto dei dati clinici** al momento della ricezione della domanda di omologazione. Se al momento della presentazione della domanda gli studi clinici rilevanti per l'omologazione sono stati completati e valutati (incl. CSR), è possibile una POA. Se, invece, gli studi clinici sono ancora in corso al momento della presentazione della domanda, è necessaria un'OmT.



10.4 Interpretazione del criterio dell'art. 7 lett. c OM in caso di una richiesta di omologazione accelerata nel quadro di un AAA

A causa del diverso grado di finalizzazione del pacchetto di dati clinici al momento della ricezione di una domanda POA rispetto a una domanda OmT (cfr. paragrafo 9.3), anche il requisito dell'**indice di posizione** (point estimate) in merito a efficacia e sicurezza e il suo **indice di dispersione** (di solito l'intervallo di confidenza è pari al 95%) differiscono.

- A.** Un'**approvazione della domanda per una POA** è probabile se la stima puntuale è chiaramente più elevata di quella della TS e gli intervalli di confidenza non **si sovrappongono**.
- B.** Un **rigetto della domanda per una POA** è probabile se la stima puntuale è più elevata, ma gli intervalli di confidenza **si sovrappongono**.
- C.** Un'**approvazione della domanda per un'OmT** è probabile se la stima puntuale per quanto concerne la sicurezza e l'efficacia è chiaramente più elevata rispetto a quella della TS. Tuttavia, qui è possibile una sovrapposizione degli intervalli di confidenza (TS – OmT).
- D.** Un **rigetto della domanda per un'OmT** è probabile se la stima puntuale è solo leggermente più elevata e gli intervalli di confidenza si sovrappongono chiaramente a quelli della TS.

L'efficacia e la sicurezza dell'ultima TS sono sempre la base di confronto per dimostrare l'elevato beneficio terapeutico (criterio c). L'entità degli effetti deve essere clinicamente più rilevante per la candidatura POA che per la TS, in modo che l'approvazione della domanda nel quadro di un AAA sia possibile. Gli intervalli di confidenza (TS – POA) non devono sovrapporsi.

La differenza richiesta delle entità degli effetti (TS vs. medicamento oggetto della domanda POA) dipende in termini di sicurezza ed efficacia dalla situazione clinica, dai medicinali omologati nella rispettiva indicazione e disponibili sul mercato nonché dalla prevalenza e dall'incidenza della patologia. Per quanto riguarda la domanda POA nel quadro di un AAA e lo stato finale degli studi alla ricezione della domanda, l'elevato beneficio terapeutico deve essere già chiaramente valutabile al momento della presentazione dei dati significativi.

In linea di principio, nel caso dei dati definitivi (POA) sono previsti effetti statisticamente garantiti, mentre nel caso dei dati non definitivi (OmT) potrebbe mancare ancora una valutazione statistica esaustiva, in particolare se gli studi sono ancora in corso.

