

Indice

1	Definizioni, termini, abbreviazioni	3
1.1	Abbreviazioni	3
2	Introduzione e obiettivi	3
3	Campo di applicazione	4
4	Basi giuridiche	4
5	Requisiti per l'esecuzione di una procedura di omologazione temporanea e questioni riguardanti la procedura	4
5.1	Principio	4
5.1.1	Requisiti materiali	4
5.2	Requisiti formali per lo svolgimento di un AAA	6
5.2.1	Scientific advice	6
5.2.2	Documentazione da produrre	6
5.3	Elaborazione della richiesta di svolgimento di un AAA	7
5.4	Presubmission Meeting (facoltativo)	7
5.5	Svolgimento di un AAA (svolgimento dettagliato cfr. allegato)	7
5.6	Presentazione della domanda di omologazione dopo l'approvazione della domanda di esecuzione di un'omologazione temporanea	8
6	Domanda di omologazione temporanea	8
6.1	Aspetti formali e documentazione da produrre	8
6.1.1	Caratterizzazione nell'informazione tecnica	8
6.2	Fasi di valutazione	8
6.3	Termini per la valutazione	8
6.4	Concessione dell'omologazione temporanea	9
6.5	Fase successiva all'omologazione temporanea	9
6.5.1	Piano di gestione dei rischi e attività di post marketing	9
6.5.2	Tempistiche, condizioni e proroga d'ufficio	9
6.5.3	Proroga dell'omologazione temporanea da parte del titolare dell'omologazione	9
6.5.4	Adempimento delle condizioni e trasformazione	9
7	Omologazione «temporanea d'ufficio»	9
8	Modifiche ed estensioni dell'omologazione per medicinali con omologazione temporanea	10
9	Applicazione dell'art. 13 LATer	10
10	Termini	11
11	Emolumenti	11
12	Allegato 1	12
12.1	Istruzioni riguardanti lo svolgimento di un Accelerated Application Hearing (AAA)	12
13	Allegato 2	14
13.1	Svolgimento AAA / Domanda di omologazione temporanea OmT	14

13.2	Omologazione temporanea «d'ufficio».....	15
13.2.1	Sottoprocesso di omologazione temporanea «d'ufficio»	16
13.3	Domanda di annullamento di una condizione/delle condizioni di omologazione temporanea	17
13.4	Allegato relativo alle indicazioni tessuto-agnostiche o tumore-agnostiche («tissue agnostic indications»)	18
13.5	Albero decisionale	19
13.6	Interpretazione del criterio dell'art. 18 lett. c. OOSM in caso di una domanda di omologazione temporanea nell'ambito di un AAA.....	20

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autore/autrice)	Visto autrice
7.0	01.07.2021	Precisazione del processo / Svolgimento dell'AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	L'Accelerated Application Meeting sostituisce la domanda di omologazione temporanea Precisazione nel capitolo 8 riguardante il mantenimento dello stato «temporaneo» se l'estensione dell'indicazione con il record completo dei dati viene approvata.	fg/gf/ru/zsa stb
5.0	01.11.2020	Inserimento di un albero decisionale e criteri distintivi tra OmT e POA negli allegati 12.5 e 12.6	stb
4.0	01.04.2020	Revisione sostanziale con precisazioni ai capitoli 3, 6.1.1, 6.5, 7 (ex 6.7) e 9 (ex 6.8) e ai nuovi capitoli 8 (Modifiche ed estensioni dell'omologazione in caso di medicinali con omologazione temporanea) e 10 (Termini). Inoltre, nuovo diagramma di flusso 12.2.1 in appendice: <ul style="list-style-type: none"> - tutti i documenti per l'adempimento delle condizioni devono essere presentati a Swissmedic insieme a una domanda di concessione di una omologazione ordinaria (trasformazione) entro un massimo di due anni dall'atto dispositivo di approvazione dell'omologazione temporanea (capitolo 6.5.2); - sono possibili modifiche e domande di estensione dell'omologazione in caso di medicinali con omologazione temporanea (in particolare domande di estensione dell'indicazione). Tuttavia, a questo scopo devono essere presenti tutti i risultati degli studi clinici, vale a dire i dati disponibili sono definitivi (capitolo 8); - aggiornamenti riguardanti l'omologazione temporanea «d'ufficio» (capitolo 7) e l'omologazione temporanea in applicazione dell'art. 13 LATer (capitolo 9). 	fg / stb
3.0	23.09.2019	Precisazione capitolo 6.7 omologazione temporanea d'ufficio Capitoli 5.1.1 e 8.4: posizione di SMC sull'indicazione tumore-agnostica	fg ru
2.0	12.06.2019	Capitolo 6.3, Termini per la valutazione: Aggiunta corridoio temporale per la presentazione delle risposte relative alla List of Questions	sjö

1.1	19.02.2019	Capitolo 8.1, Procedura / Domanda di omologazione temporanea: Risposta a DP max. 60 giorni.	sjö
1.0	01.01.2019	Attuazione OATer4	sjö

1 Definizioni, termini, abbreviazioni

1.1 Abbreviazioni

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
AE	<i>Adverse event</i>
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali; RS 812.212.22)
UFSP	Ufficio federale della sanità pubblica
OmT	Omologazione temporanea
BWS	Medicamento con principio attivo noto
POA	Procedura di omologazione accelerata
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
DFI	Dipartimento federale dell'interno
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CF	Controllo formale
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici; RS 812.21)
EI	Estensione dell'indicazione
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
LoQ	<i>List of Questions</i>
NAS	Nuova sostanza attiva
SAE	<i>Serious adverse event</i>
TS	Terapia standard
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; 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 (OOSM; RS 812.212.23)
GC	Guida complementare

2 Introduzione e obiettivi

Per rendere disponibile in tempi brevi un medicamento per le malattie suscettibili di avere esito letale, vi è la possibilità di un'omologazione temporanea a determinate condizioni stabilite per legge. Rispetto a una procedura «ordinaria», quest'ultima (OmT) presenta requisiti ridotti in riferimento alla completezza della documentazione clinica. Rispetto alla procedura di omologazione «ordinaria», una domanda di omologazione temporanea deve essere presentata preventivamente a Swissmedic nell'ambito di una Accelerated Application Hearing (AAA) e l'esecuzione di una procedura di omologazione temporanea deve essere approvata da Swissmedic.

Il **capitolo 5** della presente Guida complementare descrive i requisiti da soddisfare per una valutazione positiva di una domanda di esecuzione di una procedura di omologazione temporanea e lo svolgimento dettagliato del meeting aziendale (AAA) previsto per l'elaborazione di questa domanda (svolgimento dettagliato dell'AAA nel capitolo 12). Il **capitolo 6** illustra i requisiti formali e contenutistici per una **domanda** di OmT di un medicamento 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 di Swissmedic da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate il più rapidamente ed efficientemente possibile.

3 Campo di applicazione

L'omologazione temporanea è possibile solo per le nuove omologazioni di medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva (NAS). Questa procedura **non** si applica alle estensioni dell'indicazione o alle estensioni dell'omologazione.

4 Basi giuridiche

L'omologazione temporanea è regolamentata nell'art. 9a LATer.

Gli artt. 18-22 OOSM disciplinano nel dettaglio i requisiti per l'ottenimento di un'OmT.

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

5.1 Principio

L'OmT si applica qualora siano soddisfatti cumulativamente i requisiti descritti nel capitolo 5.1.1. In tal modo, la documentazione clinica, incompleta in sede di valutazione della domanda di omologazione temporanea, dovrà essere completata solo dopo che è stata presa la decisione. Questi dati, che costituiscono condizioni imprescindibili, vengono esaminati successivamente da Swissmedic e, in caso di una loro valutazione positiva, previa apposita domanda, è possibile trasformare l'omologazione temporanea in una ordinaria.

5.1.1 Requisiti materiali

Ai sensi dell'art. 18 lett. da a. ad e. OOSM, affinché un medicinale per uso umano possa essere valutato per un'OmT, devono essere soddisfatte **cumulativamente** le seguenti condizioni:

- a) *Il medicinale serve per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento di una malattia che può provocare un'invalidità grave, forti dolori con possibile esito fatale o il decesso nel breve termine di un paziente.*
 - La popolazione destinataria deve essere costituita da pazienti con un quadro clinico accertato. È possibile anche fare riferimento a un sottogruppo che si trova in un determinato stadio della patologia di base o presenta un'entità molecolare e patogenetica riconosciuta con caratteristiche specifiche in termini di decorso, prognosi o trattamento. Per quanto riguarda le indicazioni tessuto-agnostiche o tumore-agnostiche (*tissue agnostic o tissue independent indication*), specialmente in ambito oncologico grazie alla diagnostica molecolare, si rimanda all'[allegato 12.4](#).
 - Il rischio di invalidità grave o del possibile esito fatale deve riguardare tutti i pazienti compresi nella popolazione destinataria.
 - La popolazione destinataria deve essere specificata espressamente nell'indicazione.
- b) *Non è omologato un medicinale alternativo equivalente in Svizzera.*
 - Tale condizione si applica a malattie per le quali non esistono possibilità di profilassi o terapia con medicinali omologati e che non possono essere curate con trattamenti non farmacologici (p.es. un intervento).
 - Le possibilità di trattamento esistenti con medicinali omologati non riducono in maniera sufficiente il rischio di invalidità grave o del possibile esito fatale.
- c) *Si presume che l'uso del medicinale oggetto della domanda di omologazione sia di grande beneficio terapeutico.*

- Attraverso studi clinici nella popolazione destinataria deve essere dimostrato in modo convincente a livello clinico-scientifico che il medicamento presenta un grande beneficio terapeutico. In questo contesto è necessario soddisfare tre requisiti:
 - 1° l'endpoint o gli endpoint selezionato/i nello studio devono essere clinicamente rilevanti, ossia devono essere disponibili tassi di sopravvivenza o *indicatori surrogati* per la sopravvivenza o la prevenzione di una invalidità grave scientificamente validati e riconosciuti nella popolazione destinataria;
 - 2° gli eventi attribuiti all'endpoint/agli endpoint dello studio devono verificarsi con frequenza tale da consentire una valutazione dell'entità degli effetti; e
 - 3° deve risultare chiaramente una causalità tra trattamento ed effetto clinico: attraverso la prevenzione o il trattamento della malattia, il rischio di invalidità o decesso viene ridotto in misura significativa.
 - Sulla base dei documenti clinici presentati con la richiesta di svolgimento di un AAA, deve risultare, anche senza una valutazione dei dati dettagliati, che il beneficio terapeutico superi in maniera clinicamente rilevante il beneficio della terapia/terapia standard finora utilizzata (base di confronto). 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 per un'OmT, 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 lo studio clinico presentato non è randomizzato e non esiste quindi un braccio di controllo. Per terapia standard (TS) s'intende una terapia con medicinali omologati normalmente o temporaneamente e disponibili in Svizzera nella relativa indicazione. Il momento determinante per la valutazione del grande 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 domanda OmT presenta un beneficio terapeutico maggiore rispetto a quello utilizzato nella nuova (attuale) TS.
 - La valutazione della rilevanza clinica si basa sul rispettivo quadro clinico e sulla prassi clinica e scientifica correlata.
- d) *Il richiedente è probabilmente in grado di fornire in un secondo momento i dati necessari, ai sensi della sezione 2 OOMed, prima della scadenza del periodo di validità, in vista di un'omologazione ordinaria.*
- Prima della scadenza dell'OmT, devono essere conclusi per tempo uno o più studi rilevanti per l'omologazione e i relativi rapporti (conformi all'ICH E3) devono essere presentati a Swissmedic.
 - Il protocollo finale (ossia la versione approvata dalla Commissione etica/IRB) dello studio determinante deve essere depositato insieme alla domanda di OmT, con una conferma dell'impegno summenzionato di presentare successivamente i dati mancanti in caso di approvazione. La data prevista del *data cut-off point* e quella della presentazione del rapporto devono essere definite in modo vincolante.
- e) *La raccolta di tutti i dati necessari e la loro elaborazione e valutazione secondo la lett. d, nell'ambito di una procedura di omologazione ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer, richiedono tempi talmente lunghi da provocare l'insorgenza di danni irreversibili, l'aggravamento di quelli già presenti o la comparsa di forti dolori nei pazienti.*
- La popolazione destinataria summenzionata deve essere a rischio di invalidità imminente o decesso nel breve periodo. Le patologie associate a un rischio elevato, ma contrassegnate come «croniche», non possono essere oggetto di un'OmT (scope).

In caso di una valutazione positiva della domanda di esecuzione di una procedura di omologazione temporanea occorre specificare sempre separatamente per ogni indicazione richiesta che i criteri a.-e. sono soddisfatti cumulativamente. I criteri a.-e. ai sensi dell'art. 18 OOSM devono essere soddisfatti durante l'intero periodo di validità dell'OmT. Swissmedic può ritirare l'omologazione in qualsiasi momento se una delle condizioni non è più soddisfatta o se il richiedente non adempie le condizioni particolari ai sensi dell'art. 21 cpv. 1 OOSM.

5.2 Requisiti formali per lo svolgimento di un AAA

Per una procedura di omologazione temporanea 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.

Il richiedente è tenuto a dimostrare l'adempimento dei requisiti per una domanda di OmT ai sensi dell'art. 18 OOSM.

5.2.1 Scientific advice

In caso di necessità, è possibile richiedere a Swissmedic una discussione preliminare dei dati disponibili nell'ambito di un Scientific Advice Meeting (cfr. Guida complementare *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione HMV4*).

5.2.2 Documentazione da produrre

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 prodotti i seguenti documenti:

- a) lettera di accompagnamento contenente la/le indicazioni richieste per la Svizzera, formulate sulla base della popolazione di pazienti esaminata o in fase di esame e corroborate dai risultati degli studi. Devono inoltre essere riportate le domande di omologazione pendenti all'estero nonché eventuali domande o decisioni di altre autorità;
- b) motivazione in base alla quale secondo il richiedente sono soddisfatti i requisiti per un'omologazione temporanea (da 5 a 15 pagine). Occorre prendere una precisa posizione rispetto a tutti i criteri ai sensi dell'art. 18 lett. a.-e. OOSM (cfr. punto 5.1.1). L'argomentazione deve essere completa dei dati e riferimenti esistenti (p.es. sintesi dei dati disponibili o da presentare in seguito riguardanti gli studi pilota);
- c) se sono richieste più indicazioni per il medicamento, deve essere dimostrato per ogni singola indicazione che i criteri ai sensi dell'art. 18 lett. da a. ad e. OOSM sono soddisfatti cumulativamente;
- d) risultati top-line¹ rilevanti di studi in corso come informazioni di supporto (cfr. anche criterio c. al punto 5.1.1);
- e) panoramica del pacchetto di dati previsto per la domanda di OmT al momento della presentazione, con una tabella e una breve descrizione degli studi in corso, del numero di pazienti ai fini dell'efficacia e dei risultati sulla sicurezza. Come modello può essere utilizzato il modulo CTD 5.2 «Table of All Clinical Studies»;
- f) conferma della disponibilità di dati completi in riferimento alla qualità farmaceutica (modulo 3), che verranno depositati con la domanda di OmT. Ciò si riferisce ai medicinali che devono essere omologati temporaneamente;
- g) schema di un piano di gestione dei rischi (RMP) per il medicamento previsto per l'OmT, contenente gli elementi di rischio, le attività di farmacovigilanza pianificate e le misure di riduzione dei rischi. Le basi del RMP da presentare nell'ambito di un'OmT sono descritte nell'«ICH E2E Guideline - Pharmacovigilance Planning», nelle linee guida dell'EMA «Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems» e nella scheda informativa di Swissmedic «RMP / ICH E2E - Informazioni per la presentazione»;

¹Risultati disponibili valutati statisticamente secondo il piano di studio, in mancanza di rapporti finali o intermedi completi ai sensi dell'ICH-E3.

h) schema delle informazioni tecniche sul medicamento o del *riassunto delle caratteristiche del prodotto*.

Il processo riguardante una domanda di esecuzione di una procedura di OmT è descritto nell'[allegato 12.1](#).

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 Presubmission Meeting (facoltativo)

Qualora la domanda di esecuzione di una procedura di OmT sia stata approvata, uno o due mesi prima della presentazione della domanda di OmT può aver luogo, se necessario, un Presubmission Meeting. Questo incontro è volto a 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;
- se del caso, questioni in sospeso sulla documentazione clinica incompleta e sui termini di presentazione della stessa.

In occasione del Presubmission Meeting viene stabilito il termine di presentazione definitivo. 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 nel settore titolari omologazione HMV4*);
- proposta di agenda con punti da discutere;
- proposta della forma di discussione (riunione, conferenza telefonica o videoconferenza);
- elenco dei partecipanti con indicazione delle funzioni.

In questo contesto si applica la Guida complementare *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione HMV4*.

5.5 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. 18 lett. da a. ad e. OOS e se è possibile ottenere un'OmT. Il richiedente può prendere posizione sull'argomentazione di Swissmedic ed eventualmente presentare controargomentazioni che giustifichino l'esecuzione di un'OmT.

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 OmT. 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 temporanea.

5.6 Presentazione della domanda di omologazione dopo l'approvazione della domanda di esecuzione di un'omologazione temporanea

La domanda di OmT può essere presentata non più di due mesi prima e deve essere presentata entro dodici mesi dall'atto dispositivo approvazione della domanda riguardante l'esecuzione della procedura di OmT. Il richiedente deve notificare per iscritto a Swissmedic al più presto (almeno un mese prima della presentazione della domanda di omologazione) la data esatta in cui intende depositare la domanda.

6 Domanda di omologazione temporanea

6.1 Aspetti formali e documentazione da produrre

Il richiedente presenta a Swissmedic la domanda di OmT con 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.

6.1.1 Caratterizzazione nell'informazione tecnica

I requisiti per l'informazione professionale si basano sulla guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4*. La presente guida complementare elenca esclusivamente gli aspetti specifici per i medicinali con omologazione temporanea.

Dopo la nota concernente il monitoraggio addizionale (▼ *Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale...*) deve essere aggiunta la frase seguente:

«NOME» è omologato temporaneamente, cfr. rubrica «Proprietà/effetti».

Nella rubrica «Proprietà/effetti» dell'allegato 4 numero 3 OOMed, si deve includere per i medicinali con omologazione temporanea la seguente indicazione al capitolo «Omologazione temporanea»:

A causa dell'incompletezza dei dati clinici in sede di valutazione della domanda di omologazione, il medicamento «NOME» viene omologato in via temporanea (art. 9a LATer). Una volta soddisfatte le condizioni previste nei tempi stabiliti, l'omologazione temporanea può essere trasformata in omologazione definitiva.

6.2 Fasi di valutazione

Il processo di valutazione di una domanda di OmT viene svolto come descritto nell'[allegato 12.1](#). La perizia viene effettuata in conformità con la procedura ZL 101 per i medicinali per uso umano (cfr. Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4*).

6.3 Termini per la valutazione

I termini si basano sulla 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 Concessione dell'omologazione temporanea

Con l'approvazione della domanda di OmT **non** è prevista **una protezione dei documenti** e il certificato di omologazione deve recare la seguente dicitura: «Omologazione temporanea secondo l'articolo 9a LATer».

6.5 Fase successiva all'omologazione temporanea

Nella fase successiva all'omologazione è necessario tener conto dei punti di seguito descritti.

6.5.1 Piano di gestione dei rischi e attività di post marketing

Il piano di gestione dei rischi (RMP) descrive i rischi del medicamento, le misure volte alla loro riduzione e le attività di farmacovigilanza pianificate. A causa dei dati incompleti sui rischi al momento della perizia della domanda di omologazione, anche le attività di farmacovigilanza e le misure di riduzione dei rischi non sono pianificabili e valutabili in via definitiva. Di conseguenza possono essere imposte condizioni riguardanti le specifiche di sicurezza, la raccolta di dati sulla farmacovigilanza e l'attuazione di misure di riduzione dei rischi.

6.5.2 Tempistiche, condizioni e proroga d'ufficio

L'OmT viene concessa per un massimo di due anni e il passaggio a un'omologazione ordinaria è vincolato all'adempimento delle condizioni stabilite. Tutta la documentazione necessaria all'adempimento delle condizioni deve essere presentata a Swissmedic per la valutazione, insieme a una domanda di omologazione ordinaria, entro un massimo di due anni dall'atto dispositivo di approvazione dell'OmT. Se entro questo periodo Swissmedic disporrà dei documenti necessari a soddisfare le condizioni, estenderà l'OmT per la durata della perizia della nuova documentazione (in genere 540 giorni di calendario). Il processo per soddisfare i requisiti per i medicinali con omologazione temporanea è identico a quello dei medicinali con omologazione ordinaria. Se Swissmedic conclude, dopo aver esaminato la documentazione per verificare l'adempimento delle condizioni, che queste non sono pienamente soddisfatte, l'OmT sarà in linea di principio revocata o estinta, poiché non è possibile la trasformazione in un'omologazione ordinaria.

6.5.3 Proroga dell'omologazione temporanea da parte del titolare dell'omologazione

Se la documentazione per l'adempimento delle condizioni per un'OmT non può essere presentata entro il termine richiesto di un massimo di due anni, in casi eccezionali e scientificamente giustificati ai sensi dell'art. 21 cpv. 3 OOSM è possibile prorogare l'OmT tramite domanda motivata. Questa domanda di proroga dell'OmT deve essere presentata dal titolare dell'omologazione almeno tre mesi prima della scadenza del termine o, al più tardi, unitamente a una presa di posizione su un'eventuale decisione preliminare negativa relativa all'adempimento delle condizioni e deve necessariamente includere un rapporto intermedio sullo stato raggiunto e sulla prosecuzione delle misure per l'adempimento delle condizioni particolari richieste.

6.5.4 Adempimento delle condizioni e trasformazione

Insieme alla documentazione per l'adempimento delle condizioni, il titolare dell'omologazione deve presentare simultaneamente una domanda di trasformazione dell'OmT in una omologazione ordinaria. Se questa domanda viene successivamente approvata, l'omologazione è valida per cinque anni e viene concessa la protezione della documentazione. Il numero di omologazione e i codici d'imballaggio vengono ripresi tali e quali.

7 Omologazione «temporanea d'ufficio»

Se, nel corso della valutazione di una nuova **omologazione ordinaria**, Swissmedic accerta che la documentazione clinica non supporta a sufficienza l'indicazione o le indicazioni proposte, esaminerà sempre la possibilità di concedere un'OmT «d'ufficio» (cfr. allegato 12.2). Se, sulla base di un esame

sommario della domanda, Swissmedic ritiene che possano essere soddisfatte le condizioni per la concessione di un'OmT, informerà il richiedente di tale opzione nella decisione preliminare di rigetto per la domanda di nuova omologazione ordinaria. Nella sua risposta alla decisione preliminare di rigetto, il richiedente comunica a Swissmedic se è d'accordo o meno con un'OmT. Questa presa di posizione deve pervenire a Swissmedic entro 30 giorni di calendario (cfr. allegato 12.2.1).

Se il richiedente è **d'accordo** con la concessione di un'OmT, Swissmedic ha 90 giorni di calendario per emettere la decisione preliminare di approvazione per l'OmT, cfr. percorso B) nell'allegato 12.2.1. Se il richiedente **non è d'accordo** con la concessione di un'OmT, sono possibili le seguenti opzioni:

- percorso A) nell'allegato 12.2.1:
il richiedente ritira quindi la domanda per l'omologazione ordinaria del medicamento;
- percorso C) nell'allegato 12.2.1:
il richiedente presenta a Swissmedic la propria presa di posizione, spiegando la motivazione per cui desidera portare avanti la domanda di omologazione ordinaria e secondo la quale la domanda dovrebbe essere approvata;
 - i) se Swissmedic concorda con la motivazione dell'azienda, può essere emessa una decisione preliminare di approvazione per l'omologazione ordinaria;
 - ii) se Swissmedic, tenendo conto della motivazione dell'azienda, continua a ritene la documentazione per un'omologazione ordinaria, emette la decisione di rigetto impugnabile.

Solo Swissmedic si riserva il diritto di passare da una procedura di omologazione ordinaria a una temporanea. Il richiedente può effettuare questo passaggio solo se viene proposto da Swissmedic. Se l'azienda intende passare da una procedura di omologazione ordinaria in corso a una procedura di omologazione temporanea e questo passaggio **non** viene proposto da Swissmedic, la domanda in corso deve essere chiusa mediante ritiro e deve essere avviata una procedura per la concessione di un'OmT mediante domanda di esecuzione di una procedura di OmT nell'ambito di un AAA (cfr. capitolo 5) e domanda successiva (cfr. capitolo 6).
re insufficiente.

8 Modifiche ed estensioni dell'omologazione per medicinali con omologazione temporanea

Dopo concessione di un'OmT del medicamento, il titolare dell'omologazione è tenuto a presentare modifiche ai sensi degli artt. da 21 a 24 OM Swissmedic. Le domande di estensione dell'indicazione (EI, C.I.6, modifica di tipo II) sono possibili anche per un medicamento con omologazione temporanea. Per queste EI, lo sviluppo clinico deve essere concluso e devono essere disponibili i dati completi degli studi (compresi i corrispondenti rapporti finali). Se l'EI è idonea a una procedura di omologazione accelerata (POA), dovrà essere valutata entro termini più brevi a seguito di una domanda di esecuzione di una POA debitamente approvata. Analogamente, per la EI può essere presentata una domanda di procedura con notificazione preventiva (PNP) e, se del caso, può essere applicata questa procedura.

Se le domande di estensione dell'indicazione con il record completo dei dati dovessero essere approvate prima del termine di scadenza del medicamento, ossia prima dell'adempimento di tutti i requisiti e della trasformazione in un'omologazione ordinaria, il medicamento resta omologato temporaneamente. Questo significa che un medicamento con omologazione temporanea resta omologato temporaneamente anche se viene approvata un'altra indicazione corredata di tutti i documenti e questo stato si applica a tutte le indicazioni.

9 Applicazione dell'art. 13 LATer

In linea di principio, Swissmedic sottopone le domande di omologazione di un medicamento con un nuovo principio attivo alla propria perizia scientifica completa sulla base di tutti i documenti presentati (art. 18 cpv. 1 OM). In casi motivati può, su richiesta o d'ufficio, ridurre in maniera adeguata la perizia sulla base dei risultati degli esami eseguiti all'estero (art. 18 cpv. 2 OM). La perizia ridotta ai sensi dell'art. 13 LATer è consentita per una domanda di OmT per i medicinali classificati e omologati come «orphan drug» dal Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) dell'EMA o dall'Orphan

Drug Act della FDA. D'altro canto, Swissmedic può, su richiesta, ridurre in maniera adeguata la perizia di una domanda di OmT di un medicamento, per il quale la Commissione europea o la FDA statunitense abbia già rilasciato un'omologazione, ai sensi dell'art. 13 LATer in combinato disposto con l'art. 18 cpv. 2 OM, nel caso in cui siano contemporaneamente soddisfatte le seguenti condizioni:

- i) il medicamento è destinato a prevenire una malattia infettiva trasmissibile che può provocare danni gravi o sofferenze gravi con possibile esito fatale;
- j) l'indicazione del medicamento è identica a quella approvata dall'autorità di riferimento.

Inoltre, Swissmedic deve aver approvato la domanda preliminare di esecuzione di una procedura di OmT nell'ambito di un AAA. Si applica inoltre quanto specificato nella guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer HMV4*.

10 Termini

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

11 Emolumenti

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

Swissmedic addebita al richiedente l'onore amministrativo e scientifico sostenuto per lo svolgimento di un AAA. I costi sono calcolati ai sensi dell'art. 4 OEM-Swissmedic.

Gli emolumenti per la valutazione dei documenti per l'annullamento di condizioni di OmT vengono calcolati in funzione del lavoro necessario.

12 Allegato 1

12.1 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. 18 lett. a-e OOSM per la procedura di OmT pianificata 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 procedura di OmT.
- 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. 18 lett. a-e OOSM sulla base del risultato provvisorio della perizia e se la procedura di OmT richiesta può essere accettata.
- Il richiedente può prendere posizione sull'argomentazione di Swissmedic ed eventualmente presentare controargomentazioni che giustifichino l'esecuzione della procedura di OmT richiesta.
- 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 procedura di OmT, Swissmedic può consigliare al richiedente di presentare la domanda di omologazione nell'ambito di un'altra procedura.
- 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.

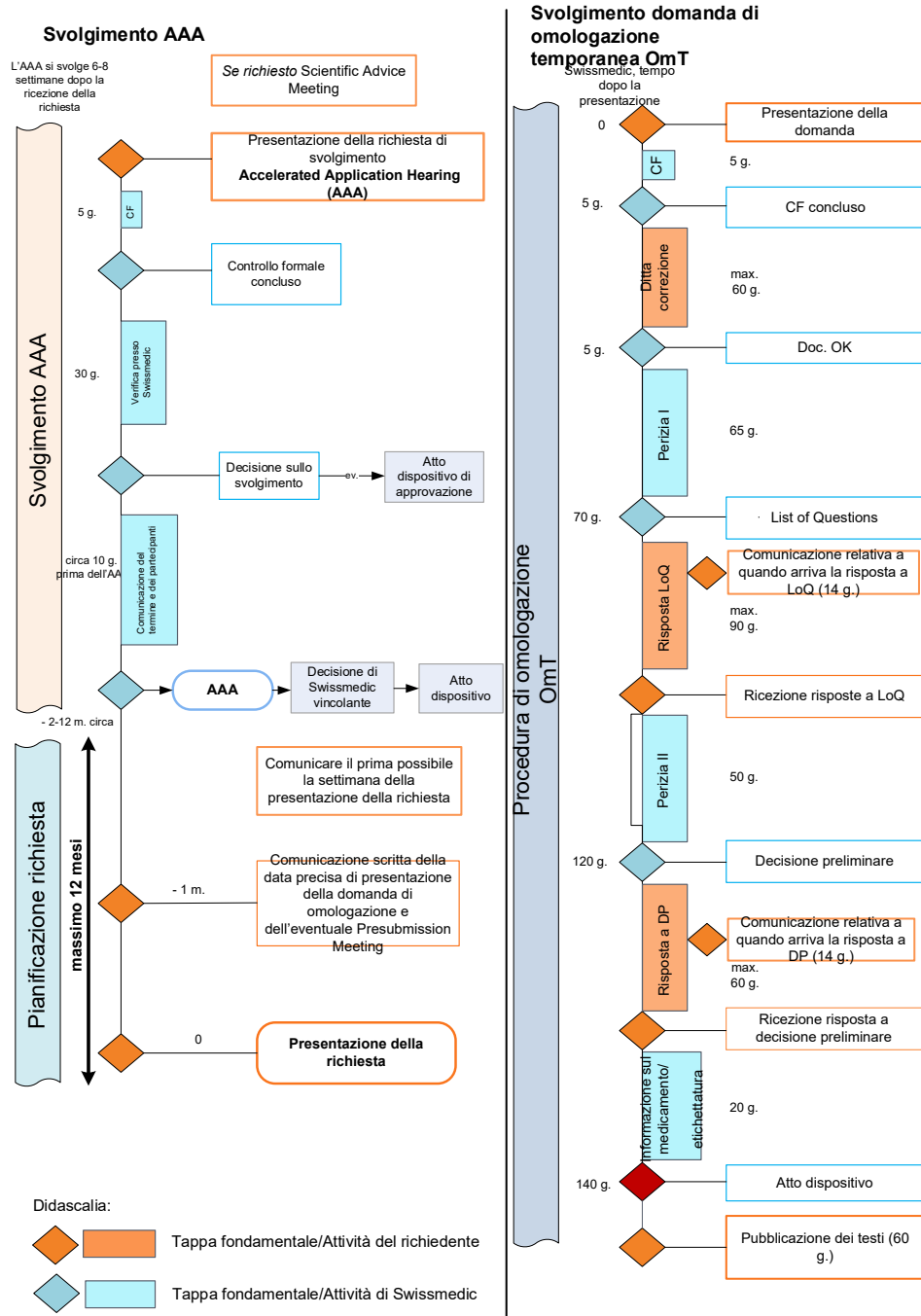
- Swissmedic rilegge e, se necessario, completa il verbale della decisione creato dal richiedente durante l'AAA. Il verbale finale della decisione viene firmato dal richiedente e da Swissmedic ancora durante l'AAA.

Dopo l'AAA

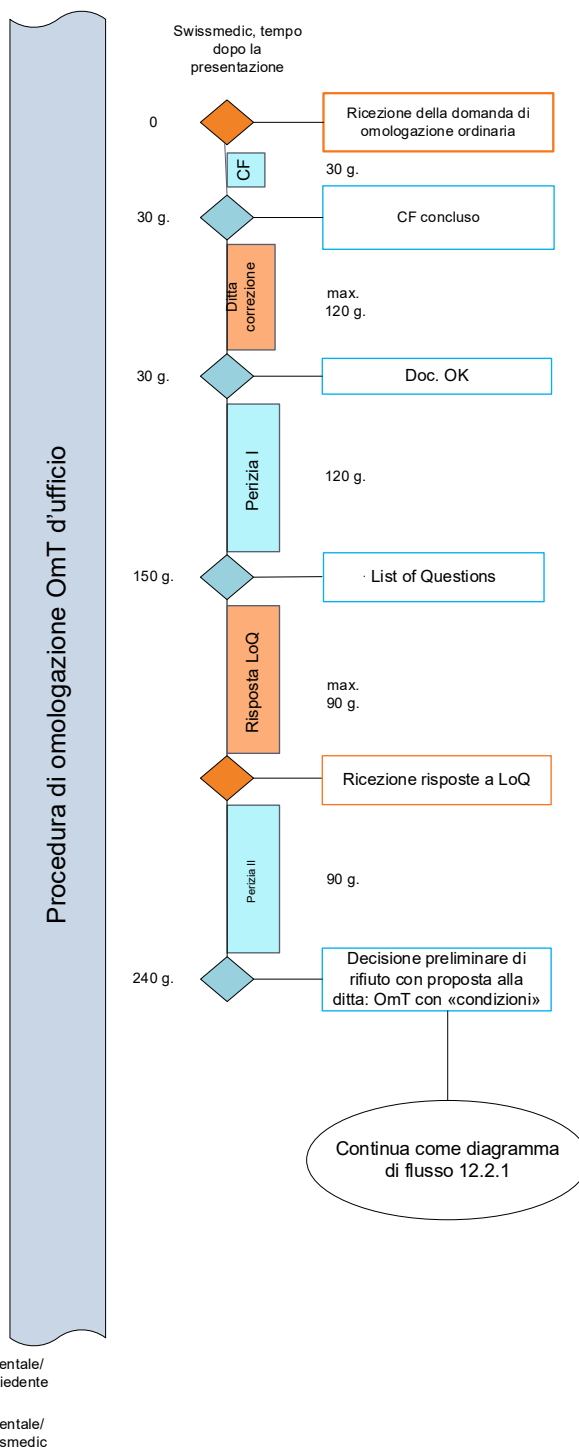
- Dopo l'AAA Swissmedic notifica per iscritto la decisione vincolante presa durante l'AAA al richiedente sotto forma di atto dispositivo. Il verbale della decisione redatto durante l'AAA e firmato viene allegato come parte integrante all'atto dispositivo riguardante la domanda di esecuzione di una procedura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

13 Allegato 2

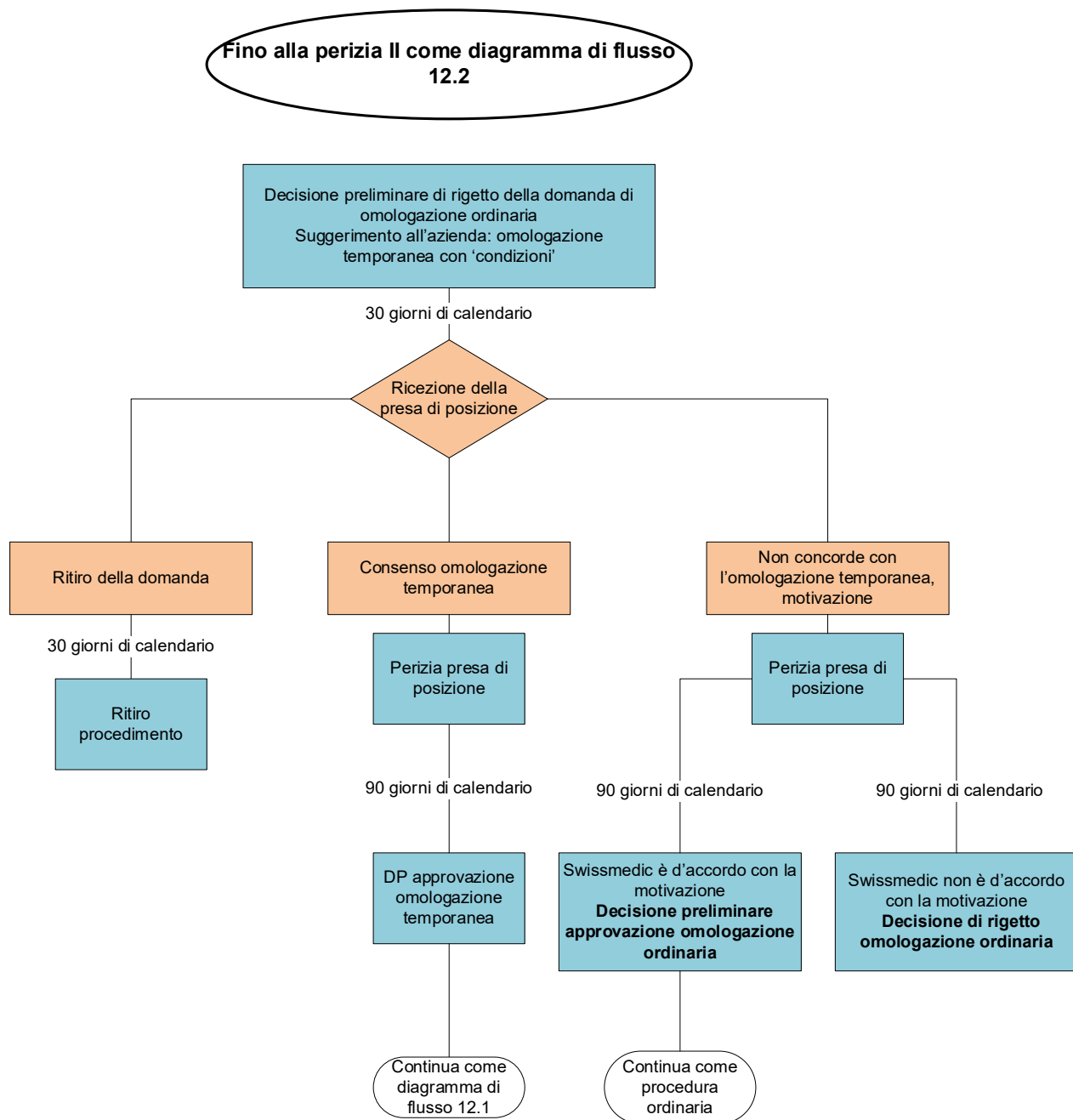
13.1 Svolgimento AAA / Domanda di omologazione temporanea OmT



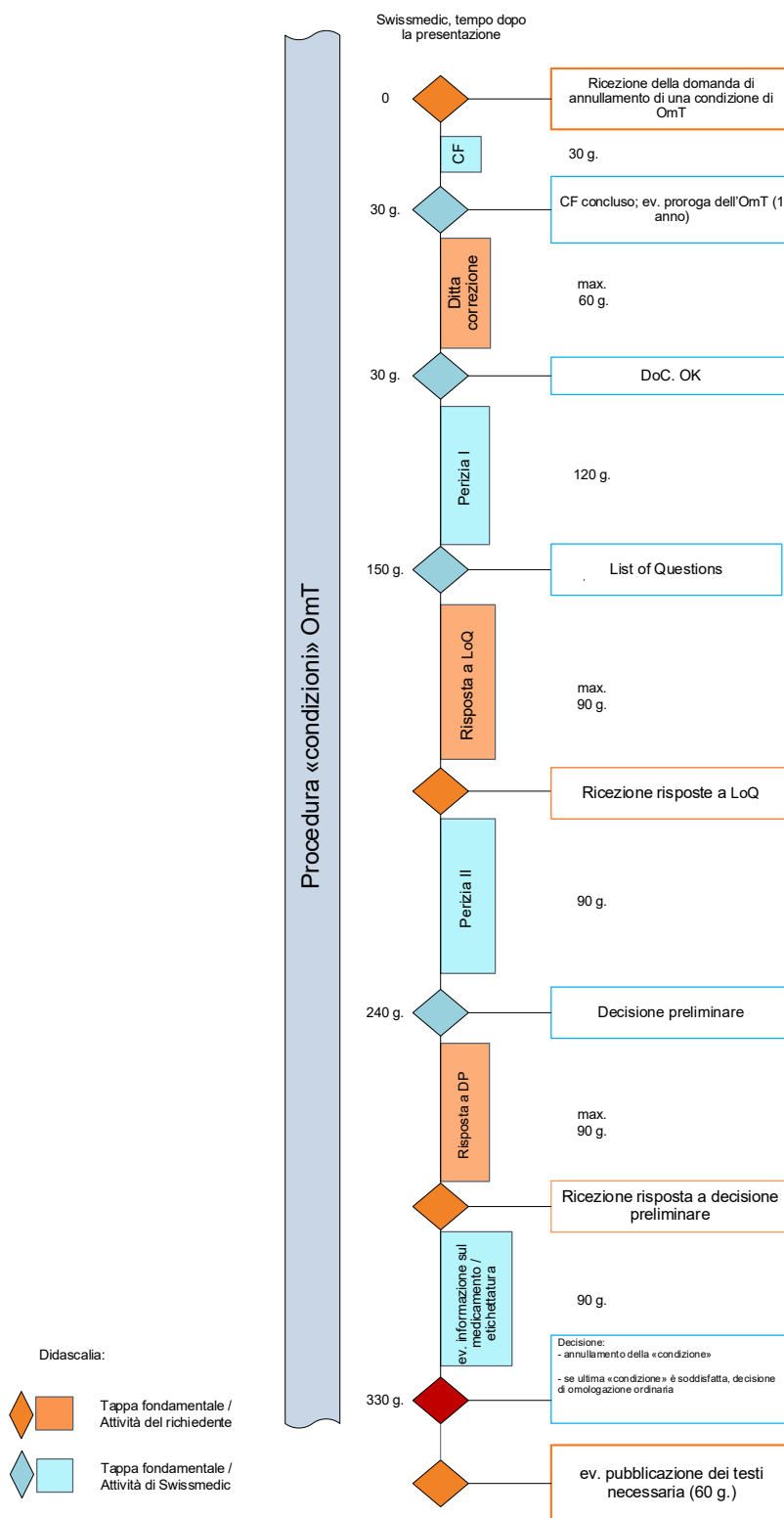
13.2 Omologazione temporanea «d'ufficio»



13.2.1 Sottoprocesso di omologazione temporanea «d'ufficio»



13.3 Domanda di annullamento di una condizione/delle condizioni di omologazione temporanea



13.4 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 e indipendentemente dalla sua sede (p.es. «Il medicamento A è indicato per tutti i pazienti affetti da tumori che presentano la mutazione genetica xyz»).

Presentazione della domanda

In linea di principio è possibile presentare nell'ambito di un AAA una domanda di esecuzione di una procedura di OmT per i medicinali oncologici con indicazione tessuto-agnostica o tumore-agnostica.

Guida sulla soddisfazione dei criteri dell'art. 18 lett. da a. ad e. OOSM

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 da altri sottogruppi appartenenti alla stessa entità e se il medicamento dimostra un'efficacia generale. Spetta al richiedente dimostrare in modo plausibile che la caratteristica molecolare del tumore agisce, indipendentemente dal tessuto colpito e in tutti i tipi di tessuto, in modo diverso in termini di prognosi e/o di risposta al trattamento rispetto agli altri sottogruppi istologici che non presentano la stessa caratteristica. A tale scopo, è opportuno fare riferimento alle linee guida specializzate rilevanti.

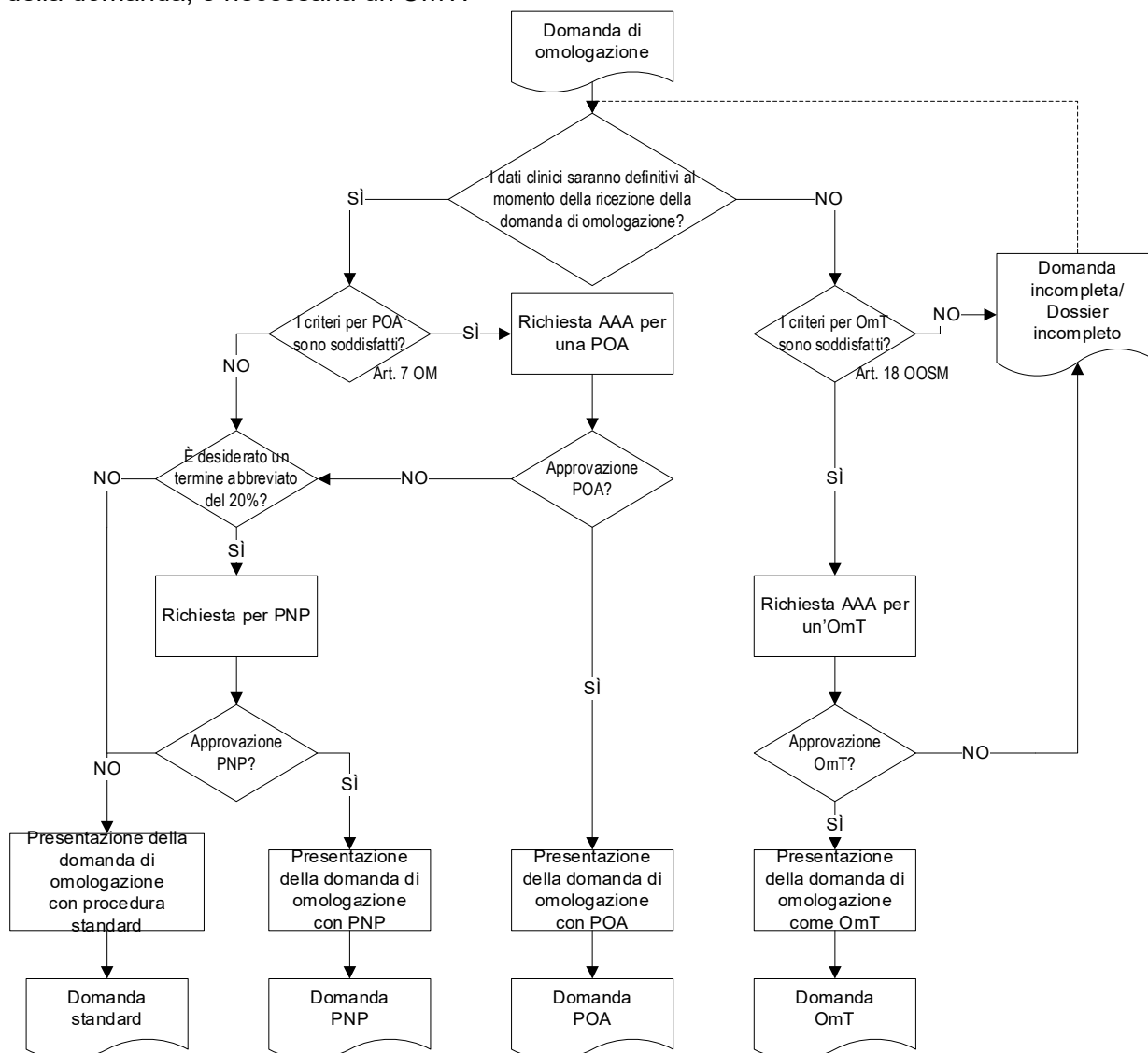
La valutazione di un'indicazione tessuto-agnostica o tumore-agnostica alla luce dei criteri da a. ad e. avviene esaminando caso per caso e analizzando le prove presentate. A tal fine è necessario presentare una prova convincente dell'efficacia su un numero sufficiente di pazienti affetti da tumori con sede periferica o nel sistema nervoso centrale e di natura diversa (sarcomi, carcinomi, eventuali tumori ematologici).

Ai fini dell'OmT le verifiche e la decisione tengono conto in particolare di quanto chi presenta la domanda sia in grado di fornire i dati necessari per raccogliere un numero adeguato di casi affetti da tumori nelle diverse sedi e delle diverse nature sopracitate (criterio d). Ciò risponde al fatto che la valutazione di una domanda di omologazione temporanea (al contrario della domanda di omologazione accelerata, cfr. Guida complementare *Procedura di omologazione accelerata HMV4*, allegato 9.2) non si basa su un'evidenza finale, ma rappresenta una valutazione provvisoria.

In caso di esito positivo della domanda di esecuzione di una procedura di OmT, nell'ambito della successiva trasformazione in un'omologazione ordinaria basata sulle evidenze finali presentate, si deciderà se mantenere inalterata o adeguare l'indicazione nell'omologazione ordinaria, oppure eventualmente ritirare completamente l'OmT (senza trasformazione in una omologazione ordinaria) ai sensi dell'art. 21a cpv. 1 OOSM.

13.5 Albero decisionale

Il criterio distintivo centrale tra OmT e POA è il **grado di finalizzazione del pacchetto di 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.



13.6 Interpretazione del criterio dell'art. 18 lett. c. OOSM in caso di una domanda di omologazione temporanea nell'ambito di un AAA

A causa del diverso grado di finalizzazione del pacchetto dei dati clinici al momento della ricezione di una domanda OmT rispetto a una domanda POA (cfr. capitolo 12.5), anche i requisiti della **stima puntuale** (point estimate) in merito a efficacia e sicurezza e la sua **diffusione** (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 il grande beneficio terapeutico (criterio c). L'entità degli effetti deve essere clinicamente più rilevante per la candidatura POA che per la TS. In questo caso viene però riconosciuto che i dati non ancora definitivi e un intervallo di confidenza più ampio sono accettabili (ev. con sovrapposizione a TS) (maggiore incertezza).

La differenza richiesta delle entità degli effetti (TS vs. medicamento oggetto dell'OmT) 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.

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.

