

Guida complementare Omologazione Biosimilari

Numero di identificazione: ZL101_00_012

Versione: 5.0

Valido dal: 15.11.2023

Indice	
1	Definizioni, abbreviazioni.....4
1.1	Definizioni.....4
1.1.1	Medicamento biosimilare4
1.1.2	Medicamento di riferimento.....4
1.1.3	Medicamento di confronto4
1.2	Abbreviazioni.....4
2	Introduzione.....5
2.1	Basi giuridiche5
3	Obiettivo.....6
4	Campo di applicazione.....6
5	Descrizione6
5.1	Principio6
5.2	Requisiti generali della documentazione.....7
5.3	Richiesta di semplificazione della documentazione7
5.4	Requisiti dei medicinali di confronto8
5.4.1	Comprehensive Comparability Exercise (studio pivotale incl.)8
5.4.2	Studi complementari <i>in vivo</i>8
5.5	Indicazioni ed estrapolazione.....8
5.6	Protezione dei documenti9
5.7	Informazione sul medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti).....9
5.8	Designazione del medicamento.....10
5.9	Domanda di estensione dell'omologazione e/o di nuova indicazione terapeutica di un medicamento biosimilare10
5.10	Intercambiabilità10
6	Farmacovigilanza10
7	Requisiti della documentazione da produrre.....11
7.1	Documenti amministrativi (modulo 1).....11
7.1.1	Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6)11
7.1.2	Information Relating to Pharmacovigilance (modulo 1.8)11
7.2	Le domande di omologazione di medicinali biosimilari non sono soggette al RMP. Se è necessaria l'attuazione di ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicamento biosimilare (di solito analoghe a quelle del preparato di riferimento), ciò può essere

	richiesto nell'ambito della domanda di omologazione o disposto da Swissmedic come onere nella decisione. Panoramiche e sintesi (modulo 2)	11
7.2.1	Quality Overall Summary (2.3).....	11
7.2.2	Nonclinical Overview (2.4)	11
7.2.3	Clinical Overview (2.5).....	12
7.2.4	Nonclinical Summary (2.6).....	13
7.2.5	Clinical Summary (2.7)	13
7.3	Documentazione relativa alle verifiche analitiche, chimiche e farmaceutiche (modulo 3)...	13
7.4	Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici (modulo 4).....	14
7.5	Documentazione delle verifiche cliniche (modulo 5)	15
8	Allegato	15

1 Definizioni, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Medicamento biosimilare

Un medicamento biosimilare è un medicamento biologico sufficientemente simile a un medicamento di riferimento omologato da Swissmedic e si basa sulla documentazione di quest'ultimo (art. 4 cpv. 1 lett. a^{novies} LATer).

1.1.2 Medicamento di riferimento

Il medicamento di riferimento è il medicamento biologico indicato come riferimento nella documentazione di omologazione di un medicamento biosimilare in ragione della riproducibilità della sua qualità farmaceutica, efficacia e sicurezza (art. 4 cpv. 1 lett. a^{octies} LATer). Si tratta di un medicamento omologato da Swissmedic sulla base di una documentazione completa nella procedura descritta all'art. 11 LATer. Un medicamento biosimilare non può essere ammesso come medicamento di riferimento.

1.1.3 Medicamento di confronto

Il medicamento di confronto è il medicamento con cui viene confrontato il medicamento biosimilare per quanto riguarda la qualità farmaceutica, l'attività biologica, l'efficacia e la sicurezza nel quadro di studi di comparabilità completi (*Comprehensive Comparability Exercise*).

Come medicamento di confronto si può utilizzare il medicamento di riferimento svizzero o un medicamento omologato dalla Commissione europea o dalla FDA statunitense e distribuito sul rispettivo mercato. Inoltre, è possibile eseguire studi integrativi anche con medicinali di confronto e provenienti da altri paesi che prevedono un controllo dei medicinali equivalente. A questo proposito, Swissmedic riconosce, sulla base dell'art. 16 cpv. 4 OM, i seguenti stati: Australia, Canada, Giappone, Nuova Zelanda, Singapore, Stati Uniti e paesi membri UE ed EFTA, che sono contenuti nell'elenco corrispondente pubblicato da Swissmedic sulla sua pagina web (cfr. *Elenco di tutti i paesi che prevedono un controllo dei medicinali equivalente HMV4*).

Se, al posto del medicamento di riferimento svizzero, nello studio di comparabilità con il medicamento biosimilare è stato utilizzato un medicamento estero, l'adeguatezza di quest'ultimo a tal fine deve essere illustrata come descritto al capitolo 5.4.

1.2 Abbreviazioni

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA
DCI	Denominatio Communis Internationalis (denominazione comune internazionale)
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Medicines Agency
ERA	Environmental Risk Assessment
FC	Farmacocinetica
FD	Farmacodinamica
FDA	Food and Drug Administration
GLP	Good Laboratory Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IdP	Informazione sul medicamento destinata ai pazienti

INN	International Nonproprietary Name
IP	Informazione professionale sul medicamento
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
LMWH	Low Molecular Weight Heparins / Eparine a basso peso molecolare
NAS	Nuova sostanza attiva
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
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)
RMP	Risk Management Plan
WHO/OMS	World Health Organisation/Organizzazione Mondiale della Sanità

2 Introduzione

Ai sensi dell'art. 2 cpv. 1 lett. e in combinato disposto con l'art. 12 cpv. 6 OOSM, nel quadro dell'omologazione dei biosimilari Swissmedic può concedere, da una parte, ai preparati biotecnologici di cui all'art. 12 cpv. 5 lett. d OOSM agevolazioni all'obbligo di documentazione e della prova ai sensi dell'art. 3 e segg. OOMed. Dall'altra parte, Swissmedic concede le relative agevolazioni anche ai medicinali appartenenti al gruppo delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) che, in quanto medicinali biologici di cui all'art. 2 cpv. 1 lett. d OOSM, presentano una somiglianza sufficiente con uno dei medicinali di riferimento omologati da Swissmedic e si basano sulla documentazione di quest'ultimo. La presente guida complementare stabilisce a quali condizioni Swissmedic accorda tali semplificazioni. Inoltre, descrive:

- i requisiti di omologazione per medicinali biosimilari in Svizzera
- le condizioni quadro normative
- i requisiti delle motivazioni addotte per le semplificazioni richieste
- i requisiti della documentazione per l'omologazione

2.1 Basi giuridiche

L'art. 4 cpv. 1 lett. a) e b) LATer definisce il preparato di riferimento e il medicamento biosimilare. L'art. 2 cpv. 1 lett. d ed e OOSM definisce il medicamento biologico e il medicamento biotecnologico.

L'art. 12 cpv. 5 lett. d OOSM stabilisce che i medicinali biotecnologici non possono essere soggetti a un'omologazione semplificata. Ai sensi dell'art. 12 cpv. 6 OOSM, tuttavia, in casi motivati relativi all'omologazione di medicinali ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM, Swissmedic può consentire a una semplificazione degli obblighi di documentazione e dimostrazione di cui all'art. 3 ss. OOMed.

Se è richiesta l'applicazione dell'art. 13 LATer per l'omologazione di un medicamento biosimilare, gli artt. 16-20 OM e in particolare l'art. 17 cpv. 1 lett. b) OM conservano la loro validità.

3 Obiettivo

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. Swissmedic valuta i documenti relativi alla domanda nel quadro della presente Guida complementare, basandosi sullo stato attuale della scienza e della tecnica e tenendo conto della versione di volta in volta in vigore della farmacopea, dei *Guidance Documents* dell'UE e della FDA riportati in allegato e di eventuali altre direttive rilevanti del *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* o dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*.

4 Campo di applicazione

La presente Guida complementare si applica all'omologazione di medicinali biosimilari e alle relative estensioni dell'omologazione e nuove indicazioni terapeutiche, a condizione che queste siano già state approvate per il medicamento di riferimento.

La Guida complementare si applica inoltre nei casi in cui si richieda l'applicazione dell'art. 13 LATer per l'omologazione del medicamento biosimilare (art. 17 cpv. 1 lett. b OM).

5 Descrizione

5.1 Principio

Perché un medicamento biosimilare venga omologato è necessario dimostrare che, per quanto riguarda struttura del principio attivo, qualità farmaceutica, attività biologica, efficacia, sicurezza e immunogenicità, esso è sufficientemente simile a un medicamento di riferimento da permettere di escludere con sufficiente sicurezza differenze cliniche rilevanti. Per la prova scientifica della sufficiente similarità vanno fornite tutte le caratteristiche fisico-chimiche e biologiche del medicamento biosimilare e di quello di confronto, come pure i dati preclinici e clinici necessari per un paragone mirato e una valutazione critica dei risultati complessivi (*Totality of Evidence*); tale processo si svolge in modo graduale (*Stepwise Approach*). Partendo da un'analisi completa e comparativa, è possibile mostrare che, nonostante differenze di lieve entità eventualmente riscontrate a livello delle molecole del principio attivo, tra il medicamento biosimilare e quello di riferimento sussiste una somiglianza sufficiente.

La riproducibilità clinica deve essere mostrata in almeno una popolazione di pazienti sensibili rilevante per un'indicazione e con un dosaggio omologato per il medicamento di riferimento. L'indicazione e il dosaggio devono escludere con sufficiente probabilità statistica le differenze che risulterebbero essere clinicamente rilevanti con una sensibilità sufficiente. A tal fine, negli studi clinici è necessario scegliere endpoint adeguati, che comprendano margini di equivalenza e/o non inferiorità giustificati dal punto di vista scientifico. Un'adeguata valutazione scientifica di tutti i dati generati nel quadro degli studi di comparabilità, che comprenda esperienze normative e una motivazione scientifica accettabile, consente di estrapolare l'efficacia e la sicurezza per le altre indicazioni e gli altri dosaggi per cui è omologato il medicamento di riferimento. Si raccomanda di richiedere

tempestivamente il parere scientifico (Scientific Advice) di Swissmedic per chiarire quale sia una strategia adeguata (cfr. anche Guida complementare *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione HMV4*).

La somiglianza del medicamento biosimilare al medicamento di riferimento o a quello di confronto deve essere attestata con studi di comparabilità completi, come quelli descritti nella *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev. 1), nella ICH Guideline Q5E e in altre direttive riportate in allegato.

La posologia consigliata e la via di somministrazione del medicamento biosimilare devono corrispondere a quelle del medicamento di riferimento. Se la forma farmaceutica¹, il dosaggio e/o gli eccipienti del medicamento biosimilare differiscono da quelli del medicamento di riferimento, è necessario motivare questa variazione ed eventualmente giustificarla con altri studi.

In presenza di una domanda di applicazione dell'art. 13 LATer nell'ambito delle domande di omologazione di un medicamento biosimilare, Swissmedic non intraprende una valutazione scientifica propria, a condizione che il medicamento biosimilare dalla Commissione europea o dall'autorità sanitaria degli Stati Uniti d'America (FDA).

(cfr. a tale proposito gli artt. 16-20 OM e la Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer HMV4*).

5.2 Requisiti generali della documentazione

Per l'omologazione di un medicamento biosimilare, il richiedente è tenuto sempre a presentare una documentazione completa per gli esami analitici, chimici e farmaceutici ai sensi dell'art. 3 OOMed (qualità) del medicamento biosimilare e in aggiunta studi di comparabilità analitici con il medicamento di confronto. Per documentare i risultati clinici (art. 4 e 5 OOMed) e preclinici dello studio, Swissmedic può ammettere semplificazioni, a condizione, però, che il tipo di medicamento biosimilare, le procedure di analisi disponibili, le procedure di fabbricazione seguite e le esperienze cliniche, precliniche e di farmacovigilanza con il medicamento di riferimento siano considerate.

Gli studi che confrontano la qualità, l'attività biologica, la sicurezza e l'efficacia del medicamento biosimilare con le caratteristiche corrispondenti del medicamento di confronto devono essere coerenti e attestarne la comparabilità in modo concludente. Per questo è assolutamente necessario utilizzare sempre lo stesso medicamento di confronto. L'utilizzo di medicinali aggiuntivi di confronto deve essere motivato; la prassi corrispondente è definita nel capitolo 5.4.

Oltre ai risultati dei propri studi di comparabilità clinica e preclinica, nella sua domanda il richiedente può ricorrere anche a dati scientifici pubblicati sulla sicurezza e l'efficacia del medicamento di riferimento e/o di confronto, così come a pareri normativi. L'influenza del parere scientifico delle autorità normative sul programma di sviluppo deve essere esposta chiaramente nella documentazione.

5.3 Richiesta di semplificazione della documentazione

Se il richiedente ha intenzione di richiedere l'omologazione di un medicamento come biosimilare con documentazione semplificata, deve segnalarlo a Swissmedic al momento della presentazione della domanda, nei formulari corrispondenti *Nuova omologazione per medicinali per uso umano HMV4*

¹ La descrizione della forma farmaceutica di un medicamento, del tipo di applicazione e dei contenitori utilizzati si basa sul glossario e sugli Standard Term della farmacopea europea.

e/o *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HMV4*. Il richiedente deve motivare la sua richiesta di semplificazione degli obblighi di documentazione e dimostrazione per il proprio medicamento e illustrare come il medicamento di cui si richiede l'omologazione (medicamento biosimilare) sia sufficientemente simile a un medicamento biologico omologato in Svizzera (medicamento di riferimento). Se le differenze rispetto al medicamento di riferimento sono così consistenti da non consentire l'omologazione del medicamento presentato come medicamento biosimilare, per omologarlo è necessario presentare una domanda per un medicamento con nuove sostanze attive (cfr. anche Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4*).

5.4 Requisiti dei medicinali di confronto

5.4.1 Comprehensive Comparability Exercise (studio pivotale incl.)

Per gli studi di comparabilità completi è necessario utilizzare un solo medicamento di confronto. Questo dovrebbe essere preferibilmente di un medicamento di riferimento svizzero, ma sono ammessi anche medicinali analoghi provenienti dal mercato UE² o USA.

Se il richiedente utilizza un medicamento estero di confronto nonostante l'esistenza di un medicamento di riferimento omologato in Svizzera, la sua adeguatezza rispetto al medicamento di riferimento svizzero deve essere illustrata come segue:

- a) nome del principio attivo, forma farmaceutica, dosaggio, composizione qualitativa e via di somministrazione devono essere identici
- b) è necessario presentare un confronto degli studi clinici corrispondenti effettuati sul medicamento di confronto in relazione alle indicazioni omologate in Svizzera per il medicamento di riferimento. Informazioni in merito sono disponibili nella relativa informazione professionale, nell'EU SmPC, negli EPAR o nella US label.

Se per uno studio clinico di efficacia si utilizza un medicamento di confronto aggiuntivo proveniente dal mercato UE³ e/o USA, è necessario presentare un *bridging trivalente* che si applichi al medicamento biosimilare e al medicamento di confronto e proveniente dall'UE³ o dagli USA, come descritto nella *Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1)*. In singoli casi possono essere necessari anche i dati clinici di PK e/o PD di tutti e tre i medicinali. L'adeguatezza dei medicinali aggiuntivi di confronto deve inoltre essere motivata come descritto ai punti a) e b).

La motivazione deve essere presentata nel modulo 1 (1.5.2) e i dati analitici (*bridging trivalente*) devono essere indicati eventualmente nel modulo 3.2.R.

Eventuali domande specifiche a questo proposito possono essere chiarite in uno Scientific Advice o nel corso dei Presubmission Meeting.

5.4.2 Studi complementari *in vivo*

Il *bridging trivalente* è necessario anche se si utilizzano medicinali provenienti da altri paesi che prevedono un controllo dei medicinali equivalente per studi complementari clinici o preclinici *in vivo*.

5.5 Indicazioni ed estrapolazione

In linea di massima, per il medicamento biosimilare non è possibile chiedere l'omologazione di tutte le indicazioni soggette a protezione dei documenti e le posologie consigliate corrispondenti del

² Medicamenti provenienti dalla Norvegia, dall'Islanda o dal Liechtenstein (EFTA) sono ammessi a condizione che siano stati omologati anche nell'UE.

medicamento di riferimento. Le indicazioni o le posologie consigliate del medicamento di riferimento da estrapolare per essere trasferite al medicamento biosimilare variano da caso a caso. È possibile estrapolare indicazioni e posologie consigliate del medicamento di riferimento per trasferirle al medicamento biosimilare solo se sono giustificate scientificamente e se i rischi per la sicurezza dei pazienti ad esse correlati sono accettabili. La comparabilità tra medicamento biosimilare e medicamento di riferimento, e con essa la possibilità di estrapolare ulteriori indicazioni e posologie consigliate, deve essere dimostrata per almeno un'indicazione e una posologia sensibili o, se necessario, separatamente per ognuna delle indicazioni e delle posologie consigliate richieste. Come endpoint vanno scelti endpoint clinici o farmacodinamici sensibili in base all'indicazione e al tipo di medicamento biosimilare. La prova della sicurezza e dell'efficacia poggia, ad es., sull'esperienza clinica relativa al medicamento di riferimento e al medicamento biosimilare già omologato, sui dati disponibili in letteratura, sul meccanismo d'azione della sostanza attiva del medicamento di riferimento in ogni indicazione e sui recettori interessati. A seconda della cellula e dei corecettori interessati, la sostanza di riferimento può legarsi a uno stesso recettore con effetti diversi e attivare vie di segnalazione intracellulare diverse (ad es. cellule normali vs. cellule maligne o effetto in caso di artrite vs. vasculite). Ai fini dell'estrapolazione dei dati relativi alla sicurezza, il richiedente deve considerare fattori rilevanti sia a livello della sostanza (ad es. meccanismi d'azione, cellule e tessuti target), sia a livello del paziente (ad es. comedicazioni, comorbilità, stato immunologico, ecc.), ma anche fattori dovuti alla malattia. L'entità dei dati da presentare deve essere determinata tenendo conto della totalità dei risultati ottenuti sulla base di studi di comparabilità completi e dei possibili dubbi non fugati (come da EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).

5.6 Protezione dei documenti

Per i medicinali biosimilari di prima omologazione non si concede nessuna protezione dei documenti in base all' art. 11a LATer. Sono fatti salvi i casi speciali di cui all'art. 11b LATer.

Alla ricezione di una domanda di omologazione di un medicamento biosimilare e/o di una nuova indicazione, una nuova via di somministrazione, una nuova forma farmaceutica, un nuovo dosaggio e/o una nuova posologia consigliata, Swissmedic verifica l'esistenza di una possibile protezione dei documenti per il medicamento di riferimento ai sensi degli artt. 11a, 11b e 12 LATer. Se, al momento della ricezione della domanda, la protezione dei documenti sarà ancora in vigore per un periodo superiore ai due anni o se il titolare dell'omologazione del medicamento di riferimento non ha fornito il consenso corrispondente, Swissmedic non si occuperà della domanda.

Se il titolare dell'omologazione del medicamento di riferimento non fornisce il consenso necessario affinché sia possibile fare riferimento ai suoi dati protetti, l'approvazione della domanda relativa al medicamento biosimilare non potrà avvenire prima del primo giorno successivo alla scadenza del periodo protetto (cfr. anche Guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*).

5.7 Informazione sul medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti)

Le informazioni sui medicinali biosimilari devono essere identiche, nei passaggi corrispondenti, a quelle del medicamento di riferimento; sono fatte salve modifiche condizionate da aspetti normativi come ad es. le indicazioni, il dosaggio e/o le posologie consigliate, ancora soggette a una protezione dei documenti per il medicamento di riferimento.

Nella rubrica 13 *Proprietà/effetti* dell'informazione professionale (IP), dopo il codice ATC deve comparire la frase «XY è un medicamento biosimilare».

Nell'informazione professionale e nell'informazione destinata ai pazienti dei medicinali biosimilari di nuova omologazione deve essere inserito un triangolo equilatero nero capovolto, corredato dall'indicazione «Il presente medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale» (art. 14a OOMed e Guida complementare *Informazioni sul medicinale per medicinali per uso umano HMV4*).

La data indicata nella rubrica *Data di revisione del foglietto illustrativo* dell'IP dei medicinali biosimilari è indipendente da quella del medicinale di riferimento.

Se applicabili al medicinale biosimilare, le modifiche all'informazione sul medicinale del medicinale di riferimento devono essere richieste e/o riprese anche per il biosimilare. La procedura di omologazione particolare per i medicinali biosimilari, la possibilità di fare riferimento ai risultati degli studi sul medicinale di riferimento e l'obbligo generale di aggiornamento ai sensi dell'art. 28 OM fanno sì che il titolare dell'omologazione del medicinale biosimilare sia tenuto a tenere aggiornata l'informazione sul medicinale. In particolare, questi ha l'obbligo di monitorare attivamente le modifiche delle rubriche relative alla sicurezza contenute nell'informazione sul medicinale di riferimento (informazione professionale: controindicazioni, avvertenze e misure precauzionali, interazioni ed effetti indesiderati) e di presentare spontaneamente una richiesta di modifica corrispondente o, in caso di non adeguamento, una motivazione scientificamente plausibile.

5.8 Designazione del medicinale

La designazione di un medicinale biosimilare deve rispettare l'art. 9 cpv. 4 OM. Può consistere in un nome di fantasia o nel nome del principio attivo (designazione in base alla DCI/INN), unito a una designazione aziendale. La denominazione INN si rifà alle disposizioni del WHO/OMS.

5.9 Domanda di estensione dell'omologazione e/o di nuova indicazione terapeutica di un medicinale biosimilare

Le domande di estensioni dell'omologazione e/o di nuova/e indicazione/i terapeutica/e di un medicinale biosimilare già omologate nel medicinale di riferimento sono valutate caso per caso.

5.10 Intercambiabilità

L'omologazione di un medicinale biosimilare comprende la verifica che le differenze di lieve entità rispetto al medicinale di riferimento dovute ai diversi processi di fabbricazione non abbiano ripercussioni sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare. Il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare sono sufficientemente simili per l'omologazione.

Il personale medico decide d'intesa con la/il paziente se utilizzare il medicinale di riferimento o il medicinale biosimilare.

6 Farmacovigilanza

Per i medicinali biosimilari valgono gli stessi requisiti di farmacovigilanza applicabili ai NAS (cfr. Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4*). Per i biosimilari vige l'onere di presentazione di rapporti periodici sulla sicurezza (ai sensi dell'art. 58 cpv. 2 LATer in combinato disposto con gli artt. 58 e 60 OM).

Nella quotidianità clinica è possibile che un determinato medicinale biologico venga sostituito da un altro. Per comunicare il sospetto di effetti indesiderati in medicinali biologici è particolarmente importante identificare univocamente il medicinale in questione per quanto riguarda il processo di fabbricazione (distinguere chiaramente se la segnalazione riguarda il medicinale di riferimento o un

medicamento biosimilare). Pertanto, in caso di segnalazione è necessario adottare tutte le misure atte a identificare la designazione completa del medicamento e il numero di partita.

7 Requisiti della documentazione da produrre

7.1 Documenti amministrativi (modulo 1)

I requisiti formali generali della documentazione relativa alla domanda, i requisiti formali del modulo 1 e della lettera di accompagnamento sono definiti nella Guida complementare *Requisiti formali H MV4*, dove sono elencati alla voce Elenco *Documentazione da produrre H MV4*.

Se la forma farmaceutica, il dosaggio e/o gli eccipienti del medicamento biosimilare differiscono da quelli del medicamento di riferimento, è necessario motivare questa variazione già nella lettera di accompagnamento. Inoltre, è necessario spiegare perché sono richieste semplificazioni degli obblighi di documentazione per il medicamento biosimilare e illustrare come il biosimilare di cui si richiede l'omologazione sia sufficientemente simile al medicamento di riferimento.

7.1.1 Environmental Risk Assessment (ERA, modulo 1.6)

Insieme alle domande di omologazione di medicinali biosimilari va presentata una Environmental Risk Assessment (ERA) o una corrispondente motivazione del fatto che, nella fattispecie concreta, la si può omettere.

7.1.2 Information Relating to Pharmacovigilance (modulo 1.8)

7.2 Le domande di omologazione di medicinali biosimilari non sono soggette al RMP. Se è necessaria l'attuazione di ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicamento biosimilare (di solito analoghe a quelle del preparato di riferimento), ciò può essere richiesto nell'ambito della domanda di omologazione o disposto da Swissmedic come onere nella decisione. Panoramiche e sintesi (modulo 2)

7.2.1 Quality Overall Summary (2.3)

È necessario presentare un riassunto e una valutazione critica di tutti i dati essenziali del modulo 3 sotto forma di Quality Summary. A questo scopo si auspica l'uso di tabelle sinottiche e rappresentazioni grafiche che illustrino i dati essenziali.

In particolare, è necessario fornire riferimenti adeguati per gli studi di comparabilità analitici tra il medicamento biosimilare e quello di confronto di cui al modulo 3.

7.2.2 Nonclinical Overview (2.4)

È necessario presentare un Nonclinical Overview come da ICH M4S, che includa una sintesi integrativa e una valutazione del rischio dei dati sperimentali e/o bibliografici in termini di farmacologia, PK e tossicologia. Lo status GLP degli studi deve essere menzionato. Inoltre, è necessario illustrare la strategia di test (*Overview of the Nonclinical Testing Strategy (2.4.1)*). Nel caso dei medicinali biosimilari, questa strategia mira a fare luce su eventuali differenze, rispetto al medicamento di confronto, in termini di caratteristiche fisico-chimiche, attività biologica, caratteristiche immunologiche e purezza. Anche l'utilizzo di eccipienti/formulazioni divergenti rispetto al medicamento di confronto deve essere valutato criticamente.

Gli studi devono essere svolti tenendo in considerazione la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) e le altre direttive specifiche sui biosimilari. I nuovi studi sperimentali devono essere elencati con indicazione del rispettivo titolo e comprendere anche gli studi *in vitro* rilevanti eseguiti nel quadro delle verifiche della qualità. I risultati di questi studi di comparabilità devono essere discussi nel Nonclinical Overview, anche in ragione della loro rilevanza clinica e dell'estrapolazione.

7.2.3 Clinical Overview (2.5)

Il Clinical Overview consiste in una panoramica dei dati essenziali su PK, PD, efficacia e sicurezza, sulla cui base è possibile valutare il medicamento biosimilare.

Al suo interno vengono illustrati e discussi lo sviluppo del medicamento biosimilare in conformità delle direttive internazionali e la selezione degli studi effettuati. Dal Clinical Overview deve emergere chiaramente se negli studi svolti è stata utilizzata la versione finale del medicamento biosimilare o una versione di sviluppo. Allo stesso modo, nel Clinical Overview devono essere descritti i medicinali di confronto negli studi clinici, le loro partite e la loro comparabilità.

Negli studi di PK devono essere fornite informazioni sul metodo di misurazione impiegato per determinare i livelli di principio attivo. Gli studi di PK devono dimostrare la bioequivalenza tra il medicamento biosimilare e quello di confronto. Inoltre, devono includere una descrizione dei parametri farmacocinetici del medicamento biosimilare e di quello di confronto in soggetti sani e pazienti. L'attività biologica del medicamento biosimilare e di quello di confronto deve essere descritta sulla scorta di parametri farmacodinamici multipli, nel senso di un *Comparability Exercise*.

Per confrontare l'efficacia del medicamento biosimilare e di quello di confronto, occorre vagliare la possibilità di scegliere endpoint rilevanti dal punto di vista clinico rispetto a parametri surrogati più sensibili. Una durata sufficiente dello studio è importante per provare che il biosimilare abbia un'efficacia comparabile, nonché ai fini della valutazione della sicurezza.

Se il medicamento biosimilare è stato verificato solo per una parte delle indicazioni omologate per il medicamento di riferimento, è necessario prendere posizione in merito e motivare scientificamente un'eventuale estrapolazione delle indicazioni non verificate. È necessario tenere conto delle differenze dovute all'età; la mancata presentazione di dati pediatrici deve essere motivata.

A tal fine occorre discutere, tra le altre cose, se l'indicazione/le indicazioni richiesta/e per il medicamento biosimilare poggino su un meccanismo d'azione comune del principio attivo o no (ad es. come immunosoppressore o medicamento oncologico) e se le diverse popolazioni target per cui il medicamento biosimilare deve essere indicato possano presentare differenze sulla base della patologia di base, delle comorbilità e delle comedicazioni. Inoltre è necessario discutere se le indicazioni verificate per il medicamento biosimilare siano effettivamente adeguate a operare una distinzione tra il biosimilare e il medicamento di riferimento e se i parametri dello studio utilizzati siano sufficientemente sensibili a tal fine. Occorre descrivere i metodi per la determinazione degli anticorpi negli studi clinici sull'immunogenicità e la loro sensibilità riguardo alla determinazione di eventuali differenze tra il medicamento biosimilare e quello di confronto.

Eventuali differenze rilevanti nella fabbricazione (ev. in relazione alle impurità nel prodotto finito), nella composizione (ad es. eccipienti) e della validità (prodotti di degradazione, formazione di aggregati) devono essere discusse. In particolare occorre valutare il rischio di una sensibilizzazione nei confronti

del principio attivo biosimilare in relazione alla perdita dell'efficacia e a reazioni di ipersensibilità. La possibilità che il medicamento scateni reazioni autoimmuni o malattie da immunocomplesso andrà considerata in separata sede. In presenza di diverse vie di somministrazione occorre valutare, separatamente per ogni modalità di applicazione, il rischio di immunizzazione. Il numero di pazienti esposti e la durata degli studi clinici devono essere selezionati coerentemente con il profilo di rischio del preparato di riferimento. A tale proposito occorre ricordare che documentare l'esistenza di differenze di immunogenicità tra il medicamento biosimilare e quello di riferimento è più difficile che documentare endpoint farmacodinamici o clinici.

Nella valutazione della sicurezza occorre anche porre l'accento sulla discussione dell'immunogenicità mediata da anticorpi e cellulo-mediata, esponendo tutti gli aspetti rilevanti. Il rischio di reazioni immediate, reazioni all'infusione, effetti di sensibilizzazione e possibili reazioni autoimmuni deve essere discusso. La discussione dell'immunogenicità deve avvenire tenendo in considerazione i parametri farmacodinamici e farmacocinetici di singoli individui. Inoltre, occorre considerare la cinetica del target terapeutico. È necessario discutere la possibilità che gli anticorpi arrivino al feto o al latte materno, nonché le conseguenze che ciò potrebbe comportare. A tale proposito è necessario evidenziare le differenze tra il medicamento di confronto e il biosimilare.

Laddove necessario, fare riferimento ad altri moduli della documentazione. I dati relativi all'immunogenicità devono essere sintetizzati e discussi in un capitolo a parte all'interno della struttura del Clinical Overview.

L'entità dei dati da presentare deve essere determinata tenendo conto della totalità dei risultati ottenuti sulla base di studi di comparabilità completi e dei possibili dubbi non fugati (come da EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).

7.2.4 Nonclinical Summary (2.6)

I *Nonclinical Written e Tabulated Summaries* su *Pharmacology, Pharmacokinetics e Toxicology* vanno presentati tenendo in considerazione il documento ICH M4S.

Singoli sotto-capitoli dei *Nonclinical Summaries* possono essere omessi, a condizione che tale scelta sia opportunamente motivata.

7.2.5 Clinical Summary (2.7)

Le affermazioni riportate nel *Clinical Overview* devono essere ulteriormente esposte nel dettaglio nei *Summaries*. Dal momento che per i medicinali biosimilari vanno presentate informazioni farmacocinetiche, farmacodinamiche e cliniche, è necessario presentare *Summaries* distinti per *Biopharmaceutics, Clinical Pharmacology, Efficacy e Safety*.

7.3 Documentazione relativa alle verifiche analitiche, chimiche e farmaceutiche (modulo 3)

La qualità analitica, chimica e farmaceutica del medicamento biosimilare deve essere documentata ai sensi dell'art. 3 OOMed (cfr. anche Guida complementare *Omologazione di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo HMV4*).

Essendo responsabile del prodotto finito, il titolare dell'omologazione deve avere una conoscenza completa in merito ai materiali di partenza e alla fabbricazione dei principi attivi. Il materiale di partenza usato per le eparine (incl. LMWH) è la mucosa intestinale suina. Per questo motivo nel modulo 3 deve essere descritto l'intero processo di fabbricazione (raccolta delle mucose, intermedi,

controlli durante il processo, convalida del processo, ecc.) compresi tutti i metodi di controllo. Gli aspetti relativi alla sicurezza svolgono un ruolo importante in quanto il materiale di partenza suino può potenzialmente essere soggetto a contaminazioni virali, batteriche o di altro genere. A tale proposito è indispensabile garantire una tracciabilità impeccabile (Paese di origine, mattatoio, contaminazione incrociata, stato di salute degli animali) per la competenza in materia di legislazione sugli agenti terapeutici del titolare dell'omologazione direttamente responsabile. Per questi motivi il procedimento mediante Drug Master File/Active Substance Master File non è applicabile per i principi attivi biologici. Per la stessa ragione non è sufficiente presentare un Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia per una LMWH o un prodotto intermedio con sodio eparina; a tale proposito si prega di consultare anche l'EMA Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products, EMA/CHMP/BWP/429241/2013.

La comparabilità tra il medicamento biosimilare e quello di confronto (acquistato sul mercato svizzero, UE/EFTA o USA) deve essere ampiamente dimostrata nel quadro di studi di caratterizzazione/comparabilità basati sullo stato attuale della scienza e della tecnica ed effettuati su più partite.

La documentazione deve, da un lato, includere la descrizione delle caratteristiche molecolari e degli attributi qualitativi del medicamento biosimilare rispetto al medicamento di confronto (profilo del prodotto comparabile) e, dall'altro, mostrare che il medicamento è stato fabbricato con un processo proprio e coerente.

Gli studi di comparabilità devono svolgersi in linea con la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)* (EMA/CHMP/BWP/247713/2012) e, ogni volta che ciò sia possibile, utilizzando il prodotto finale; da quest'ultimo è eventualmente possibile isolare il principio attivo.

Per attestare la comparabilità, gli studi di caratterizzazione/comparabilità tra il medicamento biosimilare e quello di confronto devono svolgersi in parallelo. A tal fine è necessario tenere in adeguata considerazione le caratteristiche fisico-chimiche (ad es. struttura primaria, glicosilazione, contenuto), l'attività biologica, le caratteristiche immunologiche, la purezza (ad es. impurità legate al prodotto, sostanze legate al prodotto); cfr. anche ICH Q5E.

La determinazione delle specificazioni (inclusi i metodi di analisi utilizzati) per il principio attivo e il prodotto finito deve essere motivata per esteso (cfr. anche ICH Q6B) e considerare dati clinici e preclinici, dati relativi all'analisi delle partite (per quanto riguarda rilascio e validità, per il principio attivo e/o il prodotto finito) e dati risultanti dagli studi di comparabilità tra il medicamento biosimilare e quello di confronto.

7.4 Documentazione relativa agli esami farmacologici e tossicologici (modulo 4)

L'efficacia e la sicurezza del medicamento biosimilare devono essere dimostrate in conformità con i requisiti della documentazione di cui all'art. 4 OOMed. I documenti possono fare riferimento, se opportunamente motivati, ai dati preclinici del medicamento di riferimento.

Inoltre, è necessario presentare dati preclinici comparativi dai quali emergano eventuali differenze tra il medicamento biosimilare e quello di confronto. Le cause di tali differenze devono essere motivate nella domanda; le loro conseguenze devono essere valutate scientificamente.

7.5 Documentazione delle verifiche cliniche (modulo 5)

Le caratteristiche cliniche del medicamento biosimilare devono essere dimostrate ai sensi dell'art. 5 OOMed. Fanno parte del modulo 5 tutti gli studi clinici su soggetti sani e pazienti che devono essere presentati sotto forma di rapporti di studio con gli allegati corrispondenti. È necessario presentare tutti gli studi clinici sulle diverse versioni di sviluppo del medicamento biosimilare. Swissmedic decide se i dati relativi a versioni precedenti del biosimilare siano rilevanti per dimostrare la biosimilarità e ai fini dell'omologazione. L'origine del medicamento di confronto deve essere indicata chiaramente in ogni rapporto di studio. Dai rapporti di studio deve emergere chiaramente se sia stata utilizzata la versione finale del medicamento biosimilare o una versione di sviluppo. La rilevanza di eventuali differenze deve essere trattata criticamente e supportata da dati di bridging adeguati. I documenti relativi alla domanda possono fare riferimento, se opportunamente motivati, ai dati clinici del medicamento di riferimento.

I rischi di immunogenicità devono essere esposti in ogni caso, attestati mediante dati clinici e motivati.

8 Allegato

Documenti EMA:

Le linee guida attuali dell'EMA a proposito dei biosimilari sono consultabili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

Overarching Guidelines	Reference number
Guideline on similar biological medicinal products	CHMP/437/04 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)	EMA/CHMP/BWP/247713/2012
Product-specific biosimilar guidelines	
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)	CHMP/BMWP/671292/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta	EMA/CHMP/BMWP/652000/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)	EMA/CHMP/BMWP/301636/08
Reflection Paper: Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1
Other guidelines relevant for biosimilars	
Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006
Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006

Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins	CHMP/EWP/89249/2004
Other guideline relevant for LMWH	
Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products	EMA/CHMP/BWP/429241/2013

Documenti FDA:

I documenti attuali dell'FDA a proposito dei biosimilari sono consultabili al seguente link:

[Biosimilars | FDA](#)

Una selezione di documenti è concretamente citata in questa sede:

- Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (April 2015):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product (aprile 2015):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
- Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (dicembre 2016):
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf>

Documenti ICH:

Le linee guida attuali dell'ICH (raggruppate per qualità (Q), sicurezza (S), efficacia (E) e multidisciplinarietà (M)) sono consultabili al seguente link: [ICH Official web site : ICH](#)

In particolare, quelle rilevanti per i medicinali biosimilari sono:

- Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- Q5E: Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process: Comparability of Biotechnological/Biological Products
- Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- M3 (R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- M4S (R2): Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4
- S6 (R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

Documenti WHO/OMS:

- WHO: Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) 2022:
[Guidelines on evaluation of biosimilars \(who.int\)](#)

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
5.0	Capitoli 6 e 7.1.2 – Adeguamenti dovuti all'eliminazione dell'obbligo di presentare un RMP per i medicinali biosimilari Aggiornamento dei collegamenti ipertestuali nel capitolo 8 (allegato).	stb
4.0	Aggiornamento del capitolo 5.10 Intercambiabilità	stb
3.2	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
3.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
3.0	Precisazione sulla reperibilità dei dati nel capitolo 6.4.1, cancellazione della frase nel capitolo 6.9 e vari adeguamenti linguistici.	stb
2.0	Inclusione delle LMWH come biosimilari con le relative integrazioni nei capitoli da 1 a 4 e nei capitoli 6.14 e 8, precisazione nel capitolo 6.4.1 per descrivere l'idoneità per l'utilizzo di un medicamento di confronto estero al posto di un medicamento di riferimento svizzero e chiarire che il procedimento mediante DMF non è applicabile per i principi attivi biologici (capitolo 6.14). Correzione: la Commissione europea e non l'EMA effettua le omologazioni.	stb
1.0	Attuazione OATer4	stb