
Domande/risposte sull'omologazione di biosimilari

Domanda 1

Che cosa si intende per «studi complementari» e che valore hanno dato che l'omologazione sarebbe già possibile con lo studio pivotale, ma questo è accettato solo se viene effettuato con il medicamento di confronto proveniente da UE o USA o con il medicamento di riferimento svizzero?

Risposta 1

Gli «studi complementari», menzionati al punto 5.4.2 della Guida complementare sui biosimilari, sono, ad esempio, studi non pivotali sulla farmacodinamica e sulla farmacocinetica e studi complementari clinici/non clinici sull'efficacia e sulla sicurezza. Il loro scopo è quello di supportare gli studi principali o di illustrare in modo più dettagliato alcuni aspetti particolari, ad esempio della farmacodinamica o della farmacocinetica.

Domanda 2

Gli studi completi di comparabilità per un candidato biosimilare sono stati condotti con un medicamento di confronto straniero (proveniente da UE o USA). Il medicamento di riferimento svizzero non è commercializzato in Svizzera e quindi non è disponibile per un *bridging* (prova della conformità del medicamento di confronto UE/USA con il medicamento di riferimento svizzero). Ora è comunque possibile presentare una domanda di omologazione per un medicamento biologico simile con documentazione semplificata da valutare caso per caso in conformità con la Guida complementare sui biosimilari?

Risposta 2

Dato che non è più necessario il bridging, ora è possibile. Bisogna però illustrare l'adeguatezza del medicamento di confronto estero in conformità con il punto 5.4.1 della Guida complementare sui biosimilari. Tuttavia, se in Svizzera non è mai stato omologato un medicamento di riferimento corrispondente, non è possibile richiedere l'omologazione come medicamento biosimilare, ma bisogna necessariamente richiedere una nuova omologazione di un medicamento con un nuovo principio attivo (NA NAS).

Domanda 3

Un preparato il cui principio attivo è stato ottenuto con una linea cellulare diversa (ad esempio CHO anziché SP2/0) rispetto a quella utilizzata per il medicamento di riferimento svizzero può essere omologato con una documentazione semplificata ai sensi della Guida complementare sui biosimilari?

Risposta 3

Sì, a condizione che i principi attivi e quindi i medicinali abbiano una sufficiente somiglianza (similarity).

Domanda 4

Le domande di omologazione di medicinali con eparine a basso peso molecolare (LMWH¹) possono essere presentate come domande per medicinali biosimilari?

Risposta 4

Sì, ai sensi della nuova legge sugli agenti terapeutici e delle relative ordinanze dal 2019 le eparine a basso peso molecolare possono essere omologate come medicinali biosimilari.

¹ LMWH = Low Molecular Weight Heparins

Domanda 5

È possibile presentare domande di omologazione di medicinali biosimilari anche in applicazione dell'articolo 13 LATer?

Risposta 5

Sì, dall'inizio del 2019 per i medicinali biosimilari è possibile applicare l'art. 13 LATer, a condizione che la Commissione europea o la FDA statunitense abbiano omologato il medicinale biosimilare corrispondente e che siano soddisfatti i requisiti previsti dalla Guida complementare Omologazione ai sensi dell'art. 13 LATer (p. es. documenti non più vecchi di cinque anni, ecc.) (cfr. art. 17 dell'ordinanza sui medicinali, OM; RS 812.212.21 e i punti 1.1.3 e 4 della Guida complementare sui biosimilari).

Domanda 6

Un medicinale omologato, che ha ottenuto l'omologazione attraverso una semplificazione dell'obbligo di documentazione ai sensi della Guida complementare sui biosimilari (biosimilare), ha un nome di fantasia. Ai sensi dell'articolo 12, capoverso 1, in combinato disposto con l'allegato 1, punto 1, capoverso 4 dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali del 9 novembre 2001 (OOMed; RS 812.212.22) si applica la disposizione secondo la quale sulla confezione esterna dei medicinali per uso umano i nomi dei principi attivi devono essere indicati con la denominazione comune internazionale (INN) direttamente sotto la denominazione commerciale, nel caso dei generici prima del nome commerciale o della ragione sociale. Cosa significa questo nello specifico, nel caso dei medicinali biosimilari?

Risposta 6

Per i medicinali biosimilari, come nome del preparato è necessario scegliere o un nome di fantasia o il nome del principio attivo (denominazione DCI/INN), associato al nome dell'azienda. Se si sceglie un nome di fantasia, il nome del principio attivo (INN) deve essere riportato sotto il nome commerciale. Nei casi in cui il nome completo (non abbreviato) del principio attivo sia già integrato nel nome del preparato come INN, il principio attivo non deve essere elencato nuovamente.

Domanda 7

Il riferimento al medicinale di riferimento svizzero deve essere aggiornato o costantemente modificato.

Questo significa che le modifiche del *labelling* o delle avvertenze del medicinale di riferimento devono essere incluse nelle informazioni sul medicinale biosimilare?

Risposta 7

Nella disposizione di omologazione di un medicinale biosimilare Swissmedic indica che, in conformità con le disposizioni legislative applicabili sugli agenti terapeutici e, in particolare, ai sensi delle disposizioni della OOMed, le parti della documentazione che si riferiscono al medicinale di riferimento devono essere adattate immediatamente in caso di modifiche allo stesso.

Il titolare dell'omologazione del medicinale biosimilare deve quindi tenere traccia soprattutto delle modifiche apportate nelle rubriche rilevanti per la sicurezza dei testi informativi (per l'informazione professionale: controindicazioni, avvertenze e misure precauzionali, interazioni ed effetti indesiderati) del medicinale di riferimento svizzero e, se applicabile al medicinale biosimilare, presentare una corrispondente domanda di modifica dei testi di quest'ultimo (domanda C.I.2). Se il titolare dell'omologazione del medicinale biosimilare decide di non presentare domanda di modifica, questo dovrà fornire per iscritto a Swissmedic le motivazioni di tale scelta immediatamente e spontaneamente (cfr. Guida complementare sui biosimilari, punto 5.7, ultimo paragrafo).

Domanda 8

Le informazioni sul medicamento biosimilare devono corrispondere a quelle del medicamento di riferimento svizzero. È necessaria una definizione più precisa. Significa che devono essere una «copia dell'originator»? Cosa significa che sono necessarie «ulteriori caratterizzazioni» nell'informazione sul medicamento?

Risposta 8

Le informazioni sul medicamento biosimilare non sono una copia esatta di quelle del medicamento di riferimento svizzero. Tuttavia, tutti i passaggi pertinenti nell'informazione sul medicamento biosimilare devono essere identici a quelli del medicamento di riferimento. Dal momento che un medicamento biosimilare non deve avere tutte le indicazioni del medicamento di riferimento, le informazioni professionali contenute nella sezione «Indicazioni/possibilità d'impiego» possono differire, ad esempio, per quanto riguarda le indicazioni elencate.

Domanda 9 (modificata a gennaio 2024)

I biosimilari non sono soggetti all'RMP, questo significa che non è necessario implementare misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per i biosimilari?

Risposta 9 (modificata a gennaio 2024)

Le domande di omologazione di medicinali biosimilari non sono soggette all'RMP.

Se sono previsti materiali di formazione o altre misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per l'uso sicuro del medicamento secondo l'RMP del medicamento di riferimento, Swissmedic verificherà, nell'ambito della domanda di omologazione del biosimilare, se questi debbano essere implementati anche per il biosimilare. Si presume di norma che le misure necessarie per il medicamento di riferimento siano giudicate necessarie anche per il biosimilare; in questo caso, vengono richiesti anche materiali di formazione o altre misure aggiuntive di minimizzazione del rischio nell'ambito della domanda di omologazione del biosimilare.

Il richiedente può anche chiedere misure aggiuntive di minimizzazione del rischio direttamente insieme alla domanda di omologazione del biosimilare. Dopo la verifica, l'implementazione sarà quindi disposta come requisito da soddisfare.

Domanda 10 (modificata a gennaio 2024)

In Svizzera è consentita la sostituzione di medicinali biologici con medicinali biosimilari da parte della o del farmacista?

Risposta 10 (modificata a gennaio 2024)

Sì, con la revisione della LAMal a partire dal 1° gennaio 2024 e la modifica dell'articolo 52a è anche consentita la sostituzione dei biosimilari² da parte della/del farmacista dispensatrice/tore.

Art. 52a Diritto di sostituzione

¹ Se nell'elenco delle specialità figurano più medicinali con la stessa composizione di principi attivi, a parità di idoneità medica il farmacista può consegnare all'assicurato il medicamento più vantaggioso sotto il profilo economico, salvo che il medico o il chiropratico abbia prescritto esplicitamente la consegna del preparato originale.

² Se sostituisce il medicamento prescritto con uno più vantaggioso, la persona che consegna il medicamento ne informa la persona che l'ha prescritto.

³ Il Consiglio federale può stabilire condizioni alle quali i medicinali non sono considerati di pari idoneità medica.

² Nell'ordinanza sull'assicurazione malattie (OAMal) del 27 giugno 1995 (stato 1° gennaio 2024, RS 832.102) il termine «medicamento biosimilare» è definito ora all'art. 64a cpv. 5.

Domanda 11 (soppressa a gennaio 2024)**Risposta 11 (soppressa a gennaio 2024)**

Domanda 12

Come si dovrebbe procedere nel caso in cui un medicamento biosimilare non disponga del PIP perché nell'UE non è necessario?

Risposta 12

Ai medicinali biosimilari non si applica il [regolamento europeo relativo ai medicinali utilizzati in pediatria 1901/2006 \(11\)](#). Anche in Svizzera, in applicazione dell'art. 5 OM, per il medicamento biosimilare non è richiesto il PIP, perché in questo caso non è presente un nuovo principio attivo.

Domanda 13

Al punto 5.7 della Guida complementare sui biosimilari si afferma che l'informazione sul medicamento biosimilare si basa su quella del medicamento di riferimento. Ora, però, sembra che per il medicamento di riferimento venga pubblicata solo un'informazione professionale e che manchi quindi l'informazione destinata ai pazienti. Perché?

Risposta 13

Per alcuni medicinali (p. es. medicinali per uso parenterale) non è richiesta alcuna informazione destinata ai pazienti se Swissmedic fornisce l'autorizzazione (art. 14 cpv. 2 dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, OOMed; RS 812.212.22). Nel caso di medicinali di questo tipo, che non sono utilizzati dai pazienti ma esclusivamente da personale sanitario, è possibile omettere l'informazione destinata ai pazienti. L'informazione professionale vale come foglietto illustrativo.

Domanda 14

Al momento della presentazione della domanda deve essere presentata solo l'informazione professionale ed è possibile omettere l'informazione destinata ai pazienti?

Risposta 14

In generale è necessaria l'informazione destinata ai pazienti e il relativo manoscritto deve essere presentato a Swissmedic al momento della presentazione della domanda. Fanno eccezione i medicinali per i quali non è necessaria l'informazione destinata ai pazienti (cfr. domanda e risposta 13).

Domanda 15 (soppressa a gennaio 2024)**Risposta 15 (soppressa a gennaio 2024)**

Domanda 16

A partire dal 1° gennaio 2019 (ricezione della domanda), nell'informazione professionale del medicamento biosimilare non saranno più descritti i suoi dati clinici specifici, ma sarà richiesto che, nei passaggi corrispondenti, l'informazione sul medicamento del biosimilare sia identica a quella del medicamento di riferimento (sono fatte salve modifiche legate alla normativa, come le indicazioni per il prodotto di riferimento che sono ancora sotto protezione della documentazione).

Come bisogna procedere nel caso di medicinali biosimilari già omologati se si desidera modificare l'informazione sul medicamento in base a quella sul medicamento di riferimento?

Risposta 16

Il titolare dell'omologazione del medicamento biosimilare presenta una domanda di modifica C.I.2 e Swissmedic verifica se i requisiti di omologazione continuano a essere soddisfatti.

Domanda 17

Stato dell'informazione: finora lo stato dell'informazione sul medicamento biosimilare non era lo stesso di quello del medicamento di riferimento. Con la revisione della legge sugli agenti terapeutici cambia qualcosa?

Risposta 17

No, la data indicata nella rubrica *Data di revisione del foglietto illustrativo* dell'IP del medicamento biosimilare è indipendente da quella del medicamento di riferimento.

Domanda 18

Se applicabili al medicamento biosimilare, le modifiche all'informazione sul medicamento del medicamento di riferimento devono essere richieste e/o riprese anche per il biosimilare. Dopo la pubblicazione delle informazioni revisionate sul medicamento di riferimento, esiste un termine entro il quale deve essere presentata la domanda per il medicamento biosimilare? Entro 90 giorni come con i medicinali generici?

Risposta 18

Sì, come per i medicinali generici, la prassi di Swissmedic prevede che anche per i biosimilari queste modifiche siano presentate entro 90 giorni.

Domanda 19

Nella Guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer H MV4 nel capitolo 6.2 «Medicamenti biosimilari» viene indicato che Swissmedic rinuncia allo svolgimento di una valutazione scientifica propria se la Commissione europea ha già rilasciato l'omologazione. Questo dato, tuttavia, non viene indicato esplicitamente se si tratta solo di *Centralised Procedures* (CP) o anche di DCP (*Decentralised Procedure*) o di MRP (*Mutual Recognition Procedure*).

Risposta 19

L'omologazione della Commissione Europea a cui si fa riferimento all'art. 17 cpv. 1 lett. b dell'ordinanza sui medicinali (OM; RS 812.212.21) è un'omologazione nella procedura centralizzata ai sensi del regolamento CE 726/2004, che deve essere applicata nell'UE per i medicinali biosimilari derivanti da procedimenti biotecnologici. Pochi medicinali biosimilari, tra cui le eparine a basso peso molecolare (LMWH) ottenute dalla mucosa suina, possono essere omologati a livello nazionale nell'UE (cfr. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>, *Biosimilars in the EU – information guide to healthcare professionals*).

In Svizzera è possibile chiedere l'omologazione di medicinali biosimilari LMWH solo ai sensi dell'art. 13 LATer, se la Commissione europea ha concesso l'omologazione nella procedura centralizzata.

Domanda 20

Nella nuova ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic) non è chiaro l'importo che dovrà essere versato per le nuove omologazioni di medicinali biosimilari. Supponiamo che l'importo da versare per i medicinali biosimilari derivanti da procedimenti biotecnologici sia pari a 50 000.- (punto 1.2 dell'OEm-Swissmedic). Quale sarà invece l'importo da versare per le eparine a basso peso molecolare (LMWH), equiparate ai medicinali biosimilari nell'UE, ma non regolamentate dall'art. 12 cpv. 5 dell'OOSM?

Risposta 20

Per le nuove omologazioni di medicinali biosimilari Swissmedic applicherà la voce tariffaria di cui all'allegato 1, sezione I, punto 1.2 (CHF 50 000.-) dell'ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5). La stessa tariffa (punto 1.2, CHF 50 000.-) si applica anche alle nuove omologazioni di medicinali biosimilari LMWH (cfr. domanda e risposta n. 4).

Domanda 21

Abbiamo una richiesta riguardo alla classificazione di un preparato per il quale è stata presentata domanda di nuova omologazione.

Situazione:

- Il preparato contiene un principio attivo derivante da procedimenti biotecnologici (Infliximab), che è stato sviluppato come medicamento biosimilare
- Il medicamento di riferimento è omologato in Svizzera come preparato IV (Remicade)
- Il nuovo prodotto da omologare è disponibile sia per la somministrazione IV che SC
- Per definizione, il preparato IV sarà un medicamento biosimilare di Infliximab
- La forma di somministrazione SC viene utilizzata in una prima fase per una delle indicazioni del preparato IV (attualmente sono disponibili studi solo per questa indicazione); in base allo studio, l'avvio della terapia avviene per via endovenosa, mentre la successiva terapia di mantenimento avviene tramite la forma di somministrazione SC

Domanda:

- Come deve essere presentata la domanda per la forma di somministrazione SC?
- Qual è il medicamento di riferimento?

Risposta 21

La domanda per la forma di somministrazione SC non può riferirsi a un medicamento biosimilare, perché un medicamento biosimilare deve avere le stesse posologie raccomandate e gli stessi modi di somministrazione del medicamento di riferimento.

Solo in questo modo è possibile fare riferimento alla documentazione del medicamento di riferimento (cfr. definizione di medicamento biosimilare all'art. 4 cpv. 1 lett. a^{novies} LATer).

Poiché per il medicamento di riferimento è stata omologata solo la forma di somministrazione endovenosa (IV), per il medicamento biosimilare di Infliximab IV non può essere autorizzata un'estensione dell'omologazione per la somministrazione sottocutanea (SC) (2.e «Modifica o aggiunta di una via di somministrazione»).

Per la forma di somministrazione SC deve essere presentata una domanda di nuova omologazione. Non esiste un medicamento di riferimento. Per la forma SC sono richiesti dati sulla qualità, di origine preclinica e clinica, forniti in misura adeguata e per ogni indicazione richiesta (non sono possibili estrapolazioni).

Si consiglia di chiarire eventuali domande specifiche a riguardo in occasione di uno Scientific Advice o di un Presubmission Meeting.

Domanda 22

Perché come base per una domanda ai sensi dell'art. 13 LATer per i medicinali biosimilari vengono accettate solo le decisioni dell'EMA e della FDA?

Risposta 22

L'EMA e la FDA hanno la più ampia esperienza e/o competenza in materia di omologazioni di medicinali biosimilari e hanno anche elaborato e pubblicato linee guida corrispondenti che disciplinano in modo chiaro quali requisiti devono essere soddisfatti per presentare tali domande, come riportato nell'art. 17 cpv. 1 lett. b OM.

Domanda 23

È possibile passare da una procedura di omologazione in corso per un medicinale biosimilare a una procedura di omologazione ai sensi dell'art. 13 LATer?

Risposta 23

Sì, è possibile, ma solo per le domande relative a medicinali biosimilari pervenute presso Swissmedic a partire dall'1.1.2019.

Domanda 24

Per un medicinale biosimilare che è stato ritirato per «decisione preliminare di rigetto», ma dispone di un'omologazione UE e/o USA, può essere presentata la domanda di omologazione e essere omologato ai sensi dell'articolo 13 LATer?

Risposta 24

Sì, a meno che non siano state prese decisioni contrastanti in Paesi con controllo dei medicinali comparabile e Swissmedic non abbia dubbi significativi, è possibile anche ottenere l'omologazione ai sensi dell'art. 13 LATer.

Domanda 25

In caso di domanda per un medicinale biosimilare ai sensi dell'art. 13 LATer è possibile fare a meno del *bridging* con il medicinale di riferimento svizzero?

Risposta 25

Sì, è possibile farne a meno (cfr. anche domanda e risposta n. 2).

Domanda 26

Se il *bridging* con il medicinale di riferimento svizzero non è più necessario, perché l'informazione professionale (IP) deve essere basata sul medicinale di riferimento svizzero?

Risposta 26

Ai sensi dell'art. 4 cpv. 1 lett. a^{novies} LATer il medicinale biosimilare ha sufficiente similarità con un medicinale di riferimento omologato dall'Istituto e fa riferimento alla documentazione di tale medicinale. L'IP fa parte della documentazione rilevante per l'omologazione. Pertanto, un medicinale biosimilare che deve essere omologato in Svizzera deve fare riferimento all'IP di un medicinale omologato dall'Istituto.