



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Commissione
europea

Medicinali biosimilari nell'UE

Guida informativa per gli operatori sanitari

Elaborata congiuntamente dall'Agenzia europea per i medicinali
e dalla Commissione europea



Indice

Prefazione	2
Sommario	3
Medicinali biologici: introduzione	5
Caratteristiche principali dei medicinali biologici	5
Medicinali biosimilari: definizione e caratteristiche	8
Perché i medicinali biosimilari non sono considerati medicinali generici	10
Sviluppo e autorizzazione dei medicinali biosimilari nell'UE	12
Un solido quadro regolatorio per i medicinali biosimilari	12
Procedura di autorizzazione dei medicinali biosimilari nell'UE	12
Dati richiesti per l'autorizzazione: un insieme definito da principi scientifici	12
Immunogenicità	20
Estrapolazione	22
Sicurezza dei medicinali biosimilari	24
Considerazioni generali sulla sicurezza dei medicinali biosimilari	24
Monitoraggio della sicurezza di tutti i medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari	24
Tracciabilità: l'importanza di identificare i medicinali biologici in base alla denominazione commerciale e al numero di lotto	25
In che modo gli operatori sanitari possono contribuire a migliorare la farmacovigilanza dei medicinali biologici	26
Dati compresi nelle informazioni prescrittive e nelle relazioni di valutazione dell'EMA per i medicinali biosimilari	27
Informazioni prescrittive: riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)	27
Informazioni concernenti la biosimilarità: pubblicati nella relazione di valutazione	27
Implicazioni della disponibilità dei medicinali biosimilari	28
Intercambiabilità, switch e sostituzione: responsabilità dell'EMA e degli Stati Membri	29
Definizioni	29
Responsabilità dell'EMA e degli Stati Membri	29
Comunicare con i pazienti in merito ai medicinali biosimilari	30
Contributo dell'UE alla regolamentazione dei medicinali biosimilari a livello internazionale	31
Riferimenti bibliografici	32
Abbreviazioni	33
Glossario	34



Prefazione

*Prof. Guido Rasi,
direttore esecutivo dell'EMA*

I medicinali biologici, spesso ottenuti tramite biotecnologie innovative, hanno trasformato le prospettive dei pazienti affetti da numerose condizioni croniche e spesso disabilitanti. Un numero crescente di medicinali biologici è costituito da medicinali "biosimilari", ossia medicinali altamente simili in tutti gli aspetti essenziali a un medicinale biologico già autorizzato.

L'UE ha introdotto per prima una regolamentazione dei medicinali biosimilari, stabilendo un solido quadro che ne disciplina l'autorizzazione e ne influenza lo sviluppo a livello globale. Da quando l'UE ha autorizzato il primo medicinale biosimilare nel 2006, gli operatori sanitari hanno acquisito un'esperienza sempre maggiore nel loro impiego. Oggi i medicinali biosimilari sono parte integrante delle terapie biologiche efficaci disponibili nell'UE, supportati da idonee garanzie a tutela della sicurezza dei pazienti.

Poiché gli operatori sanitari sono impegnati in prima linea nella cura dei pazienti, è fondamentale che abbiano accesso a informazioni affidabili concernenti questi medicinali: cosa sono e quali principi scientifici ne guidano lo sviluppo clinico, l'autorizzazione e il monitoraggio della sicurezza. La presente guida è stata quindi redatta con l'importante obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni di riferimento sugli aspetti scientifici e regolatori che sono alla base dell'uso dei medicinali biosimilari.

Contributi

La presente guida è stata redatta dall'Agenzia europea per i medicinali in collaborazione con la Commissione europea e gli esperti scientifici degli Stati Membri dell'UE.

Varie organizzazioni di operatori sanitari dell'UE sono state consultate durante l'elaborazione di questo documento per raccoglierne i pareri, le esigenze informative e i suggerimenti.



Sommario

- ▶ Da quando ha autorizzato il primo medicinale biosimilare nel 2006, l'UE è all'avanguardia nella regolamentazione dei medicinali biosimilari. Negli ultimi 10 anni l'UE ha autorizzato il più elevato numero di medicinali biosimilari al mondo, acquisendo una notevole esperienza nel loro uso e sicurezza.
- ▶ L'evidenza acquisita **nel corso di 10 anni di esperienza clinica** mostra che i medicinali biosimilari autorizzati tramite l'EMA possono essere utilizzati per tutte le indicazioni autorizzate con la stessa **sicurezza ed efficacia** di altri **medicinali biologici**.
- ▶ Un medicinale biosimilare è un medicinale biologico altamente simile a un altro medicinale biologico già autorizzato nell'UE (il cosiddetto "medicinale di riferimento").
- ▶ Poiché i medicinali biosimilari sono ricavati da organismi viventi, possono presentare lievi differenze rispetto al medicinale di riferimento. Queste lievi differenze non sono clinicamente significative, nel senso che **si prevede che non abbiano un impatto sulla sicurezza e sull'efficacia**. Tutti i medicinali biologici possiedono una naturale variabilità e sono sempre previsti controlli rigorosi per garantire che quest'ultima non comprometta il meccanismo d'azione del medicinale o la sua sicurezza.
- ▶ I medicinali biosimilari vengono autorizzati sulla base degli **stessi standard di qualità farmaceutica, sicurezza ed efficacia** che si applicano a tutti i medicinali biologici autorizzati nell'UE.
- ▶ Lo scopo dello sviluppo dei medicinali biosimilari è dimostrarne la biosimilarità, ossia **l'elevata similarità in termini di struttura, attività biologica e profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità**.
- ▶ Una volta dimostrata la biosimilarità del medicinale, è possibile fare affidamento sui dati di sicurezza ed efficacia del medicinale di riferimento. Ciò fa sì che si possa evitare di ripetere gli studi clinici già condotti con il medicinale di riferimento.
- ▶ La dimostrazione della biosimilarità si basa su studi di comparabilità esaustivi con il medicinale di riferimento.
- ▶ Se un medicinale biosimilare è altamente simile a un medicinale di riferimento, e se possiede un analogo profilo di sicurezza ed efficacia per un'indicazione terapeutica, i dati sulla sicurezza e sull'efficacia possono essere estrapolati ad altre indicazioni terapeutiche già autorizzate per il medicinale di riferimento. **L'estrapolazione** ad altre indicazioni terapeutiche deve essere **supportata da tutti i dati scientifici** generati negli studi di comparabilità (sulla qualità, non clinici e clinici).
- ▶ L'estrapolazione non è un concetto nuovo, ma un principio scientifico consolidato utilizzato regolarmente quando medicinali biologici autorizzati per diverse indicazioni subiscono importanti modifiche del processo produttivo (per esempio, per introdurre una nuova formulazione). Nella maggior parte di questi casi gli studi clinici non sono ripetuti per tutte le indicazioni e le modifiche sono approvate alla luce di studi sulla qualità e studi di comparabilità *in vitro*.
- ▶ Tutte le indicazioni terapeutiche dei medicinali biologici (compresi i medicinali biosimilari) sono state autorizzate sulla base di solidi dati scientifici.

- ▶ La sicurezza dei medicinali biosimilari è monitorata tramite attività di farmacovigilanza, analogamente a quanto avviene per ogni altro tipo di medicinale. Non esistono requisiti di sicurezza specifici che si applichino esclusivamente ai medicinali biosimilari per via del loro specifico percorso di sviluppo.
- ▶ Nel corso degli ultimi 10 anni il sistema di monitoraggio per la sicurezza dei farmaci dell'UE **non ha individuato alcuna differenza rilevante in termini di natura, gravità o frequenza degli effetti indesiderati** tra i medicinali biosimilari e i rispettivi medicinali di riferimento.
- ▶ La concorrenza tra medicinali biosimilari può offrire dei vantaggi ai sistemi sanitari dell'UE, in quanto si prevede possa migliorare l'accesso a medicinali biologici sicuri, efficaci e di comprovata qualità da parte dei pazienti.
- ▶ L'EMA non regola l'**intercambiabilità, lo switch e la sostituzione** di un medicinale di riferimento con il relativo medicinale biosimilare, che rientrano invece nella sfera di competenza degli Stati Membri dell'UE.



Medicinali biologici: introduzione

I medicinali biologici contengono principi attivi ricavati da una fonte biologica, come cellule o organismi viventi. L'uso dei medicinali biologici è consolidato nella pratica clinica; in molti casi essi sono indispensabili per il trattamento di condizioni croniche e gravi come il diabete, le malattie autoimmuni e i tumori.

Caratteristiche principali dei medicinali biologici

La maggior parte dei medicinali biologici attualmente impiegati nella pratica clinica contengono sostanze attive costituite da proteine. Queste ultime possono variare per dimensioni e complessità strutturale, dalle proteine semplici come l'insulina o l'ormone della crescita a quelle più complesse come i fattori di coagulazione o gli anticorpi monoclonali (figura 1).

Rigorosa regolamentazione della bioproduzione

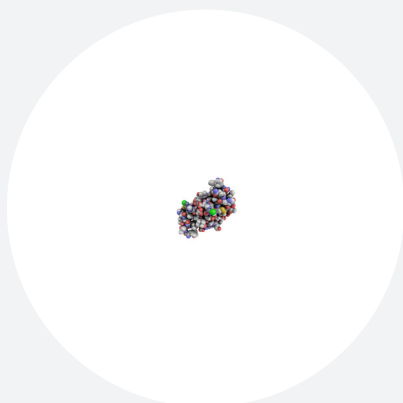
La produzione di medicinali biologici tende a essere più complessa rispetto alla produzione di molecole di derivazione chimica. La maggior parte dei medicinali biologici si ottiene attraverso

le biotecnologie, spesso utilizzando sofisticati sistemi cellulari e tecnologie del DNA ricombinante. La legislazione dell'UE impone rigorosi requisiti per la produzione di tutti i medicinali:

- ▶ i produttori dell'UE devono essere in possesso di un'apposita licenza e sono tenuti per legge a conformarsi alle norme di buona fabbricazione (NBF o GMP), le norme concordate per ottenere un medicinale di comprovata qualità;
- ▶ le autorità regolatorie nazionali nell'UE ispezionano periodicamente i siti di produzione per accertare la conformità alle prescrizioni in materia di NBF;
- ▶ se alcune fasi della produzione hanno luogo al di fuori dell'UE, i produttori, gli importatori e i distributori all'ingrosso dei paesi terzi sono obbligati a rispettare gli stessi rigorosi requisiti e sono anch'essi sottoposti ad ispezioni periodiche.

Nel caso dei medicinali biologici, alcuni requisiti in materia di NBF sono stati adattati in modo da tener conto della loro natura specifica (per esempio, uso di appropriate tecniche asettiche, condizioni di refrigerazione e altre condizioni di conservazione, stabilità, trasporto ecc.).

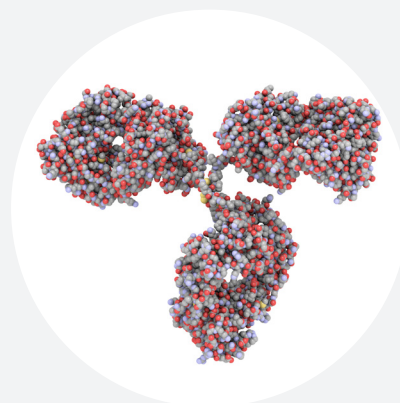
Figura 1. Esempi di tipologie di proteine nei medicinali biologici autorizzati nell'UE



Insulina
5.808 dalton



Ormone della crescita
22.000 dalton



Anticorpo monoclonale
150.000 dalton

Struttura molecolare di grandi dimensioni

Rispetto alle sostanze chimiche di piccole dimensioni, i medicinali biologici sono costituiti da strutture molecolari di grandi dimensioni, spesso complesse. Per studiarne le proprietà fisico-chimiche e funzionali, come la struttura molecolare, le modificazioni proteiche e l'attività biologica, sono utilizzati sofisticati metodi analitici (per esempio mappatura dei peptidi, spettrometria di massa e saggi cellulari).

Grado intrinseco di variabilità

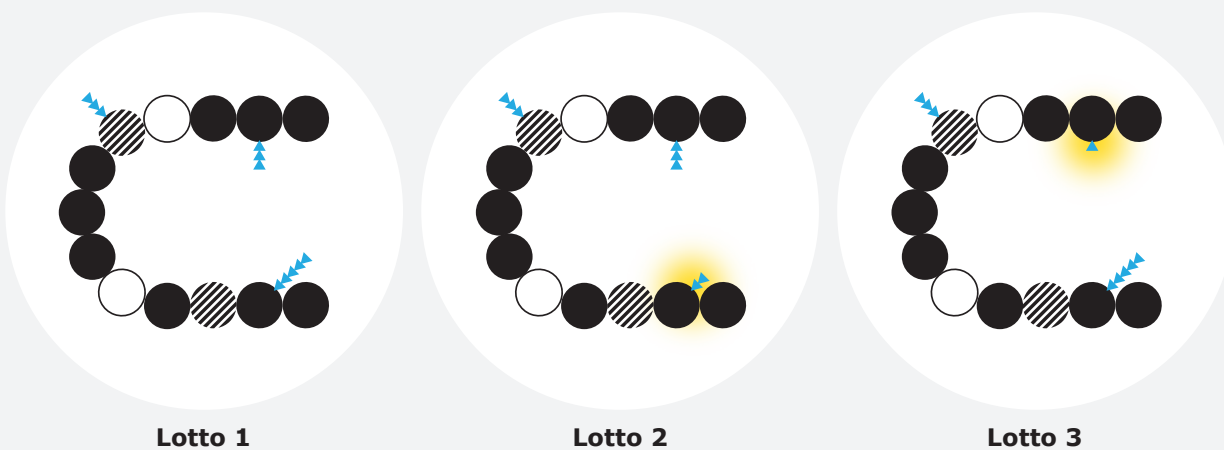
I medicinali biologici sono prodotti da organismi viventi che sono caratterizzati da una naturale variabilità. Pertanto, il principio attivo presente nel medicinale biologico finale può avere un grado intrinseco di variabilità minima

("microeterogeneità"). Perché siano garantite sicurezza ed efficacia omogenee, tale variabilità minima deve rientrare all'interno di un intervallo accettabile. A tal fine si interviene adattando il processo produttivo così da avere la certezza che il principio attivo rientri all'interno delle specifiche desiderate.

Questo grado di variabilità minima può essere presente all'interno di un lotto o tra lotti dello stesso medicinale biologico (figura 2), soprattutto se i processi produttivi subiscono modifiche nel corso della vita commerciale del medicinale (per esempio, aumento della scala di produzione). Sono sempre applicati controlli rigorosi per garantire che, nonostante questa variabilità, vi sia omogeneità tra i lotti e che le differenze non influenzino la sicurezza o l'efficacia. Nella pratica, la variabilità (all'interno di un lotto o tra lotti) è estremamente bassa se si utilizza lo stesso processo di fabbricazione.

Figura 2. Esempio di variabilità tra lotti diversi di un medicinale biologico

Lotti consecutivi del medesimo medicinale biologico possono mostrare un leggero grado di variabilità (ombreggiatura gialla) all'interno di un intervallo accettabile, per esempio nella glicosilazione (molecole di zucchero legate alla proteina, che sono rappresentate da piccoli triangoli blu). La sequenza di aminoacidi (rappresentati da cerchi) e l'attività biologica della proteina rimangono le stesse in tutti i lotti, anche quando nelle catene di zuccheri sono presenti queste minime differenze.



Controllo rigoroso della qualità dei medicinali biologici

La qualità di tutti i medicinali (biologici e non) autorizzati nell'UE è rigorosamente dimostrata. Per i medicinali biologici ciò significa anche analizzarne le specifiche proprietà fisico-chimiche, l'attività biologica, la purezza, la sterilità e la stabilità per garantire la conformità a tutti gli standard prescritti prima del rilascio dei lotti per l'immissione in commercio.

Tutti i medicinali biologici possiedono una naturale variabilità e durante la produzione sono sempre previsti controlli rigorosi per garantire che questa non comprometta il meccanismo d'azione del medicinale o la sua sicurezza.

Immunogenicità potenziale

Il sistema immunitario ha la capacità di riconoscere le proteine estranee e di reagire contro di esse. I medicinali biologici solitamente non provocano una risposta immunitaria, o provocano soltanto una risposta limitata (per esempio, comparsa transitoria di anticorpi). Le reazioni avverse di tipo immunitario (per esempio, reazioni secondarie da infusione o reazioni in corrispondenza del sito di iniezione) di solito non sono gravi. Raramente, tuttavia, una reazione immunitaria contro un medicinale biologico può essere grave e potenzialmente letale.

Inoltre, gli anticorpi cosiddetti "anti-farmaco" (*anti-drug antibody*, ADA), ossia diretti contro il medicinale biologico, potrebbero neutralizzare l'attività del medicinale e ridurre l'efficacia. Perciò è sempre necessario determinare la potenziale immunogenicità di tutti i medicinali biologici.

Medicinali biosimilari: definizione e caratteristiche

Un medicinale biosimilare è un medicinale altamente simile a un altro medicinale biologico già commercializzato nell'UE (il cosiddetto "medicinale di riferimento")^{1,2}. Le aziende possono commercializzare medicinali biosimilari autorizzati una volta concluso il periodo di protezione commerciale del medicinale di riferimento (dopo 10 anni).

Poiché i medicinali biosimilari sono un tipo di medicinale biologico, essi possiedono tutte le caratteristiche pertinenti ai medicinali biologici.

A causa della variabilità naturale della fonte biologica e dell'unicità del processo produttivo utilizzato da ciascun produttore è possibile che vi siano lievi differenze tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento (tabella 1 e figura 3). Durante la produzione sono sempre applicati controlli rigorosi per garantire che queste minime differenze non compromettano in meccanismo d'azione del medicinale o la sua sicurezza. Pertanto, queste differenze non sono clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia.

Tabella 1. Caratteristiche specifiche dei medicinali biosimilari

Altamente simile al medicinale di riferimento	Il medicinale biosimilare possiede caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche altamente simili a quelle del medicinale di riferimento. Possono esserci differenze minime rispetto al medicinale di riferimento prive di significato clinico in termini di sicurezza o efficacia.
Assenza di differenze clinicamente significative rispetto al medicinale di riferimento	Non sono previste differenze sugli effetti clinici. Gli studi clinici che supportano la domanda di autorizzazione di un medicinale biosimilare confermano che ogni differenza rilevata non avrà ripercussioni sulla sicurezza e sull'efficacia.
Variabilità del medicinale biosimilare mantenuta entro limiti rigorosi	Una variabilità minima è consentita soltanto quando l'evidenza scientifica disponibile dimostra che non vi è impatto sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale biosimilare. L'intervallo di variabilità consentito per un medicinale biosimilare è uguale a quello concesso tra i lotti del medicinale di riferimento. Questo viene ottenuto tramite un rigoroso processo di produzione, che permette di garantire che tutti i lotti dello stesso medicinale siano di comprovata qualità.
Stessi standard di qualità, sicurezza ed efficacia	I medicinali biosimilari sono autorizzati sulla base di rigorosi standard di qualità, sicurezza ed efficacia che sono gli stessi per qualsiasi altro medicinale.

Quando il principio attivo è una proteina, sia il medicinale biosimilare che il medicinale di riferimento devono contenere la stessa proteina (ossia sequenza di amminoacidi) e la medesima struttura "tridimensionale" (ripiegamento della proteina). La sequenza di amminoacidi e il ripiegamento sono i principali fattori che determinano l'attività biologica, che deve essere la stessa per il medicinale biosimilare e per quello di riferimento.

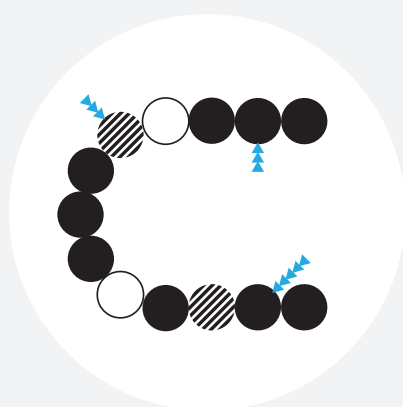
Per quanto riguarda il prodotto finito, sia il medicinale biosimilare che quello di riferimento devono avere la stessa posologia e via di somministrazione.

Alcune differenze possono essere consentite se non producono effetti sulla sicurezza e sull'efficacia, per esempio differenze nella formulazione del medicinale (per esempio, eccipienti), presentazione (per esempio, polvere da ricostituire rispetto a soluzione iniettabile pronta per l'uso) e dispositivo di somministrazione (per esempio, tipo di penna pre-riempita).

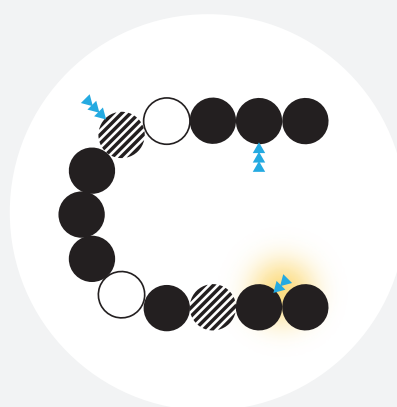
Ad oggi, la grande maggioranza dei medicinali biosimilari autorizzati nell'UE contiene proteine come principi attivi. La tabella 2 elenca le classi di medicinali biologici per i quali sono stati autorizzati medicinali biosimilari nell'UE.

Figura 3. Esempio di variabilità tra un medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento

La variabilità (ombreggiatura gialla) tra un medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento è paragonabile alla variabilità che si può osservare tra lotti diversi del medesimo medicinale biologico (figura 2). Può essere consentita una variabilità minima, per esempio nella glicosilazione (triangoli blu), mentre la sequenza di amminoacidi della proteina (cerchi) e l'attività biologica sono le stesse.



Medicinale di riferimento



Medicinale biosimilare

Tabella 2. Classi di medicinali biologici per i quali è attualmente autorizzato un medicinale biosimilare nell'UE

Classi di medicinali biologici	Medicinali biosimilari autorizzati nell'UE (09/2019)
Polisaccaridi	
Eparine a basso peso molecolare	▶ Enoxaparina sodica
Proteine	
Fattori di crescita	▶ Epoetina ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Ormoni	▶ Follitropina alfa ▶ Insulina glargine ▶ Somatropina (ormone della crescita) ▶ Teriparatide ▶ Insulina lispro
Proteine di fusione	▶ Etanercept

Classi di medicinali biologici	Medicinali biosimilari autorizzati nell'UE (09/2019)
Proteine	
Anticorpi monoclonali	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Perché i medicinali biosimilari non sono considerati medicinali generici

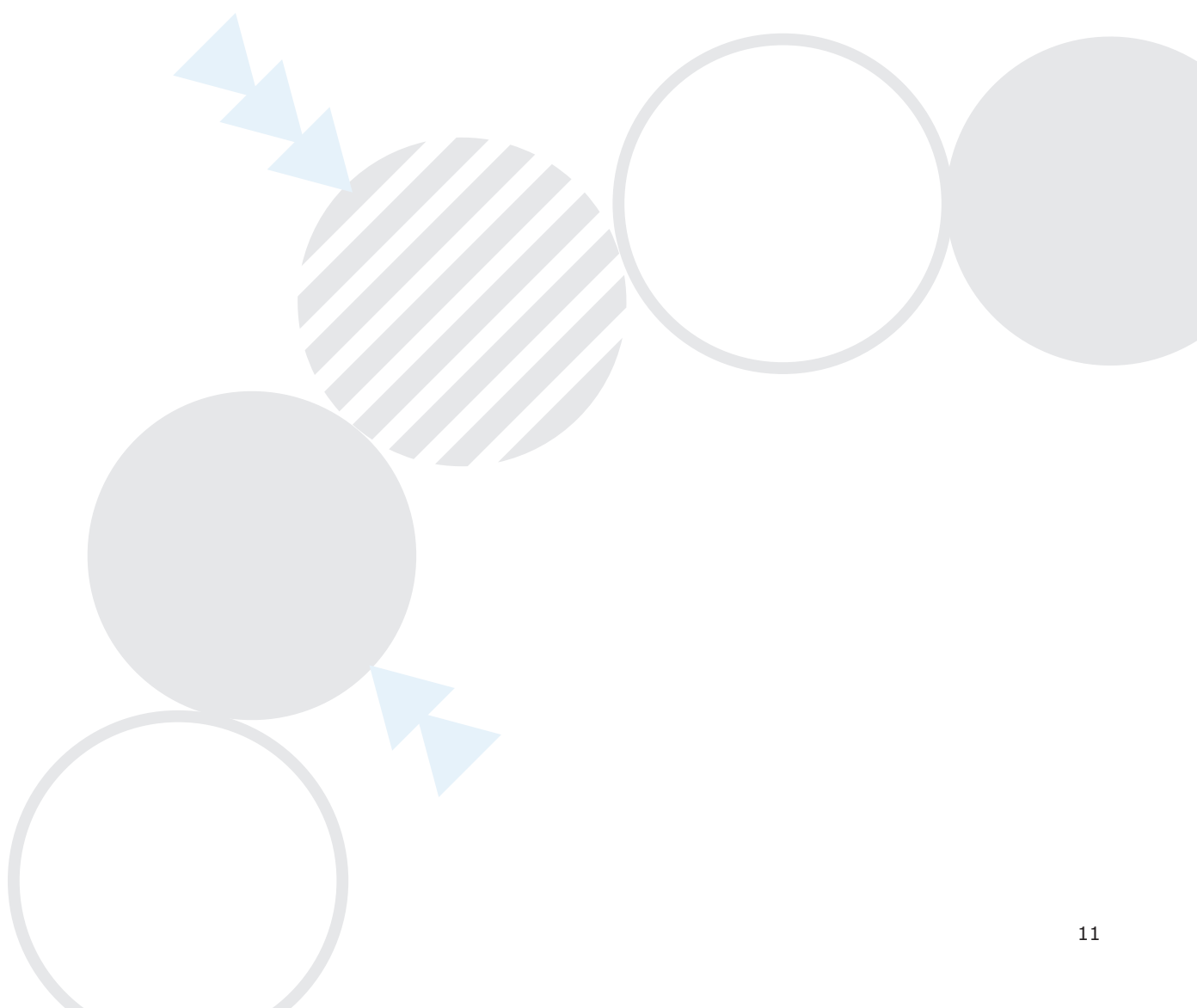
Un medicinale biosimilare non è considerato il medicinale generico di un medicinale biologico, principalmente perché la variabilità naturale e il più complesso processo di produzione dei medicinali biologici non consentono di replicare in maniera esatta la microeterogeneità molecolare.

Di conseguenza, per l'approvazione regolatoria dei medicinali biosimilari è necessario un maggior numero di studi rispetto ai medicinali generici, al fine di garantire che differenze minime non compromettano la sicurezza o l'efficacia. La tabella 3 paragona lo sviluppo e le caratteristiche dei medicinali generici con i biosimilari.

Tabella 3. Sviluppo e caratteristiche dei medicinali generici e biosimilari

Medicinale generico	Medicinale biosimilare
Solitamente prodotto mediante sintesi chimica	Ottenuto da una fonte biologica
È solitamente possibile ottenere esattamente la stessa molecola	Metodi di bioproduzione specifici e la variabilità biologica naturale rendono possibile riprodurre la molecola con un elevato grado di similarità
In genere molecole più piccole, più facili da caratterizzare	Solitamente molecole di più grandi dimensioni, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
Raccolta completa di dati sulla qualità farmaceutica	Raccolta completa di dati sulla qualità farmaceutica, e inoltre ulteriori studi sulla qualità che mettono a confronto la struttura e l'attività biologica del medicinale biosimilare con il medicinale di riferimento
Sviluppo basato sulla dimostrazione della bioequivalenza (ossia che il medicinale generico e il medicinale di riferimento rilasciano il principio attivo nell'organismo alla stessa velocità e nella stessa misura in condizioni simili)	Sviluppo basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di comparabilità (accurata comparazione diretta tra il medicinale biosimilare e quello di riferimento per dimostrare un'elevata similarità a livello di struttura chimica, funzione biologica, efficacia, sicurezza e immunogenicità)

Medicinale generico	Medicinale biosimilare
I requisiti in termini di dati clinici sono principalmente studi farmacocinetici di bioequivalenza	Oltre a studi farmacocinetici e farmacodinamici comparativi, possono essere richiesti dati sulla sicurezza e l'efficacia, soprattutto per i medicinali biologici più complessi
Tutte le indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento possono essere approvate sulla base della dimostrazione di bioequivalenza, senza bisogno di ulteriori dati clinici	Efficacia e sicurezza devono essere giustificate per ogni indicazione. Tuttavia, non sono solitamente necessari studi clinici di conferma con il medicinale biosimilare per ogni indicazione autorizzata per il medicinale di riferimento. Una volta dimostrata la biosimilarità è possibile estrapolare i dati ad altre indicazioni se l'evidenza scientifica disponibile copre tutti gli aspetti specifici di tali indicazioni



Sviluppo e autorizzazione dei medicinali biosimilari nell'UE

Un solido quadro regolatorio per i medicinali biosimilari

L'approvazione dei medicinali nell'UE si fonda su una solida base giuridica, che nel 2004 ha introdotto un iter dedicato per l'autorizzazione dei medicinali biosimilari. Da quando ha autorizzato il primo medicinale biosimilare (l'ormone della crescita somatropina) nel 2006, l'UE è all'avanguardia nella regolamentazione dei medicinali biosimilari. Da allora l'UE ha autorizzato il più elevato numero di medicinali biosimilari al mondo, rispetto ai quali vanta attualmente la più vasta esperienza di uso e di sicurezza.

Nel corso degli anni, l'EMA ha pubblicato linee guida scientifiche per aiutare coloro che sviluppano farmaci a conformarsi ai rigorosi requisiti regolatori previsti per l'autorizzazione dei medicinali biosimilari. Le linee guida sono state aggiornate per tener conto dei rapidi sviluppi nel settore delle biotecnologie e delle scienze analitiche, e tengono conto dell'esperienza crescente acquisita nell'uso clinico.

L'esperienza acquisita negli ultimi 10 anni ha permesso alle autorità regolatorie dell'UE di integrare le conoscenze raccolte grazie all'esperienza con le teorie scientifiche iniziali. Tutto ciò ha contribuito a definire gli attuali requisiti necessari per l'autorizzazione.

Procedura di autorizzazione dei medicinali biosimilari nell'UE

Tutti i medicinali prodotti utilizzando biotecnologie e quelli per alcune indicazioni specifiche (per esempio i tumori, le malattie neurodegenerative e autoimmuni) devono essere autorizzati nell'UE attraverso l'EMA (tramite la cosiddetta "procedura centralizzata"). La quasi totalità dei medicinali

biosimilari approvati per l'uso nell'UE è stata autorizzata in modo centralizzato, poiché vengono ottenuti attraverso biotecnologie. Alcuni medicinali biosimilari possono essere autorizzati a livello nazionale, come alcune eparine a basso peso molecolare derivate dalla mucosa intestinale dei suini.

Quando una ditta invia all'EMA una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, i dati sono valutati dai comitati scientifici per i medicinali per uso umano e per la sicurezza (il CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human use*, e il PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dell'EMA, oltre che da esperti sui medicinali biologici (*Biologics Working Party*, Gruppo di lavoro sui medicinali biologici) e specialisti in medicinali biosimilari (*Biosimilar Working Party*, Gruppo di lavoro sui medicinali biosimilari) dell'UE.

La valutazione dei dati si conclude con l'elaborazione di un parere scientifico da parte dell'EMA. Questo viene successivamente inviato alla Commissione europea, che concede l'autorizzazione all'immissione in commercio valida nella UE.

Dati richiesti per l'autorizzazione: un insieme definito da principi scientifici

I medicinali vengono autorizzati quando gli studi sulla loro qualità farmaceutica, sicurezza ed efficacia dimostrano in maniera convincente che i loro benefici sono superiori ai rischi ("rapporto beneficio/rischio favorevole"). Per qualsiasi medicinale biologico contenente un nuovo principio attivo, un rapporto beneficio/rischio favorevole è determinato principalmente dai dati concernenti la sicurezza e l'efficacia raccolti nell'ambito di studi clinici registrativi condotti sull'uomo (figura 4), corroborati da solidi dati sulla qualità farmaceutica e dati non clinici.

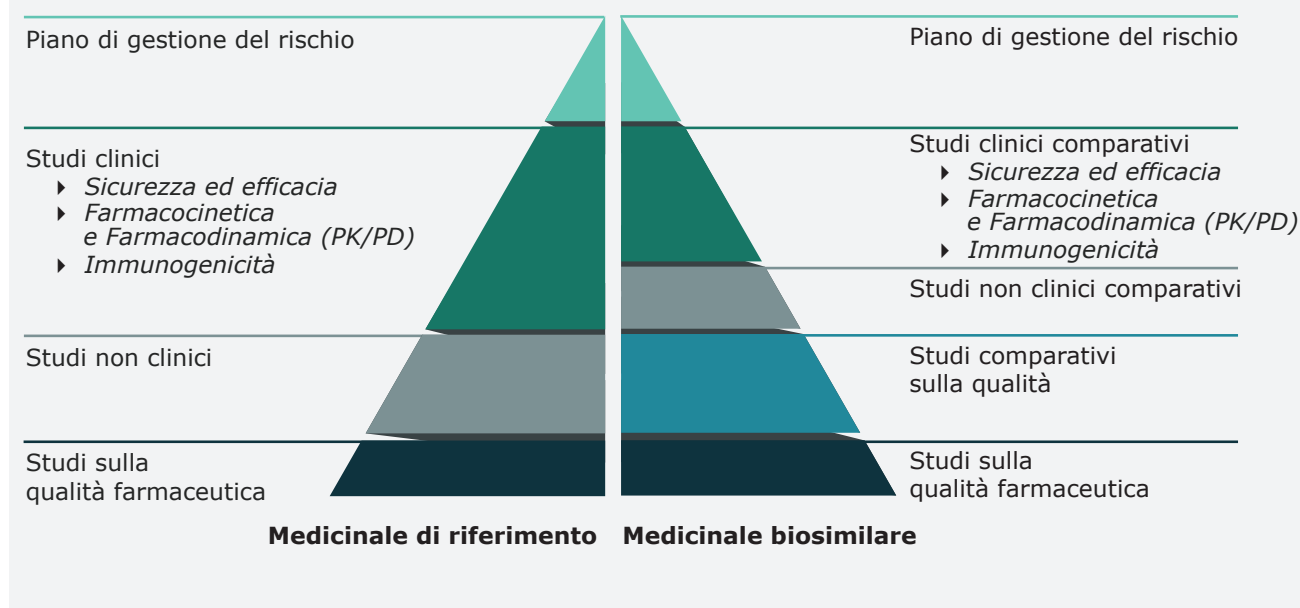
Per i medicinali biosimilari, un rapporto beneficio/rischio favorevole è basato sulla dimostrazione della biosimilarità, ossia del fatto che il principio attivo è altamente simile al medicinale di riferimento

(figura 4). Ciò avviene grazie a studi approfonditi di comparabilità con il medicinale di riferimento (figura 5) e sulla base di dati solidi di qualità farmaceutica. Una volta dimostrata la similarità con il medicinale di riferimento, l'utilizzo del medicinale biosimilare può basarsi in larga misura

sulle evidenze disponibili in termini di sicurezza ed efficacia per il medicinale di riferimento.

La tabella 4 riassume lo sviluppo dei medicinali biosimilari rispetto a quello dei medicinali di riferimento.

Figura 4. Confronto tra i dati richiesti per l'autorizzazione di un medicinale biosimilare rispetto al medicinale di riferimento



I dati non clinici e clinici necessari per autorizzare un medicinale biosimilare sono diversi da quelli necessari per un medicinale biologico con un nuovo principio attivo.

Questo perché, una volta dimostrata la biosimilarità, l'utilizzo del medicinale biosimilare può basarsi sulle evidenze disponibili in termini di sicurezza ed efficacia per il medicinale di riferimento.

Tabella 4. Sviluppo di un medicinale biosimilare rispetto a quello di un medicinale di riferimento

Medicinale biologico con un nuovo principio attivo (medicinale di riferimento)	Medicinale biosimilare
Nessuna conoscenza preesistente a livello di sicurezza ed efficacia	Sfrutta le conoscenze in termini di sicurezza ed efficacia raccolte negli anni di pratica clinica con il medicinale di riferimento
Lo sviluppo mira a dimostrare sicurezza ed efficacia direttamente nei pazienti	Lo sviluppo mira a dimostrare una sicurezza ed efficacia comparabili stabilendo la biosimilarità
Studi di comparabilità soltanto in caso di modifiche del processo di produzione durante lo sviluppo (per esempio, produzione di lotti più grandi per gli studi clinici)	Studi di comparabilità approfonditi con il medicinale di riferimento
Dati non clinici completi (farmacologia e tossicologia)	Quantitativo di dati non clinici determinato dall'esito degli studi sulla qualità
Studi clinici convenzionali per dimostrare l'efficacia e la sicurezza in tutte le indicazioni terapeutiche richieste	Studi clinici comparativi per escludere differenze clinicamente significative
Studi clinici disegnati principalmente per un confronto con placebo o con lo standard terapeutico utilizzando endpoint primari (per esempio, esito nel lungo termine, mortalità, danno strutturale) e una popolazione di pazienti rilevante per dimostrare il beneficio	Studi clinici disegnati principalmente per dimostrare l'equivalenza clinica con il medicinale di riferimento utilizzando endpoint sensibili in una popolazione in cui sia possibile rilevare differenze di effetti clinici correlate al medicinale
Rapporto beneficio/rischio favorevole stabilito perlopiù sulla base di studi di sicurezza ed efficacia nella popolazione interessata	Rapporto beneficio/rischio favorevole basato sulla dimostrazione della biosimilarità (utilizzando studi di comparabilità)

Medesimi standard di qualità farmaceutica per tutti i medicinali

Le ditte che sviluppano i medicinali nell'UE, compresi i medicinali biosimilari, devono dimostrare, con un grande volume di dati, che il medicinale è prodotto in conformità con gli standard concordati e che è adatto per l'uso clinico proposto (la cosiddetta "qualità farmaceutica").

Gli studi effettuati per dimostrare la qualità farmaceutica devono fornire indicazioni dettagliate relative a:

- ▶ caratterizzazione strutturale e altre proprietà fisico-chimiche;
- ▶ purezza (le tracce di residui derivanti dal processo di produzione devono essere monitorate e non devono superare i livelli di accettabilità);
- ▶ attività biologica;
- ▶ eccipienti e materie prime;
- ▶ dosaggio e formulazione;
- ▶ controllo del processo di produzione (per garantire che il principio attivo e il prodotto finito siano conformi agli intervalli di accettabilità definiti per le specifiche tecniche);
- ▶ stabilità del principio attivo e del prodotto finito per la durata del periodo di validità del medicinale in determinate condizioni di conservazione.

Studi di comparabilità: il caposaldo dello sviluppo dei medicinali biosimilari

Lo sviluppo dei medicinali biosimilari si basa in larga misura su "studi di comparabilità" per stabilire la similarità con il medicinale di riferimento. Ciò implica un accurato confronto diretto del medicinale biosimilare con il medicinale di riferimento (figura 5).

La comparabilità è concepita come un processo graduale definito in modo specifico per ciascun prodotto (figura 5); le conoscenze tratte dagli studi iniziali di comparabilità della qualità¹ (stadio 1) sono usate per determinare l'entità e il tipo di studi non clinici (stadio 2) e clinici² (stadio 3) richiesti nella successiva fase di sviluppo, sempre allo scopo di escludere differenze a livello di effetti clinici tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento.

La comparabilità è un principio scientifico consolidato nell'ambito delle scienze regolatorie: approfonditi studi comparativi sugli aspetti di qualità dimostrano che le proprietà fisico-chimiche e l'attività biologica sono molto simili.

Gli studi comparativi clinici e non clinici presentati a sostegno della domanda di autorizzazione di un medicinale biosimilare sono finalizzati ad escludere l'esistenza di differenze che possano alterare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Stadio 1 - Studi comparativi sulla qualità

Gli studi *in vitro* mettono a confronto la struttura proteica e la funzione biologica utilizzando tecniche sensibili capaci di individuare differenze minime di rilevanza clinica tra il medicinale biosimilare e quello di riferimento. Questi studi sono nettamente più sensibili nell'individuare eventuali differenze rispetto agli studi clinici, poiché non condizionati dalla variabilità dei soggetti che partecipano a questi ultimi. Ogni differenza che possa alterare la sicurezza clinica, l'efficacia o l'immunogenicità deve essere esaminata ulteriormente (per esempio, nell'ambito di studi comparativi non clinici o clinici, stadio 2 e 3).

Stadio 2 - Studi non clinici comparativi

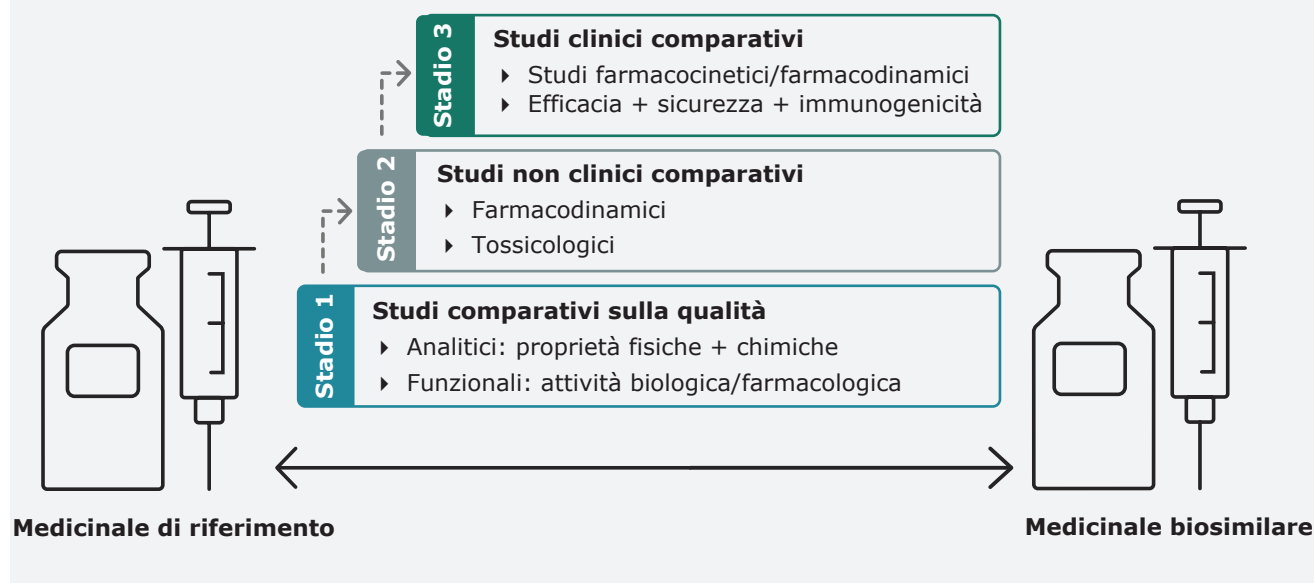
Questi studi comprendono studi farmacodinamici *in vitro* che analizzano il legame ai, e l'attivazione

(o l'inibizione) di, bersagli fisiologici e gli effetti fisiologici immediati nelle cellule. Gli studi farmacodinamici in vivo (in modelli animali) sono condotti soltanto quando non esistono modelli *in vitro* appropriati. Gli studi tossicologici in vivo sono richiesti solo in casi specifici, per esempio quando il medicinale biosimilare è prodotto in un nuovo tipo di cellula od organismo, o quando la formulazione comprende nuovi eccipienti non usati in precedenza.

Stadio 3 - Studi clinici comparativi

Lo scopo degli studi nell'uomo non è dimostrare la sicurezza e l'efficacia nei pazienti, poiché queste sono già state dimostrate per il medicinale di riferimento. Gli studi clinici sono progettati per confermare la biosimilarità e per risolvere eventuali problematiche residue dai precedenti studi analitici o funzionali.

Figura 5. Lo sviluppo dei medicinali biosimilari è comparativo e procede in maniera graduale



L'autorizzazione dei medicinali biosimilari si basa sulle conoscenze scientifiche di sicurezza ed efficacia del medicinale di riferimento acquisite nel corso della pratica clinica, quindi sono necessari meno dati clinici.

Da un punto di vista scientifico e regolatorio, non è necessario ripetere l'intero programma di sviluppo clinico del medicinale di riferimento. Ciò significa che i pazienti e i volontari sani non saranno sottoposti a studi clinici di cui non vi sia la necessità.

Comparabilità: un principio scientifico regolarmente utilizzato quando vengono introdotte modifiche nella produzione dei medicinali in commercio

La comparabilità non è un nuovo concetto regolatorio, ma un principio scientifico consolidato utilizzato da decenni nella produzione dei medicinali

ottenuti attraverso biotecnologie^{3,4,5}. Succede spesso che le ditte produttrici di medicinali biologici adeguino o migliorino il processo di produzione più volte nell'arco della vita commerciale di un medicinale (per esempio, incrementando la scala di produzione). Il confronto tra lotti prima e dopo una modifica di produzione serve a garantire omogeneità, affinché non vi siano ripercussioni sulla sicurezza o sull'efficacia.

Ogni modifica al processo di produzione deve sempre essere approvata dalle autorità regolatorie. L'entità degli studi di comparabilità richiesti dopo una modifica del processo di produzione di un medicinale biologico dipenderà dall'impatto previsto sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale. Molto spesso sono sufficienti dati analitici e funzionali e non è necessario effettuare studi clinici per dimostrare la sicurezza e l'efficacia (tabella 5, scenario 1 e 2). Studi clinici sono richiesti soltanto se si prevede un impatto sulla sicurezza e sull'efficacia (scenario 3).

Tabella 5. Studi di comparabilità necessari in seguito a modifiche del processo di produzione di un medicinale ottenuto tramite biotecnologie

Tipo di modifica introdotta nel processo di produzione	Effetto atteso	Studi di comparabilità necessari
1. Variazione minima (per esempio, aggiunta di un test più sensibile per caratterizzare il principio attivo)	Non compromette la qualità farmaceutica del medicinale (nessun effetto sulle specifiche del medicinale)	Un numero limitato di studi fisico-chimici per il confronto dei lotti prima e dopo la variazione
2. Variazione significativa (per esempio, modifiche del sistema cellulare usato per produrre il principio attivo)	Può incidere sulle caratteristiche o sulle specifiche del medicinale, ma non si prevedono effetti sulla sicurezza o l'efficacia	Studi fisico-chimici e funzionali approfonditi <i>in vitro</i>
3. Variazione considerevole (per esempio, alcune modifiche nella formulazione del medicinale)	Può compromettere la sicurezza o l'efficacia	Studi fisico-chimici e funzionali approfonditi <i>in vitro</i> accompagnati, se necessario, da studi non clinici e clinici

La maggioranza dei medicinali biologici in commercio più diffusamente utilizzati ha subito modifiche al processo di produzione, e queste spesso risultano in differenze minime rispetto alla versione autorizzata originariamente o alla versione usata negli studi clinici presentati per richiedere l'autorizzazione.

Grazie alla vasta esperienza acquisita, le autorità regolatorie sono in grado di concludere che tali differenze non influenzano la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Gli studi comparativi vengono progettati per confermare la biosimilarità e gli effetti clinici

Il confronto tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento richiede studi di comparabilità approfonditi per valutare il possibile impatto sulla sicurezza e sull'efficacia. Questo approccio è equivalente a quello utilizzato quando si introducono modifiche importanti al processo di produzione di un medicinale ottenuto tramite biotecnologie (scenario 3 nella tabella 5).

Non è necessario che gli studi clinici per i medicinali biosimilari includano tutti quelli registrativi condotti con il medicinale di riferimento per dimostrarne la sicurezza e l'efficacia nell'uomo.

Gli studi clinici comparativi vengono pianificati con lo scopo specifico di escludere differenze clinicamente rilevanti in termini di sicurezza o di efficacia tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento, oltre che per confermare la biosimilarità.

Esistono alcuni aspetti chiave che devono essere considerati nel disegno di studi clinici comparativi:

- ▶ lo scopo è escludere potenziali differenze relative al medicinale che potrebbero comprometterne la farmacocinetica (PK), l'efficacia o la sicurezza, compresa l'immunogenicità.
- ▶ Gli studi farmacocinetici devono essere condotti in una popolazione omogenea e sensibile (volontari sani o pazienti) allo scopo di individuare possibili differenze tra il medicinale biosimilare e il suo medicinale di riferimento. È possibile selezionare volontari sani se rappresentano la popolazione più adatta per rilevare tali differenze e se la tossicità del medicinale non è motivo di preoccupazione.
- ▶ Per confrontare gli effetti farmacologici è necessario selezionare un endpoint sensibile che consenta di individuare differenze specifiche per il prodotto.
- ▶ Endpoint che misurano l'attività farmacodinamica ("endpoint PD") possono essere utilizzati se disponibili e se rilevanti per l'effetto clinico. In molti contesti questi endpoint sono più sensibili degli esiti clinici per rilevare potenziali differenze tra un medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento. Solitamente gli endpoint PD sono basati su test di laboratorio. Ecco alcuni esempi:
 - ▶ velocità di infusione di glucosio in uno studio effettuato con *glucose clamp* per le insuline biosimilari (anziché misurazioni dell'HbA1c o delle conseguenze a lungo termine del diabete)
 - ▶ conta assoluta dei neutrofili per medicinali biosimilari del fattore stimolante le colonie dei granulociti (anziché numero di infezioni gravi)
 - ▶ numero di oociti ottenuti durante fecondazione *in vitro* per medicinali biosimilari dell'ormone follicolo-stimolante (anziché gravidanze o bambini nati vivi)
- ▶ In assenza di endpoint PD adeguati, generalmente è richiesto uno studio dell'efficacia clinica che metta a confronto il medicinale biosimilare con il rispettivo medicinale di riferimento. Questo studio dovrebbe avere una adeguata potenza statistica, essere randomizzato, a gruppi paralleli, preferibilmente

in doppio cieco, e dovrebbe utilizzare endpoint di efficacia. Tali endpoint dovrebbero idealmente misurare l'attività farmacologica del medicinale ed essere meno influenzati da fattori dipendenti dai pazienti o dalla malattia.

- ▶ Per l'endpoint primario di efficacia devono essere utilizzati margini di equivalenza adeguati. Tali margini sono stabiliti sulla base di conoscenze relative all'efficacia del medicinale di riferimento, e sulla base di una valutazione clinica. I margini di equivalenza sono definiti specificamente per l'indicazione studiata e dipendono dall'endpoint selezionato. Devono rappresentare la differenza massima di efficacia che non abbia effetti rilevanti nella pratica clinica; eventuali differenze di trattamento comprese in questo intervallo sarebbero pertanto accettabili perché non

hanno rilevanza clinica. I principi utilizzati per selezionare i margini di equivalenza non sono limitati ai soli studi condotti con medicinali biosimilari, ma sono solitamente utilizzati negli studi clinici condotti per confrontare alternative terapeutiche o per paragonare il medesimo medicinale prima e dopo l'introduzione di modifiche del processo di produzione che potrebbero avere un effetto clinico³.

- ▶ Come per ogni altro studio clinico, devono inoltre essere soddisfatti i requisiti di legge (per esempio, buona pratica clinica).

Il numero di studi clinici necessari per l'autorizzazione dipende da vari fattori, tra cui quelli elencati nella tabella 6.

Tabella 6. Fattori che influenzano il numero e il tipo di studi clinici da condurre per ottenere l'autorizzazione

Fattore determinante	Motivo della diversa quantità/tipo di dati
Complessità della molecola e dati di comparabilità disponibili	Per le molecole più semplici con meccanismo d'azione consolidato (per esempio, filgrastim) e per le quali sono disponibili dati solidi derivanti da studi comparativi sulla qualità, può essere sufficiente confrontare l'effetto del medicinale biosimilare e di riferimento attraverso studi farmacocinetici e farmacodinamici condotti su volontari sani. Per le molecole più complesse (per esempio, anticorpi monoclonali), anche quando sono forniti dati solidi ottenuti da studi di qualità e <i>in vitro</i>, solitamente è richiesto uno studio comparativo su pazienti utilizzando un endpoint di efficacia clinica convenzionale.
Disponibilità di un endpoint PD correlato all'efficacia	In genere non sono necessari endpoint di efficacia clinica convenzionali se l'endpoint PD è correlato al beneficio clinico.
Problemi di sicurezza con il medicinale di riferimento o con la classe farmacologica	Dati sulla sicurezza del medicinale vengono raccolti per tutta la durata dello sviluppo clinico, inclusi gli studi farmacocinetici e farmacodinamici. Il quantitativo di dati dipende normalmente dal tipo e dalla severità del profilo di sicurezza individuato per il medicinale di riferimento. In linea di massima, se i dati di comparabilità funzionale, analitica, farmacocinetica, farmacodinamica e di efficacia sono solidi, si prevede che le reazioni avverse dovute all'azione farmacologica si manifestino con una frequenza analoga con il medicinale biosimilare e con il medicinale di riferimento.

Fattore determinante	Motivo della diversa quantità/tipo di dati
Potenziale di immunogenicità	Gli studi analitici rappresentano il primo passo nella valutazione del potenziale di immunogenicità, a integrazione dei quali solitamente sono richiesti dati clinici sull'immunogenicità. Gli studi animali hanno validità limitata nel prevedere la risposta immunitaria nell'uomo.
Possibilità di estrapolazione ad altre indicazioni	Le indicazioni del medicinale di riferimento possono essere autorizzate per il medicinale biosimilare in assenza di dati clinici specifici generati con il medicinale biosimilare ("estrapolazione delle indicazioni"). Ciò è possibile se i dati scientifici disponibili ottenuti attraverso gli studi di comparabilità stabiliscono la biosimilarità e sono in grado di fornire indicazioni relative agli aspetti specifici dell'indicazione "estrapolata" (per esempio, modalità d'azione, aspetti potenzialmente unici concernenti la sicurezza o l'immunogenicità). L'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni è sempre corroborata da solidi studi fisico-chimici e <i>in vitro</i> che consentano di valutare tutti i possibili meccanismi d'azione.

Immunogenicità

Nel caso dei medicinali biologici l'immunogenicità viene sempre studiata^{6,7}, vista la capacità intrinseca delle proteine e di altri medicinali biologici di provocare una risposta immunitaria indesiderata. In rari casi, quest'ultima potrebbe causare una reazione avversa grave (per esempio, anafilassi o reazioni di ipersensibilità ritardata) o ridurre l'efficacia del medicinale.

Considerazioni fondamentali sulla potenziale immunogenicità dei medicinali biologici

Benché l'immunogenicità possa essere un fattore di potenziale preoccupazione per tutti i medicinali biologici, occorre fare una serie di considerazioni importanti:

L'immunogenicità non rappresenta, di per sé, un aspetto critico dal punto di vista della sicurezza

Reazioni gravi dovute a un'aumentata risposta immunitaria sono estremamente rare e molto spesso una risposta immunitaria contro un medicinale biologico non ha conseguenze cliniche (per esempio, la formazione di anticorpi antifarmaco potrebbe essere un fenomeno transitorio).

La natura delle reazioni immunitarie dipende da molti fattori

L'immunogenicità potrebbe essere influenzata dalle caratteristiche del medicinale (per esempio, in caso di conservazione o trasporto non corretti del medicinale potrebbero verificarsi alterazioni della struttura della proteina, oppure le proteine potrebbero formare aggregati), ma anche da fattori correlati al tipo di trattamento (per esempio, il rischio potrebbe variare a seconda che il medicinale sia somministrato per via sottocutanea

o endovenosa, o nell'ambito di un regime terapeutico continuo o intermittente) e al paziente o alla malattia (per esempio, età, profilo genetico e immunitario o terapie concomitanti).

Lo sviluppo di danni da immunogenicità in seguito a modifiche del processo di produzione o al passaggio ad un altro medicinale è improbabile

Molti medicinali biologici sono usati per la gestione a lungo termine di condizioni croniche e, pertanto, nel corso del tempo il paziente potrebbe assumere medicinali biologici che presentano lievi differenze.

L'esperienza dimostra che l'insorgenza di reazioni immunitarie dannose in seguito a una modifica del processo di produzione di un medicinale biologico è improbabile, poiché gli studi di comparabilità dimostrano che il lotto ottenuto con il nuovo processo ha la stessa qualità ed è privo di impurezze o aggregati capaci di indurre una risposta immunitaria⁸.

Inoltre, non vi è ragione di pensare che si sviluppi una immunogenicità nociva in seguito al passaggio tra medicinali biologici altamente simili⁸.

L'immunogenicità è sempre monitorata dopo l'immissione in commercio

L'immunogenicità dei medicinali biologici è sempre monitorata dalle autorità regolatorie una volta che il medicinale è immesso in commercio. Ciò è particolarmente importante per venire a conoscenza di rare reazioni immunitarie che possono essere scoperte soltanto dopo un lungo periodo di monitoraggio in un numero elevato di pazienti.

Dati di immunogenicità necessari per l'autorizzazione di un medicinale biosimilare

Per i medicinali biologici sono solitamente necessari studi clinici di immunogenicità. Nel caso degli anticorpi monoclonali tali studi sono sempre richiesti in quanto è più difficile prevedere l'incidenza dell'immunogenicità indesiderata, le caratteristiche della risposta immunitaria o le conseguenze cliniche.

Questi studi esaminano sia le risposte immunitarie a breve termine (per esempio, reazioni correlate con l'infusione) sia quelle a lungo termine (per esempio, risposte ritardate dovute a una reazione immunitaria che si sviluppa nel tempo).

I dati relativi all'immunogenicità richiesti per l'autorizzazione comprendono incidenza, titolo e persistenza degli anticorpi contro il medicinale biologico, saggi di neutralizzazione (perché gli anticorpi neutralizzanti possono ridurre l'effetto del medicinale), valutazione dell'impatto clinico e misure per la gestione del potenziale rischio di immunogenicità (per esempio, monitoraggio speciale delle reazioni avverse immuno-mediate o trattamento concomitante per mitigare le reazioni di infusione).

In generale, la quantità e il tipo di dati dipendono da vari fattori, tra cui:

- ▶ il tipo di medicinale biologico e l'uso proposto;
- ▶ le caratteristiche del medicinale: la grande maggioranza degli studi di immunogenicità esamina in che modo la risposta immunitaria può essere influenzata da differenze dovute al medicinale. Questi includono studi sulle variazioni della struttura o variabilità minima nella proteina (microeterogeneità), o sulle modalità di aggregazione proteica che si potrebbero verificare a causa di componenti derivati dalla formulazione o dal confezionamento;
- ▶ conoscenze precedenti sulla immunogenicità: per i medicinali biologici con un basso profilo di immunogenicità (per esempio, filgrastim), solitamente i pazienti vengono testati frequentemente per la presenza di anticorpi all'inizio e alla fine dello studio clinico, con un periodo di follow-up più breve e misure di farmacovigilanza di routine per la gestione di potenziali rischi. Nei casi in cui siano state osservate risposte immunitarie clinicamente significative (per esempio, epoetine), i test di immunogenicità saranno più frequenti, il periodo di follow-up dei pazienti più lungo e associato a un intenso monitoraggio clinico, e potranno essere richiesti specifici studi post-autorizzazione.

Estrapolazione

Se un medicinale biosimilare è altamente simile a un medicinale di riferimento e possiede un analogo profilo di sicurezza ed efficacia in una indicazione terapeutica, i dati di sicurezza ed efficacia possono essere estrapolati ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. Ciò significa che, per certe indicazioni, è sufficiente effettuare un numero più limitato di studi clinici, o non è necessario alcuno studio clinico con il medicinale biosimilare. L'estrapolazione dei dati ad altre indicazioni è sempre supportata da evidenza scientifica generata nell'ambito di robusti studi di comparabilità (di qualità, non clinici e clinici).

L'estrapolazione è un principio scientifico consolidato utilizzato da molti anni⁹, per esempio ogni volta che vengono introdotte modifiche significative del processo di produzione di un medicinale biologico con varie indicazioni (per esempio, nuovo sito di produzione o sviluppo di nuove formulazioni). L'effetto potenziale di queste modifiche sugli effetti clinici del medicinale biologico è valutato attentamente mediante studi di comparabilità (principalmente di qualità e *in vitro*). Se sono necessari studi clinici, questi vengono condotti in una indicazione terapeutica pertinente e sulla base di tutti questi dati di solito è possibile l'estrapolazione ad altre indicazioni.

L'estrapolazione non è un nuovo concetto ma un principio scientifico consolidato, usato abitualmente quando sono introdotte importanti modifiche nel processo di produzione dei medicinali biologici con varie indicazioni.

Nella maggior parte dei casi, le autorità regolatorie approvano le modifiche del processo di produzione sulla base di studi di comparabilità, e gli studi clinici non vengono ripetuti per tutte le indicazioni.

Criteri per l'estrapolazione

È necessario fare alcune importanti considerazioni prima di autorizzare un'indicazione per un medicinale biosimilare sulla base di dati di sicurezza ed efficacia estrapolati, tra cui:

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione del principio attivo dovrebbe essere mediato dallo stesso recettore (o recettori) sia nell'indicazione iniziale che in quella estrapolata.

Se il meccanismo d'azione del principio attivo è complesso e include vari recettori o siti di legame (come spesso accade con gli anticorpi monoclonali), può essere difficile stabilire il contributo di ciascun recettore o sito di legame ad ogni indicazione. In questo caso, per dimostrare che il medicinale biosimilare e quello di riferimento si comporteranno in maniera simile nell'indicazione estrapolata saranno necessari studi aggiuntivi (non clinici o clinici).

Studio in una popolazione rilevante

Studi di comparabilità approfonditi devono dimostrare che il medicinale biosimilare è altamente simile al medicinale di riferimento (tramite dati riguardanti la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità) per un'indicazione chiave in una popolazione che permetta di individuare potenziali differenze negli effetti clinici.

Estrapolazione in contesti clinici diversi

I dati provenienti da una determinata indicazione (per esempio, artrite reumatoide) possono non essere direttamente applicabili, in termini di sicurezza o efficacia, a un'indicazione che rientra in un altro ambito terapeutico, in cui le modalità d'azione, la posologia o la farmacocinetica possono essere diverse (per esempio, oncologia). In questo caso possono essere necessari ulteriori studi.

Estrapolazione di dati sulla sicurezza

I dati sulla sicurezza possono essere estrapolati soltanto dopo che è stato stabilito un profilo di sicurezza comparabile tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare in un'indicazione terapeutica. Se la comparabilità è dimostrata a livello strutturale, funzionale, farmacocinetico e farmacodinamico, e l'efficacia è comparabile, si può prevedere che le reazioni avverse dovute all'azione farmacologica del medicinale biosimilare siano le stesse e avvengano con frequenze simili.

I medici possono prescrivere i medicinali biologici (compresi i medicinali biosimilari) con fiducia per tutte le indicazioni autorizzate, perché tutte le indicazioni di un medicinale sono autorizzate sulla base di prove scientifiche.

Estrapolazione di dati relativi all'immunogenicità

L'estrapolazione dei dati relativi all'immunogenicità non è automatica, ma deve sempre essere giustificata perché l'immunogenicità non è determinata soltanto dalle caratteristiche del medicinale. Devono essere considerati anche fattori concernenti i pazienti (età, condizioni immunitarie), la patologia (comorbidità, trattamenti concomitanti) o correlati al trattamento (via di somministrazione, durata dell'esposizione).

I criteri scientifici per l'estrapolazione dei dati di efficacia e di sicurezza si basano su oltre 10 anni di esperienza nell'uso sicuro ed efficace dei medicinali biosimilari nell'UE.

L'estrapolazione si basa anche sulla vasta esperienza delle autorità regolatorie nella valutazione delle modifiche apportate al processo di produzione dei medicinali biologici, molto spesso senza necessità di ripetere gli studi clinici in tutte le indicazioni.

Sicurezza dei medicinali biosimilari

Considerazioni generali sulla sicurezza dei medicinali biosimilari

Dall'introduzione del primo medicinale biosimilare nella pratica clinica nel 2006, un numero crescente di medicinali biosimilari è stato autorizzato e utilizzato in piena sicurezza nell'UE.

Se si escludono le reazioni di natura immunitaria, la maggior parte delle reazioni avverse (Adverse Drug Reaction, ADR) possono essere previste in base all'azione farmacologica e si verificano sia con il medicinale di riferimento che con il medicinale biosimilare (per esempio, elevati livelli di emoglobina con epoetine). Degli [oltre 50 medicinali biosimilari](#) autorizzati finora nell'UE, nessuno è stato ritirato o sospeso per ragioni di sicurezza o efficacia.

Negli ultimi 10 anni, il sistema UE di monitoraggio della sicurezza non ha individuato differenze rilevanti in termini di natura, gravità o frequenza degli effetti avversi tra i medicinali biosimilari e i rispettivi medicinali di riferimento.

Monitoraggio della sicurezza di tutti i medicinali biologici, compresi i medicinali biosimilari

Un solido quadro regolatorio a garanzia della sicurezza dei pazienti

L'UE si è dotata di un sistema consolidato per il monitoraggio, la segnalazione, la valutazione e la prevenzione delle reazioni avverse per tutti i medicinali, compresi quelli biologici. Le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali e intraprendono le necessarie azioni regolatorie (per esempio, introduzione di nuove avvertenze nelle informazioni sul prodotto o limitazioni d'uso) per tutelare la salute pubblica.

Medesimo monitoraggio della sicurezza per tutti i medicinali biologici

Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali biosimilari segue le stesse norme che si applicano a tutti i medicinali biologici¹⁰. Non esistono norme specifiche riservate ai medicinali biosimilari.

Un piano per la gestione dei rischi sempre in vigore

Le ditte che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE devono presentare un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP) per ogni nuovo medicinale, compresi i medicinali biologici. Questo piano, che è specifico per ciascun medicinale, comprende un piano di farmacovigilanza e misure di riduzione del rischio atte a individuare, caratterizzare e ridurre al minimo i principali rischi di un medicinale. Il RMP di un medicinale biosimilare si basa sulle conoscenze e sull'esperienza acquisite con il medicinale di riferimento.

Per tutti i medicinali autorizzati nell'UE, oltre alle condizioni d'uso specificate nelle informazioni sul prodotto, per gestire un rischio specifico possono essere necessarie misure aggiuntive (per esempio, opuscoli informativi, schede di allerta per il paziente o l'inclusione di pazienti nei registri). Quando si applicano misure aggiuntive al medicinale di riferimento (per esempio, materiale informativo), queste devono essere prese in considerazione anche per il medicinale biosimilare.

Studi sulla sicurezza dopo l'immissione in commercio

Gli studi post-autorizzativi permettono di monitorare i rischi noti e consentono inoltre di rilevare reazioni avverse rare che si verificano soltanto quando un elevato numero di pazienti viene trattato con il medicinale per un lungo periodo. Per questo motivo, al momento dell'autorizzazione, le autorità regolatorie possono imporre alla ditta l'obbligo di effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzativo (*Post-Authorization Safety Study*, PASS), che obbliga la ditta anche a registrare lo

studio nel registro EU PAS, direttamente accessibile al pubblico: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

I criteri utilizzati per stabilire se è necessario effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzativo sono gli stessi per tutti i medicinali, compresi i medicinali biosimilari e i rispettivi medicinali di riferimento. Se è richiesto un PASS per un medicinale di riferimento, solitamente lo studio è richiesto anche per il medicinale biosimilare.

Raccolta di segnalazioni spontanee di reazioni avverse e presentazione di PSUR

Come per tutti i medicinali, le ditte che commercializzano medicinali biosimilari devono raccogliere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse e presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) alle autorità regolatorie. Le autorità regolatorie esaminano tali rapporti al fine di identificare eventuali segnali che possano suggerire un possibile effetto indesiderato. In presenza di segnali sospetti, questi ultimi sono valutati dai comitati scientifici dell'EMA, che stabiliranno l'eventuale necessità di un intervento.

Monitoraggio addizionale e triangolo nero

Tutti i nuovi medicinali sono sottoposti a rigorosi controlli dopo la loro immissione in commercio. I medicinali biologici approvati dopo il 1° gennaio 2011 sono soggetti a un cosiddetto "monitoraggio addizionale" e sono inclusi in un elenco di medicinali sotto "monitoraggio addizionale". L'elenco comprende i medicinali autorizzati nell'UE che sono sottoposti a controlli particolarmente rigorosi da parte delle autorità regolatorie, per esempio perché il principio attivo viene messo in commercio per la prima volta o perché i dati sul suo impiego a lungo termine sono ancora esigui. Questi medicinali sono strettamente monitorati nei primi anni successivi all'autorizzazione.

Cosa significa
il triangolo nero?



Il triangolo nero è usato per contraddistinguere i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Questo simbolo è riportato nell'RCP e sul foglio illustrativo insieme alla dicitura:

"Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale"

Il monitoraggio addizionale incoraggia operatori sanitari e pazienti a riferire eventuali reazioni avverse sospette ai nuovi medicinali. Ciò permette di individuare e di analizzare prontamente nuove informazioni sui medicinali che si aggiungono ai dati raccolti nell'ambito degli studi clinici. Se un medicinale biologico (o biosimilare) è contrassegnato da un triangolo nero, ciò non significa necessariamente che siano emersi nuovi problemi in merito alla sua sicurezza.

Monitoraggio degli eventi avversi a lungo termine o a lunga latenza

Il monitoraggio di sicurezza degli eventi a lungo termine o a lunga latenza che viene condotto per i medicinali biologici avviene nel rispetto dei medesimi principi previsti per i medicinali contenenti piccole molecole.

Tuttavia, può essere difficile individuare e caratterizzare le reazioni avverse a lungo termine dei medicinali biologici solo sulla base di segnalazioni spontanee. Per questo motivo, in alcuni casi, potrebbero essere richiesti interventi aggiuntivi di farmacovigilanza (come l'inclusione dei pazienti nei registri).

Tracciabilità: l'importanza di identificare i medicinali biologici in base alla denominazione commerciale e al numero di lotto

Un requisito importante per il monitoraggio della sicurezza di tutti i medicinali biologici è rappresentato dall'obbligo di tracciabilità dei medicinali e dei lotti durante l'uso clinico e a tutti i livelli della catena di distribuzione¹⁰. Ciò comprende il periodo tra il rilascio del medicinale da parte del produttore, l'intero percorso lungo la catena di distribuzione, fino al momento in cui il medicinale è somministrato al paziente.

In conformità con la legislazione dell'UE, ogni medicinale deve avere una denominazione commerciale o marchio oltre al nome del principio attivo (ossia la denominazione comune internazionale, o DCI, che è assegnata dall'OMS).

Ai fini della loro identificazione e tracciabilità, i medicinali biologici nell'UE devono essere contrassegnati dalla denominazione commerciale e dal numero di lotto, il che è particolarmente importante quando sul mercato sono presenti più medicinali con la medesima DCI. Ciò consente, in linea con le prescrizioni dell'UE in materia di segnalazione delle reazioni avverse, di identificare correttamente il medicinale nel caso in cui emergano problemi di sicurezza (o di immunogenicità) correlati al medicinale stesso.

Gli operatori sanitari svolgono un ruolo fondamentale nel contribuire a definire il profilo di sicurezza di un medicinale durante la pratica

clinica. I medicinali biologici sono autorizzati sulla base di un profilo di sicurezza soddisfacente e devono essere utilizzati in conformità alle raccomandazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo. Quando viene individuata una reazione avversa sospetta per un medicinale biologico, gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare, avendo cura di specificare la denominazione commerciale e il numero di lotto del medicinale. È importante che gli operatori sanitari segnalino le reazioni avverse sospette di un medicinale biosimilare anche se la reazione è già menzionata nell'RCP del medicinale di riferimento.

Per i medicinali biologici, il nome commerciale, la DCI e il numero di lotto sono riportati sulla confezione. Nell'RCP è stata introdotta una nota che ricorda agli operatori sanitari l'obbligo di registrare chiaramente il nome commerciale e il numero di lotto nel fascicolo sanitario del paziente.

In che modo gli operatori sanitari possono contribuire a migliorare la farmacovigilanza dei medicinali biologici:

- ▶ *È importante che gli operatori sanitari prendano nota della denominazione commerciale e del numero di lotto del medicinale in tutte le fasi, incluse dispensazione e somministrazione ai pazienti.*
- ▶ *I medici che prescrivono il medicinale devono specificarne la denominazione commerciale nella ricetta medica.*
- ▶ *Gli operatori sanitari devono sincerarsi che, in caso di segnalazioni di reazioni avverse sospette, siano specificati il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale, in conformità alla prassi locale e alle disposizioni di legge nazionali.*
- ▶ *Nell'eventualità in cui il medicinale biologico sia distribuito tramite una farmacia territoriale, è necessario fornire al paziente il nome commerciale e il numero di lotto.*
- ▶ *Se è prescritto lo switch da un medicinale biologico a un altro con il medesimo principio attivo, occorre registrare la denominazione commerciale e il numero di lotto di entrambi i medicinali.*
- ▶ *Per informazioni relative alle modalità di segnalazione delle reazioni avverse, gli operatori sanitari devono rivolgersi alle autorità regolatorie nazionali.*

Dati compresi nelle informazioni prescrittive e nelle relazioni di valutazione dell'EMA per i medicinali biosimilari

Informazioni prescrittive: riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) UE contiene informazioni e raccomandazioni per consentire agli operatori sanitari di prescrivere il medicinale e dare indicazioni ai pazienti in merito al suo impiego.

Nel caso dei medicinali biosimilari, il paragrafo 5.1 (Proprietà farmacodinamiche) dell'RCP conterrà la seguente dicitura:

[Denominazione commerciale] è un medicinale biosimilare.

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/ema>.

Nell'UE l'RCP di un medicinale biosimilare è conforme all'RCP del medicinale di riferimento. L'RCP del medicinale biosimilare riporta la denominazione del principio attivo (la DCI) e non la denominazione commerciale del medicinale di riferimento. Informazioni dettagliate sugli studi effettuati con il medicinale biosimilare e la denominazione commerciale del medicinale di riferimento si trovano nella relazione di valutazione dell'EMA, disponibile sul sito web dell'Agenzia.

Un medicinale biosimilare può essere approvato per alcune o per tutte le indicazioni autorizzate del medicinale di riferimento. Una ditta può decidere di non richiedere l'autorizzazione per tutte le indicazioni del medicinale di riferimento. Spetta agli operatori sanitari verificare che il medicinale biosimilare sia autorizzato per l'indicazione desiderata.

Se una ditta non richiede l'autorizzazione per tutte le indicazioni del medicinale di riferimento, i dati di efficacia relativi alle indicazioni aggiuntive non sono inclusi nell'RCP del medicinale biosimilare, mentre sono menzionati i dati concernenti la sicurezza.

Informazioni concernenti la biosimilarità: pubblicati nella relazione di valutazione

Per ciascun medicinale autorizzato tramite l'EMA, compresi i medicinali biosimilari, l'Agenzia pubblica un insieme di documenti noti come relazione pubblica europea di valutazione (*European Public Assessment Report*, "EPAR"). Oltre alle informazioni sul prodotto dell'UE (RCP, etichettatura e foglio illustrativo), la documentazione EPAR contiene le relazioni di valutazione scientifica del medicinale elaborate all'epoca dell'autorizzazione e quelle stilate ogniqualvolta siano apportate importanti modifiche (per esempio, quando viene aggiunta una nuova indicazione).

Le relazioni di valutazione contengono informazioni dettagliate sulle modalità di sviluppo di ciascun medicinale biosimilare e sugli studi di comparabilità condotti per dimostrarne la biosimilarità, tra cui informazioni sulla comparabilità analitica e funzionale, sulla farmacocinetica, sulla comparabilità clinica e sull'immunogenicità. Se pertinente, la relazione di valutazione comprende anche la giustificazione scientifica per l'estrapolazione dei dati.

Nell'aprile 2017 risultavano approvati per l'uso nell'UE [oltre 50 medicinali biosimilari](#). Le rispettive relazioni di valutazione sono disponibili sul sito web dell'EMA, nella pagina web relativa a ciascun medicinale, alla voce "Assessment history".



Implicazioni della disponibilità dei medicinali biosimilari

Le ditte possono immettere sul mercato i medicinali biosimilari autorizzati solo al termine del periodo di protezione commerciale del medicinale di riferimento (solitamente dopo 10 anni). In generale, si prevede che i medicinali biosimilari siano immessi in commercio ad un prezzo inferiore rispetto al medicinale di riferimento. Essi dovrebbero quindi essere meno costosi per i sistemi sanitari dell'UE, in parte grazie ad un programma di sviluppo specifico che si basa sulle conoscenze scientifiche acquisite con il medicinale di riferimento e che consente di evitare di ripetere studi non clinici e clinici. Un prezzo inferiore dei medicinali biosimilari può anche essere dovuto alla maggiore concorrenza sul mercato.

L'esperienza negli ultimi 10 anni¹¹ suggerisce che l'esistenza di medicinali biosimilari può offrire vantaggi ai sistemi sanitari dell'UE, poiché si ritiene che avere più alternative terapeutiche a disposizione possa migliorare l'accesso dei pazienti a medicinali biologici di dimostrata qualità farmaceutica.

Intercambiabilità, switch e sostituzione: responsabilità dell'EMA e degli Stati Membri

Definizioni

Nel contesto dei medicinali biosimilari e di riferimento, è importante che gli operatori sanitari conoscano la terminologia usata per fare riferimento alle prassi di intercambiabilità e sostituzione nell'UE.

Il termine **intercambiabilità** riguarda la possibilità di cambiare un medicinale con un altro che si prevede abbia il medesimo effetto clinico. Ciò può significare sostituire un medicinale di riferimento con un medicinale biosimilare (o viceversa) o sostituire il medicinale biosimilare con un altro medicinale biosimilare. Questo può essere fatto tramite:

- ▶ **switch**, quando il medico prescrittore decide di passare da un medicinale ad un altro con il medesimo scopo terapeutico;
- ▶ **sostituzione** (automatica), ossia la prassi di dispensare un medicinale piuttosto che un altro medicinale equivalente e intercambiabile a livello della farmacia, senza consultare il medico prescrittore.

Responsabilità dell'EMA e degli Stati Membri

Quando l'EMA effettua una revisione scientifica di un medicinale biosimilare, le valutazioni non contengono raccomandazioni sull'intercambiabilità del medicinale biosimilare con il medicinale di riferimento, quindi sulla possibilità di switch o sostituzione del medicinale di riferimento con il medicinale biosimilare.

La decisione di consentire l'uso intercambiabile e la sostituzione del medicinale biologico di riferimento e del medicinale biosimilare è adottata a livello nazionale. Informazioni sulla valutazione scientifica effettuata dai comitati scientifici dell'EMA sono disponibili sul sito web dell'EMA e possono essere usate a supporto di tali decisioni.

Nell'UE le decisioni riguardanti la prescrizione e le raccomandazioni ai medici prescrittori rientrano tra le responsabilità degli Stati Membri, che dispongono del necessario quadro giuridico ed emanano regolamenti, linee guida e raccomandazioni nei rispettivi ambiti di competenza. Come per qualsiasi altro medicinale, al momento della prescrizione gli operatori sanitari devono scegliere con attenzione, tenendo conto della storia medica del paziente.

In questioni riguardanti la prescrizione o l'intercambiabilità è possibile richiedere informazioni all'autorità nazionale competente nello Stato Membro in questione (l'elenco è disponibile sul [sito web dell'EMA](#)).

Qualsiasi decisione concernente lo switch di un medicinale biosimilare deve essere presa dal medico prescrittore insieme al paziente e deve tener conto delle norme adottate dal paese in questione con riferimento alla prescrizione e all'uso dei medicinali biologici.

Questa sezione deve essere letta insieme alla Dichiarazione di intercambiabilità e al documento di domande e risposte allegato, disponibile [qui](#).



Comunicare con i pazienti in merito ai medicinali biosimilari

Se i pazienti desiderano sapere se un determinato medicinale biologico è un medicinale biosimilare, gli operatori sanitari possono trovare queste informazioni nel paragrafo 5.1 dell'RCP. Il foglio illustrativo, che contiene raccomandazioni chiave per i pazienti per un uso corretto del medicinale, non fa riferimento alla biosimilarità, poiché questo aspetto riguarda esclusivamente il processo di sviluppo del medicinale e non il suo impiego.

Se i pazienti trattati con medicinali biosimilari in un contesto clinico (per esempio, in ospedale) desiderano informazioni su questi prodotti, possono richiedere il foglio illustrativo agli operatori sanitari. In alternativa, il foglio illustrativo può essere scaricato dal [sito web dell'EMA](#).

Per informazioni su cosa sia un medicinale biosimilare e sulle misure adottate per garantirne la sicurezza e l'efficacia, i pazienti possono consultare il documento "domande e risposte"¹² redatto in un linguaggio non tecnico per i pazienti e disponibile sul [sito web della Commissione Europea](#).

Quando un nuovo medicinale viene approvato dall'EMA, l'Agenzia pubblica anche un sommario destinato al pubblico, in cui spiega le ragioni che hanno portato all'autorizzazione del medicinale nell'UE. Questi sommari (denominati "riassunto dell'EPAR") sono disponibili nella pagina di ciascun medicinale sul sito web dell'EMA sotto forma di documenti "domande e risposte" in tutte le lingue ufficiali dell'UE. È possibile accedere ai riassunti dell'EPAR dei medicinali biosimilari facendo una ricerca dalla homepage dell'EMA utilizzando la denominazione del medicinale. In alternativa, un elenco aggiornato dei riassunti dell'EPAR per tutti i medicinali biosimilari è presente sul [sito web dell'EMA](#).

Varie autorità regolatorie nazionali forniscono inoltre informazioni sui medicinali biosimilari nella lingua locale.



Contributo dell'UE alla regolamentazione dei medicinali biosimilari a livello internazionale

La regolamentazione dei medicinali biosimilari dell'UE ha guidato lo sviluppo di tali medicinali a livello globale, stabilendo i principi cardine su cui si basa lo sviluppo dei medicinali biosimilari in altre regioni del mondo altamente regolamentate.

I requisiti per l'autorizzazione dei medicinali biosimilari da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti si basano sugli stessi principi scientifici adottati nell'UE, sebbene alcuni requisiti specifici possano differire nelle due regioni a causa di differenze legislative esistenti tra le regioni stesse. Altre autorità regolatorie internazionali, come la TGA in Australia, applicano direttamente i principi definiti nella legislazione dell'UE per lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali biosimilari.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha elaborato le proprie linee guida per i medicinali biosimilari (denominati "prodotti bioterapeutici simili" o SBP, *similar biotherapeutic products*) e per gli anticorpi monoclonali biosimilari, allo scopo di fornire orientamenti alle agenzie regolatorie di tutto il mondo. Le linee guida dell'OMS contengono molti dei principi scientifici impiegati dall'EMA e dai suoi comitati scientifici nelle linee guida dell'UE, dal momento che esperti dell'UE sono stati direttamente coinvolti nell'elaborazione delle linee guida dell'OMS.

L'EMA continua a condividere la vasta esperienza maturata nell'uso dei medicinali biosimilari nell'UE con altre autorità regolatorie di tutto il mondo e partecipa a diversi forum internazionali, tra cui il Programma Internazionale dei Regolatori Farmaceutici (*International Pharmaceutical Regulators Programma*).

Riferimenti bibliografici

1. Agenzia europea per i medicinali: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
2. Agenzia europea per i medicinali: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Agenzia europea per i medicinali: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
5. Agenzia europea per i medicinali: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/ BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
6. Agenzia europea per i medicinali: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
7. Agenzia europea per i medicinali: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Agenzia europea per i medicinali: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Ultimo accesso: 14 marzo 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Ultimo accesso: 10 aprile 2017.
12. Commissione europea: Cosa c'è da sapere riguardo ai medicinali biosimilari. Informazioni per i pazienti. 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9072&lang=en. Ultimo accesso: 6 marzo 2017.

Abbreviazioni

ADA	<i>Anti-drug antibody</i> , Anticorpo anti-farmaco
ADR	<i>Adverse drug reaction</i> , Reazione avversa
BMWP	<i>Biosimilar Working Party</i> , Gruppo di lavoro sui medicinali biosimilari (gruppo di lavoro dell'EMA costituito da esperti dell'UE in materia di medicinali biosimilari)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Comitato per i medicinali per uso umano (comitato scientifico dell'EMA formato da esperti dell'UE che esaminano e raccomandano l'autorizzazione all'immissione in commercio)
DCI	Denominazione comune internazionale
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , Acido deossiribonucleico
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agenzia europea per i medicinali
EPAR	<i>European public assessment report</i> , Relazione pubblica di valutazione europea
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Agenzia per gli alimenti e i medicinali (l'autorità regolatoria dei medicinali degli Stati Uniti)
NBF	Norme di buona fabbricazione
OMS	Organizzazione mondiale della sanità
PASS	<i>Post-authorisation safety study</i> , Studio post-autorizzativo di sicurezza
PD	<i>Pharmacodynamic(s)</i> , Farmacodinamica
PK	<i>Pharmacokinetic(s)</i> , Farmacocinetica
PRAC	<i>Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee</i> , Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (comitato scientifico EMA formato da esperti dell'UE in materia di sicurezza dei medicinali)
PSUR	<i>Periodic safety update report</i> , Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto (le informazioni dell'UE per la prescrizione)
Registro EU PAS	<i>EU post-authorisation study register</i> , Registro dell'UE degli studi post-autorizzativi
RMP	<i>Risk management plan</i> , Piano di gestione del rischio
SBP	<i>Similar biotherapeutic products</i> , Medicinali bioterapeutici simili (termine usato dall'OMS per i medicinali biosimilari)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> (l'autorità regolatoria dei medicinali australiana)

Anticorpo anti-farmaco	Anticorpi prodotti dal sistema immunitario contro un principio attivo (in particolare una molecola complessa come una proteina). La formazione di anticorpi anti-farmaco (ADA) contro un medicinale può comportare una perdita di efficacia o reazioni immunologiche.
Bioequivalenza	Il rilascio da parte di due medicinali del medesimo principio attivo nell'organismo con la stessa velocità e nella stessa misura in condizioni simili.
Biosimilarità	Dimostrazione di un'alta similarità con un medicinale biologico di riferimento in termini di struttura chimica, attività biologica e profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità, principalmente sulla base di studi di comparabilità approfonditi.
Biotecnologia	Tecnologia che si basa su sistemi biologici, organismi viventi o componenti di organismi viventi (come geni o enzimi) per realizzare un prodotto specifico. Un medicinale ottenuto tramite biotecnologie è spesso prodotto inserendo un gene nelle cellule affinché producano la proteina desiderata.
Comparabilità	Il confronto diretto di un medicinale biosimilare con il relativo medicinale di riferimento per escludere l'esistenza di differenze significative a livello di struttura e funzione. Questo principio scientifico è abitualmente utilizzato quando viene introdotta una modifica nel processo di produzione dei medicinali ottenuti attraverso biotecnologie, come garanzia del fatto che la modifica non ne alteri la sicurezza e l'efficacia.
DCI	Denominazione comune internazionale, un nominativo unico che identifica i principi attivi. L'elenco dei DCI, che è riconosciuto a livello mondiale ed è di pubblica proprietà, è gestito dall'OMS.
Estrapolazione	Estensione dei dati di efficacia e di sicurezza da una indicazione terapeutica per cui un medicinale biosimilare è stato clinicamente testato a un'altra indicazione terapeutica autorizzata per il medicinale di riferimento.
Farmacovigilanza	Attività condotte per individuare e valutare le reazioni avverse e altri effetti dei medicinali in commercio.
Glicosilazione	Modifica di una proteina dopo la sua produzione, che implica l'aggiunta di gruppi di carboidrati (zuccheri). L'attività biologica può cambiare a seconda del quantitativo e del tipo di gruppi di zuccheri aggiunti.
Intercambiabilità	La possibilità di cambiare un medicinale con un altro medicinale che si prevede abbia il medesimo effetto clinico.
Medicinale di riferimento	Medicinale biologico autorizzato nell'UE scelto da una ditta che intende sviluppare un medicinale biosimilare come riferimento per il confronto diretto di qualità, sicurezza ed efficacia.

* Le definizioni utilizzate nel presente documento e nel glossario sono descrizioni, non definizioni normative.

Microeterogeneità	Una variabilità molecolare minima tra sostanze biologiche dovuta alla variabilità biologica naturale e a lievi modifiche apportate ai metodi di produzione.
Modifiche post-traduzionali	Modifiche di una proteina dopo la sua produzione, che implicano l'aggiunta di molecole o gruppi quali fosfati o carboidrati (zuccheri).
Procedura centralizzata	Procedura di autorizzazione dei medicinali che implica la presentazione di una sola domanda, una sola valutazione e, per i medicinali approvati, un'unica autorizzazione valida in tutta l'Unione europea. È obbligatoria per certi tipi di medicinali, compresi tutti i medicinali ottenuti tramite biotecnologie e i medicinali impiegati per il trattamento di condizioni specifiche come tumori, malattie neurodegenerative e patologie autoimmuni.
Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)	Relazione che una ditta che commercializza medicinali nell'UE deve periodicamente (per esempio, ogni sei mesi) presentare alle autorità regolatorie; la relazione contiene nuove segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci.
Reazione avversa	Un evento medico indesiderato conseguente all'uso di un medicinale. Le reazioni avverse sospette sono quelle segnalate alle autorità, che tuttavia non sono necessariamente provocate dal medicinale.
Sostituzione (automatica)	La prassi di distribuire un medicinale piuttosto che un altro medicinale equivalente e intercambiabile a livello della farmacia senza consultare il medico prescrittore.
Specifiche	Limiti di accettabilità per importanti standard di qualità ai quali un principio attivo o un medicinale finito devono essere conformi.
Studi farmacocinetici	Studi del modo in cui un medicinale è processato dall'organismo, che include assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione.
Studi farmacodinamici	Studi degli effetti biochimici e fisiologici di un medicinale nell'organismo, compreso il meccanismo d'azione.
Switch	Quando il medico prescrittore decide di passare da un medicinale ad un altro con il medesimo scopo terapeutico.
Tecnologia del DNA ricombinante	Tecnologia che implica una combinazione di sequenze di DNA non presente in natura, per esempio ottenuta introducendo un gene per la produzione di una proteina terapeutica.



Agenzia europea per i medicinali

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Telefono +31 (0)88 781 6000

Inviare una domanda www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu