



Attitude, Skills, and Knowledge  
in Oncology Biosimilars

# NORMATIVA SUI BIOSIMILARI NELL'UNIONE EUROPEA

Nel presente documento si riepiloga la guida normativa sui farmaci biosimilari nell'Unione europea e nello Spazio economico europeo. Si tratta di un riassunto conciso delle principali linee guida sull'uso dei biosimilari presenti nell'UE e nel SEE, disponibile per il download e la condivisione con il team multidisciplinare. Appartiene ad un programma di apprendimento che fornisce materiale riguardante Canada, Unione europea, Giappone e Regno Unito. È possibile trovare ulteriori informazioni e risorse su: <https://ask-biosimilars.com/>.

## 1 Introduzione

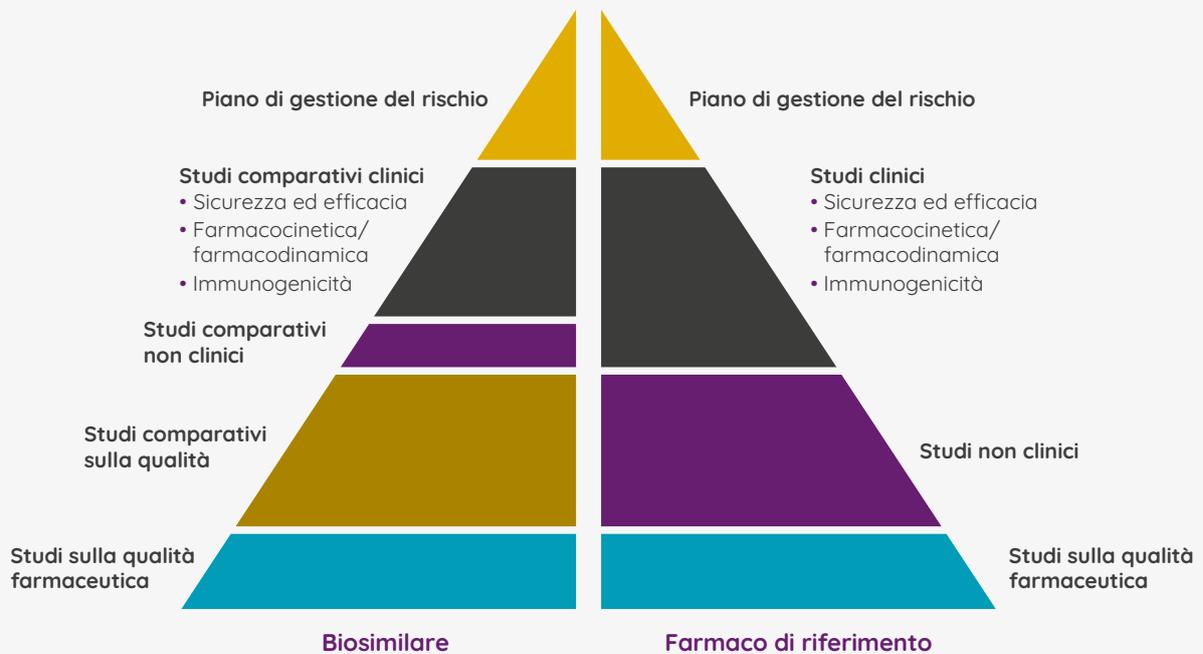
**Disciplinato da:** Agenzia europea per i medicinali (EMA)

**Definizione di biosimilare:** Un biosimilare è un medicinale altamente simile a un altro medicinale biologico già approvato nell'UE e nel SEE, per il quale sono scaduti i diritti di esclusività.

**Procedura di approvazione:** Dimostrazione di similarità al prodotto medicinale di riferimento, in quanto a caratteristiche di qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia.<sup>1</sup>

L'approccio tradizionale utilizzato con i farmaci generici non è sufficiente alla concessione dell'approvazione dei biosimilari. L'approvazione di un biosimilare si basa su un programma completo di comparabilità progettato per produrre evidenze di similarità con un prodotto di riferimento. I requisiti dei dati per l'approvazione di un biosimilare si basano sulla conoscenza esistente del prodotto di riferimento. Se il prodotto di riferimento non è di proprietà dell'azienda che sviluppa il biosimilare, vengono utilizzati i dati di riferimento esistenti nella letteratura pubblicata. Generalmente non si richiede la ripetizione dell'intero programma di sviluppo clinico.

### Confronto dei requisiti dei dati per l'approvazione di un biosimilare rispetto al farmaco di riferimento



Confronto dei requisiti dei dati, adattato da EMA 2019.<sup>2</sup>

**Requisiti del medicinale di riferimento:** Deve essere utilizzato per tutto il tempo lo stesso medicinale di riferimento e deve trattarsi di un prodotto medicinale autorizzato nell'UE o nel SEE. I prodotti di riferimento non autorizzati nell'UE o nel SEE possono essere utilizzati con cautela, sempre che siano stati autorizzati da un'autorità normativa con standard scientifici e normativi simili a quelli dell'EMA e che la formulazione sia simile.

## 2 Comparabilità

**Principio guida:** Dimostrazione della comparabilità con il farmaco di riferimento, in quanto a caratteristiche di qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia.

L'estensione dei dati richiesti per dimostrare la biosimilarità dipende dalla natura e dalla complessità del prodotto di riferimento. I fattori presi in considerazione includono la modalità d'azione del principio attivo, i meccanismi patogeni coinvolti in una o più indicazioni di rilievo, l'immunogenicità e la disponibilità di biomarcatori idonei. Gli studi verranno progettati anche tenendo presente il profilo di sicurezza del medicinale di riferimento.<sup>3</sup>

**Approccio raccomandato dall'EMA:** L'EMA ha emesso linee guida separate in base alla natura della molecola.<sup>4</sup> Comparabilità valutata in base a tre domini.

1. Qualità: analitica e funzionale
2. Non-clinico: farmaco-tossicologico
3. Clinico: farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia, sicurezza (ivi compresa l'immunogenicità) e farmacovigilanza (gestione del rischio)

### Studi comparativi sulla qualità

- Analitici: proprietà
- Funzionali: attività

### Studi comparativi non clinici

- Farmacodinamica
- Tossicologia

### Studi comparativi clinici

- Farmacocinetica/farmacodinamica
- Efficacia, sicurezza e immunogenicità

**Profilo di qualità dei biosimilari:** Deve essere dimostrata la similarità fisico-chimica e biologica tra il medicinale di riferimento e il biosimilare. Valutazione di:<sup>2</sup>

- proprietà strutturali ed altre proprietà fisico-chimiche
- purezza (le tracce di residui del processo di fabbricazione devono essere controllate e non devono superare i livelli di accettabilità prefissati)
- attività biologica
- eccipienti e materiali di partenza
- dosaggio e formulazione
- controllo del processo di fabbricazione (per garantire che il principio attivo e il prodotto finito siano conformi agli intervalli accettati per le specifiche tecniche)
- stabilità del principio attivo e del prodotto finito fino alla data di scadenza in condizioni di stoccaggio definite.

**Studi non clinici:** Si raccomanda un approccio graduale. Gli studi dovrebbero:

- dimostrare che le differenze osservate negli attributi di qualità non sono clinicamente rilevanti
- confrontare la relazione concentrazione-attività/legame del biosimilare e del medicinale di riferimento.

Le proteine derivate dalla biotecnologia possono mediare effetti *in vivo* che non possono essere chiariti completamente mediante studi *in vitro*. Gli studi *in vivo* possono essere utilizzati per comparare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza o l'immunogenicità del biosimilare rispetto al prodotto di riferimento se gli studi *in vitro* sollevano delle preoccupazioni, ad es. una glicosilazione non sufficientemente caratterizzata.

## 2.1 Studio farmacocinetico di conferma

Gli studi farmacocinetici rappresentano una parte essenziale della comparabilità clinica.

**Scopo:** Escludere qualsiasi differenza farmacocinetica di rilievo che potrebbe indicare la presenza di differenze strutturali e/o funzionali passibili di impatto su efficacia, sicurezza o immunogenicità del prodotto.

**Disegno:** È importante utilizzare un campione di dimensioni adeguate per garantire che l'analisi statistica produca risultati significativi.

Si preferisce il disegno crossover, più sensibile nel rilevare differenze

- Il disegno a gruppi paralleli può essere necessario per sostanze con una lunga emivita e/o un alto rischio di immunogenicità.

Studi su volontari sani

- Studi crossover a dose singola atti per caratterizzare pienamente la farmacocinetica, compresa la fase di eliminazione tardiva.

Gli anticorpi anti-farmaco devono essere misurati utilizzando punti di campionamento idonei.

**Risultati:** I parametri farmacocinetici chiave definiti al momento della progettazione dello studio possono essere simili a quelli degli studi di bioequivalenza convenzionali.

- Interpretazione dei risultati più rigorosa rispetto agli studi di bioequivalenza generica standard.

**Marcatori farmacodinamici:**

- Selezionati in base alla rilevanza per il risultato clinico
- Aggiunti agli studi farmacocinetici ove possibile

En determinate circostanze, gli studi comparativi farmacocinetici/ farmacodinamici possono essere sufficienti a dimostrare la comparabilità clinica del prodotto biosimilare con quello di riferimento.

1. Il marcatore farmacodinamico è un marcatore surrogato dell'efficacia accettato e può essere correlato all'esito del paziente
2. Il marcatore farmacodinamico è pertinente all'azione farmacologica del principio attivo ed è stata dimostrata una chiara relazione dose-risposta o concentrazione-risposta
3. In casi eccezionali, le analisi fisico-chimiche, strutturali e biologiche *in vitro* e gli studi di farmacocinetica umana con una combinazione di marcatori farmacodinamici che rispecchia l'azione farmacologica e la concentrazione del principio attivo, forniscono una solida prova di comparabilità del biosimilare.

## 2.2 Studi di efficacia

**Requisiti:** Dimostrare l'equivalenza clinica comparabile del biosimilare con il prodotto di riferimento

- Almeno uno studio clinico comparativo adeguatamente potenziato, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco
  - Endpoint di efficacia appropriati in una popolazione che rappresenti l'indicazione o le indicazioni terapeutiche approvate del prodotto di riferimento
- L'approvazione si basa sulla conoscenza esistente del prodotto di riferimento acquisita durante il suo uso clinico
  - Il programma di sviluppo clinico del farmaco di riferimento non deve essere ripetuto
  - La guida specifica fornisce un orientamento sulla portata dei dati richiesti
- I margini di equivalenza sono stabiliti per l'indicazione specifica e dipendono dagli endpoint
  - Dovrebbe rappresentare la differenza di efficacia più elevata priva di importanza nella pratica clinica.

## 2.3 Sicurezza

**Requisiti:** I dati vengono raccolti durante tutti gli studi, clinici e non clinici. Poiché il processo di produzione del biosimilare sarà diverso da quello del prodotto di riferimento, il rilevamento di eventuali problemi di sicurezza risultanti, in modo particolare quelli relativi alle reazioni legate ad infusione ed immunogenicità, è di particolare importanza.

**Immunogenicità:** Il potenziale di immunogenicità dovrebbe essere studiato in modo comparativo attraverso un test analitico (*in vitro* o *ex vivo*) di anticorpi contro il biosimilare e la molecola di riferimento, per misurare la risposta immunitaria ad entrambe le molecole.

Quando si valutano anticorpi anti-farmaco, è importante considerare:

- durata
- incidenza
- attività (ad es., reattività incrociata, epitopi bersaglio e attività di neutralizzazione)

Interpretazione in relazione all'effetto potenziale sui parametri di efficacia e sicurezza clinica. Le analisi dovrebbero dimostrare che le risposte immunitarie non alterano l'efficacia del biosimilare.

Il potenziale di immunogenicità può essere maggiore o minore per il biosimilare rispetto al prodotto di riferimento, e si raccomanda di specificare previamente un'ulteriore analisi esplorativa del sottogruppo di efficacia e sicurezza nei pazienti che non hanno montato una risposta anticorpale anti-farmaco durante lo studio clinico.

## 2.4 Farmacovigilanza

### Gli studi clinici pre-autorizzazione sono limitati

- Solitamente insufficienti per identificare effetti avversi rari
- Ad es., immunogenicità

### Ai produttori viene anche richiesto di implementare un sistema di farmacovigilanza e un piano di gestione dei rischi

- Il piano di gestione del rischio di un biosimilare deve rispecchiare quello del prodotto di riferimento in termini di:
  - problemi di sicurezza
  - ulteriori attività di farmacovigilanza
  - minimizzazione del rischio aggiuntivo
- Il piano di gestione del rischio deve includere eventuali nuovi problemi di sicurezza rilevati per il candidato biosimilare, poiché è improbabile che sia dovuto alla molecola attiva, ma piuttosto a fattori come l'eccipiente o il dispositivo

Il piano di gestione del rischio deve prendere in considerazione i rischi identificati e potenziali associati all'uso del prodotto di riferimento, descrivendo come tali questioni saranno affrontate nel follow-up realizzato dopo l'immissione in commercio, ivi compreso il monitoraggio dell'immunogenicità. Le attività di minimizzazione del rischio esistenti per il prodotto di riferimento devono essere incluse nel programma di gestione del rischio del biosimilare.

Il piano di gestione del rischio deve essere ben organizzato e consentire il pieno accesso ai dati.

**Tracciabilità:** Devono essere adottate misure adeguate per consentire l'identificazione di un prodotto specifico oggetto di una segnalazione di sospetta reazione avversa (ad es. nome della specialità medicinale e numero del lotto).

### 2.5 Estrapolazione da un'indicazione terapeutica a un'altra

Quando la biosimilarità è dimostrata in un'indicazione, potrebbe essere accettabile l'estrapolazione ad altre indicazioni del prodotto di riferimento. Mentre inizialmente si esitava ad implementare l'estrapolazione delle indicazioni su larga scala dei biosimilari nei prontuari ospedalieri, ora è più ampiamente accettata.

**L'estrapolazione deve essere considerata alla luce della totalità dei dati, ovvero dei dati qualitativi, non clinici e clinici.** L'estrapolazione è possibile se la comparabilità del biosimilare è stata dimostrata da approfondite analisi fisico-chimiche e strutturali, nonché da test funzionali *in vitro* integrati da dati clinici (efficacia e sicurezza e/o dati PK/PD) in un'indicazione terapeutica.<sup>5</sup>

Tuttavia, in alcune situazioni sono necessari ulteriori dati.

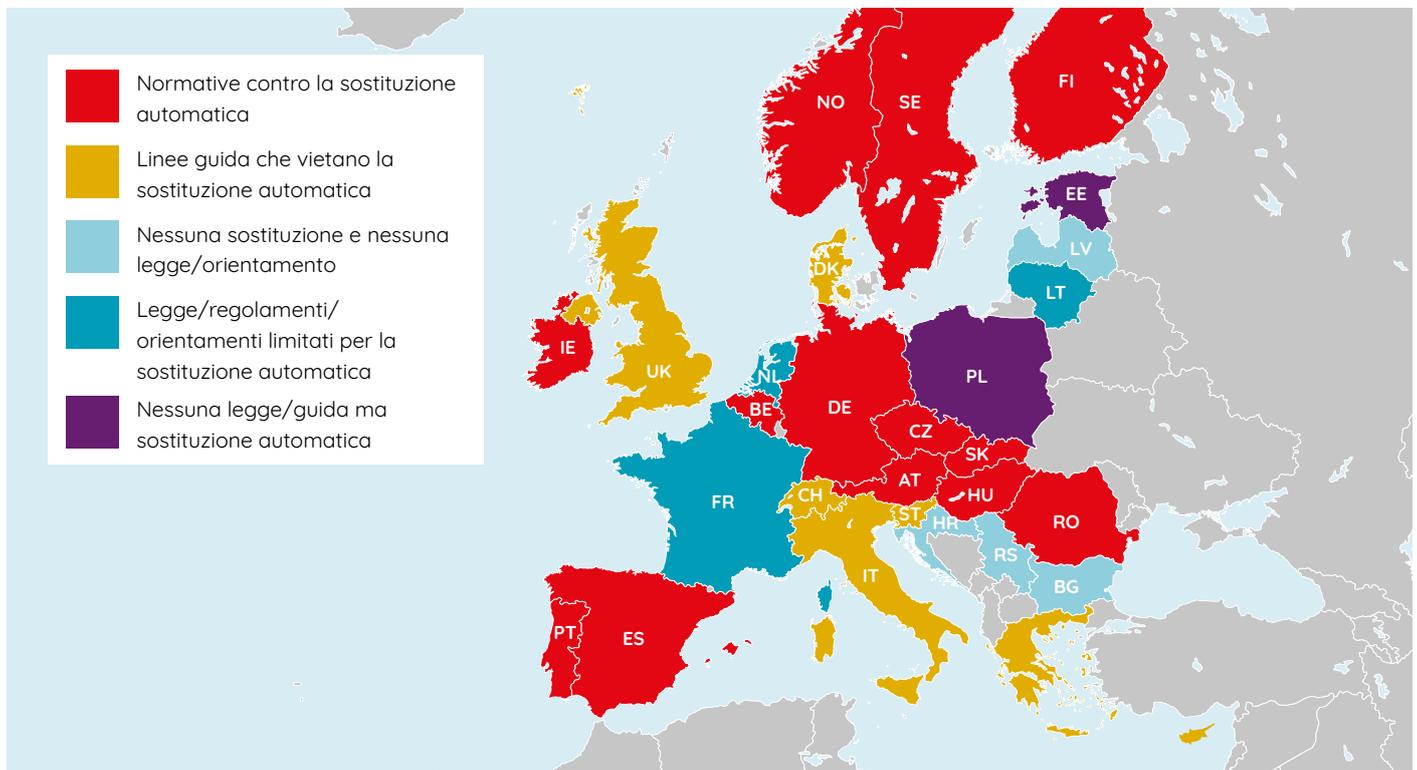
- Il principio attivo del farmaco di riferimento interagisce con recettori che possono avere un impatto diverso in indicazioni terapeutiche non testate

- Il principio attivo ha più di un sito attivo, pertanto può avere un impatto diverso in indicazioni terapeutiche differenti
- L'indicazione terapeutica studiata non è rilevante per le altre in termini di efficacia o sicurezza.

### 3 Intercambiabilità

I regolamenti relativi all'intercambiabilità dei biosimilari e dei farmaci biologici variano a seconda della regione.

- Le decisioni sull'intercambiabilità vengono prese a livello nazionale all'interno dell'UE e del SEE - i processi possono variare all'interno dei diversi paesi
  - Questa situazione crea una mancanza di coerenza in Europa in merito alla somministrazione dello stesso farmaco a pazienti simili sottoposti a normative diverse
- La maggior parte degli stati membri non permette la sostituzione automatica
  - Molti hanno introdotto regole per evitare la sostituzione automatica
  - Alcuni permettono una sostituzione limitata. Ad es., in Germania i regolamenti di terapie ambulatoriali e ospedaliere sono differenti
  - **È importante fare riferimento alle politiche locali.**





## 4 Produzione

**I produttori di biosimilari generalmente non hanno accesso a tutte le informazioni che permettono una replica precisa dei prodotti di riferimento**

- I nuovi processi di produzione possono introdurre modifiche non presenti nel prodotto di riferimento:
  - mmodifiche molecolari (ad es. glicosilazione)
  - sostanze correlate al prodotto (ad es. isoforme)
  - impurezze
- L'impatto di queste modifiche non deve influenzare significativamente la qualità, l'efficacia o la sicurezza

**Le differenze rispetto al prodotto di riferimento possono avere conseguenze indesiderate (ad es. una glicosilazione atipica) che influenzano la struttura della molecola**

- Differenze nel sistema di espressione
- Eccipienti diversi utilizzati per la stabilità
- Modifiche apportate ai contenitori utilizzati per la conservazione

**Linee guida:** Linee guida sulla qualità del Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i medicinali per uso umano (ICH) e del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).<sup>5,6</sup>

**Valutazione della comparabilità durante la produzione:** Deve dimostrare che le modifiche (ad es., apportate agli eccipienti o al profilo di purezza) durante lo sviluppo, non danno luogo a preoccupazioni né influenzano la qualità, la sicurezza o l'efficacia rispetto al prodotto di riferimento. Qualsiasi differenza osservata deve essere giustificata in relazione al suo potenziale impatto sulla sicurezza e sull'efficacia. Le sequenze di amminoacidi dovrebbero essere le stesse, a parte le modifiche post-traslazionali giustificate.

Le differenze che hanno un potenziale impatto devono essere ridotte e i limiti di stabilità per gli attributi di qualità critici (ovvero le proprietà fisiche, chimiche, biologiche o microbiologiche chiave che garantiscono la qualità del prodotto) devono essere fissati per evitare variazioni nel tempo.

**Modifiche del processo di produzione:** Le modifiche apportate durante lo sviluppo richiedono una valutazione di comparabilità.<sup>7</sup> Se una modifica della produzione si verifica dopo le prove di comparabilità o l'approvazione, generalmente si richiede un esercizio di comparabilità più approfondito, compresa la ripetizione e la convalida di alcuni o tutti gli studi. Se l'esercizio di comparabilità non può escludere un impatto significativo sugli attributi non clinici e sul profilo di efficacia e sicurezza del farmaco, potrebbe essere necessario eseguire ulteriori studi clinici.<sup>8</sup>

I produttori spesso apportano modifiche ai processi di produzione dei prodotti, ad es. per aumentare la scala o migliorare la stabilità del prodotto. Dopo l'approvazione di un farmaco biologico, generalmente si deve dimostrare che le modifiche apportate al processo di produzione non hanno avuto un impatto negativo sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale biologico.

### **Posologia (dose e frequenza di dosaggio) e via di somministrazione**

- Devono essere le stesse del prodotto di riferimento
  - Sono possibili differenze nel dosaggio, nella forma farmaceutica, nella formulazione, negli eccipienti o nella presentazione se vengono fornite giustificazioni e dati rilevanti. Nella pratica ciò è complicato e poco comune.

## Riferimenti

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf) [Accessed February 2022].
2. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf) [Accessed February 2022].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf) [Accessed February 2022].
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Product-specific biosimilar guidelines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#-product-specific-biosimilar-guidelines-section> [Accessed February 2022].
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Guidelines. Available at: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> [Accessed February 2022].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf) [Accessed February 2022].
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> [Accessed February 2022].
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. 2007. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf) [Accessed February 2022].

