- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Tue, 15 Sep 2026, 17:00:56

A cura di Laura Ricci
Area Legislazione SIFO
sifo.legislazione@gmail.com

Biosimilare: Normativa di riferimento

DEFINIZIONE

La definizione di farmaco biologico e biosimilare, più volte ripresa e precisata, esprime la complessità e la variabilità della tematica. Per tale ragione partire dalla stessa rimane un approccio fondamentale per capire l'evoluzione che tali farmaci hanno portato in ambito sanitario.
Nella Direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE) si considera un medicinale biologico come "*un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo*".
L'EMA nel documento EMA/837805/2011 di domande e risposte sui biosimilari, specifica ulteriormente che: *"Per medicinale biologico si intende un medicinale che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Alcuni, come l'insulina, l'ormone della crescita e le eritropoietine, possono essere già presenti nell'organismo umano. I principi attivi dei medicinali biologici hanno una struttura più grande e più complessa rispetto alle sostanze dei medicinali non biologici. Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Proprio questa complessità, oltre al metodo di produzione, può determinare un certo grado di variabilità nelle molecole del medesimo principio attivo, soprattutto nei diversi lotti del medicinale*".
In linea con la descrizione data di farmaco biologico, l'EMA fornisce una definizione di farmaco biosimilare inteso come *"Un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Il principio attivo di un medicinale biosimilare è un principio attivo biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento. Un medicinale biologico similare ed il suo riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e sono, generalmente, usati per il trattamento delle stesse condizioni."*[1]
Da tali premesse si comprende quanto il processo di produzione di un prodotto biotecnologico sia molto più complesso rispetto al processo di sintesi chimica, poiché prevede l'intervento di cellule viventi. Inoltre, nella fase produttiva, occorre considerare anche processi come la fermentazione e la purificazione, con comparsa di altri elementi di variabilità non trascurabili. Per queste motivazioni il biosimilare non potrà mai essere identico al farmaco biotecnologico di riferimento, come del resto lo stesso farmaco originatore avrà comunque variazioni minime di struttura da lotto a lotto. Il biosimilare potrà presentare solo caratteristiche di "similarità" rispetto al biotecnologico di riferimento. Alla luce di tali considerazioni, gli enti regolatori, che hanno approcciato negli anni alla questione, hanno applicato linee guida molto più complesse ai fini della valutazione e successiva autorizzazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Tue, 15 Sep 2026, 17:00:56

REGOLAMENTAZIONE EUROPEA DEI MEDICINALI BIOLOGICI, INCLUSI I BIOSIMILARI

In Europa l'EMA rappresenta l'Ente Regolatorio che esegue una valutazione scientifica di efficacia, sicurezza e qualità del prodotto, con l'obiettivo di rendere disponibile una nuova opzione terapeutica.
Le richieste di autorizzazione dei farmaci biologici, compresi i biosimilari, sono valutate da EMA a livello centrale che esprime i pareri scientifici necessari alla Commissione Europea per il rilascio dell'autorizzazione. Una volta ottenuta l'autorizzazione questa è valida in tutti gli stati membri dell'UE.[2]
L'EMA ha realizzato un percorso registrativo e una serie di linee guida specifiche per l'approvazione dei biosimilari espresse nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003 e Direttiva 2004/27/CE della Commissione del 31 marzo 2004). Esse sanciscono che l'approvazione di un biosimilare è basata sulla dimostrazione di un profilo di efficacia e di sicurezza "comparabili". Per i biosimilari è utilizzata la registrazione centralizzata. L'AIC rilasciata dall'EMA vale poi in tutti i Paesi dell'Unione Europea.
Affinché il biosimilare possa ottenere l'autorizzazione da parte di EMA è fondamentale che il prodotto di riferimento in commercio, a cui appunto il biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC.
Al fine di rendere più agevole l'iter necessario alla richiesta di autorizzazione da parte delle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato e aggiorna periodicamente sul sito internet dedicato[3] le linee guida e dei concept paper generali sui prodotti biosimilari, anche specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari come eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF e anticorpi monoclonali.
L'EMA ha precisato che le raccomandazioni emanate sull'immissione in commercio del medicinale non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato.[4]
Le linee guida chiariscono in maniera dettagliata le condizioni e gli studi necessari per l'approvazione di biosimilari. L'autorizzazione (AIC) è rilasciata da EMA sulla base della valutazione di un dossier tecnico comprendente dati di analisi della qualità del prodotto, risultati di prove pre-cliniche e di sperimentazioni cliniche. La normativa richiede di dimostrare la **comparabilità** intesa come "esercizio di comparabilità", comprendente una serie di procedure di confronto quali: studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), valutazione della comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) al fine della valutazione di efficacia e sicurezza, tra cui anche il test di immunogenicità.
Il problema dell'immunogenicità riguarda tutti i prodotti biologici, non è ristretto ai biosimilari, si è già manifestato con i prodotti originatori già in commercio, poiché i prodotti biologici possono essere riconosciuti dall'organismo del paziente come non self. L'immunogenicità potrebbe essere clinicamente insignificante o comportare conseguenze gravissime. Proprio per tale ragione l'EMA ha avviato per i prodotti biologici e per i biosimilari un'attività di monitoraggio post-approvazione, che prevede per l'Azienda la presentazione di un piano di gestione del rischio o Risk Management Plan (EU-RMP) definito come "*una descrizione*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Tue, 15 Sep 2026, 17:00:56

dettagliata di tutte le attività messe in atto per identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare eventuali rischi legati all'utilizzo dei prodotti biosimilari". Il produttore dovrà delineare le modalità con cui intende monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure per minimizzare eventuali rischi durante l'uso del medicinale.
La Direttiva Europea 2010/84/EU considera i medicinali biologici una priorità nell'ambito delle attività di farmacovigilanza, per tale ragione, i biosimilari e i farmaci biologici vengono inseriti in una lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale. Per alcuni dei quali l'autorizzazione all'immissione in commercio potrebbe essere subordinata all'esecuzione di studi successivi di sicurezza e di efficacia (PASS, PAES).

In Italia: Position Paper AIFA e secondo Concept Paper AIFA sui farmaci biosimilari
Il position paper AIFA, consultabile pubblicamente sul portale AIFA, rappresenta la linea di indirizzo dell'Agenzia.[5] Tale documento riprende e condivide la Normativa Europea allineandosi con l'EMA sulle tematiche più importanti.
L'AIFA, di recente, ha pubblicato un "secondo concept paper sui farmaci biosimilari", ritenendo necessario fornire un documento che potesse garantire agli operatori coinvolti e ai cittadini informazioni *autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive* relativamente agli aspetti di:

- Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari;
- Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN).[6]

In particolare, riguardo l'aspetto della "sostituibilità automatica" intesa come la *pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore,* l'AIFA è molto chiara, affermando nel position paper e, ribadendolo nel secondo concept paper, la sua posizione come Agenzia Regolatoria. Come citato nel documento "*In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le raccomandazioni emanate dalla stessa sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato*" (EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).
In Italia, i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità terapeutica automatica. Di conseguenza è il medico specialista prescrittore a decidere quale trattamento scegliere. Tuttavia, per l'AIFA i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti e sono da preferire qualora costituiscano un vantaggio economico. Una differenza sostanziale tra i due documenti AIFA è il riferimento ai soggetti "naive" ovvero quei pazienti che non hanno avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni, in base al giudizio del clinico, siano sufficientemente distanti nel tempo. Nel Position Paper, l'AIFA suggeriva che la prescrizione dei biosimilari fosse da preferire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Tue, 15 Sep 2026, 17:00:56

per il trattamento dei soggetti naive, nel concept paper non è presente più tale riferimento.
L'AIFA sottolinea che il garante della sovrapponibilità terapeutica è l'EMA, quindi essendo il processo di valutazione della biosimilarità condotto dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, *non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.*

DETERMINA AIFA DEL 31 MARZO 2016 N. 458/2016 E RUOLO DEI BIOSIMILARI

La valutazione dell'equivalenza terapeutica è un metodo attraverso cui è possibile confrontare principi attivi diversi al fine di identificare, per le stesse indicazioni, aree di sovrapponibilità terapeutica nelle quali non siano rinvenibili, alla luce delle conoscenze scientifiche, differenze cliniche rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza.
Equivalenza terapeutica quindi allo scopo di:

- acquisto centralizzato dei farmaci attraverso gare in concorrenza;
- particolarmente rilevante per farmaci utilizzati in ospedale o attraverso erogazione diretta;
- facilitare l'accesso alle terapie di pari efficacia e sicurezza ad un prezzo determinato dalla competizione;
- garantire la libertà prescrittiva del medico;

La Determina n. 458/2016, sospesa con Determinazione 697/DG del 19.05.2016 da AIFA, definisce i criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza. Definisce la procedura da seguire per sottoporre la richiesta di parere di cui all'art. 15, comma 11-ter, del Decreto Legge 6 luglio 2012, n. 95, nonché per chiarire alle Regioni quali siano i requisiti che i medicinali contenenti principi attivi diversi devono possedere per poter essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci.[7]
All'interno dell'allegato 1 infatti sono stati anche inseriti i "Criteri da applicare per la valutazione da parte di AIFA delle richieste di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci", individuati ed approvati dalla Commissione Tecnico Scientifica dell' AIFA nel corso della seduta del 12 febbraio 2016.
Ai fini della valutazione i farmaci dovranno:

1. essere dei principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del SSN di almeno 12 mesi;
2. presentare prove di efficacia, che derivano da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro (ad esempio studi vs placebo), oppure che derivano da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità (ad esempio confronti attraverso studi di equivalenza o non inferiorità);
3. appartenere alla stessa classificazione ATC di 4° livello;
4. possedere indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target), come da sezione 4.1 del RCP;
5. utilizzare la medesima via di somministrazione;
6. prevedere uno schema posologico che consenta di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili.

Riguardo il ruolo dei biosimilari l'AIFA, con tale Determinazione, chiarisce in modo inequivocabile un principio fondamentale: l'equivalenza terapeutica tra i

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Tue, 15 Sep 2026, 17:00:56

farmaci equivalenti e i biosimilari nei confronti dei rispettivi farmaci originatori è da ritenersi già dimostrata dal percorso scientifico e regolatorio che precede l'autorizzazione all'immissione in commercio. Infatti, si legge nel documento: "*Obiettivo principale del presente documento è quello di definire i criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza. Tale equivalenza deve ritenersi già dimostrata per i farmaci originatori ed i rispettivi equivalenti [...] nonché per i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici ed i corrispondenti biosimilari [...]*". Quindi, i farmaci biosimilari rientrano in modo automatico nel provvedimento. Per questi prodotti è superflua ogni ulteriore valutazione sull'equivalenza terapeutica. L'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento compiuto dall'EMA in sede di rilascio dell'AIC, si spiega nel documento, "*assicurano che non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate tra il biologico di riferimento ed il biosimilare*".

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.
2. EMA/940451/2001.EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications.
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
4. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011
5. http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper
6. 15.06.2016 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/concept-paper
7. Riforma della determinazione recante "Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 (disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i"