

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	2
1.1	Définitions.....	2
1.1.1	Biosimilaire	2
1.1.2	Préparation de référence	2
1.1.3	Préparation de comparaison.....	2
1.2	Abréviations.....	3
2	Introduction et objet.....	3
3	Champ d'application	4
4	Bases légales.....	4
5	Exigences générales et principes d'examen	4
5.1	Principe	4
5.2	Exigences générales relatives à la documentation	5
5.3	Demande de simplification documentaire	5
5.4	Exigences relatives aux préparations de comparaison	6
5.4.1	Études de comparabilité complètes (<i>Comprehensive Comparability Exercise</i>) (y compris les études pivots).....	6
5.4.2	Études <i>in vivo</i> complémentaires	6
5.5	Indications et extrapolation	6
5.6	Exclusivité des données	7
5.7	Information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients)	7
5.8	Dénomination du médicament	8
5.9	Demande d'extension d'autorisation et/ou de nouvelle indication thérapeutique d'un biosimilaire	8
5.10	Interchangeabilité au cas par cas	8
6	Pharmacovigilance.....	8
7	Exigences relatives aux documents à fournir	8
7.1	Documents administratifs (module 1).....	8
7.2	Évaluation de l'impact environnemental (<i>Environmental Risk Assessment</i>) (ERA, module 1.6)	9
7.2.1	Informations relatives à la pharmacovigilance (<i>Information Relating to Pharmacovigilance</i>) (module 1.8)	9
7.3	Aperçus et résumés (module 2).....	9
7.3.1	Résumé général de la qualité (<i>Quality Overall Summary</i>) (2.3)	9
7.3.2	Aperçu non clinique (<i>Nonclinical Overview</i>) (2.4).....	9
7.3.3	Aperçu clinique (<i>Clinical Overview</i>) (2.5)	10
7.3.4	Résumé non clinique (<i>Non Clinical Summary</i>) (2.6).....	11
7.3.5	Résumé clinique (<i>Clinical Summary</i>) (2.7)	11
7.4	Documentation des essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques (module 3)	11

7.5	Documentation des essais pharmacologiques et toxicologiques (module 4).....	12
7.6	Documentation des essais cliniques (module 5)	12
8	Annexe	13

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur (initiales)
3.0	01.01.2020	Précision apportée au chapitre 5.4.1 concernant la localisation des données, suppression d'une phrase au chapitre 5.9 et diverses adaptations linguistiques.	stb
2.0	29.05.2019	Intégration des HBPM en tant que biosimilaires et compléments apportés en conséquence aux chapitres 1 à 4, 7.4 et 8, précision apportée au chapitre 5.4.1 concernant la démonstration de l'adéquation de l'utilisation d'une préparation de comparaison étrangère à la place de la préparation de référence suisse et clarification du fait que le concept de DMF n'est pas applicable pour les principes actifs biologiques (chapitre 7.4). Correction : ce n'est pas l'EMA, mais la Commission européenne qui accorde l'autorisation.	stb
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Définitions

1.1.1 Biosimilaire

Un biosimilaire est un médicament biologique qui présente une similarité suffisante avec une préparation de référence autorisée par Swissmedic et qui se réfère à la documentation établie pour cette préparation (art. 4, al. 1, let. a^{novies} LPT^h).

1.1.2 Préparation de référence

La préparation de référence est le médicament biologique utilisé comme référence dans la documentation d'autorisation d'un médicament biosimilaire pour la comparabilité de la qualité pharmaceutique, de l'efficacité et de la sécurité (art. 4, al. 1, let. a^{octies} LPT^h). Il s'agit d'un médicament qui a été autorisé par Swissmedic sur la base d'une documentation complète et dans le cadre d'une procédure telle que prévue à l'art. 11 LPT^h. Les biosimilaires ne peuvent par contre pas faire office de préparations de référence.

1.1.3 Préparation de comparaison

La préparation de comparaison est la préparation dont la qualité pharmaceutique, l'activité biologique, l'efficacité et la sécurité sont comparées à celles du biosimilaire dans des études de comparabilité complètes (*Comprehensive Comparability Exercise*).

La préparation de comparaison peut être la préparation de référence suisse ou la préparation autorisée par la Commission européenne ou la FDA et disponible sur le marché correspondant. Les études complémentaires peuvent en outre être réalisées avec des préparations de comparaison provenant d'autres pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent. À cet égard, Swissmedic reconnaît actuellement les pays suivants en vertu de l'art. 16, al. 4 OMéd : l'Australie, les États membres de l'UE et de l'AELE, le Japon, le Canada, la Nouvelle-Zélande, Singapour et les

États-Unis, et publie une liste correspondante sur son site Internet (voir *Liste de tous les pays ayant institué un système de contrôle des médicaments à usage humain équivalent HMV4*).

Si l'étude de comparabilité avec le biosimilaire est menée avec une préparation de comparaison étrangère plutôt qu'avec la préparation de référence suisse, il faut montrer l'adéquation selon le chapitre 5.4.

1.2 Abréviations

AELE	Association européenne de libre-échange
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA
DCI	<i>Denominatio communis internationalis</i> (dénomination commune internationale)
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ERA	<i>Environmental Risk Assessment</i> (évaluation de l'impact environnemental)
FDA	Food and Drug Administration
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire (<i>Low Molecular Weight Heparins</i> ou LMWH, en anglais)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain)
INN	<i>International Nonproprietary Name</i> (désignation internationale usuelle des principes actifs)
IPA	Information destinée aux patients
IPR	Information professionnelle
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT _h ; RS 812.21)
NAS	<i>New Active Substance</i> (nouveau principe actif)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (OASMéd; RS 812.212.23)
OEMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd; RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RMP	<i>Risk Management Plan</i> (plan de gestion des risques)

2 Introduction et objet

L'art. 2 al. 1 let. e en relation avec l'art. 12, al. 6 OASMéd dispose que dans le cadre de l'autorisation de biosimilaires de préparations biotechnologiques au sens de l'art. 12, al. 5, let. d OASMéd, Swissmedic peut restreindre les exigences concernant la documentation et les justifications requises au sens des art. 3 ss OEMéd. D'autre part, Swissmedic accorde des simplifications correspondantes pour les médicaments qui appartiennent au groupe des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et qui, en tant que médicaments biologiques au sens de l'art. 2, al. 1, let. d OASMéd, présentent un degré suffisant de similarité avec la préparation de référence autorisée par Swissmedic et se réfèrent à la documentation établie pour celle-ci.

Le présent guide complémentaire précise à quelles conditions Swissmedic accorde de telles simplifications aux requérants ainsi que :

- les conditions d'autorisation des biosimilaires en Suisse ;
- les conditions-cadres réglementaires ;
- les exigences relatives à la justification des simplifications documentaires sollicitées ;
- les exigences relatives à la documentation d'autorisation.

Pour Swissmedic, ce document servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic. Swissmedic examine le dossier d'autorisation dans le cadre de ce guide complémentaire à la lumière de l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques et compte tenu de la version en vigueur de la pharmacopée, des *Guidance Documents* de l'UE et de la FDA mentionnés en annexe et de toute autre directive pertinente du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ou de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

3 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique à l'autorisation de biosimilaires et à leurs extensions d'autorisation et nouvelles indications thérapeutiques, pour autant que ces dernières aient déjà été approuvées pour la préparation de référence.

Le présent guide complémentaire s'applique également lorsque l'application de l'art. 13 LPT^h est demandée pour l'autorisation du biosimilaire (art. 17, al. 1, let. b OMéd).

4 Bases légales

Les notions de préparation de référence et de biosimilaire sont définies à l'art. 4, al. 1, let. a^{octies} et a^{novies} LPT^h. Les médicaments biologiques et les médicaments biotechnologiques sont définis à l'art. 2, al. 1, let. d et e OASMéd.

L'art. 12, al. 5, let. d OASMéd dispose que les médicaments biotechnologiques ne peuvent pas faire l'objet d'une autorisation simplifiée. En application de l'art. 12, al. 6 OASMéd, Swissmedic peut cependant, lorsque cela se justifie, restreindre les exigences concernant la documentation et les justifications requises au sens des art. 3 ss OEMéd pour les médicaments cités à l'art. 12, al. 5 OASMéd.

Si l'application de l'art. 13 LPT^h est demandée pour l'autorisation d'un biosimilaire, les art. 16 à 20 OMéd restent valables, notamment l'art. 17, al. 1, let. b OMéd.

5 Exigences générales et principes d'examen

5.1 Principe

Pour qu'un biosimilaire puisse être autorisé, le requérant doit apporter la preuve qu'il présente un degré suffisant de similarité avec une préparation de référence en termes de structure, de qualité pharmaceutique, d'activité biologique, d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité en vue d'exclure avec suffisamment de certitude l'existence de différences cliniquement significatives. La preuve scientifique de la similarité suffisante est apportée par la totalité des caractéristiques biologiques et physicochimiques du biosimilaire et de la préparation de comparaison, par des données cliniques et précliniques comparatives pertinentes ainsi que par une évaluation critique des résultats globaux (*Totality of Evidence*) et elle s'effectue par étapes (*Stepwise Approach*). À partir d'une analyse complète et comparative, le requérant peut démontrer que même avec les éventuelles différences mineures détectées au niveau des molécules de principes actifs, le biosimilaire présente une similarité suffisante avec la préparation de référence.

La comparabilité clinique doit être démontrée au sein d'au moins une population pertinente de patients sensibles, dans une indication et une dose dans lesquelles la préparation de référence est autorisée. Toute différence cliniquement significative doit être exclue avec une sensibilité et une probabilité statistique suffisantes dans l'indication et la dose retenues. Lors de la réalisation d'études cliniques, il faut donc choisir des critères d'évaluation appropriés et notamment des limites d'équivalence ou de non-infériorité scientifiquement fondées. Une évaluation scientifique appropriée de toutes les données générées par les études de comparabilité, dont les expériences réglementaires, et la présentation de justifications scientifiques acceptables permettront d'extrapoler

l'efficacité et la sécurité à d'autres indications et doses dans lesquelles la préparation de référence est autorisée. Il est recommandé de présenter suffisamment tôt une demande de conseil scientifique (*Scientific Advice*) à Swissmedic afin de clarifier la stratégie qu'il convient d'adopter (voir aussi le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4*).

La similarité entre le biosimilaire et la préparation de référence ou la préparation de comparaison doit être démontrée au travers d'études de comparabilité complètes, telles que décrites dans la *Guideline on similar biological medicinal products* (CHMP/437/04 Rev. 1), dans la directive Q5E de l'ICH ainsi que dans d'autres directives citées en annexe.

La recommandation posologique et la voie d'administration du biosimilaire doivent correspondre à celles de la préparation de référence. Par ailleurs, toute différence entre le biosimilaire et la préparation de référence au niveau de la forme pharmaceutique¹, du dosage et/ou des excipients doit être justifiée et, le cas échéant, prouvée au moyen d'autres études.

Lors de demandes d'autorisation d'un biosimilaire et en présence d'une demande d'application de l'art. 13 LPTH correspondante, Swissmedic ne procède pas à sa propre expertise scientifique si le biosimilaire a déjà été autorisé par la Commission européenne ou l'autorité en charge du contrôle des médicaments aux États-Unis (FDA).

(Voir à ce sujet les art. 16 à 20 OMéd et le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPTH HMV4*).

5.2 Exigences générales relatives à la documentation

Pour toute autorisation d'un biosimilaire, le requérant doit toujours remettre à Swissmedic une documentation complète sur les essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques menés avec le biosimilaire conformément à l'art. 3 OEMéd (qualité) du biosimilaire ainsi que des études de comparabilité analytiques supplémentaires effectuées avec la préparation de comparaison

Swissmedic peut accorder des simplifications pour la documentation des résultats d'études cliniques et précliniques (art. 4 et 5 OEMéd) selon le type de biosimilaire concerné. Sont à cet égard pris en considération les procédés d'analyse existants, les procédés de fabrication utilisés ainsi que les expériences faites avec la préparation de référence dans le domaine de la préclinique, de la clinique et de la pharmacovigilance.

Les études comparant la qualité, l'activité biologique, la sécurité et l'efficacité du biosimilaire à celles de la préparation de comparaison doivent être cohérentes et démontrer de manière irréfutable la similarité. C'est la raison pour laquelle il faut toujours utiliser la même préparation de comparaison. Le recours à des préparations de comparaison supplémentaires doit être justifié ; la pratique correspondante est définie au chapitre 5.4.

Enfin, le requérant peut s'appuyer dans sa demande non seulement sur les résultats issus de ses propres études précliniques et cliniques de comparabilité, mais également sur des données scientifiques publiées relatives à la sécurité et à l'efficacité de la préparation de référence et/ou de la préparation de comparaison et des prises de position d'autorités réglementaires. L'impact des conseils scientifiques délivrés par les autorités réglementaires sur le programme de développement doit être clairement exposé dans la documentation.

5.3 Demande de simplification documentaire

Si un requérant entend déposer une demande d'autorisation d'un médicament en tant que biosimilaire accompagnée d'une documentation simplifiée, il doit en informer Swissmedic au moment du dépôt de la demande en le notifiant sur les formulaires correspondants *Nouvelle autorisation de médicaments à usage humain HMV4* et *Modifications et extensions d'autorisations HMV4* et en le précisant dans la lettre d'accompagnement. Le requérant doit en outre justifier pourquoi il demande une restriction des exigences concernant la documentation et les justifications requises pour son médicament et dans quelle mesure le médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation

¹ La description de la forme pharmaceutique d'un médicament, du mode d'administration et des récipients utilisés s'appuie sur le glossaire et sur les termes normalisés (*Standard Terms*) de la Pharmacopée européenne.

(biosimilaire) présente une similarité suffisante avec un médicament biologique autorisé en Suisse (préparation de référence). Si les différences par rapport à la préparation de référence sont telles que le médicament faisant l'objet de la demande ne peut pas être considéré comme un biosimilaire, il est nécessaire de déposer une demande d'autorisation d'un médicament contenant un nouveau principe actif (voir aussi le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*).

5.4 Exigences relatives aux préparations de comparaison

5.4.1 Études de comparabilité complètes (*Comprehensive Comparability Exercise*) (y compris les études pivots)

Il convient d'utiliser une seule préparation de comparaison pour les études de comparabilité complètes. Il doit s'agir de préférence de la préparation de référence suisse, mais une préparation analogue provenant du marché européen² ou américain est également possible.

Si le requérant utilise une préparation de comparaison étrangère bien qu'une préparation de référence soit autorisée en Suisse, il doit en exposer l'adéquation par rapport à la préparation de référence suisse de la manière suivante :

- le nom du principe actif (INN), la forme pharmaceutique, le dosage, la composition qualitative et la voie d'administration doivent être identiques, et
- pour les indications de la préparation de référence autorisées en Suisse, les études cliniques correspondantes concernant la préparation de comparaison doivent être présentées sous une forme comparative. Les informations fournies par le requérant dans ce cadre doivent être tirées de l'information professionnelle correspondante, du RCP pour l'UE, de l'EPAR ou de l'étiquette américaine.

Si une préparation de comparaison supplémentaire, provenant soit du marché européen³ soit du marché américain, est utilisée pour une étude d'efficacité clinique, il convient de prouver la correspondance entre le biosimilaire, la préparation de comparaison de l'UE³ et la préparation de comparaison américaine (*three-way bridging*) conformément à la *Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1)*. Selon le cas, des données cliniques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques de l'ensemble des trois préparations sont également requises. L'adéquation des préparations de comparaison supplémentaires doit également être justifiée, tel que décrit ci-dessus sous a) et b).

La justification doit être présentée dans le module 1 (1.5.2) tandis que les données analytiques (*three-way bridging*) doivent être fournies dans le module 3.2.R, le cas échéant.

Les éventuelles questions spécifiques à ce sujet peuvent être clarifiées à l'occasion d'un *Scientific Advice Meeting* ou d'un *Presubmission Meeting*.

5.4.2 Études *in vivo* complémentaires

Si des préparations provenant d'autres pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent sont utilisées pour des études cliniques ou des études précliniques *in vivo* complémentaires, il est également nécessaire de procéder à un *three-way bridging*.

5.5 Indications et extrapolation

En principe, toutes les indications de la préparation de référence et les recommandations posologiques correspondantes qui ne sont pas couvertes par l'exclusivité des données peuvent faire l'objet d'une demande d'autorisation pour le biosimilaire. Swissmedic ne peut déterminer qu'au cas par cas les indications ou les recommandations posologiques qui peuvent être autorisées pour un biosimilaire en extrapolant au biosimilaire à partir de la préparation de référence. Une extrapolation d'indications et de recommandations posologiques de la préparation de référence en faveur du

² Une préparation provenant de Norvège, d'Islande ou du Liechtenstein (AELE) est acceptée, à condition d'être également autorisée dans l'UE.

biosimilaire est possible lorsqu'elle est scientifiquement justifiée et pour autant que le risque qui en découle pour les patients en matière de sécurité soit acceptable. La comparabilité entre le biosimilaire et la préparation de référence, et donc l'extrapolation à d'autres indications et recommandations posologiques, doit être démontrée dans au moins une indication et posologie sensibles ou, si nécessaire, séparément pour chacune des indications et recommandations posologiques revendiquées. Selon l'indication et le type de biosimilaire, les critères d'évaluation choisis doivent être des critères d'évaluation cliniques ou pharmacodynamiques sensibles. Par ailleurs, la preuve de la sécurité et de l'efficacité repose, par exemple, sur l'expérience clinique avec la préparation de référence et les biosimilaires déjà autorisés, les données bibliographiques, le mécanisme d'action de la substance active de la préparation de référence dans chaque indication et sur les récepteurs concernés. La liaison de la substance de référence au même récepteur peut produire des effets différents selon les cellules et les co-récepteurs impliqués et activer des voies de signalisation intracellulaires différentes (p. ex. cellules normales vs cellules malignes ou effet en présence d'arthrite ou de vascularite). Pour l'extrapolation des données relatives à la sécurité, le requérant est donc tenu de prendre en considération à la fois les facteurs liés à la substance (p. ex. mécanismes d'action, cellules et tissus cibles) et aux patients (p. ex. co-médication, co-morbidités, statut immunologique) et les facteurs liés à la maladie. Enfin, la portée des données à fournir dépend de l'ensemble des résultats obtenus par les études de comparabilité et des possibles réserves qui demeurent (selon EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).

5.6 Exclusivité des données

Aucune exclusivité des données en vertu de l'art. 11a LPTn n'est accordée aux biosimilaires autorisés pour la première fois. Les cas spéciaux énoncés à l'art. 11b LPTn demeurent réservés.

Lors de la réception d'une demande d'autorisation d'un biosimilaire ou d'une nouvelle indication, d'une nouvelle voie d'administration, d'une nouvelle forme pharmaceutique, d'un nouveau dosage et/ou d'une nouvelle recommandation posologique, Swissmedic vérifie si la préparation de référence bénéficie d'une exclusivité des données telle que prévue aux art. 11a, 11b et 12 LPTn. Si l'exclusivité des données est encore valable pendant plus de deux ans à la date de réception de la demande ou si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la préparation de référence n'a pas donné son accord, Swissmedic n'entre pas en matière par rapport à la demande.

Si le titulaire de l'autorisation de la préparation de référence n'accepte pas qu'il soit fait référence à ses données protégées, l'approbation de la demande pour le biosimilaire peut être octroyée au plus tôt le lendemain de l'échéance de la durée de protection (voir aussi le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*).

5.7 Information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients)

Les informations sur le médicament relatives au biosimilaire doivent être reprises mot pour mot des informations sur le médicament relatives à la préparation de référence dans les passages pertinents, à l'exception des adaptations réglementaires comme les indications, comme les indications, dosages et/ou recommandations posologiques qui bénéficient encore d'une exclusivité des données pour la préparation de référence.

La phrase suivante doit figurer dans l'information professionnelle (IPR), à la rubrique 13 *Propriétés/Effets*, après le code ATC : « XY est un biosimilaire ».

Pour un biosimilaire nouvellement autorisé, l'information professionnelle et l'information destinée aux patients doivent comporter un triangle équilatéral noir inversé et la mention « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » (art. 14a OEMéd et Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4*).

Pour les biosimilaires, la date de la rubrique *Mise à jour de l'information* de l'IPR est indépendante de celle de la préparation de référence.

Pour autant qu'elles soient pertinentes pour le biosimilaire, les modifications apportées à l'information sur le médicament de la préparation de référence doivent également faire l'objet d'une demande et être reprises. En vertu de la procédure d'autorisation particulière pour les biosimilaires, étant donné qu'il peut se référer aux résultats d'études relatifs à la préparation de référence et sur la base du principe général de mise à jour de l'art. 28 OMéd, le titulaire de l'autorisation du biosimilaire est tenu de tenir à jour l'information sur le médicament. Il se doit par conséquent de surveiller activement en particulier les modifications apportées aux rubriques relatives à la sécurité de l'information sur le médicament de la préparation de référence (information professionnelle : « Contre-indications », « Mises en garde et précautions », « Interactions » et « Effets indésirables ») et d'adresser spontanément à Swissmedic une demande de modification soumise à approbation ou une justification scientifique raisonnée s'il décide de ne pas adapter son texte.

5.8 Dénomination du médicament

La dénomination du biosimilaire doit satisfaire à l'art. 9, al. 4 OMéd. Elle peut se composer d'un nom de fantaisie ou du nom du principe actif (selon DCI/INN) associé à une raison sociale. La désignation INN doit en outre être conforme aux prescriptions de l'OMS.

5.9 Demande d'extension d'autorisation et/ou de nouvelle indication thérapeutique d'un biosimilaire

Les demandes d'extension d'autorisation et/ou de nouvelle(s) indication(s) thérapeutique(s) d'un biosimilaire qui ont déjà été approuvées pour la préparation de référence sont examinées au cas par cas.

5.10 Interchangeabilité au cas par cas

Un biosimilaire et sa préparation de référence ont pour principe actif globalement la même substance biologique, même s'il peut y avoir de menues différences dues au procédé de fabrication. L'autorisation d'un biosimilaire atteste du fait que les différences entre le biosimilaire et sa préparation de référence sont sans impact sur la sécurité ou l'efficacité. L'autorisation délivrée par Swissmedic ne précise cependant pas si un biosimilaire est interchangeable avec la préparation de référence dans tel ou tel cas thérapeutique. Seul le médecin traitant peut en décider.

6 Pharmacovigilance

Les exigences en matière de pharmacovigilance appliquées aux biosimilaires sont les mêmes que celles qui valent pour les NAS (voir le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*). Pour un biosimilaire, il est obligatoire de remettre des rapports périodiques sur la sécurité (en vertu de l'art. 58, al. 2 LPT^h en relation avec les art. 58 et 60 OMéd).

Dans la pratique clinique quotidienne, il est possible d'avoir à remplacer un médicament biologique donné par un autre. Mais dans le cadre des annonces d'effets indésirables suspectés de médicaments biologiques, il est particulièrement important d'identifier de manière univoque la préparation concernée s'agissant du procédé de fabrication (de manière à ce que l'on sache avec certitude si l'annonce concerne la préparation de référence ou un biosimilaire). Il convient donc de prendre toutes les mesures requises pour identifier dans de telles annonces la dénomination complète du médicament et le numéro de lot. Les requérants doivent traiter de ces aspects dans une partie du RMP.

7 Exigences relatives aux documents à fournir

7.1 Documents administratifs (module 1)

Les exigences formelles générales applicables aux documents de la demande ainsi que les exigences formelles relatives au module 1 et à la lettre d'accompagnement sont définies dans le Guide complémentaire *Exigences formelles HMV4* et dans le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre HMV4*.

Toute différence entre le biosimilaire et la préparation de référence au niveau de la forme pharmaceutique, du dosage et/ou des excipients doit déjà être justifiée dans la lettre d'accompagnement. De plus, il convient d'expliquer pourquoi des simplifications documentaires sont demandées pour le biosimilaire et dans quelle mesure le biosimilaire faisant l'objet de la demande présente un degré suffisant de similarité avec la préparation de référence.

7.2 Évaluation de l'impact environnemental (*Environmental Risk Assessment*) (ERA, module 1.6)

Toute demande d'autorisation de biosimilaire doit être accompagnée d'un *Environmental Risk Assessment* (ERA) ou d'un argumentaire expliquant pourquoi il est concrètement possible d'y renoncer.

7.2.1 Informations relatives à la pharmacovigilance (*Information Relating to Pharmacovigilance*) (module 1.8)

Pour les demandes portant sur des biosimilaires, le système de gestion des risques (*Risk Management System*) doit être documenté dans le module 1.8 en fournissant un RMP conformément aux directives de l'UE ou à des documents comparables (voir aussi l'aide-mémoire : *MU103_10_002f_MB RMP / ICH E2E – Informations relatives à l'envoi des rapports*).

Dans le RMP, il convient d'accorder toute l'importance qu'elle mérite à la présentation de l'immunogénicité, en tenant compte de l'interdisciplinarité sous-jacente. Les mesures prises pour obtenir des données complémentaires sur l'immunogénicité doivent quant à elles faire l'objet d'une discussion argumentée.

Il convient de présenter un concept complet de pharmacovigilance post-autorisation. Il y a lieu à cet égard de prendre en considération les risques identifiés et potentiels inhérents à la préparation de référence ainsi que, le cas échéant, les risques supplémentaires potentiels ou identifiés au cours du programme de développement du biosimilaire. Il s'agit de décrire avec précision la manière dont les risques sont surveillés et étudiés après la délivrance de l'autorisation.

Dans la mesure du possible, le plan de pharmacovigilance doit inclure non seulement des activités de routine, mais aussi des mesures complémentaires telles que la création de registres où les données d'étude sont saisies de manière standardisée. Par ailleurs, la participation à des registres déjà existants est recommandée et ses modalités doivent également être détaillées dans le RMP. Enfin, la nécessité de prendre des mesures complémentaires de réduction des risques (qui vont au-delà de l'information sur le médicament) doit être évaluée compte tenu des exigences appliquées à la préparation de référence. Quant aux mesures de réduction des risques déjà introduites pour la préparation de référence, elles doivent également figurer dans le RMP du biosimilaire.

7.3 Aperçus et résumés (module 2)

7.3.1 Résumé général de la qualité (*Quality Overall Summary*) (2.3)

Un résumé et une évaluation critique de toutes les données importantes du module 3 doivent être fournis sous forme de *Quality Summary*. L'utilisation de tableaux synoptiques et de représentations graphiques pour illustrer les données essentielles est par ailleurs souhaitable.

Il est en particulier nécessaire de référencer de manière adéquate les études de comparabilité analytiques entre le biosimilaire et la préparation de comparaison qui figurent dans le module 3.

7.3.2 Aperçu non clinique (*Nonclinical Overview*) (2.4)

Un *Nonclinical Overview* doit être présenté conformément à la directive M4S de l'ICH. Ce document doit contenir une synthèse des données expérimentales et/ou bibliographiques concernant la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie et une évaluation des risques à partir de ces données. Des données doivent être présentées concernant le statut des études en matière de BPL. De plus, il convient de présenter la stratégie de test (*Overview of the Nonclinical Testing Strategy* [2.4.1]). Pour les biosimilaires, cette stratégie doit avoir pour objectif principal de clarifier les éventuelles différences vis-à-vis de la préparation de comparaison en termes de propriétés

physicochimiques, d'activité biologique, de propriétés immunologiques et de pureté. L'utilisation de formulations ou d'excipients différents de ceux de la préparation de comparaison doit également faire l'objet d'une évaluation critique.

Les études doivent être menées dans le respect de la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) et des autres directives pour les biosimilaires spécifiques à certains produits. Une liste des nouvelles études expérimentales doit être établie en précisant le titre des études. Cette liste devra également comprendre les études *in vitro* pertinentes menées dans le cadre des analyses de la qualité. Les résultats de ces études de comparabilité, et notamment leur pertinence et extrapolation cliniques, doivent être discutés dans le *Nonclinical Overview*.

7.3.3 Aperçu clinique (*Clinical Overview*) (2.5)

Le *Clinical Overview* est constitué d'un résumé des principales données sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'efficacité et la sécurité qui permettent d'évaluer le biosimilaire.

Le développement du biosimilaire selon des directives internationales et le choix des études réalisées doivent être présentés et argumentés. Le *Clinical Overview* doit en outre permettre de déterminer si le biosimilaire utilisé dans les études réalisées se présentait sous sa forme finale ou s'il était encore en développement. Les préparations de comparaison utilisées dans les études cliniques, leurs lots et leur comparabilité doivent également être décrits dans le *Clinical Overview*.

Les études de pharmacocinétique doivent contenir des renseignements sur la méthode de mesure utilisée pour déterminer le taux de principe actif et prouver une bioéquivalence entre le biosimilaire et la préparation de comparaison. De plus, les paramètres pharmacocinétiques du biosimilaire et de la préparation de comparaison chez les sujets de recherche sains et les patients doivent être dûment décrits. Il est également nécessaire de décrire l'activité biologique du biosimilaire et de la préparation de comparaison en s'appuyant sur de multiples paramètres pharmacodynamiques, au sens d'un *Comparability Exercise*.

Pour comparer l'efficacité du biosimilaire et de la préparation de comparaison, il convient de mettre en balance le choix des critères de jugement cliniquement pertinents vis-à-vis de celui de paramètres alternatifs plus sensibles. Une durée d'étude suffisante est également importante pour prouver une efficacité comparable et pour évaluer la sécurité du biosimilaire.

Si le biosimilaire n'a été étudié d'un point de vue clinique que dans une partie des indications autorisées pour la préparation de référence, il convient de prendre position sur ce point et de justifier scientifiquement une éventuelle extrapolation aux indications non étudiées. Par ailleurs, les différences dues à l'âge doivent être prises en compte et le fait de ne pas fournir de données pédiatriques doit être justifié.

À cet égard, il convient notamment d'examiner si, et dans quelle mesure, l'indication ou les indications revendiquée(s) pour le biosimilaire repose(nt) sur un mécanisme d'action commun du principe actif (p. ex. en tant qu'immunosuppresseur ou anticancéreux) et dans quelle mesure les différentes populations cibles dans lesquelles le biosimilaire doit être indiqué pourraient se différencier en fonction de leur pathologie de base, de maladies concomitantes et de co-médications. Il convient également de déterminer si les indications étudiées avec le biosimilaire permettent de faire la distinction entre le biosimilaire et la préparation de référence et si les paramètres d'étude retenus sont suffisamment sensibles pour ce faire. Les méthodes appliquées dans les études cliniques sur l'immunogénicité pour mettre en évidence les anticorps et leur sensibilité pour déceler d'éventuelles différences entre le biosimilaire et la préparation de comparaison doivent être décrites. Les différences pertinentes éventuelles au niveau de la fabrication (éventuellement concernant les impuretés dans le produit fini), de la composition (p. ex. excipients) et de la conservation (produits de dégradation, formation d'agrégats) doivent être examinées. Il convient d'évaluer en particulier le risque de sensibilisation au principe actif du biosimilaire dans la perspective d'une perte d'efficacité et de réactions d'hypersensibilité. Quant à la question du déclenchement de réactions auto-immunes ou

de maladies à complexes immuns, elle doit être traitée séparément. Si les voies d'administration sont différentes, il convient en outre d'évaluer le risque d'immunisation de manière distincte pour chacune d'elles. Le nombre de patients exposés et la durée des études cliniques doivent en outre être déterminés en fonction du profil de risques de la préparation de référence et compte tenu du fait qu'il est plus difficile de prouver des différences au niveau de l'immunogénicité entre le biosimilaire et la préparation de référence qu'au niveau des critères de jugement pharmacodynamiques ou cliniques.

L'un des points-clés de la discussion concernant l'évaluation de la sécurité doit être l'immunogénicité médiée par les anticorps et les cellules. Tous les aspects pertinents doivent être présentés. Le risque de réactions immédiates, de réactions à la perfusion, d'effets de sensibilisation et de possibles réactions auto-immunes doit être discuté. La discussion sur l'immunogénicité doit prendre en compte les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des différents individus, de même que la cinétique de la cible thérapeutique. Un possible passage des anticorps dans l'organisme du fœtus ou dans le lait maternel et ses conséquences doivent également être discutés, les différences entre la préparation de comparaison et le biosimilaire devant en l'occurrence être mises en évidence.

Des renvois vers d'autres modules de la documentation doivent être faits lorsqu'ils sont nécessaires. Les données sur l'immunogénicité doivent être résumées et discutées dans un chapitre distinct à l'intérieur de la structure du *Clinical Overview*.

Enfin, la portée des données à fournir dépend de l'ensemble des résultats obtenus par les études de comparabilité et des possibles réserves qui demeurent (selon EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1).

7.3.4 Résumé non clinique (*Non Clinical Summary*) (2.6)

Les *Nonclinical Written and Tabulated Summaries* doivent être présentés pour les points *Pharmacology*, *Pharmacokinetics* et *Toxicology* conformément à la directive M4S de l'ICH.

On peut accepter, sous réserve de justifications pertinentes, que certains sous-chapitres des *Nonclinical Summaries* ne soient pas fournis.

7.3.5 Résumé clinique (*Clinical Summary*) (2.7)

Les affirmations et données figurant dans le *Clinical Overview* doivent être détaillées dans les *Summaries*. Étant donné qu'il est exigé que des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques relatives au biosimilaire soient présentées, il convient de fournir des *Summaries Biopharmaceutics*, *Clinical Pharmacology*, *Efficacy* et *Safety* distincts.

7.4 Documentation des essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques (module 3)

La documentation sur la qualité analytique, chimique et pharmaceutique du biosimilaire doit être constituée et présentée conformément aux dispositions de l'art. 3 OEMéd (voir aussi le Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*).

Le titulaire de l'autorisation étant responsable du produit final, il doit disposer d'une connaissance complète des matières premières et de la fabrication des principes actifs. En ce qui concerne les héparines (y compris les HBPM), la matière première est de la muqueuse intestinale de porc. C'est pourquoi le processus de fabrication doit être décrit en intégralité (collecte de la muqueuse, produits intermédiaires, contrôles en cours de processus, validation du processus, etc.) dans le module 3, avec toutes les méthodes d'essai. Les aspects liés à la sécurité jouent un rôle important dans ce cadre, puisque la matière première porcine peut potentiellement être contaminée par des virus, des bactéries ou autres. Dans ce contexte, il est indispensable que le titulaire de l'autorisation directement responsable assure une traçabilité sans faille (pays d'origine, abattoir, contamination croisée, santé des animaux) dans le cadre de sa compétence conformément au droit des produits thérapeutiques. C'est pourquoi une procédure basée sur le Drug Master File / l'Active Substance Master File ne peut pas être appliquée pour les principes actifs biologiques. De même, la présentation d'un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (*Certificate of Suitability of*

Monographs of the European Pharmacopoeia) n'est pas suffisante pour une HBPM ou un produit intermédiaire de l'héparine sodique (voir aussi à ce sujet le document suivant : *EMA Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products*, EMA/CHMP/BWP/429241/2013).

La comparabilité entre le biosimilaire et la préparation de comparaison (provenant du marché suisse, de l'UE/AELE ou américain) doit être démontrée en détail dans le cadre d'études de caractérisation / de comparabilité menées sur plusieurs lots et correspondant à l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques.

Doivent être présentés dans la documentation les propriétés et attributs qualitatifs moléculaires du biosimilaire en regard de ceux de la préparation de comparaison (profil de produit comparable) ; il est également nécessaire de montrer que sa fabrication est cohérente.

Les études de comparabilité doivent être effectuées à l'appui de la *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)* (EMA/CHMP/BWP/247713/2012) et, dans la mesure du possible, avec le produit fini ; le cas échéant, le principe actif peut être isolé du produit fini.

Les études de comparabilité / de caractérisation entre le biosimilaire et la préparation de comparaison doivent être réalisées en parallèle afin de démontrer la comparabilité. À cet égard, il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques physicochimiques (p. ex. structure primaire, glycosylation, teneur), l'activité biologique, les propriétés immunologiques, la pureté (p. ex. impuretés liées au produit, substances liées au produit) (voir aussi ICH Q5E).

La détermination des spécifications (y compris les méthodes d'analyse appliquées) définies pour le principe actif et le produit fini doit être justifiée de manière exhaustive (voir aussi ICH Q6B), compte tenu des données précliniques et cliniques, des données des analyses de lots (à leur libération et pendant la durée de conservation, pour le principe actif et le produit fini) ainsi que de données issues des études de comparabilité entre le biosimilaire et la préparation de comparaison.

7.5 Documentation des essais pharmacologiques et toxicologiques (module 4)

La documentation sur l'efficacité et la sécurité du biosimilaire doit être constituée conformément à l'art. 4 OEMéd. Sous réserve d'une justification adéquate, la documentation peut se référer à des données précliniques de la préparation de référence.

De plus, des données précliniques comparatives mettant en évidence d'éventuelles différences entre le biosimilaire et la préparation de comparaison doivent être fournies. Les causes de ces différences doivent être justifiées dans la demande et leurs conséquences être scientifiquement évaluées.

7.6 Documentation des essais cliniques (module 5)

Les propriétés cliniques du biosimilaire doivent être démontrées conformément à l'art. 5 OEMéd. Ont leur place dans le module 5 toutes les études cliniques réalisées chez des sujets de recherche et des patients, qui doivent être fournies sous forme de rapports d'étude, annexes comprises. Toutes les études cliniques menées avec les différentes versions du biosimilaire au cours du processus de développement doivent être présentées. Il appartient à Swissmedic de décider dans quelle mesure les données relatives à des versions antérieures du biosimilaire sont pertinentes pour prouver la biosimilarité et en vue de l'autorisation du produit. L'origine de la préparation de comparaison doit par ailleurs être clairement indiquée dans chaque rapport d'étude. Il doit par ailleurs y être précisé si le biosimilaire utilisé était encore en développement ou s'il s'agissait de sa version définitive. La pertinence d'éventuelles différences doit faire l'objet d'une évaluation critique sous-tendue par des données de *bridging* adéquates. Quant aux documents joints à la demande, ils peuvent se référer, sous réserve d'une justification appropriée, aux données cliniques de la préparation de référence. Enfin, les risques d'immunogénicité doivent dans tous les cas être présentés, étayés par des données cliniques et justifiés.

8 Annexe

Documents de l'EMA :

Les directives actuelles de l'EMA sur les biosimilaires sont accessibles en cliquant sur le lien suivant :
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

Overarching Guidelines	Reference number
Guideline on similar biological medicinal products	CHMP/437/04 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)	EMA/CHMP/BWP/247713/2012
Product-specific biosimilar guidelines	
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)	CHMP/BMWP/671292/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta	EMA/CHMP/BMWP/652000/2010
Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies- non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)	EMA/CHMP/BMWP/301636/08
Reflection Paper: Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1
Other guidelines relevant for biosimilars	
Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006
Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006
Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins	CHMP/EWP/89249/2004
Other guideline relevant for LMWH	
Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products	EMA/CHMP/BWP/429241/2013

Documents de la FDA :

Les documents actuels de la FDA sur les médicaments biosimilaires peuvent être téléchargés en cliquant sur le lien suivant :

<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/all-guidances-drugs>

Voici une sélection de ces documents :

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

Documents de l'ICH :

Les directives actuelles de l'ICH (regroupées en *Quality [Q]*, *Safety [S]*, *Efficacy [E]* et *Multidisciplinary [M] Guidelines*) sont disponibles en ligne à l'adresse suivante :

<http://www.ich.org/products>

Sont pertinents pour les biosimilaires en particulier les documents suivants :

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

Documents de l'OMS :

- WHO: Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) 2009:

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf