Guide complémentaire
Autorisation d'un produit biosimilaire

Numéro d'identification :	ZL101_00_012
Version :	7.0
Date de validité :	01.10.2026

Sommaire

1 Définitions, abréviations 4

1.1 Définitions 4

1.1.1 Biosimilaire 4

1.1.2 Préparation de référence 4

1.1.3 Préparation de comparaison 4

1.2 Abréviations 4

2 Introduction 5

2.1 Bases légales 5

3 Objet 6

4 Champ d'application 6

5 Description 6

5.1 Principe 6

5.2 Exigences générales relatives à la documentation 7

5.3 Demande d'autorisation en tant que biosimilaire 7

5.4 Exigences relatives aux préparations de comparaison 8

5.5 Indications et extrapolation 8

5.6 Exclusivité des données 9

5.7 Information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients) 9

5.8 Dénomination du médicament 10

5.9 Demande d'extension d'autorisation et/ou de nouvelle indication thérapeutique d'un biosimilaire 10

5.10 Interchangeabilité 10

6 Pharmacovigilance 10

7 Exigences relatives aux documents à fournir 11

7.1 Documents administratifs (module 1) 11

7.1.1 Évaluation de l'impact environnemental (Environmental Risk Assessment) (ERA, module 1.6) 11

7.1.2 Informations relatives à la pharmacovigilance (Information Relating to Pharmacovigilance) (module 1.8) 11

7.2 Aperçus et résumés (module 2) 11

7.2.1 Résumé général de la qualité (*Quality Overall Summary*) (2.3) 11

7.2.2 Aperçu non clinique (*Nonclinical Overview*) (2.4) 12

7.2.3 Aperçu clinique (*Clinical Overview*) (2.5) 12

7.2.4 Résumé non clinique (*Non Clinical Summary*) (2.6) 12
7.2.5 Résumé clinique (*Clinical Summary*) (2.7) 12
7.3 Documentation des essais analytiques, chimiques et pharmaceutiques (module 3) 13
7.4 Documentation des essais pharmacologiques et toxicologiques (module 4) 13
7.5 Documentation des essais cliniques (module 5) 13
8 Annexe 14
8.1 Documents de l'EMA 14
8.2 Documents de la FDA : 14
8.3 Documents de l'OMS 14
8.4 Documents de l'ICH : 14

1 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} LPTh).

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} LPTh). 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, la pharmacocinétique, 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, le Royaume-Uni (UK) 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*). Si l'étude de comparabilité avec le biosimilaire est menée avec une préparation 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
CES	*Comparative Clinical Efficacy Studies* (études comparatives d'efficacité clinique)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des medicaments à usage humain) de l'EMA
DCI	*Denominatio communis internationalis* (dénomination commune internationale)
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ERA	*Environmental Risk Assessment* (évaluation de l'impact environnemental)
FDA	Food and Drug Administration
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire (*Low Molecular Weight Heparins* 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	*International Nonproprietary Name* (désignation internationale usuelle des principes actifs)
IPR	Information professionnelle
LPTh	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh; RS 812.21)
NAS	*New Active Substance* (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	*Risk Management Plan* (plan de gestion des risques)

2 Introduction

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.

2.1 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} LPTh.

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 LPTh 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.

3 Objet

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), de l'OMS ou de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

4 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 LPTh est demandée pour l'autorisation du biosimilaire (art. 17, al. 1, let. b OMéd).

5 Description

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 du principe actif, de qualité pharmaceutique, d'activité biologique, de pharmacocinétique, 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 ainsi que par des données précliniques, pharmacocinétiques et/ou cliniques comparatives et pertinentes.

La similarité suffisante 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.

Swissmedic partage les considérations scientifiques et réglementaires exposées dans le document de l'EMA *Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development* (EMA/CHMP/BMWP/60916/2025). Grâce à des méthodes analytiques modernes et à une expérience approfondie en matière de réglementation, les biosimilaires peuvent aujourd'hui être développés de

manière plus ciblée. Les études comparatives d'efficacité clinique (*Comparative Efficacy Studies*, CES) n'apportent aucune valeur ajoutée au développement et à l'autorisation des biosimilaires si la similarité suffisante avec la préparation de référence a déjà été démontrée de manière convaincante sur le plan analytique et fonctionnel.

Dans les cas où l'approche sur mesure (*tailored approach*) conformément au document de réflexion de l'EMA (EMA/CHMP/BMWP/60916/2025) n'est pas applicable, les données tirées de CES restent toutefois nécessaires.

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 pharmaceutique[1], 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*).

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.

Les études comparant la qualité, l'activité biologique, la pharmacocinétique, 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 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 d'autorisation en tant que biosimilaire

Le requérant doit justifier dans la lettre d'accompagnement 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 (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

[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.

une demande d'autorisation d'un médicament conformément à l'art 12, al. 5 OASMéd ou, le cas échéant, 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*).

5.4 Exigences relatives aux préparations de comparaison

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 européen[2] ou américain est également possible.

Si le requérant utilise une préparation de comparaison provenant de l'UE ou des Etats-Unis, il doit en exposer l'adéquation par rapport à la préparation de référence suisse de la manière suivante :

a) le nom du principe actif (INN), la forme pharmaceutique, le dosage, la composition qualitative et la voie d'administration doivent être identiques, et
b) 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 est utilisée pour une étude clinique pivot (p. ex. étude pharmacocinétique ou CES), il convient de procéder à une analyse par *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 meeting avant le dépôt de la demande.

Si des préparations provenant d'autres pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent sont utilisées pour des études cliniques 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 par le biais d'études cliniques comparatives et celles qui peuvent l'être 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 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. En cas de questions et pour définir une stratégie appropriée, il

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

est recommandé de prendre contact avec Swissmedic à l'avance dans le cadre d'un meeting avant le dépôt de la demande (voir aussi le Guide complémentaire *Meetings entre requérants et Swissmedic pour des procédures d'autorisation*).

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 LPTh n'est accordée aux biosimilaires autorisés pour la première fois. Les cas spéciaux énoncés à l'art. 11*b* LPTh 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. 11*a*, 11*b* et 12 LPTh.

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*).

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. 14*a* OEMéd et Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain*).

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 ou une justification scientifique raisonnée s'il décide de ne pas adapter son texte.

La date indiquée dans la rubrique *« Mise à jour de l'information »* de l'IPR correspond à celle de la préparation de référence.

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

L'autorisation d'un biosimilaire comprend la vérification que les différences mineures par rapport à la préparation de référence, dues aux différents procédés de fabrication utilisés, sont sans impact sur la sécurité et l'efficacité du biosimilaire. La préparation de référence et le biosimilaire présentent un degré suffisant de similarité pour l'autorisation.
Le professionnel de santé décide, en accord avec le patient ou la patiente, d'utiliser la préparation de référence ou le biosimilaire.

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*). Pour un biosimilaire, il est obligatoire de remettre des rapports périodiques sur la sécurité (en vertu de l'art. 58, al. 2 LPTh 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.

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* et dans le tableau correspondant intitulé *Liste des documents à soumettre*.

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.

Si des pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent ont émis des *Scientific Advice* concernant l'omission des CES, ces dernières doivent être transmises à Swissmedic.

7.1.1 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.

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

Les demandes d'autorisation de biosimilaires ne sont pas soumises à l'obligation de fournir un RMP. S'il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures complémentaires de réduction des risques pour le biosimiliaire (généralement de manière analogue à la préparation de référence), il est possible de le demander dans le cadre de la demande d'autorisation resp. Swissmedic peut l'ordonner sous forme de charge.

7.2 Aperçus et résumés (module 2)

7.2.1 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 (CTD, chapitre 3.2.R).

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

Un Nonclinical Overview doit être présenté conformément à la directive M4S de l'ICH, en intégrant des indications sur la conformité des études BPL.

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* (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1) et des autres directives pour les biosimilaires spécifiques à certains produits (voir annexe 8). Les éventuelles différences par rapport à la préparation de référence doivent faire l'objet d'une évaluation scientifique, et leurs effets potentiels sur l'efficacité et la sécurité doivent être détaillés. Tout écart par rapport aux directives en vigueur doit être justifié.

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

Un résumé de toutes les données tirées du module 5 doit être présenté dans le *Clinical Overview* (module 2.5).

Le développement du biosimilaire selon des directives internationales et le choix des études réalisées doivent être présentés et argumentés. Dans le cas de paquets de soumission ne contenant pas de données tirées de CES, l'absence de ces dernières doit être justifiée.

Le chapitre 8 *Annexe* présente les principales dispositions internationales relatives aux biosimilaires, qui s'appliquent également en Suisse. Par ailleurs, les lignes directrices actuelles de l'ICH, de l'EMA et de la FDA en matière de bioanalyse et de tests d'immunogénicité doivent être respectées. Les méthodes et leur validation doivent en outre correspondre à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques tel qu'il est décrit dans les *livres blancs* ainsi que dans d'autres recommandations professionnelles reconnues.

7.2.4 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.

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

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

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

La documentation doit présenter, d'une part, les propriétés moléculaires et les critères de qualité du biosimilaire par rapport à la préparation de comparaison (profil de produit similaire) et, d'autre part, la cohérence de sa fabrication.

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*).

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.

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.

Il convient de respecter les instructions figurant au chapitre 3.1 du *Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development* (EMA/CHMP/BMWP/60916/2025) ainsi que celles figurant dans les lignes directrices multidisciplinaires relatives aux biosimilaires (voir lien au chapitre 8.1).

Les lignes directrices de l'EMA spécifiques aux produits, les questions-réponses de l'EMA et les documents Guidance de l'ICH doivent également être pris en compte.

7.4 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.

Il convient en outre de soumettre toutes les données précliniques comparatives qui ont été recueillies afin d'évaluer et de justifier les différences éventuelles entre le biosimilaire et la préparation de référence.

7.5 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, le cas échéant, chez des patients, qui doivent être fournies sous forme de rapports d'étude, annexes comprises. Le cas échéant, 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.

Les risques liés à l'immunogénicité doivent dans tous les cas être étayés et justifiés soit grâce à des données tirées de l'étude pharmacocinétique, soit, le cas échéant, grâce à des données cliniques tirées des CES.

8 Annexe

8.1 Documents de l'EMA

Les directives actuelles de l'EMA sur les biosimilaires sont accessibles en cliquant sur les liens suivants :
Multidisciplinary: biosimilar | European Medicines Agency (EMA)

EMA **Questions and answers** for biological medicinal products (Quality):Questions and answers for biological medicinal products | European Medicines Agency (EMA)

EMA Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers (Question 7.1)
Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers | European Medicines Agency (EMA)

8.2 Documents de la FDA :

Voici une sélection de documents pertinents :
Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations (September 2025)

Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (December 2016)

(Draft) Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Updated Recommendations for Assessing the Need for Comparative Efficacy Studies (October 2025)

8.3 Documents de l'OMS

- WHO: Guidelines on Evaluation of Biosimilars (April 2022):
  Guidelines on evaluation of biosimilars (who.int)

8.4 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 : ICH Official Website

Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
7.0	Mise à jour à la suite de la publication du document final de l'EMA *Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development* Chapitre 5.7 *Information sur le médicament (information professionnelle et information destinée aux patients)* – Nouvelle réglementation prévoyant que la date de la *mise à jour de l'information* du biosimilaire dans l'IPR doit être la même que celle de la préparation de référence Diverses modifications d'ordre formel : numéros de téléphone, liens vers les directives d'autres autorités, etc.	Groupe de travail Biosimilaire
6.0	Nouveau « meeting avant le dépôt de la demande » : depuis le 1er avril 2025, le meeting avant le dépôt de la demande remplace les « Pipeline Review Meeting », « Scientific Advice Meeting » et « Presubmission Meeting ». Suppression du suffixe HMV4	stb
5.0	Adaptation des chapitres 6 et 7.1.2 suiter à la suppression de l'obligation de fournir un RMP pour les biosimilaires Actualisation des hyperliens au chapitre 8 (Annexe)	stb
4.0	Mise à jour du chapitre 5.10 Interchangeabilité	stb
3.2	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
3.1	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
3.0	Précision apportée au chapitre 6.4.1 concernant la localisation des données, suppression d'une phrase au chapitre 6.9 et diverses adaptations linguistiques.	stb
2.0	Intégration des HBPM en tant que biosimilaires et compléments apportés en conséquence aux chapitres 1 à 4, 6.14 et 8, précision apportée au chapitre 6.4.1 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 6.14). Correction : ce n'est pas l'EMA, mais la Commission européenne qui accorde l'autorisation.	stb
1.0	Mise en œuvre de l'OPTh4	stb