
Lignes directrices sur les exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires



Produits de santé

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Guidance on information and submission requirements for biosimilar biologic drugs

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du Chef du Canada, représenté par la ministre de la Santé, 2026

Date de publication : mai 2026

À moins d'avis contraire, vous pouvez reproduire le contenu de cette publication ou ce produit en totalité ou en partie à des fins non commerciales, dans tout format, sans frais ni autre permission. Les reproductions ou distributions commerciales sont interdites sans obtenir la permission écrite de l'administrateur du droit d'auteur de Santé Canada. Pour obtenir une permission de reproduire du contenu appartenant au gouvernement du Canada pour des fins commerciales, communiquez avec pubsadmin@hc-sc.gc.ca.

Cat. : H164-427/2026F-PDF
ISBN 978-0-660-99967-8
Pub. : 260113



Produits de santé

Avant-propos

Les lignes directrices visent à orienter l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel de Santé Canada sur la manière dont les mandats devraient être remplis de façon équitable, cohérente et efficace.

Les lignes directrices sont des instruments administratifs et non juridiques. Cela signifie qu'il est possible de faire preuve de flexibilité. Toutefois, pour être acceptables, les autres approches aux principes et pratiques décrits dans le présent document doivent être étayées par une justification adéquate. Elles devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Comme toujours, Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, afin que nous soyons en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Nous nous engageons à justifier de telles demandes et à documenter clairement les décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec les sections pertinentes des règlements et des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

Dans cette ligne directrice, le terme « doit » est utilisé pour exprimer une exigence que l'utilisateur est tenu de satisfaire pour se conformer aux exigences réglementaires. Le terme « devrait » est utilisé pour exprimer une recommandation qui est conseillée, mais non requise, et le terme « pourrait » est utilisé pour exprimer une option qui est permise dans les limites des lignes directrices.



Produits de santé

Table de matières

Avant-propos	i
1. Aperçu	1
1.1 Introduction	1
1.2 Portée et application	1
1.3 Objectif de la politique.....	3
1.4 Principes de l'approche réglementaire pour les biosimilaires	3
1.5 Contexte	4
1.6 Considérations scientifiques et principes de démonstration de la similarité dans l'autorisation des biosimilaires	4
2. Considérations générales	6
2.1 Réglementation applicable.....	6
2.2 Propriété intellectuelle.....	6
2.3 Médicament biologique canadien de référence.....	7
2.3.1 Considérations relatives à l'utilisation d'un MBR d'un fournisseur à l'extérieur du Canada.....	8
2.4 Critères de rendement pour la présentation d'un candidat biosimilaire.....	9
3. Exigences en matière de renseignements pour les présentations de drogues nouvelles	9
3.1 Organisation des données	9
4. Exigences en matière de renseignements sur la qualité	10
4.1 Renseignements sur la qualité.....	10
4.2 Éléments à prendre en compte pour démontrer la similarité.....	11
4.2.1 Lots de médicaments biologiques de référence et de biosimilaires pour une évaluation analytique comparative	12
4.2.2 Normes de référence.....	12
4.3 Considérations sur la qualité.....	13
4.3.1 Procédures analytiques	13
4.3.2 Caractérisation	13
4.4 Considérations sur le processus de fabrication	17
4.4.1 Stratégie de contrôle	17
4.5 Détermination de la similarité.....	17
4.6 Changements dans la fabrication après la délivrance de l'autorisation de mise en marché.....	18

5. Exigences en matière de renseignements cliniques et non cliniques.....	18
5.1 Général	18
5.2 Études non cliniques.....	19
5.3 Études cliniques.....	19
5.3.1 Études comparatives de pharmacologie clinique	19
5.3.2 Études comparatives d'efficacité clinique	23
6. Indications, étiquetage et plan de gestion des risques	23
6.1 Autorisation d'indications	23
6.2 Exigences en matière d'étiquetage – Monographie de produit	24
6.3 Plan de gestion des risques	25
7. Exigences en matière de renseignements après la mise en marché.....	25
7.1 Rapport sur les réactions indésirables à un médicament et rapports périodiques ...	25
7.2 Changements survenus après l'avis de conformité.....	26
8. Acronymes et définitions.....	27
8.1 Acronymes	27
8.2 Définitions	28
9. Communiquez avec nous	31
9.1 Réunions de consultation et préalable à la présentation.....	31



Produits de santé

1. Aperçu

1.1 Introduction

Santé Canada, l'organisme de réglementation fédérale qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments en vue de leur approbation au Canada, reconnaît que les fabricants pourraient être intéressés par des versions ultérieures de médicaments biologiques. Le terme « médicament biologique biosimilaire », ci-après dénommé « biosimilaire », est utilisé par Santé Canada pour décrire une version ultérieure d'un médicament biologique d'origine autorisé au Canada. Un biosimilaire est démontré qu'il est très similaire à ce dernier, appelé médicament biologique canadien de référence (MBCR).

La Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada est l'organisme de réglementation des médicaments biologiques à usage humain. Elle assure la surveillance réglementaire des produits biologiques en procédant à des examens complets des présentations de médicaments biologiques portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité.

Les promoteurs sont encouragés à consulter la DMBR pour obtenir des conseils supplémentaires, le cas échéant (section 9. Communiquez avec nous).

1.2 Portée et application

Ces lignes directrices s'appliquent à toutes les présentations de médicaments biologiques pour lesquelles le promoteur demande une autorisation de vente sur la base d'un degré élevé de similarité avec un médicament biologique déjà autorisé. Ces demandes s'appuient sur des renseignements antérieurs concernant ce dernier pour justifier, en partie, un dossier clinique réduit dans le cadre de la présentation.

Les critères suivants déterminent l'étendue des médicaments pouvant être autorisés en tant que biosimilaires :

- il existe un MBCR approprié qui :

- a été autorisé à la vente sur la base d'un ensemble complet de données cliniques et non cliniques, et de données portant sur la qualité
- dispose d'un ensemble substantiel de données probantes concernant la qualité, l'innocuité, l'efficacité et l'efficience du MBCR, qui se sont accumulées depuis l'autorisation de mise en marché
- le biosimilaire et le MBCR peuvent être caractérisés de manière approfondie par un ensemble de méthodes analytiques modernes
- le biosimilaire, grâce à une caractérisation et une analyse approfondies, peut être jugé hautement similaire au MBCR en satisfaisant à un ensemble approprié de critères prédéterminés

La démonstration d'un degré élevé de similarité dépend d'une caractérisation détaillée et complète du médicament. Ces lignes directrices s'appliquent aux médicaments biologiques qui contiennent, comme ingrédients médicinaux, des protéines bien caractérisées dérivées de méthodes biotechnologiques modernes telles que l'ADN recombinant et/ou la culture cellulaire.

Les médicaments à base de polypeptides courts sont classés comme produits biologiques ou pharmaceutiques en fonction de la méthode de fabrication. Lorsqu'elles sont fabriquées par des procédures d'ADN recombinant, les versions ultérieures de polypeptides courts sont considérées comme des médicaments biologiques et peuvent faire l'objet d'une autorisation en tant que biosimilaire. Lorsqu'elles sont synthétisées chimiquement, elles sont considérées comme des médicaments pharmaceutiques, quel que soit le processus de fabrication du MBCR, et peuvent être autorisées en tant que médicaments génériques par le biais de la voie d'autorisation de présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN), au cas par cas.

Au Canada, les héparines de faible masse moléculaire (HFMM) sont réglementées en tant que médicaments biologiques en raison de leur origine biologique, bien qu'elles ne figurent pas à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues (LAD)*. Les promoteurs des versions ultérieures des HFMM devraient utiliser cette ligne directrice avec l'Énoncé de politique : précisions sur le processus réglementaire applicable aux héparines de faible masse moléculaire ultérieures pour des conseils supplémentaires.

Les biosimilaires fabriqués à l'aide de méthodes différentes de celles utilisées pour produire le MBCR peuvent faire l'objet d'une autorisation. Il convient d'accorder une attention particulière aux différences entre les systèmes d'expression qui pourraient

empêcher de démontrer un degré élevé de similarité entre le candidat biosimilaire et le MBCR.

[Énoncé de politique : précisions sur le processus réglementaire applicable aux héparines de faible masse moléculaire ultérieures](#)

1.3 Objectif de la politique

Santé Canada a élaboré ces lignes directrices dans le but d'aider les promoteurs à répondre aux exigences de la *LAD* et du *Règlement sur les aliments et drogues (RAD)* lorsqu'ils demandent un avis de conformité (AC) pour un biosimilaire.

1.4 Principes de l'approche réglementaire pour les biosimilaires

Les biosimilaires sont réglementés par la *LAD* et la partie C du *RAD*. Les concepts et les principes scientifiques et réglementaires des cadres réglementaires existants pour les médicaments biologiques, pharmaceutiques et génériques servent de base à l'approche réglementaire des biosimilaires.

Bien que les biosimilaires soient conceptuellement similaires aux médicaments génériques, ils ne sont pas admissibles à l'autorisation par la voie de PADN au titre de l'article C.08.002.1, en raison de leur hétérogénéité et de leur complexité inhérentes. Les présentations de médicaments biosimilaires sont plutôt déposées en utilisant la voie d'autorisation de présentation de drogue nouvelle (PDN) conformément à l'article C.08.002. La délivrance par Santé Canada d'un AC pour un biosimilaire représente la confirmation d'un degré élevé de similarité avec le MBCR, mais ne constitue pas une déclaration d'équivalence. Un promoteur de biosimilaire peut déposer une demande pour la ou les indications et conditions d'utilisation détenues par le MBCR autorisé au Canada.

La présentation d'un médicament biosimilaire s'appuie sur les renseignements relatifs à l'innocuité et à l'efficacité du MBCR. Les alinéas C.08.002(2)g) et h) peuvent être satisfaits en établissant un degré élevé de similarité avec le MBCR au moyen d'analyses cliniques et non cliniques, en plus des analyses de qualité décrites dans le présent document. Ainsi, le dossier non clinique inclus dans la présentation de médicament biosimilaire n'exige pas certains renseignements qui sont généralement attendus dans une présentation conventionnelle pour un médicament biologique. Le dossier clinique devrait également être réduit par rapport au contenu d'une présentation conventionnelle pour un médicament

biologique. Un candidat biosimilaire repose sur l'établissement d'un degré élevé de similarité avec le MBCR grâce à des données complètes de caractérisation physicochimique et fonctionnelle. Cette approche permet à la présentation d'un candidat biosimilaire de s'appuyer sur les données cliniques qui ont justifié l'autorisation du MBCR.

1.5 Contexte

Les médicaments biologiques ont contribué à la santé des Canadiens en tant qu'outils de diagnostic, de traitement et de prévention de diverses maladies et affections médicales. Contrairement aux médicaments pharmaceutiques, les médicaments biologiques sont issus de l'activité métabolique d'organismes vivants et sont hétérogènes et structurellement complexes. Les produits biologiques peuvent être labiles et sensibles aux modifications des processus de fabrication. Les matières premières biologiques, les cellules de production ou leurs milieux de fermentation peuvent présenter des risques pour les patients, tels que la présence de pathogènes ou la croissance d'agents adventices (par exemple, des virus). En raison de ces risques, des processus rigoureux sont appliqués aux matières premières et à l'inactivation ou à la clairance des virus lors de la purification et de l'essai des produits. Les modifications apportées aux matières premières, aux procédés de fabrication, aux équipements ou aux installations peuvent entraîner des changements importants et inattendus dans le produit intermédiaire ou final.

Le terme biosimilaire est utilisé par Santé Canada pour décrire un médicament biologique qui reçoit une autorisation de mise en marché après l'autorisation d'un produit biologique d'origine au Canada (appelé MBCR). Il est démontré qu'il est très similaire au MBCR. La démonstration d'un degré élevé de similarité permet au promoteur du biosimilaire de s'appuyer sur des renseignements pertinents concernant le MBCR.

1.6 Considérations scientifiques et principes de démonstration de la similarité dans l'autorisation des biosimilaires

L'objectif d'un programme de développement d'un biosimilaire est d'établir un degré élevé de similarité entre le candidat biosimilaire et son MBCR sur la base d'un exercice de comparabilité complet. Un biosimilaire est très similaire à son MBCR en termes de propriétés physicochimiques, de propriétés fonctionnelles et de pharmacologie clinique.

Un candidat biosimilaire doit faire l'objet d'études analytiques comparatives approfondies pour démontrer un degré élevé de similarité. Il est recommandé d'utiliser des méthodes analytiques orthogonales pour accroître la confiance dans l'évaluation d'un attribut de

qualité donné. Les techniques choisies devraient refléter les meilleures pratiques actuelles et être à la pointe du progrès, dans la mesure du possible. Ces études comparent les caractéristiques du candidat biosimilaire et de son MBCR, notamment :

- les caractéristiques physicochimiques (structure, modifications post-traduction, hétérogénéité, pureté, impuretés)
- les propriétés fonctionnelles (activité biologique, propriétés de liaison immunochimique, etc.)
- le profil de stabilité (profils de dégradation sous contrainte, accélérée, forcée)

La démonstration d'un degré élevé de similarité ne signifie pas que les attributs de qualité des deux médicaments comparés sont identiques, mais qu'ils sont très similaires avec deux conséquences :

- 1) les données non cliniques et cliniques générées précédemment avec le MBCR sont applicables au candidat biosimilaire
- 2) la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité par le biais de données non cliniques et cliniques précédemment générées pour le MBCR peut être déduite comme étant pertinente pour le candidat biosimilaire

En raison de la nature hétérogène des médicaments biologiques, un biosimilaire peut présenter des différences par rapport à son MBCR. Les renseignements requis pour traiter ces différences sont examinés au cas par cas et dépendent de la ou des différences particulières observées. Ces différences entre le candidat biosimilaire et son MBCR pourraient être acceptées si le promoteur peut fournir des données probantes suffisantes ou une justification scientifique que ces différences n'ont pas d'effet sur l'innocuité et l'efficacité.

Les études cliniques requises pour soutenir l'autorisation d'un biosimilaire sont généralement limitées à un essai pharmacocinétique comparatif mené pour démontrer l'équivalence pharmacocinétique entre le biosimilaire et le MBCR. L'étude devrait également permettre de recueillir des données sur l'innocuité et l'immunogénicité. Les paramètres pharmacodynamiques peuvent être inclus, si possible. Des études comparatives d'efficacité clinique ne sont généralement pas nécessaires pour un candidat biosimilaire à un MBCR lorsque le biosimilaire peut être comparé et caractérisé de manière approfondie par des études analytiques appropriées. Si des études cliniques comparatives d'efficacité sont incluses, le promoteur devrait expliquer le rôle des études et la valeur des résultats dans le contexte de la présentation.

Les différences entre un candidat biosimilaire et son MBCR devraient être évaluées en termes d'effet potentiel sur la fonction et la stabilité. Si des différences majeures sont établies entre un candidat biosimilaire et son MBCR, il est peu probable que le médicament soit considéré comme un biosimilaire. Les études cliniques d'efficacité et d'innocuité ne peuvent pas traiter les différences majeures de qualité entre un candidat biosimilaire et son MBCR.

2. Considérations générales

2.1 Réglementation applicable

Les biosimilaires sont soumis à la partie C du *RAD* en ce qui concerne l'autorisation et la surveillance. En se conformant aux conseils fournies dans le présent document, ainsi qu'aux autres lignes directrices relatives aux produits biologiques, le promoteur devrait pouvoir satisfaire aux exigences notables suivantes du titre 8 de la partie C du *RAD* :

C.08.002(1)a) : Il est interdit de vendre ou d'annoncer une drogue nouvelle, à moins que les conditions suivantes ne soient réunies : le fabricant de la drogue nouvelle a, relativement à celle-ci, déposé auprès du ministre une présentation de drogue nouvelle, une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, une présentation abrégée de drogue nouvelle ou une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel que celui-ci juge acceptable.

C.08.002(2) : La présentation de drogue nouvelle doit contenir suffisamment de renseignements et de matériel pour permettre au ministre d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la drogue nouvelle.

2.2 Propriété intellectuelle

Les biosimilaires peuvent entrer sur le marché après le MBCR déjà autorisé au Canada et auquel il a été démontré qu'il était hautement similaire. Dans une PDN, le promoteur du biosimilaire devrait clairement identifier le médicament biologique autorisé au Canada (au niveau du numéro d'identification d'une drogue [DIN]) auquel il fait suite. Le promoteur devrait également identifier le médicament biologique auquel il fait une comparaison ou une référence directe ou indirecte conformément au *Règlement sur les médicaments*

brevetés (avis de conformité) (Règlement sur les MB[AC]) et à l'article C.08.004.1 du *RAD*. De plus, lorsque le promoteur fait une comparaison directe ou indirecte avec un médicament biologique de référence (MBR; section 2.3) provenant d'une source non canadienne, il doit traiter de la relation entre ce dernier et le médicament autorisé au Canada, c'est-à-dire le MBCR.

Pour plus de renseignements sur les dispositions relatives à la protection des données du *RAD* ou sur le *Règlement sur les MB(AC)*, les fabricants sont invités à consulter ces lignes directrices :

- [La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues](#)
- [Règlement sur les médicaments brevetés \(avis de conformité\)](#)

Les fabricants peuvent également communiquer avec le Bureau des médicaments brevetés et de la liaison à : opml-bmbl@hc-sc.gc.ca.

2.3 Médicament biologique canadien de référence

Une évaluation approfondie des caractéristiques physicochimiques, des propriétés fonctionnelles et du profil de stabilité du médicament biologique de référence devrait constituer la base des connaissances qui serviront au développement du candidat biosimilaire. Pour démontrer un degré élevé de similarité, des analyses côte à côte du candidat biosimilaire avec un MBCR approprié doivent être effectuées. Les éléments suivants devraient être pris en compte lors de la sélection d'un MBCR :

- Le MBCR est un produit biologique autorisé pour le marché canadien qui s'appuie sur un ensemble complet de données cliniques et non cliniques ainsi que des données sur la qualité.
- Le MBCR devrait avoir un profil d'innocuité et d'efficacité bien établi, étayé par des données substantielles avant et après la mise en marché.
- La dose, la forme posologique, la fréquence d'administration, le dosage et les voies d'administration du candidat biosimilaire devraient être les mêmes que ceux du MBCR.
- Le MBCR devrait être utilisé tout au long des études soutenant les évaluations comparatives de la qualité, de la pharmacologie clinique et de l'immunogénicité du

médicament (c'est-à-dire dans le programme de développement du candidat biosimilaire).

- Lorsque plusieurs MBR sont utilisés (par exemple, qui proviennent de plusieurs compétences), le promoteur devrait démontrer que les MBR sont représentatifs les uns des autres. Les données de transition requises comprennent des données structurales et fonctionnelles provenant d'études analytiques qui comparent directement tous les médicaments (par exemple, le candidat biosimilaire, le médicament autorisé aux États-Unis et le médicament autorisé dans l'Union européenne) et pourraient également inclure des données comparatives de pharmacologie clinique.
- Il doit être démontré que le ou les ingrédients médicinaux du candidat biosimilaire et du MBCR sont très similaires.
- Un biosimilaire autorisé ne devrait pas être utilisé comme MBCR pour une autre présentation de biosimilaire.

Les normes de référence accessibles au public ne doivent pas être utilisées comme MBCR pour étayer la démonstration de la similarité.

2.3.1 Considérations relatives à l'utilisation d'un MBR d'un fournisseur à l'extérieur du Canada

Les promoteurs pourraient utiliser un MBR provenant d'une source non canadienne comme substitut du MBCR dans les études comparatives. Il incombe au promoteur de démontrer que le MBR choisi est apte à soutenir la présentation. Le promoteur est encouragé à consulter la DMBR dès le début du processus de développement du médicament afin de s'assurer de la pertinence du MBR provenant d'une source non canadienne.

En plus des considérations ci-dessus pour un MBCR, les éléments suivants devraient être pris en compte lors de l'obtention d'un MBR provenant d'une source non canadienne utilisé pour démontrer un degré élevé de similarité :

- Le MBR provenant d'une source non canadienne devrait contenir les mêmes ingrédients médicinaux, la même dose, la même forme posologique, la même fréquence de dosage et la même voie d'administration que le MBCR autorisé au Canada. Des renseignements sur le MBCR sont disponibles dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques.

- Le MBR provenant d'une source non canadienne devrait être commercialisé dans une compétence dont les normes réglementaires et les principes d'évaluation des médicaments, les activités de surveillance après la mise en marché et les approches en matière de comparabilité sont similaires à ceux du Canada.

[Base de données sur les produits pharmaceutiques](#)

2.4 Critères de rendement pour la présentation d'un candidat biosimilaire

Une présentation de candidat biosimilaire est déposée et examinée en tant que PDN. La norme de rendement pour une PDN est décrite dans la *Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues*.

[Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues](#)

3. Exigences en matière de renseignements pour les présentations de drogues nouvelles

Le titre 8 de la partie C du *RAD* définit les exigences relatives à la vente de nouveaux médicaments au Canada, y compris les biosimilaires, et interdit la vente de nouveaux médicaments à moins que le fabricant n'ait déposé une présentation jugée satisfaisante par le ministre. L'article C.08.002 du *RAD* décrit les exigences relatives à la PDN.

3.1 Organisation des données

Les documents électroniques devraient être fournis en format eCTD (electronic common technical document).

La section « Dépôt des présentations par voie électronique » comprend des liens vers des documents qui fournissent des renseignements détaillés sur ces formats et d'autres renseignements relatifs au dépôt des présentations par voie électronique.

L'évaluation de la similarité devrait être organisée comme une collection distincte de données dans la section 3.2 R.5 Évaluation de la similarité.

Pour en savoir plus :

- [Dépôt des soumissions par voie électronique](#)
- [Ligne directrice à l'intention de l'industrie sur la préparation des données sur la qualité pour les présentations de drogues dans le format CTD : Produits biothérapeutiques et sanguins](#)

4. Exigences en matière de renseignements sur la qualité

4.1 Renseignements sur la qualité

En plus d'un ensemble de données sur la chimie et la fabrication attendues pour un nouveau médicament biologique standard, la présentation d'un biosimilaire devrait inclure des données exhaustives et fiables démontrant un degré élevé de similarité avec le MBCR. Une caractérisation complète du MBCR devrait être entreprise pour établir le profil du produit cible de qualité du candidat biosimilaire. Pour que le candidat soit considéré comme un biosimilaire, la similarité devrait être déduite principalement d'études analytiques comparatives complètes et conçues de manière appropriée. Des études physicochimiques, fonctionnelles et de stabilité comparatives permettant d'évaluer si le candidat biosimilaire proposé et le MBCR présentent une similarité élevée devraient être incluses.

Les procédures analytiques utilisées pour démontrer un degré élevé de similarité constituent un élément essentiel de l'ensemble des données analytiques comparatives et devraient être qualifiées de manière appropriée pour l'objectif. Pour certaines procédures analytiques, l'analyse directe ou côte à côte du MBCR et du candidat biosimilaire proposé pourrait ne pas être possible en raison de l'interférence de la matrice. Dans ce cas, si les échantillons sont préparés à partir du produit fini (par exemple, déformulation ou extraction), l'incidence des techniques utilisées devrait être documentée, discutée et justifiée de manière appropriée.

4.2 Éléments à prendre en compte pour démontrer la similarité

Bien que la comparaison de deux produits indépendants n'entre pas dans la portée de la norme *Q5E de l'ICH (International Council of Harmonisation) « Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications »*, plusieurs principes et approches sont applicables pour démontrer la similarité entre le candidat biosimilaire et le MBCR.

Le promoteur devrait démontrer que le candidat biosimilaire et le MBCR peuvent être jugés très similaires en termes de caractéristiques physicochimiques, de propriétés fonctionnelles et de profils de stabilité, ce qui permet de conclure à un degré élevé de similarité en termes d'innocuité et d'efficacité. Les études nécessaires pour démontrer un degré élevé de similarité dépendront des éléments suivants :

- la nature et la composition du médicament, y compris les ingrédients inactifs et les excipients, et leur effet sur l'innocuité et l'immunogénicité
- la disponibilité de procédures analytiques appropriées pour détecter les différences potentielles
- la relation entre les attributs de qualité et l'innocuité et l'efficacité
- toute différence entre les systèmes d'expression utilisés pour fabriquer le biosimilaire et le MBCR

Lors de l'évaluation du degré élevé de similarité entre le candidat biosimilaire et son MBCR, le promoteur du biosimilaire devrait prendre en compte les éléments suivants :

- les caractéristiques physicochimiques et les propriétés fonctionnelles pertinentes, y compris l'évaluation de l'hétérogénéité du produit
- les résultats des analyses des échantillons pertinents du candidat biosimilaire provenant des étapes appropriées du processus de fabrication (c'est-à-dire la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux)
- les données de stabilité obtenues dans des conditions de dégradation accélérée, sous contrainte ou forcée, afin d'évaluer les différences éventuelles entre le MBCR et le candidat biosimilaire en ce qui concerne les voies de dégradation et les profils de substances et d'impuretés liées au produit

4.2.1 Lots de médicaments biologiques de référence et de biosimilaires pour une évaluation analytique comparative

L'ensemble des données devrait décrire l'approche adoptée pour fixer les critères de similarité et préciser le nombre de lots de MBCR et de candidats biosimilaires utilisés pour évaluer un degré élevé de similarité pour chaque attribut de qualité, en tenant compte de la complexité et de la connaissance du médicament biologique. Ces renseignements sont généralement obtenus par la caractérisation de plusieurs lots du candidat biosimilaire et du MBCR à différents âges, afin de comprendre la variabilité d'un lot à l'autre des médicaments biologiques et des processus. Le nombre de lots de chaque médicament biologique (MBCR et candidat biosimilaire) à inclure dans l'évaluation de la similarité devrait être déterminé en fonction de la variabilité du médicament biologique et du processus, et devrait tenir compte de la variabilité de la procédure analytique et des hypothèses des méthodologies statistiques employées.

Il convient de noter que pour les études analytiques comparatives, les conclusions significatives exigent que les points de données soient indépendants. Il est attendu que tous les lots du candidat biosimilaire inclus dans l'évaluation de la similarité soient fabriqués à partir de lots de substances médicamenteuses indépendants et soient représentatifs de la durée de conservation proposée pour ce médicament biologique.

4.2.2 Normes de référence

Une norme de référence est distincte d'un MBCR, car ils remplissent des fonctions différentes. Conformément à la norme ICH Q6B, une norme de référence primaire interne correctement caractérisée devrait être établie. Elle devrait être préparée à partir de lots représentatifs du processus clinique et commercial, et être établie et utilisée pour le contrôle du processus de fabrication et du produit (candidat biosimilaire). Une norme de référence internationale ou le MBCR ne devraient pas être utilisés comme norme de référence primaire. Pour le développement du candidat biosimilaire, un lot de MBCR ou un lot de MBR provenant d'une source non canadienne pourrait être qualifié de norme de référence initiale.

Le lot utilisé comme norme de référence interne pour le contrôle du produit doit être représentatif du processus clinique et commercial grâce à des études de qualification appropriées. Le cas échéant, des données analytiques comparatives pourraient être utilisées pour la transition des lots utilisés dans les études cliniques de la norme de référence. Un programme à deux niveaux comprenant des normes de référence internes primaires et secondaires (ou de travail) devrait être établi au moment de la demande

d'autorisation de mise en marché. Un protocole pourrait être inclus dans la PDN pour soutenir la mise en œuvre d'une future norme de référence.

4.3 Considérations sur la qualité

4.3.1 Procédures analytiques

Les procédures analytiques devraient être soigneusement sélectionnées et optimisées afin de maximiser le potentiel de détection des différences entre les attributs de qualité du candidat biosimilaire et de son MBCR. Pour couvrir l'étendue des caractéristiques physicochimiques ou des propriétés fonctionnelles, il pourrait être utile d'appliquer plusieurs procédures analytiques pour évaluer le même attribut de qualité. Dans ce cas, chaque méthode devrait utiliser des principes différents pour collecter des données pour le même attribut, afin de maximiser la possibilité de détecter des différences entre le candidat biosimilaire et son MBCR. Le promoteur devrait également tenir compte des limites de chaque procédure analytique (par exemple, la limite de détection ou de résolution) lorsqu'il évalue le degré élevé de similarité d'un candidat biosimilaire avec son MBCR. Le cas échéant, l'utilisation de méthodes qui fournissent des résultats quantifiables devrait être envisagée.

La mesure des attributs de qualité dans les études de caractérisation ne nécessite pas nécessairement l'utilisation d'essais validés, mais les essais utilisés devraient être scientifiquement valables et correctement qualifiés pour l'utilisation prévue. Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité en vue de la libération des lots devraient être validées conformément aux lignes directrices de l'ICH. Il s'agit notamment de l'ICH Q2(R2) : Validation des méthodes analytiques : Texte et méthodologie, ICH Q5C : Qualité des produits issus de la biotechnologie : Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie, et ICH Q6B : Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie, selon le cas.

4.3.2 Caractérisation

Des études de caractérisation comparative complètes et fiables devraient être réalisées pour évaluer le candidat biosimilaire proposé et son MBCR. La caractérisation d'un médicament biologique par des techniques appropriées, telle que décrite dans l'ICH Q6B, comprend la détermination des caractéristiques physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunologiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés et de la quantité.

Le type, la nature et l'étendue des différences entre le candidat biosimilaire proposé et le MBCR devraient être décrits et discutés. La discussion devrait porter sur l'identification et la comparaison des attributs de qualité pertinents. Les effets cliniques potentiels des différences observées entre le candidat biosimilaire et le MBCR devraient également être évalués et justifiés.

Les critères suivants devraient être considérés comme des points clés pour démontrer un degré élevé de similarité :

4.3.2.1 Caractéristiques physicochimiques

Le fabricant devrait tenir compte du concept du candidat biosimilaire souhaité (et de ses variantes) tel que défini dans la norme ICH Q6B lors de la conception et de la réalisation d'études visant à démontrer un degré élevé de similarité. La complexité de l'entité moléculaire par rapport au degré d'hétérogénéité moléculaire devrait également être prise en compte. L'hétérogénéité des protéines thérapeutiques pourrait survenir de différentes manières et affecter le rendement clinique attendu d'un produit biologique protéique. Lorsque des différences dans le profil d'hétérogénéité sont observées entre le candidat biosimilaire et le MBCR au niveau physicochimique, des approches orthogonales devraient être utilisées pour évaluer l'incidence potentielle. Ces approches pourraient inclure des méthodes fonctionnelles. Elles contribuent à déterminer si les différences peuvent affecter les effets cliniques du médicament.

Bien qu'une séquence primaire identique entre le candidat biosimilaire et son MBCR soit attendue, des variantes de séquence de faible niveau pourraient se produire en raison d'erreurs de transcription et de traduction. Ces variantes, en particulier celles qui résultent d'une mauvaise incorporation d'acides aminés au cours de l'expression à haut niveau, devraient être indiquées si elles sont présentes. La présence de ces variantes pourrait être acceptable lorsqu'elles sont bien contrôlées, caractérisées et qu'il est démontré qu'elles n'ont pas d'incidence sur les attributs de qualité essentiels, notamment la pureté, la puissance ou le risque d'immunogénicité. Une évaluation de la pertinence clinique potentielle des variantes soulevées, fondée sur le risque, devrait être réalisée à l'aide des données analytiques, fonctionnelles et de la littérature disponibles pour étayer l'évaluation de la biosimilarité.

4.3.2.2 Pureté et impuretés

La combinaison des procédures analytiques sélectionnées devrait fournir des données permettant d'évaluer les différences pertinentes dans les profils de pureté et d'impuretés liées au produit.

Les différences observées dans les profils de pureté et d'impuretés liées au produit du candidat biosimilaire par rapport à son MBCR devraient être évaluées afin de déterminer leur incidence potentielle sur l'innocuité et l'efficacité. Lorsque le candidat biosimilaire présente différentes impuretés, celles-ci devraient être indiquées, caractérisées et quantifiées, dans la mesure du possible. L'incidence potentielle des différences dans le profil des impuretés sur l'innocuité devrait être abordée et étayée par des données appropriées ou une justification scientifique.

Les impuretés liées au processus dans le candidat biosimilaire ne devraient pas correspondre à celles observées dans son MBCR et ne devraient pas être incluses dans l'évaluation de la similarité. La clairance des impuretés liées au processus devrait être évaluée conformément aux lignes directrices de l'ICH et sa sécurité devrait être démontrée.

4.3.2.3 Immunogénicité

L'immunogénicité intrinsèque d'une protéine thérapeutique est déterminée par ses attributs de qualité critiques. Pour un candidat biosimilaire, ces attributs doivent être comparés directement à ceux du MBCR afin d'établir que le risque d'une réponse immunitaire n'est pas supérieur à celui associé au MBCR. Une comparaison analytique et fonctionnelle approfondie constitue le fondement essentiel de l'évaluation des risques liés à l'immunogénicité.

Cette comparaison devrait inclure toutes les caractéristiques structurelles et liées au produit qui sont connues pour influencer la réponse immunitaire. Ces caractéristiques comprennent la séquence primaire d'acides aminés, la structure d'ordre supérieur et les modifications post-traduction (telles que les motifs de glycosylation et la présence de glycanes non humains). Elles comprennent également la présence d'agrégats et de particules imperceptibles, de protéines de cellules hôtes et d'autres impuretés et excipients liés au processus ou au produit.

Le profil d'immunogénicité du MBCR devrait être bien compris sur la base de son utilisation clinique et de l'expérience acquise après sa mise en marché. Par conséquent, une comparaison analytique et fonctionnelle sensible du biosimilaire avec le MBCR constitue la base la plus fiable pour établir les attributs qui pourraient être pertinents pour la réponse immunitaire. Toute différence observée devrait être examinée dans un cadre structuré fondé sur les risques, afin de déterminer si elle peut influencer la probabilité, la gravité ou les conséquences cliniques d'une réaction immunitaire.

Il est attendu que le promoteur fournit les données probantes indiquant que les différences soulevées n'ont pas d'incidence négative sur l'innocuité ou l'efficacité. Lorsque l'évaluation analytique démontre un degré élevé de similarité dans les attributs de qualité relatifs à l'immunogénicité, la possibilité que le candidat biosimilaire présente un risque accru d'immunogénicité par rapport au MBCR est considérée comme faible.

4.2.3.4 Propriétés fonctionnelles

Les résultats des essais biologiques peuvent servir à de multiples fins dans la confirmation des attributs de qualité. Le fabricant devrait tenir compte des limites des essais biologiques, telles qu'une importante variabilité, qui pourraient empêcher la détection de différences entre un candidat biosimilaire et son MBCR.

Lorsque le candidat biosimilaire et son MBCR présentent de multiples propriétés biologiques ou fonctionnelles, l'utilisation d'un ensemble complet d'essais fonctionnels conçus pour évaluer l'ensemble des propriétés devrait être envisagée.

Les analyses physicochimiques devraient confirmer la similarité des structures d'ordre supérieur. L'intégrité de ces structures devrait être confirmée par des essais fonctionnels comparatifs. De multiples essais fonctionnels devraient être réalisés dans le cadre de l'évaluation de la similarité. Les essais fonctionnels devraient refléter le ou les mécanismes d'action dans la mesure du possible. Il peut s'agir, entre autres, d'essais de liaison pour déterminer la spécificité, l'affinité et l'avidité pour la cible ou la fonction effectrice induite par Fc, la neutralisation virale, l'anti-prolifération, la cytotoxicité, l'activité particulière ou la traduction acellulaire.

4.3.2.5 Stabilité

Des études comparatives de stabilité (par exemple, des études de dégradation accélérée, sous contrainte et forcée) devraient être menées pour comparer les profils de dégradation du candidat biosimilaire à ceux du MBCR. Dans certains cas, il pourrait être possible et bénéfique de mener des études de stabilité côte à côte sur des échantillons qui ont été appariés, dans la mesure du possible, en ce qui concerne la date de fabrication. Ces études de stabilité pourraient permettre de détecter des différences entre le candidat biosimilaire et le MBCR qui ne sont pas facilement détectables par les études de caractérisation, ce qui pourrait justifier une évaluation supplémentaire.

Les normes ICH Q5C et ICH Q1, *Essais de stabilité des substances et produits médicamenteux*, devraient être consultées pour déterminer les conditions des études de stabilité qui fournissent des données pertinentes pour une comparaison entre produits.

Il convient de noter que si les promoteurs doivent fournir des données de stabilité à long terme dans le module 3 pour étayer l'autorisation, ces données ne doivent pas nécessairement faire partie de l'évaluation de la comparabilité.

4.4 Considérations sur le processus de fabrication

Les protéines thérapeutiques peuvent être produites dans divers systèmes biologiques. Il est attendu que les vecteurs d'expression du candidat biosimilaire proposé codent pour la même séquence primaire d'acides aminés que le MCCR. La séquence d'expression de départ devrait donc être identique à celle du MCCR. Toutefois, des variantes de transcription mineures qui ne devraient pas modifier les propriétés fonctionnelles de la molécule pourraient être justifiées. Des différences dans le système d'expression ou la conception des vecteurs pourraient être acceptables, à condition qu'elles n'entraînent pas de différences dans la structure primaire de la protéine exprimée. Des variantes mineures résultant du processus de fabrication qui ne devraient pas affecter les propriétés fonctionnelles de la molécule pourraient être scientifiquement justifiées. Toute différence connue dans l'approche de fabrication entre le candidat biosimilaire et le MCCR devrait être soigneusement évaluée quant à son incidence potentielle sur les substances, impuretés et contaminants liés au processus et au produit.

4.4.1 Stratégie de contrôle

Le fabricant devrait définir une stratégie de contrôle pour le candidat biosimilaire qui soit spécifique et appropriée pour assurer la qualité du produit. Bien que la justification de la stratégie de contrôle, y compris la spécification, puisse être étayée par des données dérivées de l'évaluation de la similarité, elle est considérée comme autonome et ne dépend pas du MCCR.

4.5 Détermination de la similarité

La détermination finale d'un degré élevé de similarité est basée sur toutes les données pertinentes provenant d'études analytiques comparatives et d'études cliniques et non cliniques. Pour être considéré comme un biosimilaire, le poids des données probantes devrait être fourni par les études analytiques comparatives. Santé Canada recommande aux promoteurs d'élaborer un outil d'évaluation des risques pour évaluer et classer les attributs de qualité du MCCR en termes d'incidence potentielle sur l'activité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité. Ces attributs devraient être évalués à l'aide d'une analyse quantitative, en tenant compte du classement du risque des attributs de qualité, ainsi que d'autres facteurs. Il convient

toutefois de noter que certains attributs pourraient être très critiques (par exemple, la séquence primaire), mais ne se prêtent pas à une analyse quantitative.

La considération en tant que biosimilaire n'est pas appropriée si un degré élevé de similarité ne peut être établi par des études analytiques comparatives. Si des différences majeures sont détectées dans les études analytiques comparatives, elles devraient être prises en compte dans la phase de développement. Les études non cliniques et cliniques ne permettent pas d'aborder les différences majeures détectées dans les études analytiques comparatives.

4.6 Changements dans la fabrication après la délivrance de l'autorisation de mise en marché

Tout changement au processus de fabrication du biosimilaire qui justifie une démonstration de la comparabilité entre les versions du biosimilaire avant et après le changement devrait être effectué conformément à la norme ICH Q5E. Des comparaisons supplémentaires avec le MBCR original ne sont pas nécessaires.

5. Exigences en matière de renseignements cliniques et non cliniques

5.1 Général

Les exigences non cliniques et cliniques décrites dans ces lignes directrices s'appliquent aux candidats biosimilaires dont il a été démontré qu'ils sont hautement similaires au MBCR. Cette détermination est basée sur les résultats des études analytiques comparatives incluses dans l'ensemble des données sur la chimie et la fabrication. Si un degré élevé de similarité n'a pas été établi, le médicament ne peut pas être considéré comme biosimilaire.

Cette section fournit des directives générales sur les attentes relatives aux renseignements cliniques et non cliniques d'un candidat biosimilaire. Les exigences précises pourraient varier en fonction des caractéristiques du médicament.

Si des études cliniques sont réalisées, les participants devraient recevoir le médicament pour lequel une autorisation de mise en marché est demandée. Les changements chimiques et de fabrication introduits au cours de la phase de développement clinique ou à la fin du programme de développement clinique pourraient nécessiter des données complémentaires. Se référer à l'ICH Q5E et, si nécessaire, consulter la DMBR pour obtenir des conseils supplémentaires.

5.2 Études non cliniques

Lorsqu'un degré élevé de similarité est établi par des études analytiques comparatives et que des études mécanistiques *in vitro* approfondies indiquent un degré élevé de similarité, des études toxicologiques générales *in vivo* ne sont généralement pas nécessaires. Il s'agit notamment d'études de pharmacologie d'innocuité, de toxicité pour la reproduction et le développement, de génotoxicité et de cancérogénicité. Dans les cas exceptionnels où une évaluation *in vivo* est jugée nécessaire, l'objet des études (pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique et/ou innocuité) dépendra du type de renseignements supplémentaires nécessaires.

5.3 Études cliniques

L'objectif du programme clinique d'un candidat biosimilaire est d'étayer la démonstration d'un degré élevé de similarité à partir des études analytiques comparatives. Ces études évaluent les caractéristiques physicochimiques, les propriétés fonctionnelles et les profils de stabilité entre le candidat biosimilaire et le MBCR.

Le programme clinique devrait principalement comprendre une étude pharmacocinétique comparative et peut inclure, si possible, une évaluation comparative de la pharmacodynamie. Ces études pourraient être suivies d'un ou de plusieurs essais cliniques supplémentaires dans des circonstances exceptionnelles. Les différences observées entre le candidat biosimilaire et le MBCR devraient être prises en compte. Si les différences ne peuvent être suffisamment prises en compte, le candidat pourrait ne pas être autorisé en tant que biosimilaire.

5.3.1 Études comparatives de pharmacologie clinique

Des études pharmacocinétiques comparatives devraient être menées pour exclure les différences pharmacocinétiques entre le candidat biosimilaire et le MBCR.

Les études pharmacocinétiques devraient être menées sur des sujets sains, le cas échéant, car ils sont généralement considérés comme une population homogène et sensible. Une dose sous-thérapeutique se situant dans la partie linéaire de la courbe dose-effet devrait être envisagée si les études sont réalisées chez des sujets sains. Lorsque le candidat biosimilaire ne peut pas être administré en toute sécurité à des sujets sains, des études pharmacocinétiques devraient être menées sur une population de patients suffisamment sensible. Dans ces études, la ou les doses devraient se situer dans la fourchette thérapeutique recommandée dans la monographie de produit du MBCR.

Les facteurs suivants devraient être pris en considération lors de la conception d'une étude pharmacocinétique comparative (par exemple, lorsqu'il s'agit de choisir entre une étude croisée et une étude en groupes parallèles) :

- risque d'immunogénicité
- voies d'administration
- linéarité des paramètres pharmacocinétiques
- demi-vie des médicaments biologiques
- affections et maladies à traiter
- niveaux endogènes et variations diurnes de la protéine étudiée, le cas échéant

La comparaison pharmacocinétique ne devrait pas se limiter aux paramètres reflétant uniquement l'absorption. Les paramètres représentant la distribution et l'élimination (par exemple, le volume de distribution, la clairance et la demi-vie terminale) devraient également être comparés. Les données ne devraient pas être exclues de l'analyse, sauf si l'exclusion peut être justifiée et si elle est jugée acceptable par la DMBR.

Les critères acceptables pour la détermination de la similarité dans la pharmacocinétique comparative devraient être définis et justifiés avant le début des études pharmacocinétiques. En règle générale, ces critères sont les suivants :

- L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable (ASC_T) du candidat biosimilaire par rapport au MBCR devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

- L'intervalle de confiance à 90 % de la concentration maximale (C_{max}) moyenne relative du candidat biosimilaire par rapport au MBCR devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque ces critères ne peuvent être utilisés, l'utilisation d'autres critères devrait être justifiée.

S'ils sont disponibles, des paramètres pharmacodynamiques pertinents pourraient être ajoutés à l'étude pharmacocinétique à titre de renseignement complémentaire. Dans la plupart des cas, la mesure du marqueur pharmacodynamique peut être incorporée dans une étude comparative combinée de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Les marqueurs de pharmacodynamique pertinents devraient :

- refléter le ou les mécanismes d'action principaux du médicament
- avoir une gamme dynamique et une sensibilité permettant de détecter les différences entre le candidat biosimilaire et le MBCR
- avoir un profil temporel permettant de capturer une proportion suffisante du profil pharmacodynamique à des fins de comparaison
- avoir une relation dose-effet démontrée avec le médicament

Dans les cas où les concentrations de médicaments ne peuvent être mesurées de manière fiable, un paramètre pharmacodynamique pourrait être utilisé comme substitut de la pharmacocinétique. Le principal critère d'évaluation des études comparatives de pharmacodynamie devrait être l'aire sous la courbe de l'effet en fonction du temps jusqu'à la dernière mesure quantifiable ($ASCE_T$). L'effet maximal (E_{max}) devrait également être évalué. En général :

- l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de la moyenne géométrique relative (c'est-à-dire le rapport de la moyenne géométrique du candidat biosimilaire à la moyenne géométrique du MBCR) pour l' $ASCE_T$ devrait être entièrement contenu dans un intervalle de 80,0 % à 125,0 %.
- le rapport de la moyenne géométrique relative (candidat biosimilaire/MBCR) pour E_{max} devrait être compris dans un intervalle de 80,0 % à 125,0 %.

Si des critères différents doivent être appliqués, il est recommandé d'en discuter avec Santé Canada avant la présentation. La justification de ces différents critères devrait être fournie dans la présentation.

Pour plus de renseignements sur les principes des études comparatives de pharmacocinétique, voir la :

- [Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives](#)

5.3.1.1 Immunogénicité

Comme indiqué dans la section 4.1, le fondement de l'évaluation du risque d'immunogénicité est la comparaison analytique et fonctionnelle complète du biosimilaire avec le MBCR, en combinaison avec l'évaluation de la qualité du candidat biosimilaire lui-même. Des comparaisons descriptives de l'immunogénicité devraient être incorporées dans les études cliniques de pharmacocinétique, menées sur des volontaires sains ou des patients, selon le profil de risque connu du MBCR.

La mesure des anticorps anti-médicament (AAM) dans les études pharmacocinétiques est considérée comme une bonne pratique scientifique et est recommandée pour :

- soutenir l'interprétation des données pharmacocinétiques
- fournir une comparaison descriptive de l'incidence de l'AAM entre les produits
- établir les différences majeures dans la réponse immunitaire qui pourraient affecter l'innocuité et/ou l'efficacité du candidat biosimilaire par rapport au MBCR

Les éléments suivants devraient être inclus dans l'étude pharmacocinétique :

- Un échantillon d'AAM pré-dosage (référence) et au moins un échantillon post-dosage prélevé au moment prévu de la concentration minimale ou à un moment proche de celui-ci
- Des tests validés et tolérants aux médicaments qui détectent les anticorps de liaison et les anticorps neutralisants
- Une évaluation de la relation entre le statut AAM et les paramètres pharmacocinétiques

Si les comparaisons analytiques démontrent que le candidat biosimilaire est très similaire au MBCR sans risque supplémentaire d'immunogénicité, des études cliniques supplémentaires d'immunogénicité ne sont généralement pas justifiées. C'est le cas lorsque l'étude pharmacocinétique comparative démontre également l'équivalence statistique des paramètres pharmacocinétiques. Elle exige également qu'aucune

différence majeure ne soit observée en matière d'immunogénicité, y compris en ce qui concerne l'incidence de l'AAM et l'effet sur la pharmacocinétique.

Lorsqu'une étude pharmacocinétique comparative à dose unique est insuffisante pour fournir des données significatives sur l'immunogénicité, une évaluation clinique de l'immunogénicité pourrait justifier une approche différente, telle qu'une étude à doses multiples.

Il est important de souligner à nouveau que les études d'efficacité clinique ne sont pas suffisamment sensibles pour résoudre les différences établies par l'analyse comparative ou la caractérisation fonctionnelle. Cette limitation s'applique également à l'évaluation du risque d'immunogénicité. Lorsque des différences dans les attributs de qualité sont établies entre un candidat biosimilaire et son MBCR, ces différences ne peuvent pas être atténuées par des études cliniques. Dans de telles circonstances, l'ensemble des données probantes ne permettrait pas de conclure à une importante similarité et il serait peu probable que le produit remplisse les critères d'autorisation en tant que biosimilaire.

5.3.2 Études comparatives d'efficacité clinique

Des études comparatives d'efficacité clinique ne sont généralement pas nécessaires pour un candidat biosimilaire à un MBCR lorsque le biosimilaire a été comparé et caractérisé de manière approfondie par des études analytiques et pharmacologiques cliniques. Des données d'innocuité et d'immunogénicité comparatives sont nécessaires et devraient être collectées dans le cadre des études de pharmacologie clinique comparatives. Ces données pourraient être complétées par des données collectées à l'aide d'autres modèles d'étude (par exemple, des études conçues pour être axées spécifiquement sur l'innocuité ou l'immunogénicité). Si des études cliniques comparatives d'efficacité sont incluses, le promoteur devrait expliquer le rôle des études et la valeur des résultats dans le contexte de la présentation.

6. Indications, étiquetage et plan de gestion des risques

6.1 Autorisation d'indications

La décision d'autoriser les indications demandées dépend de la démonstration d'un degré élevé de similarité entre le candidat biosimilaire et le MBCR, sur la base de données issues d'études analytiques et pharmacologiques comparatives.

Toutes les indications accordées au MBCR peuvent être appliquées au candidat biosimilaire sans autre justification s'il a été démontré que le candidat biosimilaire est hautement similaire :

- au MBCR en termes de caractéristiques analytiques **et**
- dans les propriétés fonctionnelles liées au mécanisme d'action du MBCR

Le candidat biosimilaire doit être en mesure de fournir la même posologie que le MBCR pour les indications respectives. Par exemple, une indication pédiatrique ne serait pas accordée à un biosimilaire si celui-ci n'était pas disponible dans une présentation permettant d'administrer la dose appropriée.

Un candidat biosimilaire ne pourrait être autorisé que pour les indications autorisées pour le MBCR. Une présentation visant à obtenir une indication qui n'est pas détenue par le MBCR n'entre pas dans la portée de ces lignes directrices. Dans ce cas, le produit ne serait pas considéré comme un biosimilaire et ne pourrait pas être autorisé sur la base d'une évaluation comparative de similarité réservée aux candidats biosimilaires. Ainsi, le promoteur devrait déposer le produit sous une marque nominative différente, dans le cadre d'une PDN et d'un identifiant de dossier distincts. La présentation doit inclure des données probantes suffisantes pour établir de manière indépendante l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit pour l'indication proposée, ainsi que tous les documents d'étiquetage requis (tels qu'une monographie de produit).

6.2 Exigences en matière d'étiquetage – Monographie de produit

La monographie de produit d'un candidat biosimilaire devrait être élaborée conformément aux principes, pratiques et processus décrits dans la ligne directrice sur les monographies de produits la plus récente. Les promoteurs devraient utiliser le modèle principal de monographie de produit le plus récent lorsqu'ils préparent une monographie de produit pour un candidat biosimilaire. En bref, le contenu de la monographie de produit pour les biosimilaires devrait inclure les renseignements suivants :

- une déclaration indiquant que le médicament est un biosimilaire du MBCR
- les renseignements pertinents sur l'innocuité et l'efficacité tirés de la monographie de produit du MBCR, y compris les contraindications, les mises en garde et les précautions, les réactions indésirables à un médicament, les essais cliniques et les

renseignements non cliniques pour toutes les indications autorisées pour le biosimilaire

La monographie de produit du biosimilaire devrait être mise à jour régulièrement, au fur et à mesure que de nouveaux renseignements sur le biosimilaire et le MBCR sont disponibles ou que les exigences en matière d'étiquetage changent.

La dénomination de tous les biosimilaires devrait être conforme aux exigences énoncées dans l'Énoncé de politique sur l'attribution de noms aux médicaments biologiques.

Consulter :

- [Ligne directrice : Monographie de produit](#)
- [Monographie de produit – modèle principal](#)
- [Énoncé de politique sur l'attribution de noms aux médicaments biologiques](#)

6.3 Plan de gestion des risques

Pour plus de détails sur la présentation des plans de gestion des risques pour les biosimilaires, se référer à la :

- [Ligne directrice sur la présentation des plans de gestion des risques](#)

7. Exigences en matière de renseignements après la mise en marché

7.1 Rapport sur les réactions indésirables à un médicament et rapports périodiques

Les promoteurs de biosimilaires sont tenus de se conformer aux articles C.01.016 à C.01.019 du *RAD*, ce qui inclut la déclaration des réactions indésirables à un médicament (RIM).

La marque nominative unique et la dénomination commune du biosimilaire, ainsi que d'autres identifiants spécifiques au produit, tels que le DIN et le numéro de lot, devraient

être inclus dans les rapports de RIM afin de faciliter la traçabilité d'une réaction indésirable à un produit pharmaceutique suspect particulier.

La périodicité de présentation des rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) ou des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) devrait être conforme aux lignes directrices appropriées de l'ICH pour les médicaments commercialisés, ou déterminée par le ministre, lorsque le médicament est autorisé à être commercialisé.

[Ligne directrice – Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques \(RPEAR\) International Conference on Harmonisation \(ICH\) thème E2C\(R2\)](#)

7.2 Changements survenus après l'avis de conformité

Un biosimilaire est classé comme un nouveau médicament et est soumis à toutes les exigences réglementaires associées, y compris les exigences particulières liées aux changements apportés à un nouveau médicament qui a reçu un avis de conformité (AC) conformément à l'article C.08.004 du *RAD* (changements survenus après l'AC). Ces lignes directrices devraient être lues en parallèle avec les documents suivants pour les directives particulières et les exigences en matière de documents à présenter pour les changements survenus après l'AC applicables :

- [Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document cadre](#)
- [Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur l'innocuité et l'efficacité](#)
- [Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur la qualité](#)
- [Questions-réponses : Le règlement sur l'étiquetage en langage clair pour les médicaments sur ordonnance - document](#)

Les renseignements concernant les exigences générales en matière de présentation, les processus actuels et les normes de rendement pour les changements survenus après l'AC sont décrits dans la *Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues*.

Les promoteurs de biosimilaires devraient respecter les exigences en matière d'étiquetage énoncées dans les lignes directrices sur les changements survenus après l'AC mentionnées ci-dessus. Il s'agit notamment de surveiller tout renseignement d'innocuité

propre à une classe de médicaments qui pourrait indiquer la nécessité d'une modification de l'étiquetage.

Il pourrait arriver qu'après l'AC, les promoteurs demandent l'autorisation d'indications détenues par le MBCR autorisé au Canada. Un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour un biosimilaire qui s'appuie sur la similarité précédemment démontrée dans la PDN originale du biosimilaire pourrait être examiné par Santé Canada au cas par cas. Si elles sont acceptées pour examen, ces présentations seront généralement considérées comme des SPDN visant l'étiquetage seulement.

Les promoteurs de biosimilaires devraient soumettre le formulaire suivant dans le module 1.2.3 Formulaires de certification et d'attestation au moment du dépôt :

- [Attestation du promoteur : SPDN pour les produits biosimilaires – Ajout d'une indication à la monographie de produit pour qu'elle soit conforme au médicament biologique canadien de référence](#)

[Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues](#)

8. Acronymes et définitions

8.1 Acronymes

AAM = anticorps anti-médicament

RIM = réaction indésirable à un médicament

ASC = aire sous la courbe

DMBR = Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

MBCR = médicament biologique canadien de référence

C_{max} = concentration maximale

CTD = Common technical document

ICH = International Council for Harmonisation

E_{max} = effet maximal

DPSC = Direction des produits de santé commercialisés

PDN = présentation de drogue nouvelle

AC = avis de conformité

PK/PD = pharmacocinétique/pharmacodynamique

RPEAR = rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques

RPPV = rapport périodique de pharmacovigilance

MBR = médicament biologique de référence

SPDN = supplément à une présentation de drogue nouvelle

8.2 Définitions

Médicament biologique

Médicament inscrit à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*. L'annexe D contient le nom de produits particuliers (par exemple, insuline), des classes de produits (par exemple, agents immunisants) et des renvois à des sources particulières (par exemple, drogues, sauf les antibiotiques, préparées à partir de microorganismes) ainsi qu'à des méthodologies (par exemple, drogues obtenues par des procédures de recombinaison de l'ADN). Les produits biologiques sont dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants. Leur structure est plus complexe et leur contenu tend à varier davantage que les drogues synthétisées par voie chimique.

Médicament biologique biosimilaire

Médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché à la suite d'une version déjà autorisée au Canada, dénommé le MBCR. Dans sa demande de biosimilaire, le promoteur s'appuie sur des données d'innocuité, d'efficacité potentielle et d'efficacité réelle préexistantes que l'on jugerait pertinentes en raison d'un degré élevé de similarité établie avec un MBCR et qui exercerait une influence sur la quantité et le genre de données originales

requis. Les médicaments biologiques biosimilaires étaient précédemment dénommés « Produits biologiques ultérieurs ».

Produit médicamenteux

La forme médicamenteuse dans le conditionnement primaire final destiné à la commercialisation.

Substance médicamenteuse

Produit intermédiaire défini contenant l'ingrédient médicamenteux, qui est ensuite mélangé avec des excipients pour obtenir le produit médicamenteux.

Stratégie de contrôle

Ensemble planifié de contrôles issus de la compréhension actuelle des produits et procédés, qui garantit le rendement des procédés et la qualité du produit. Les contrôles peuvent comprendre des paramètres et des attributs liés aux matières et aux composantes de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique, aux conditions d'exploitation de l'installation et de l'équipement, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications relatives au produit fini, ainsi qu'aux méthodes connexes et à la fréquence de surveillance et de contrôle.

Hautement similaire

Détermination, sur la base d'études analytiques comparatives fiables et bien conçues, que le biosimilaire proposé et le MBR présentent une concordance analytique des caractéristiques structurelles et fonctionnelles, les attributs de qualité critiques se situant dans des fourchettes prédéfinies et justifiées de manière prospective, en fonction de la variabilité du produit de référence, et que toute différence observée a été évaluée et jugée comme n'ayant pas d'incidence significative sur l'innocuité ou l'efficacité.

Profil cible de qualité du produit

Résumé prospectif des caractéristiques d'un produit pharmaceutique, établi afin de garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité souhaitées, qui sert de cadre pour orienter le développement et définir les attributs de qualité essentiels.

Médicament biologique de référence

Médicament biologique autorisé sur la base d'un ensemble complet de données cliniques, non cliniques et sur la qualité, auquel un biosimilaire est comparé pour démontrer un degré élevé de similarité.

Spécification

Une spécification se définit comme une liste de tests, de renvois à des procédés analytiques et de critères d'acceptation pertinents qui constituent des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères applicables aux essais décrits. Elle établit un ensemble de critères auxquels devraient se conformer une substance médicamenteuse, un produit médicamenteux ou toute matière à différents stades de leur fabrication afin d'être jugés acceptables pour l'usage auquel ils sont destinés.

La « *conformité aux spécifications* » signifie que la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique remplissent les critères d'acceptation spécifiés lorsqu'ils sont testés conformément aux procédés analytiques énumérés. Les spécifications sont des normes de qualité critiques proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires comme conditions d'approbation.

9. Communiquez avec nous

9.1 Réunions de consultation et préalable à la présentation

Les promoteurs de candidats biosimilaires sont encouragés à consulter la DMBR pour obtenir des conseils réglementaires le plus tôt possible dans l'élaboration de leur dossier de présentation de biosimilaire. La consultation peut avoir lieu à n'importe quel stade du développement d'un candidat biosimilaire.

Un promoteur de biosimilaire peut demander une réunion préalable à la présentation au début du processus de développement afin de recevoir des conseils de la DMBR sur son ensemble de données. Se référer à la *Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues* pour obtenir des instructions sur le dépôt d'une demande de réunion préalable et d'un dossier auprès de la DMBR.

Les promoteurs devraient s'assurer que leur médicament répond aux critères d'admissibilité d'un candidat biosimilaire tels qu'ils sont décrits dans ce document. Les promoteurs pourraient soumettre une demande de réunion préalable à la présentation au Bureau des affaires réglementaires.

Santé Canada révisera régulièrement ces lignes directrices en fonction des nouvelles connaissances scientifiques, des meilleures pratiques ou de l'expérience acquise par le ministère, ainsi que de tout changement législatif et réglementaire futur concernant les biosimilaires.

[Ligne directrice sur la gestion des présentations et des demandes de drogues](#)

Questions sur les présentations de biosimilaires

Bureau des affaires réglementaires

Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Courriel : brdd.ora@hc-sc.gc.ca

Questions ou commentaires sur ces lignes directrices

Centre de la politique, de la pédiatrie et de la collaboration internationale

Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Courriel : brdd-cppic_brdd-cppci@hc-sc.gc.ca