



Ligne directrice

Exigences en matière de renseignements et de présentation
relatives aux médicaments biologiques biosimilaires

Publication autorisée par
le Ministre de la Santé

Date d'approbation	2010-03-05
Date de révision	2016-11-14
Date changements de nature administrative	2017-04-20

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée de la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none">• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2017

Disponible au Canada par l'entremise de

Santé Canada - Publications
Indice d'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Courriel : publications@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-957-2991, 1-866-225-0709
Adresse Web : www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php

Also available in English under the title: Guidance Document - Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs

Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles aident également le personnel à appliquer les mandats et objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient** être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il faudrait examiner ces autres approches au préalable en consultation avec le programme touché pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à étayer clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis qui l'accompagne et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

Registre des modifications du document

Version	Changement apporté	Date d'entrée en vigueur
1	Publication initiale du document	2010-03-05
2	Révision compréhensive	2016-11-14
3	2.3.5 Exigences en matière d'étiquetage - Monographie de produit <ul style="list-style-type: none">• L'article révisé en ce qui concerne l'addition du <i>Modèle de monographie de produit - Annexe D - Médicament biologique similaire</i>	2017-04-20

Table des matières

1.	Introduction.....	1
1.1	Objectif	1
1.2	Portée et application.....	1
1.3	Énoncés de politique.....	2
1.4	Définitions.....	3
1.5	Contexte	4
2.	Directives de mise en application	5
2.1.	Généralités	5
2.1.1	Réglementation applicable.....	5
2.1.2	Brevets, propriété intellectuelle et protection des données.....	6
2.1.3	Médicament biologique de référence.....	6
2.1.4	Temps d'examen.....	8
2.2	Exigences en matière de renseignements relatives aux Demandes d'essais cliniques (DEC)	8
2.3	Exigences en matière de renseignements relatives aux Présentations de drogues nouvelles (PDN).....	9
2.3.1	Organisation des données	9
2.3.2	Renseignements sur la qualité.....	10
2.3.3	Renseignements cliniques et non cliniques.....	17
2.3.4	Autorisation des indications.....	23
2.3.5	Exigences en matière d'étiquetage - Monographie de produit	23
2.3.6	Plan de gestion des risques	24
2.4	Exigences s'appliquant après la commercialisation	25
2.4.1	Signalement des effets indésirables d'un médicament (EIM) et rapports périodiques.....	25
2.4.2	Changements survenus après l'avis de conformité (AC).....	25
3.	Consultation avec la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).....	26
4.	Renseignements supplémentaires	27

1. INTRODUCTION

Santé Canada, l'autorité législative fédérale qui évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments disponibles au Canada, reconnaît que, compte tenu de l'expiration des brevets des médicaments biologiques, les fabricants pourraient souhaiter développer des versions ultérieures de ces médicaments biologiques. Le terme « médicament biologique biosimilaire », dénommé ci-après « médicament biosimilaire », est utilisé par Santé Canada pour décrire les versions ultérieures d'un produit biologique innovant approuvé canadien dont la similarité à un médicament biologique de référence a déjà été démontrée. Les médicaments biosimilaires étaient précédemment dénommés « produits biologiques ultérieurs » (PBU) au Canada.

1.1 Objectif

L'objectif de ce document est d'orienter les promoteurs afin de leur permettre de répondre aux exigences de renseignements et de réglementation en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de la Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, afin d'autoriser la présence des médicaments biosimilaires au Canada.

1.2 Portée et application

La présente ligne directrice s'applique à toutes les présentations de médicaments biologiques pour lesquelles le promoteur cherche à obtenir une autorisation de vente, en se fondant sur une similarité établie avec un médicament biologique de référence déjà approuvé, et s'appuie en partie sur des données précédentes au sujet de ce même médicament biologique afin de soumettre un ensemble réduit de données cliniques et non cliniques dans le cadre du processus de présentation.

Les critères suivants permettent de déterminer la portée des produits admissibles au processus d'autorisation des médicaments biosimilaires :

- il existe un médicament biologique de référence adéquat : a) qui a fait l'objet, à l'origine, d'une autorisation de vente après l'examen d'un ensemble complet de données non cliniques, cliniques et sur la qualité; b) qui a été utilisé après la commercialisation de manière à ce que la démonstration d'une similarité rende possible l'utilisation d'une quantité importante de données acceptables sur l'innocuité, l'efficacité et l'efficience;
- le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence peuvent être caractérisés adéquatement au moyen d'un ensemble de méthodes d'analyse modernes;
- il est possible, après une caractérisation et une analyse rigoureuses, de considérer le médicament biosimilaire en question comme similaire au médicament biologique de référence en se fondant sur un ensemble adéquat de critères prédéterminés.

La démonstration d'une similarité dépend d'une caractérisation détaillée et rigoureuse du produit. La présente ligne directrice s'applique aux médicaments biologiques qui contiennent, comme ingrédients actifs, des protéines bien caractérisées obtenues par des procédés biotechnologiques modernes tels que l'utilisation d'ADN recombinant et/ou de cultures cellulaires.

Les médicaments biosimilaires dont le procédé de fabrication est nettement différent de celui du produit biologique de référence peuvent être admissibles; toutefois, une attention particulière doit être portée aux différences du système d'expression pouvant présenter des défis pour la démonstration d'une similitude avec un médicament biologique de référence.

Dans la présente ligne directrice, le mot « doit » est utilisé pour exprimer une exigence que l'utilisateur doit respecter pour assurer la conformité aux exigences réglementaires; « devrait » indique une recommandation ou ce qu'il est conseillé, mais non obligatoire de faire et « peut » est utilisé pour exprimer une option permise dans les limites de la ligne directrice.

1.3 Énoncés de politique

Les énoncés suivants décrivent les concepts et principes fondamentaux du cadre réglementaire s'appliquant aux médicaments biosimilaires :

- 1.3.1 Le promoteur doit présenter les preuves nécessaires afin d'appuyer tous les aspects d'une présentation de médicament biosimilaire.
- 1.3.2 Un promoteur de médicament biosimilaire peut présenter une demande relative à une ou plusieurs indications et conditions d'utilisation ayant été autorisées pour le médicament biologique de référence autorisé au Canada.
- 1.3.3 Les médicaments biosimilaires sont de nouveaux médicaments assujettis à la *Loi sur les aliments et drogues* et à la *Partie C du Règlement sur les aliments et drogues*. Les concepts et les principes scientifiques et réglementaires faisant partie des cadres réglementaires actuels visant les produits biologiques, pharmaceutiques et génériques servent de fondement au cadre réglementaire s'appliquant aux médicaments biosimilaires.
- 1.3.4 Le fondement de l'acceptation d'un ensemble réduit de données non-cliniques et cliniques pour un produit biosimilaire repose sur la présentation des similarités entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence adéquat. La détermination finale de la similarité sera fondée sur l'ensemble de la présentation, ce qui inclut les données issues d'études comparatives, structurales, fonctionnelles, non cliniques et cliniques.

- 1.3.5 Les médicaments biosimilaires ne sont pas des « produits biologiques génériques »; par conséquent, bon nombre de caractéristiques associées au processus d'autorisation et à l'utilisation commerciale des médicaments génériques ne s'appliquent pas. L'autorisation d'un médicament biosimilaire ne constitue pas une déclaration d'équivalence pharmaceutique, biologique ou clinique avec le médicament biologique de référence.
- 1.3.6 La présentation d'un médicament biosimilaire implique une comparaison avec un autre produit. Ainsi, toutes les lois et tous les principes touchant les brevets et la propriété intellectuelle énoncés dans le *Règlement sur les aliments et drogues (protection des données)*, le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et la *Loi sur les brevets* s'appliquent aux médicaments biosimilaires.
- 1.3.7 Puisqu'il est permis d'utiliser un ensemble réduit de données cliniques et non cliniques pour un médicament biosimilaire, ce dernier ne devrait pas être utilisé comme médicament biologique de référence pour une autre présentation de médicament biosimilaire.

1.4 Définitions

Médicament biologique (Biologic drug)

Médicament inscrit à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*. L'annexe D contient le nom de produits particuliers (p. ex. « insuline »), des classes de produits (p. ex. « agents immunisants ») et des renvois à des sources particulières (p. ex. « drogues, sauf les antibiotiques, préparées à partir de microorganismes ») ainsi qu'à des méthodologies (p. ex. « 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 (Biosimilar biologic drug)

Médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché suite à une version déjà autorisée au Canada, et dont la similarité à un médicament biologique de référence a déjà été démontrée. L'autorisation d'un médicament biosimilaire se fonde en partie sur des données d'innocuité, d'efficacité et d'efficience préexistantes que l'on jugerait pertinentes en raison d'une similarité établie avec un médicament biologique de référence et qui exerceraient une influence sur la quantité et le genre de données originales requises. Les médicaments biologiques biosimilaires étaient précédemment dénommés « Produits biologiques ultérieurs » (PBU).

Médicament biologique de référence (Reference biologic drug)

Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble complet de données cliniques, non cliniques et sur la qualité auquel un médicament biosimilaire est comparé dans le cadre d'études visant à démontrer sa similarité.

Spécification (Specification)

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 doivent 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.

Abréviations et acronymes

AAM = Aanticorps anti-médicament

AC = Avis de conformité

CTD = Common Technical Document (dossier technique commun)

DEC = Demande d'essai clinique

DPBTG = Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques

EIM = Effets indésirables d'un médicament

ICH = International Council for Harmonisation

MJPRIP = Mise à jour périodique des renseignements sur l'innocuité des produits

PC/PD = pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

PDN = Présentation de drogue nouvelle

PGR = Plan de gestion des risques

RAS = Réunion d'avis scientifiques

RPEAR = Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques

SPDN = Supplément à une présentation de drogue nouvelle

1.5 Contexte

Les médicaments biologiques, utilisés pour traiter diverses maladies et affections complexes, ont contribué à la santé des Canadiens. Contrairement aux médicaments pharmaceutiques, les médicaments biologiques sont dérivés à partir de l'activité métabolique d'organismes vivants; leur structure est plus complexe et leur contenu tend à varier. En règle générale, les médicaments

biologiques sont labiles et sensibles aux variations des procédés de fabrication. L'utilisation de matières premières biologiques, de cellules productrices et de milieux de fermentation peut comporter des risques, comme la présence d'agents pathogènes dans les produits de départ ou la multiplication d'agents adventifs tels les virus. Pour cette raison, on accorde une attention particulière au contrôle des matières premières, à l'inactivation et à la clairance des virus ainsi que des bactéries lors des étapes de purification et d'analyse des produits. Toute altération ou modification touchant les matières premières, les procédés de fabrication, l'équipement ou les installations peut avoir des répercussions importantes et inattendues sur les produits intermédiaires et/ou finaux.

L'expiration des brevets ou des dispositions prévoyant la protection des données de certains médicaments biologiques ouvre la voie à des versions ultérieures de ces produits. Le terme « biosimilaire » est utilisé par Santé Canada pour décrire un médicament biologique qui reçoit une autorisation de commercialisation suite à une version déjà autorisée au Canada et dont la similarité à un médicament biologique de référence a déjà été démontrée. La démonstration de la similitude permet au promoteur de s'appuyer en partie sur de l'information pertinente au sujet du médicament biologique de référence et de demander une autorisation fondée sur un ensemble réduit de données non-cliniques et cliniques adapté à une classe de produits particulière ou à un cas spécifique. De façon à établir une distinction claire entre le processus réglementaire et les caractéristiques liées au produit associés aux médicaments biosimilaires et ceux associés aux médicaments pharmaceutiques génériques, les termes « médicament biogénérique » ou « médicament biologique générique » ne sont pas utilisés.

La réglementation des médicaments biologiques pour usage humain relève de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) au sein de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada. La DPBTG assure la surveillance réglementaire des médicaments biologiques au moyen d'un examen rigoureux des présentations de médicaments biologiques sur le plan de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

2. DIRECTIVES DE MISE EN APPLICATION

2.1. Généralités

2.1.1 Réglementation applicable

Les médicaments biosimilaires, comme tous les nouveaux médicaments biologiques, sont assujettis à la Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* pour leur autorisation et leur surveillance. La conformité aux directives énoncées dans le présent document, ainsi qu'aux autres directives sur les produits biologiques, devrait permettre à un promoteur de répondre aux exigences importantes suivantes prévues au Titre 8 de la Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* :

C.08.002 (1) *a*) : Il est interdit de vendre ou d'annoncer une drogue nouvelle, à moins que, le fabricant de la drogue nouvelle a, relativement à celle-ci, déposé auprès du ministre une présentation de drogue nouvelle 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.

2.1.2 Brevets, propriété intellectuelle et protection des données

Tous les médicaments biosimilaires font leur entrée sur le marché après un médicament biologique dont la vente est autorisée au Canada, et dont la similarité au médicament biosimilaire a été établie. Ainsi, les médicaments biosimilaires sont assujettis aux lois et règlements en vigueur qui sont décrits dans *le Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, à l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* et dans les lignes directrices connexes intitulés *Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/data_donnees_protection-fra.php) et *Ligne directrice : Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php).

Dans la présentation de drogue nouvelle (PDN), le promoteur du médicament biosimilaire doit indiquer clairement le produit biologique autorisé au Canada auquel il fait suite et avec lequel il fait une comparaison directe ou indirecte selon le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*. De plus, dans le cas d'un médicament biologique de référence non autorisé au Canada (voir la section 2.1.3), le promoteur doit établir la relation entre le médicament biologique de référence non autorisé au Canada et la version canadienne.

2.1.3 Médicament biologique de référence

Un médicament biosimilaire doit être ultérieur à un médicament biologique qui est autorisé au Canada et auquel il est fait référence. Les promoteurs peuvent utiliser une version source non canadienne comme substitut du médicament canadien dans les études comparatives. Il revient au promoteur de démontrer que le médicament biologique de référence choisi est adéquat pour appuyer la présentation. Le promoteur devrait consulter la DPBTG au début du processus de développement du médicament pour s'assurer de la convenance du médicament biologique de référence.

Les points suivants devraient être pris en compte au moment de choisir un médicament biologique de référence :

- Les formes posologiques, dosages et voies d'administration du médicament biosimilaire devraient être identiques à ceux du médicament biologique de référence.
- Le même médicament biologique de référence devrait être utilisé tout au long des études visant à étayer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit (c'est-à-dire dans le programme de développement relatif au médicament biosimilaire).
- Dans certaines circonstances, il peut être possible d'utiliser plus d'un médicament biologique de référence (p. ex. des versions du médicament biologique de référence provenant de plus d'une administration) lors des études cliniques. Puisqu'il s'agit d'une question à caractère scientifique, le type de données de rapprochement nécessaires inclura toujours des données structurelles et fonctionnelles issues d'études analytiques qui comparent directement tous les produits (p. ex. le produit biosimilaire proposé, le produit autorisé aux États-Unis et le produit autorisé dans l'Union européenne) et inclura également des données d'études cliniques sur la pharmacocinétique (PC) et, s'il y a lieu, des données d'études cliniques sur la pharmacodynamique (PD) pour tous les produits.
- L'ingrédient actif (ingrédient médicamenteux) du médicament biologique de référence et celui du médicament biosimilaire doivent être similaires.
- Il existe suffisamment de données accumulées sur l'innocuité, l'efficacité et l'efficience du médicament biologique de référence après sa commercialisation, de manière à ce que la démonstration d'une similarité rende possible l'utilisation d'une quantité importante de données fiables.

Un médicament biosimilaire ne devrait pas être utilisé comme médicament biologique de référence, puisqu'il a été autorisé sur la base d'un ensemble réduit de données cliniques et non cliniques.

2.1.3.1 Considérations pour l'usage d'un médicament biologique de référence non autorisé au Canada

En plus de la section 2.1.3, les points suivants doivent être pris en compte au moment de choisir un médicament biologique de référence non autorisé au Canada à des fins de démonstration de la similitude :

- Le médicament biologique de référence non autorisé au Canada devrait avoir les mêmes ingrédients médicamenteux, formes posologiques et voies d'administration que la version autorisée au Canada. L'information sur la version canadienne est disponible dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.

- Le médicament biologique de référence non autorisé au Canada devrait être commercialisé dans une administration qui a adopté formellement la directive de l'International Conference on Harmonisation (ICH) et qui applique des normes de réglementation et des principes d'évaluation des médicaments, des activités de surveillance post-commercialisation et des approches pour évaluer la comparabilité similaires à ceux du Canada.
- Si le médicament biologique de référence non autorisé au Canada est employé dans des études cliniques au Canada, les données doivent être communiquées pour satisfaire aux renseignements sur la chimie et la fabrication (qualité) conformément à l'article C.05.005 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Consultez la section 2.2 pour obtenir de plus amples renseignements.

2.1.4 Temps d'examen

Le temps d'examen des présentations de médicaments biosimilaires est le même que celui des PDN. Veuillez consulter la *Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.php) de Santé Canada pour plus de détails sur les délais d'examen.

2.2 Exigences en matière de renseignements relatives aux Demandes d'essais cliniques (DEC)

Les essais cliniques effectués au Canada et visant des médicaments biosimilaires sont assujettis au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*, lequel décrit les dispositions s'appliquant à la vente et à l'importation de médicaments destinées à des essais cliniques devant être menés sur des sujets humains au Canada. Les Demandes d'essai clinique (DEC) devraient être présentées de façon conforme au document *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec-fra.php) et au *Manuel d'essais cliniques* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-fra.php) de Santé Canada.

Si un médicament biologique de référence non autorisé au Canada est utilisé dans le cadre d'essais cliniques menés au Canada, des données doivent être fournies pour valider l'innocuité du médicament et permettre de satisfaire aux exigences réglementaires sur les renseignements touchant la chimie et la fabrication (qualité). Ces données devraient au minimum confirmer que le médicament biologique de référence non autorisé au Canada provient d'un pays ICH et qu'il existe des preuves sur les antécédents d'innocuité dans le pays d'origine.

Si l'on juge satisfaisantes les études comparatives, structurelles, fonctionnelles et non cliniques *in vitro* et qu'on ne relève aucun problème pouvant empêcher l'administration chez les humaines, des études *in vivo* chez les animaux pourraient ne pas être requises.

On encourage les promoteurs à demander la tenue de réunions de consultation scientifique et de réunions de consultation préalables au dépôt d'une DEC pour les médicaments biosimilaires. Veuillez consulter la Section 3 pour obtenir de l'information sur les réunions de consultation scientifique relatives aux médicaments biosimilaires et la *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques* de Santé Canada pour savoir comment demander la tenue de réunions préalables à la présentation.

2.3 Exigences en matière de renseignements relatives aux Présentations de drogues nouvelles (PDN)

Le Titre 8 de la Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* énonce les exigences relatives à la vente des drogues nouvelles au Canada, qui incluent les médicaments biosimilaires, et interdit la vente de drogues nouvelles à moins que le fabricant ait soumis une présentation que le ministre juge satisfaisante. L'article C.08.002 du *Règlement sur les aliments et drogues* décrit les exigences associées aux PDN.

2.3.1 Organisation des données

Les documents électroniques devraient être fournis dans le format Electronic Common Technical Document (eCTD). Les activités réglementaires fournies dans un format eCTD devraient être préparées en utilisant les sections applicables du document *Ligne directrice Préparation des activités de réglementation des drogues en format Electronic Common Technical Document* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ectd/prep_ectd_format-fra.php). D'autre part, Santé Canada acceptera également les documents électroniques en format « électronique autre que le format eCTD » conformément aux sections applicables du document *Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format « Électronique autre que le format eCTD »* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/gd_prep_non_ectd_ld-fra.php).

L'évaluation de la similarité devrait être organisée comme une collecte distincte de données dans le module 3 et il devrait y avoir une section correspondante dans le Sommaire global de la qualité (SGQ) ainsi que des références croisées appropriées. Toutefois, la réorganisation des modules 2 et 3 d'une activité réglementaire déjà préparée pour une autre compétence réglementaire ne devrait pas être nécessaire. Les promoteurs devraient fournir une note aux examinateurs indiquant l'emplacement et l'organisation de l'évaluation de la similitude. Le promoteur d'un médicament biosimilaire est encouragé à consulter la DPBTG pour obtenir plus de précisions.

2.3.2 Renseignements sur la qualité

En plus de l'ensemble typique de données sur la chimie et la fabrication qu'il faudrait fournir dans le cas d'un nouveau médicament biologique standard, la demande présentée pour le médicament biosimilaire devrait inclure un grand nombre de données axées sur la démonstration de la similarité avec le médicament biologique de référence. Cela devrait inclure les études de caractérisation menées dans un format côte à côte. Pour qu'un produit soit considéré comme un médicament biosimilaire, la similarité devrait essentiellement être déterminée à l'aide d'études de la qualité rigoureuses et exhaustives.

Si les excipients ne limitent pas la sensibilité des essais utilisés pour la caractérisation, il pourrait s'avérer possible d'entreprendre des études de comparabilité à l'aide des médicaments préparés. Bien souvent, les études comparant la substance médicamenteuse seront bénéfiques ou pourraient être la seule option scientifique. Si la substance médicamenteuse de référence utilisée pour la caractérisation est isolée à partir d'une préparation pharmaceutique de référence, il faut démontrer au moyen d'études additionnelles que la substance médicamenteuse n'a pas été altérée lors du processus d'isolement. L'une des façons de qualifier le processus d'isolement consiste à soumettre le médicament biosimilaire préparé au même processus d'extraction et à comparer la substance médicamenteuse biosimilaire ainsi extraite (déformulée) à la substance médicamenteuse biosimilaire obtenue avant la formulation. L'approche utilisée devrait être justifiée.

2.3.2.1 Considérations touchant la qualité pour démontrer la similitude

Même si la comparaison entre deux différents produits n'est pas dans la portée de la ligne directrice de l'*ICH Q5E : Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications*, plusieurs des principes et approches sont applicables.

Le promoteur devrait démontrer si le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence choisi peuvent être jugés comme étant très comparables sur le plan de la qualité et donc probablement comparables au niveau de l'innocuité et de l'efficacité. Il faudrait évaluer le produit aux étapes du processus qui conviennent le plus à la détection d'une altération des attributs de qualité. Toutefois, dans la plupart des cas, cette évaluation se limitera à la substance médicamenteuse, au médicament ou aux deux. L'étendue des études nécessaires pour évaluer la similitude dépendra des éléments suivants :

- La nature du produit.
- La disponibilité de techniques analytiques appropriées pour détecter les différences potentielles des produits.

- La relation entre les attributs de qualité, d'une part, et l'innocuité et l'efficacité, d'autre part, à la lumière de l'expérience clinique et non clinique globale.
- Les différences entre les systèmes d'expression utilisés pour fabriquer le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Lorsqu'il examine la similarité des produits, le fabricant devrait évaluer, par exemple :

- les données de caractérisation physico-chimiques et biologiques pertinentes relativement aux attributs de qualité;
- les résultats d'analyses portant sur des échantillons pertinents prélevés aux étapes appropriées du procédé de fabrication (c.-à-d. la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique);
- les données sur la stabilité, y compris celles obtenues à la suite d'essais avec vieillissement accéléré et d'essais en conditions de stress, afin de mieux comprendre les différences potentielles des voies de dégradation du produit et, par conséquent, les différences potentielles des substances et impuretés associées au produit;
- les données obtenues des multiples lots du médicament biosimilaire et du médicament biologique de référence pour contribuer à dresser un aperçu des écarts dans la variabilité. Cela ne suppose pas qu'il faille nécessairement réaliser tous les essais pour tous les lots; une approche matricielle pourrait être utilisée si elle est rationalisée.

En plus d'évaluer les données, les fabricants devraient également déterminer si les résultats fournissent des indications sur :

- les points de contrôle critiques du procédé de fabrication qui ont une incidence sur les caractéristiques du produit;
- la justesse des contrôles en cours de fabrication, y compris les points de contrôle critiques et les analyses en cours de fabrication : en ce qui concerne les médicaments biosimilaires, les contrôles en cours de fabrication devraient être confirmés, modifiés ou créés, selon les besoins, de façon à maintenir la qualité du produit.

Les études comparatives structurelles et fonctionnelles détermineront le type et la portée des données à obtenir par suite des études cliniques et non cliniques effectuées sur le médicament.

2.3.2.2 Considérations relatives à la qualité

Techniques analytiques

Les essais analytiques devraient être choisis méticuleusement et optimisés de façon à maximiser la détection de différences pertinentes sur le plan des attributs de qualité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Il pourrait s'avérer opportun de modifier les essais alors utilisés dans le processus d'élaboration des médicaments biosimilaires ou d'ajouter de nouveaux essais. Afin d'examiner la gamme complète de propriétés physico-chimiques ou d'activités biologiques, il peut être nécessaire d'employer plus d'une technique d'analyse pour évaluer un même attribut de qualité. Dans de tels cas, il faudrait employer des techniques fondées sur différents principes physico-chimiques ou biologiques pour recueillir les données associées à un même paramètre, de façon à maximiser la détection des différences potentielles entre le médicament biosimilaire et le produit biologique de référence.

La mesure des attributs de qualité dans le cadre des études de caractérisation n'entraîne pas nécessairement l'utilisation d'essais validés, mais les essais devraient être rigoureux sur le plan scientifique et fournir des résultats fiables. Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité du produit fini devraient être conformes aux lignes directrices de l'ICH, *ICH Q2(R1) : Validation des méthodes d'analyse : 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 les besoins.

Caractérisation

La caractérisation d'un produit biologique/biotechnologique au moyen de techniques appropriées, décrites dans la ligne directrice Q6B de l'ICH, englobe la détermination des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immuno-chimiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité.

On devrait effectuer une caractérisation côte à côte complète pour comparer directement le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. L'importance de toute différence devrait être évaluée.

Les critères suivants devraient être pris en compte comme élément clé pour démontrer une similitude :

Propriétés physico-chimiques

Lorsqu'il élabore et mène des études pour démontrer la similitude, le fabricant devrait tenir compte du concept du produit souhaité (et de ses variations) selon la définition fournie dans le document Q6B de l'ICH. Il devrait également tenir compte de la complexité de l'entité moléculaire, à savoir le degré d'hétérogénéité moléculaire. Le fabricant devrait tenter de vérifier que les structures d'ordre supérieur (secondaire, tertiaire et quaternaire s'il y a lieu) sont comparables. S'il n'est pas possible d'obtenir les données nécessaires relativement aux structures d'ordre supérieur, un essai d'activité biologique pertinent (voir la section *Activité biologique* ci-dessous) pourrait permettre de vérifier que la conformation est correcte.

Activité biologique

Les résultats d'essais biologiques peuvent servir à diverses fins dans la confirmation des attributs de qualité des produits qui sont utiles aux analyses de caractérisation et aux analyses de lots et, dans certains cas, pourraient servir de lien avec l'activité clinique. Le fabricant devrait tenir compte des limites des essais biologiques, comme le fort degré de variabilité, lesquelles peuvent empêcher la détection de différences entre deux produits similaires.

Dans les cas où les essais biologiques sont utilisés en guise de complément aux analyses physico-chimiques (par exemple en tant qu'essai de substitution pour l'analyse des structures d'ordre supérieur), un essai biologique pertinent, suffisamment précis et exact, peut constituer un moyen acceptable de confirmer l'absence d'altération dans les structures d'ordre supérieur. Dans les cas où les essais physico-chimiques et biologiques ne sont pas considérés comme des moyens acceptables de confirmer que la structure d'ordre supérieur est conservée, il est possible d'utiliser des données provenant d'études cliniques ou non cliniques. Cependant, si l'on doit trop se fier à de telles études, cela pourrait signifier qu'il ne convient pas de considérer le produit comme un médicament biosimilaire.

Lorsque les produits comparés ont des activités biologiques ou fonctionnelles multiples, les fabricants devraient effectuer une série d'épreuves fonctionnelles pertinentes conçues pour évaluer la gamme des activités.

Lorsqu'il n'existe pas de corrélation suffisante entre une ou plusieurs des activités et l'efficacité ou l'innocuité clinique, ou encore lorsque le mécanisme d'action n'a pas été élucidé, le fabricant devrait démontrer que l'activité clinique ou non clinique du médicament biosimilaire associé à l'indication clinique n'est pas compromise.

Propriétés immunochimiques

Lorsque la caractérisation porte également sur les propriétés immunochimiques (p. ex., dans le cas des anticorps ou des produits à base d'anticorps), le fabricant devrait confirmer que le médicament biosimilaire est comparable au médicament biologique de référence sur le plan de ces propriétés.

Pureté et impureté

La combinaison des techniques d'analyse choisies devrait générer des données permettant d'évaluer les différences pertinentes en ce qui a trait aux profils de pureté et d'impureté.

Si l'on observe des différences sur le plan du profil de pureté et du profil d'impuretés du médicament biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence, ces différences devraient être évaluées afin que l'on puisse en déterminer l'incidence potentielle sur l'innocuité et l'efficacité. Si le médicament biosimilaire présente un profil d'impuretés différent, ces impuretés devraient être identifiées et caractérisées dans toute la mesure du possible. Selon le type et la quantité des impuretés, la réalisation d'études cliniques et non cliniques permettra de confirmer qu'il n'y a aucun effet néfaste sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament biosimilaire. L'incidence potentielle des différences en ce qui a trait au profil d'impuretés sur l'innocuité devrait être abordée et soutenue par des données appropriées.

Spécifications

Les épreuves et analyses choisies pour définir uniquement les spécifications de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique ne sont pas considérées comme adéquates pour l'évaluation des différences, car elles sont choisies en guise de contrôle de qualité de routine et non pour effectuer une caractérisation complète. Le fabricant devrait confirmer que les spécifications choisies pour le médicament biosimilaire permettent d'assurer la qualité du produit de façon adéquate.

Stabilité

Dans le cas de certains procédés de fabrication, des variations même minimales entre les étapes de la fabrication du médicament biosimilaire et du produit biologique de référence peuvent entraîner des écarts sur le plan de la stabilité des produits.

Les protéines sont souvent sensibles aux changements, comme ceux touchant la composition des solutions tampons ainsi que les conditions de transformation et de conservation, et comme l'utilisation de solvants organiques. Par conséquent, il faudrait mener des essais de stabilité en temps réel/à température réelle sur le médicament

biosimilaire et le médicament biologique de référence pour comparer la stabilité des deux produits dans les mêmes conditions d'entreposage et selon les mêmes méthodes d'analyse. Dans certains cas, il pourrait s'avérer possible et avantageux de mener des études de stabilité côte à côte sur des échantillons qui ont été appariés, dans toute la mesure du possible, en fonction de la date de fabrication.

De telles études de stabilité peuvent permettre de relever de subtiles différences entre le médicament biosimilaire et le produit biologique de référence que les études de caractérisation ne peuvent déceler aussi facilement. Par exemple, la présence de traces d'une protéase ne peut être décelée que par une dégradation du produit s'échelonnant sur une longue période. Dans certains cas, la diffusion d'ions divalents à travers le système récipient-fermeture peut altérer le profil de stabilité du produit en activant des protéases présentes à l'état de traces.

Les études de stabilité avec vieillissement accéléré et en condition de stress, les études de dégradation forcée et les études de photostabilité sont souvent des outils utiles pour établir des profils de dégradation et peuvent par conséquent contribuer à la comparaison directe du médicament biosimilaire et du produit biologique de référence. Les résultats ainsi obtenus peuvent révéler des différences entre les produits qui justifieraient la réalisation d'évaluations additionnelles. Les résultats peuvent aussi révéler des conditions indiquant que des témoins supplémentaires devraient être utilisés dans le cadre du procédé de fabrication et lors de l'entreposage du médicament biosimilaire afin d'éliminer des différences inattendues. Il faudrait envisager de mener des études appropriées pour s'assurer que les témoins et les conditions d'entreposage choisis sont adéquats.

Les documents de l'ICH Q5C et *ICH Q1A (R2) : Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux* devraient être consultés afin de déterminer les conditions, en ce qui concerne les études de stabilité, qui permettent d'obtenir des données pertinentes dans le cas d'une comparaison de produit à produit.

2.3.2.3 Considérations relatives au processus de fabrication

L'utilisation d'un procédé de fabrication bien défini associé à des processus de contrôle en cours de fabrication permet d'obtenir un produit acceptable de façon systématique.

Les méthodes visant à déterminer l'incidence des différences pouvant toucher le procédé de fabrication varieront selon le type de procédé, le produit, les connaissances et l'expérience du fabricant relativement au procédé ainsi que les données sur l'élaboration générées.

Si le promoteur du médicament biosimilaire a connaissance des détails du procédé de fabrication du médicament biologique de référence, le fait de les comparer à ceux du procédé de fabrication du médicament biosimilaire peut faciliter la détermination des essais à effectuer.

2.3.2.4 Détermination de la similarité

La démonstration de la similarité ne signifie pas que les attributs de qualité des deux produits comparés sont identiques, mais plutôt qu'ils sont très similaires; il en découle deux conséquences : 1) les connaissances actuelles sur les deux produits sont suffisantes pour prédire que toute différence sur le plan des attributs de qualité ne devrait avoir aucun effet négatif sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament biosimilaire; et 2) les données provenant d'études cliniques et non cliniques menées précédemment sur le médicament biologique de référence s'appliquent également au médicament biosimilaire.

La détermination finale de la similarité sera fondée sur l'ensemble des données pertinentes issues des études structurelles, fonctionnelles, non cliniques et cliniques. Pour qu'un produit donné soit considéré comme un médicament biosimilaire, il faudrait que la majorité des données proviennent des études structurelles et fonctionnelles. Le degré de similitude au niveau de la qualité déterminera la portée et l'ampleur des données non cliniques et cliniques requises. Les programmes non cliniques et cliniques devraient être conçus pour compléter les études structurelles et fonctionnelles et traiter des secteurs potentiels d'incertitude résiduelle.

Il se peut qu'il ne soit pas adéquat de considérer un produit comme un médicament biosimilaire dans les situations suivantes, lorsque l'on peut s'attendre à une dépendance importante sur la contribution d'études non cliniques et cliniques :

- i) les techniques d'analyse utilisées ne permettent pas de distinguer des différences pertinentes pouvant avoir une incidence sur l'innocuité et l'efficacité du produit;
- ii) le lien entre certains attributs de qualité, d'une part, et l'innocuité et l'efficacité, d'autre part, n'a pas été établi, et il est probable que l'on relève des différences entre les attributs de qualité du médicament biosimilaire et ceux du médicament biologique de référence.

2.3.2.5 Modifications à la fabrication à la suite de l'octroi d'une autorisation de commercialisation

Un médicament biosimilaire est une nouvelle drogue visée par toutes les exigences réglementaires applicables. Dans le cas d'une modification au procédé de fabrication qui justifierait une démonstration de la comparabilité, il faudra comparer le médicament biosimilaire obtenu avant la mise en œuvre de la modification et le médicament

biosimilaire obtenu après la mise en œuvre de la modification. Des études devraient être menées en conformité avec l'ICH Q5E. Les comparaisons avec le médicament biologique de référence initial ne sont pas exigées.

2.3.3 Renseignements cliniques et non cliniques

2.3.3.1 Généralités

Les exigences cliniques et non cliniques mentionnées dans la présente ligne directrice s'appliquent aux médicaments biosimilaires dont on a démontré qu'ils sont semblables à un médicament biologique de référence donné à la lumière des résultats des études comparatives structurelles et fonctionnelles inclus dans l'ensemble des données sur la chimie et la fabrication. Si la similarité n'a pas été établie, l'ensemble réduit de données non cliniques et cliniques ne peut être justifié et le produit ne peut être considéré comme un médicament biosimilaire.

La présente section ne vise qu'à donner des renseignements généraux sur les exigences relatives aux données cliniques et non cliniques s'appliquant aux médicaments biosimilaires. Les exigences s'appliquant précisément aux classes de médicaments (p. ex., insuline et hormone de croissance) peuvent varier selon la classe. Les exigences peuvent également varier en fonction de divers paramètres cliniques se rapportant à chaque produit ou classe de produit, notamment l'index thérapeutique et le type et le nombre d'indications que les promoteurs de médicaments biosimilaires incluent dans leur demande.

Le promoteur d'un médicament biosimilaire peut présenter une demande relative à une ou plusieurs indications cliniques accordées au médicament biologique de référence au Canada. Toute allégation formulée par le promoteur du médicament biosimilaire doit être appuyée par des données scientifiques appropriées. Il est possible que l'on envisage l'autorisation des présentations sur des indications et utilisations non soutenues par des données cliniques; veuillez consulter la section 2.3.4 pour plus de renseignements.

Les données cliniques devraient être produites à partir du produit pour lequel on cherche à obtenir une autorisation de commercialisation. Les modifications touchant la chimie et la fabrication introduites à l'étape de l'élaboration clinique ou à la fin du programme d'élaboration clinique pourraient faire en sorte qu'il soit nécessaire d'obtenir d'autres données de rapprochement. Les promoteurs devraient consulter la ligne directrice de l'ICH Q5E et consulter la DPBTG pour obtenir d'autres directives.

2.3.3.2 Études non cliniques

Lorsque la similarité a bien été établie au moyen d'études structurelles et fonctionnelles, et lorsque des études mécanistiques *in vitro* étendues indiquent une similarité, des études non cliniques *in vivo* peuvent ne pas être nécessaires. Veuillez consulter la section Activité biologique dans la section 2.3.2.2. pour obtenir plus de renseignements sur les études *in vitro*. Les promoteurs devraient fournir des preuves scientifiques pour justifier leur approche et devraient consulter la DPBTG lors de la réunion de consultation scientifique et/ou à l'étape précédant la présentation.

Si elles sont présentées dans plus d'un module, les promoteurs devraient fournir une note à l'intention des examinateurs qui indique où se trouvent les études non cliniques dans la version électronique du Common Technical Document (CTDe).

Des études toxicologiques spécialisées, comme des études d'innocuité pharmacologique, des études de toxicité pour l'appareil reproducteur, des études de mutagénicité et de cancérogénicité, ne sont généralement pas requises pour la présentation d'un médicament biosimilaire.

2.3.3.2 Études cliniques

L'objet du programme clinique est de montrer qu'il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Le programme clinique devrait commencer par une ou plusieurs études PC/PD qui pourraient être suivies par d'autres essais cliniques. Les différences observées entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence, comme des différences relatives à l'immunogénicité, devraient être abordées. S'il est impossible de traiter de ces différences, le promoteur devrait se demander si la voie de présentation des médicaments biosimilaires est toujours appropriée ou s'il convient davantage d'utiliser la voie de présentation de la drogue nouvelle traditionnelle.

Études pharmacocinétiques (PC)

Des études pharmacocinétiques comparatives devraient être menées pour écarter la possibilité de différences en ce qui a trait aux caractéristiques PC entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Les études PC devraient être menées chez des sujets sains, s'il y a lieu, puisqu'ils sont souvent considérés comme une population homogène et sensible. Une dose faible ou « sous-thérapeutique » située dans la partie linéaire de la courbe dose-réponse devrait être envisagée si les études sont menées chez des sujets sains.

Les études devraient être menées dans la population des patients lorsque l'on sait que les paramètres PC ou PC/PD de la population des patients sont fortement altérés par les pathologies pour lesquelles une autorisation est demandée. La ou les doses utilisées dans le cadre des études pharmacocinétiques chez une population de patients pertinente devraient se situer dans la fourchette de doses prévues dans la monographie de produit du médicament biologique de référence.

Les études pharmacocinétiques comparatives (p. ex., études de type croisé par rapport à études parallèles) devraient tenir compte des facteurs suivants :

- demi-vie des produits biologiques;
- linéarité des paramètres PC;
- taux endogène et variations diurnes de la protéine à l'étude (le cas échéant);
- maladies et états devant être traités;
- voie(s) d'administration;
- indications visées par le promoteur du médicament biosimilaire.

Les grands principes relatifs à la conception des études et aux méthodes statistiques pour les études de biodisponibilité comparatives devraient servir de référence pour l'évaluation de la similarité des paramètres PC entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Les paramètres PC ne devraient pas se limiter à des paramètres reflétant uniquement l'absorption. Les paramètres représentant l'élimination (p. ex. clairance et demi-vie finale) devraient également être comparés. Aucune donnée ne devrait être exclue de l'analyse, sauf si on peut le justifier et que cela est considéré comme acceptable pour la DPBTG.

Les critères acceptables pour ce qui est de la détermination de la similarité des propriétés PC comparatives devraient être définis et justifiés avant le début des études PC. Les critères d'acceptation devraient être définis en tenant compte des paramètres PC évalués et de leurs variations, des méthodes d'analyse, ainsi que de l'information disponible sur l'innocuité et l'efficacité du médicament biologique de référence et du médicament biosimilaire. Les critères des études comparatives de biodisponibilité, tels qu'ils sont définis dans les documents *Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.php) et *Ligne directrice – Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.php) de Santé Canada devraient être pris en compte. Lorsque ces critères ne sont pas utilisés ni remplis dans les études PC comparatives, il faudrait discuter des conséquences des constatations ainsi que des données générées par d'autres études cliniques.

Études pharmacodynamiques (PD)

Comme pour toutes les autres études prévues au programme d'élaboration du médicament biosimilaire, les études PD devraient être de nature comparative.

Les paramètres faisant l'objet des études PD devraient être cliniquement pertinents. L'utilisation d'un marqueur pharmacodynamique particulier devrait être justifiée scientifiquement. Les marqueurs PD devraient être pertinents pour le mode d'action du médicament, mais ne doivent pas nécessairement être des substituts établis pour l'efficacité.

En général, les principes concernant la conception, la réalisation, l'analyse et l'interprétation des études qui sont pertinents pour les essais d'équivalence avec un résultat clinique comme paramètre principal s'appliquent aux essais d'équivalence ayant un marqueur PD comme résultat principal.

Il conviendrait d'associer les études PD à des études PC, auquel cas il faudrait caractériser la relation PC/PD.

Essais cliniques sur l'efficacité

Dans la plupart des cas, un essai clinique comparatif est important pour écarter la possibilité de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et d'innocuité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Un essai clinique sur l'efficacité n'est pas toujours nécessaire, par exemple, lorsqu'il y a un paramètre PD pertinent sur le plan clinique. Dans de tels cas, une justification scientifique est nécessaire et des données sur l'innocuité et des données comparatives sur l'immunogénicité sont toujours requises.

L'essai clinique comparatif devrait être d'une sensibilité adéquate pour écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives dans des marges de comparabilité prédéfinies. Les promoteurs devraient tenir compte des facteurs suivants lorsqu'ils conçoivent un essai clinique d'une sensibilité adéquate :

- les caractéristiques de la population étudiée (p. ex. maladie sous-jacente, compétence immunitaire);
- les caractéristiques des essais cliniques, comme la durée de l'étude, la voie d'administration, la posologie, les paramètres cliniques et le moment de l'évaluation;
- les risques et l'effet de l'immunogénicité;
- les incidences des thérapies concomitantes (c.-à-d. monothérapie par rapport à polythérapie);

- l'utilisation de marges de comparabilité appropriées.

Dans certains cas, l'évaluation de plus d'une population sensible pourrait s'avérer nécessaire.

Il convient d'examiner soigneusement la conception de l'étude, y compris le choix des critères d'efficacité principaux et de la marge de la comparabilité clinique. Chacun de ces aspects est important et devrait être justifié d'après des critères cliniques. L'étude devrait être menée au moyen d'un indicateur de résultat cliniquement pertinent et sensible pour montrer qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. L'indicateur choisi pourrait être différent de l'indicateur de l'étude originale pour le médicament biologique de référence (p. ex. un substitut clairement établi ou un indicateur de résultat plus sensible). Dans tous les cas, une marge de comparabilité acceptable devrait être définie en prenant compte la moindre ampleur de l'effet du médicament biologique de référence auquel on pourrait s'attendre de manière fiable compte tenu des données historiques publiquement disponibles. Si plusieurs paramètres sont utilisés, alors les principes décrits ci-dessus devraient s'appliquer.

Pour ce qui est du principe de similarité, les essais d'équivalence sont généralement préférables. Si des essais de non-infériorité sont envisagés, ils doivent être appuyés sur une justification adéquate; et les promoteurs sont tenus de consulter la DPBTG avant d'entreprendre l'étude. Les promoteurs doivent être au courant de la possibilité que les résultats de tels essais suggèrent la supériorité statistique du médicament biosimilaire par rapport au médicament biologique de référence. Si tel est le cas, la supériorité observée devrait être évaluée sur le plan de la pertinence clinique, notamment son incidence sur l'innocuité. Advenant que la supériorité observée soit jugée cliniquement utile et/ou soit associée à une hausse des effets indésirables des médicaments par rapport à ce qui est observé avec le médicament biologique de référence, le produit ne serait plus considéré comme étant un médicament biosimilaire. De plus, il se peut que la démonstration de non-infériorité d'un médicament biosimilaire relativement au médicament biologique de référence ne vienne pas appuyer vigoureusement l'autorisation d'autres indications, en particulier si les autres indications incluent des dosages différents que ceux mis à l'essai dans le cadre de l'essai clinique.

Innocuité

Il conviendrait d'effectuer une comparaison de la nature, de la gravité et de la fréquence des réactions indésirables associées au médicament biosimilaire et avec celles associées au médicament biologique de référence. Dans toute la mesure du possible, les études cliniques comparatives devraient être conçues de façon à compter un nombre suffisant de patients traités sur une période acceptable pour écarter toute possibilité de différences

cliniquement significatives en termes d'innocuité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Immunogénicité

L'étude comparative sur l'immunogénicité a pour but d'écarter toute possibilité de différences cliniquement significatives en ce qui a trait à l'immunogénicité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Il faut se préoccuper de l'apparition d'anticorps qui peuvent avoir des effets sur l'innocuité et/ou l'efficacité, par exemple, en altérant les paramètres PC, en induisant des anaphylaxies ou en neutralisant le produit et/ou sa contrepartie de protéines endogènes. Pour chaque groupe de traitement, l'étude comparative devrait caractériser l'incidence et l'ampleur de la production d'anticorps anti-médicament (AAM) en réponse au traitement, le temps de formation d'AAM, la persistance des AAM et l'effet des AAM sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique.

Une population appropriée devrait être choisie pour comparer l'immunogénicité. Lors de la sélection d'une population appropriée, des facteurs tels que la compétence immunitaire, l'emploi antérieur ou concomitant de traitements immunosuppresseurs, et les données historiques concernant l'immunogénicité du médicament biologique de référence devraient être pris en considération. Puisque l'analyse de l'immunogénicité est généralement entreprise dans le cadre d'études comparatives fondamentales de l'innocuité et de l'efficacité, il est important que les facteurs susmentionnés soient pris en compte durant la conception de la partie clinique du programme pour démontrer la biosimilarité.

Les essais comparatifs de l'immunogénicité devraient être menés à l'aide d'une approche par étapes qui englobe des épreuves de dépistage, des épreuves de confirmation et des épreuves pour déterminer si les AAM liants sont neutralisants. Des essais indépendants sur les AAM liants intégrant le médicament biosimilaire ou le médicament biologique de référence comme agent liant de capture devraient être élaborés en parallèle. Tous les essais devraient être validés et leur capacité à détecter avec précision les AAM en présence du médicament doit être démontrée. Les échantillons des deux groupes de traitement devraient subir un test de dépistage des AAM à l'aide des deux essais pour démontrer la réactivité croisée des AAM contre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence. Tout écart par rapport à cette approche devrait être scientifiquement justifié.

Les échantillons de patients dont les résultats sont positifs en ce qui a trait aux AAM liants lors des épreuves de confirmation sur la liaison devraient être soumis à des tests pour déterminer leur aptitude à neutraliser le médicament à moins qu'il existe de solides raisons de ne pas le faire. La sélection d'un format approprié pour l'épreuve des anticorps

neutralisants est importante et il convient à cette étape de prendre en considération le mode d'action du médicament. Selon le mode d'action, il convient de mener des essais de liaison compétitive d'un ligand ou des essais cellulaires.

2.3.4 Autorisation des indications

Un promoteur de médicament biosimilaire peut demander à obtenir une autorisation pour toutes les indications détenues par le médicament biologique autorisé au Canada auquel il est fait référence.

La décision d'autoriser les indications demandées dépend de la démonstration de la similarité entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence en se fondant sur les données issues des études comparatives, structurelles, fonctionnelles, non cliniques et cliniques. Lorsque la similarité a été établie, les indications peuvent être accordées, même si des études cliniques ne sont pas menées pour chaque indication. Une explication détaillée justifiant scientifiquement l'autorisation du médicament biosimilaire pour chaque indication devrait être fournie et devrait tenir compte des modes d'action, des mécanismes physiopathologiques des maladies ou conditions en question, du profil d'innocuité, de la posologie préconisée, de l'expérience clinique relative au médicament biologique de référence et de toutes les considérations au cas par cas. Certaines situations peuvent nécessiter des données cliniques additionnelles pour une indication particulière.

Les situations telles que lorsque l'indication clinique recherchée n'est pas autorisée au Canada pour le médicament biologique de référence ne relèvent pas du champ d'application de la présente ligne directrice.

2.3.5 Exigences en matière d'étiquetage - Monographie de produit

La monographie d'un médicament biosimilaire devrait être élaborée de manière conforme aux principes, pratiques et processus présentés dans le document *Ligne Directrice – Monographies de produit* (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm-guid-ld-mp-fra.php>). Les promoteurs doivent utiliser le *Modèle de monographie de produit – Annexe D – Médicament biologique similaire* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pmappj_mpannj-fra.php) lors de la préparation d'une monographie de produit pour un biosimilaire.

La monographie de produit des médicaments biosimilaires devrait inclure les renseignements suivants :

- Une déclaration indiquant que le produit est un médicament biosimilaire au médicament biologique de référence.

- Une déclaration indiquant que les indications ont été accordées compte tenu de la similarité établie entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.
- Les données comparatives produites par le promoteur du médicament biosimilaire sur lesquelles est fondée l'autorisation de mise en marché résumées sous forme de tableaux.
- Les renseignements pertinents sur l'innocuité et l'efficacité de la monographie du produit du médicament biologique autorisé au Canada auquel il est fait référence, y compris les avertissements et les mises en garde, les réactions indésirables aux médicaments et les effets indésirables aux médicaments ainsi que les renseignements clés sur l'innocuité après la commercialisation pour toutes les indications autorisées pour le médicament biosimilaire.

Il ne doit s'y trouver aucune allégation quant à la bioéquivalence ou l'équivalence clinique entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

2.3.6 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques (PGR) devrait être présenté dans le cadre de la présentation du médicament. Le PGR devrait être conçu de façon à suivre et à déceler à la fois les problèmes inhérents connus relativement à l'innocuité et les problèmes d'innocuité potentiels pouvant avoir résulté du profil d'impuretés et des autres caractéristiques d'un médicament biosimilaire. Le promoteur d'un médicament biosimilaire devrait poursuivre l'évaluation de l'immunogénicité non désirée et de son importance clinique après l'autorisation de mise en marché.

Le PGR devrait tenir compte de tous les risques cernés et potentiels associés à l'utilisation du médicament biologique de référence et devrait fournir des précisions sur la façon dont ces risques seront traités après la commercialisation.

Santé Canada collaborera avec les promoteurs pour s'assurer qu'un PGR approprié est élaboré avant l'autorisation du produit. Les critères minimums de surveillance du médicament biosimilaire doivent être décrits conformément aux exigences liées à un nouveau médicament biologique. Le PGR doit comprendre des renseignements détaillés sur l'évaluation systématique du potentiel d'immunogénicité du médicament biosimilaire.

Le PGR devrait inclure des activités spécifiques de pharmacovigilance et de minimisation des risques (régulières ou additionnelles) similaires à celles mises en place pour le médicament biologique de référence ou expliquer les raisons pour lesquelles ces activités ne sont pas pertinentes pour le médicament biosimilaire.

Le plan de gestion des risques doit également comprendre une discussion sur les méthodes permettant de distinguer les rapports d'effets indésirables du médicament biosimilaire et ceux pour d'autres produits autorisés, y compris le produit de référence. Le PGR devrait être mis en place et conservé tout au long du cycle de vie du produit.

Pour plus d'information sur le PGR, veuillez consulter le document *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2015-risk-risques_management-gestion_plans/index-fra.php).

2.4 Exigences s'appliquant après la commercialisation

2.4.1 Signalement des effets indésirables d'un médicament (EIM) et rapports périodiques

Les promoteurs sont tenus de respecter les articles C.01.016 à C.01.019 du *Règlement sur les aliments et drogues*, ce qui comprend le signalement des EIM.

Annuellement et lorsque le directeur lui en fait la demande, le fabricant mènera une analyse critique et concise des effets indésirables d'un médicament et des réactions graves à des médicaments après que de telles réactions sont survenues. Après l'examen de l'analyse, le directeur peut exiger des rapports de synthèse écrits lorsqu'il existe des doutes quant à l'innocuité du produit.

Des mises à jour périodiques des renseignements sur l'innocuité des produits (MJPRIP) ou des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) devraient être élaborés et/ou présentés tel qu'il a été mentionné dans le plan de gestion des risques. La périodicité de la présentation des MJPRIP ou des RPEAR devrait être conforme aux lignes directrices de l'ICH pour les produits commercialisés, ou selon ce qui a été déterminé par le ministre au moment de l'autorisation de commercialisation du produit. Pour de plus amples renseignements sur les RPEAR, veuillez consulter le document *Ligne directrice - Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) International Conference on Harmonisation (ICH) thème E2C(R2)* ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2c\(r2\)_step4_etape4-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2c(r2)_step4_etape4-fra.php)) de Santé Canada.

2.4.2 Changements survenus après l'avis de conformité (AC)

Un médicament biosimilaire est une nouvelle drogue visée par toutes les exigences réglementaires applicables. Pour obtenir des conseils sur les changements survenus après l'AC, veuillez consulter les documents de Santé Canada applicables *Changements*

survenus après l'avis de conformité (AC) : Document cadre (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_framework_ac_sa_cadre-fra.php), *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur l'innocuité et l'efficacité* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_saf_ac_sa_inn-fra.php) et *Changements survenus après l'avis de conformité (AC) : Document sur la qualité* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-fra.php).

Les promoteurs de médicaments biosimilaires devraient observer les exigences en matière d'étiquetage énoncées dans les documents d'orientation sur les changements survenus après l'AC mentionnés ci-dessus. Cela comprend la surveillance de tout renseignement sur l'innocuité se rapportant à une classe de produit qui peut indiquer la nécessité d'un changement dans l'étiquetage.

Il peut arriver, après l'AC, que le promoteur d'un médicament biosimilaire cherche à obtenir l'autorisation d'indications détenues par le médicament biologique de référence autorisé au Canada. Santé Canada pourrait prendre en compte, au cas par cas, un supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) pour un médicament biosimilaire reposant sur la similarité démontrée antérieurement qui figure dans la PDN initiale du médicament biosimilaire. Le promoteur d'un médicament biosimilaire devrait consulter la DPBTG pour obtenir une orientation réglementaire concernant des SPDN spécifiques.

3. CONSULTATION AVEC LA DIRECTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES (DPBTG)

Les promoteurs de médicaments biosimilaires sont invités à consulter la DPBTG pour obtenir dès que possible une orientation réglementaire dans le cadre de l'élaboration de leur présentation. Une consultation peut se tenir à n'importe quelle étape de l'élaboration d'un médicament biosimilaire.

La DPBTG fait l'objet actuellement d'un essai pilote de trois ans pour étudier la possibilité de mettre en place une approche d'examen par étapes qui compléterait le processus de conception des médicaments biosimilaires. Au cours de l'essai pilote, un promoteur de médicament biosimilaire peut demander la tenue d'une réunion de consultation scientifique (RCS) afin de recevoir des conseils de la DPBTG sur les données relative à la qualité, tôt dans le processus de développement. Le promoteur devrait s'assurer que son médicament satisfait aux critères d'admissibilité d'un médicament biosimilaire tels qu'ils sont précisés dans le présent document. Les promoteurs qui souhaiteraient participer à l'essai pilote sont invités à communiquer avec le Bureau des affaires réglementaires.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le document *Avis - Projet pilote sur les réunions d'avis scientifique sur les produits biologiques ultérieurs* (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/subsequent-entry-biologics-produits-bio-ulterieurs-fra.php>).

4. RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Santé Canada examinera la présente ligne directrice de façon continue pour tenir compte des nouvelles données scientifiques, pratiques exemplaires et/ou expériences acquises par le Ministère.

Coordonnées

Pour toute question portant sur les présentations de médicaments biosimilaires :

Bureau des affaires réglementaires

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Courriel : BGTD.ORA@hc-sc.gc.ca

Pour toute question ou tout commentaire portant sur la présente ligne directrice :

Bureau de la politique et de la collaboration internationale

Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Courriel : DPBTG.BPCI @hc-sc.gc.ca