



REPUBLIQUE DU SENEGAL
Un Peuple - Un But - Une Foi



Ministère de la Santé et de l'Action Sociale



Agence sénégalaise de
Réglementation
pharmaceutique

GUIDE D'ÉVALUATION TECHNIQUE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Juillet 2023 Dakar, Sénégal



SOMMAIRE

I. EVALUATION ADMINISTRATIVE	3
II. EXIGENCES POUR ETABLIR LA BIOSIMILARITE	3
II.1 EXERCICE DE COMPARABILITE PAR RAPPORT AU MEDICAMENT DE REFERENCE	3
II.2 MODULE 3 : QUALITE - COMPARABILITE QUALITE	3
II.2.1 Procédé de fabrication.....	3
II.2.2 Médicament biologique de référence	4
II.2.3 Caractérisation.....	4
II.2.4 Spécifications	6
II.2.5 Techniques analytiques	6
II.3 MODULE 4 : COMPARABILITE NON-CLINIQUE	6
II.3.1 Études comparatives in vitro	6
II.3.1 Études comparatives in vivo	7
II.4 MODULE 5 : COMPARABILITE CLINIQUE	7
II.4.1 Études pharmacocinétiques cliniques comparatives	7
II.4.2 Études pharmacodynamiques cliniques comparatives	8
II.4.3 Études pour l'essai d'efficacité clinique comparatives	8
II.4.4 Études de sécurité.....	8
II.4.5 Études d'immunogénicité.....	8
II.4.6 Extrapolation des données d'indications.....	8
II.5 EXIGENCES RELATIVES AU PLAN PHARMACOVIGILANCE.....	9
III. ANNEXES	10
1. GLOSSAIRE.....	10
2. LISTE DES LIGNES DIRECTRICES DE L'EMA SUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES	11
3. LISTE DES LIGNES DIRECTRICES DE L'OMS SUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES	12
4. LISTE DES LIGNES DIRECTRICES ICH SUR L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOTECHNOLOGIQUES	12

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 3/13

I. Evaluation administrative

L'évaluation administrative d'un médicament biosimilaire est identique à celle d'une spécialité pharmaceutique. Toutefois certaines informations spécifiques doivent être vérifiées :

- la présence sur le RCP, d'une mention précisant que le « médicament est un biosimilaire » ;
- la présence sur le RCP et la notice, de tous les effets secondaires attendus pour toutes les indications du médicament biologique de référence. (même si le biosimilaire ne partage pas toutes ces indications).

II. Exigences pour établir la biosimilarité

L'évaluation de la qualité des médicaments biosimilaires comprend l'évaluation des attributs de qualité tels que décrit dans le règlement UEMOA/06/2010/CM pour les médicaments biologiques, et comprend en plus la démonstration de la biosimilarité par un exercice de comparabilité de la qualité.

Un exercice de comparabilité approfondi est nécessaire pour démontrer que le biosimilaire présente un profil de qualité très similaire par rapport au médicament de référence. Cela doit inclure des analyses exhaustives du médicament biosimilaire et de référence proposé en utilisant des méthodes sensibles et orthogonales pour déterminer non seulement les similitudes mais aussi les différences potentielles dans les attributs de qualité. Ces analyses doivent comprendre des études comparatives en tête à tête, sauf indication contraire justifiée.

L'exercice de comparabilité est une approche par étape. La démonstration de la biosimilarité débute avec une comparabilité de la qualité qui repose principalement sur la caractérisation physicochimique et biologique suivie d'une comparabilité non-clinique et clinique avec des études de pharmacodynamie/pharmacocinétique plus un essai clinique de phase III.

II.1 Exercice de comparabilité par rapport au médicament de référence

Toute différence détectée dans les attributs de qualité devra être dûment justifiée en ce qui concerne leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité.

L'objectif est de déterminer si le médicament biologique et le médicament de référence sont similaires en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Toute différence entre le biosimilaire et la préparation de référence au niveau de la forme pharmaceutique, du dosage et/ou des excipients, doit en outre être justifiée dans la lettre d'accompagnement.

II.2 Module 3 : Qualité - Comparabilité qualité

La comparabilité qualité comprend des données sur la comparaison des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunologiques, de la pureté et des impuretés entre le biosimilaire et la référence doivent être apportés.

II.2.1 Procédé de fabrication

Un biosimilaire est fabriqué et contrôlé selon son propre développement. Par conséquent, le procédé de fabrication doit être conçu de façon appropriée pour atteindre le profil qualitatif du produit cible.

Le système d'expression doit être soigneusement choisi, en tenant compte des différences entre les systèmes d'expression qui peuvent avoir des conséquences indésirables, telles qu'un profil de

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 4/13

glycosylation atypique, une variabilité plus élevée ou un profil d'impureté différent par rapport au médicament de référence.

La stabilité génétique des vecteurs d'expression, doit être démontrée conformément aux principes recommandés dans ICH Q5B¹.

La formulation du biosimilaire doit être choisie en tenant compte de l'état de la technique et ne doit pas nécessairement être identique à celle du médicament de référence. L'adéquation de la formulation proposée doit être évaluée en ce qui concerne la stabilité, la compatibilité, l'intégrité, l'activité et la résistance de la substance active. Si une formulation différente du médicament de référence est choisie, son impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité du biosimilaire doit être dûment justifié.

Lorsque des changements au processus de fabrication sont introduits au cours de l'élaboration, il faut procéder à une évaluation de la comparabilité décrite dans la norme ICH Q5E².

II.2.2 Médicament biologique de référence

Le médicament biologique de référence, doit être identifié (marque, forme pharmaceutique, formulation, concentration, origine du médicament de référence, nombre de lots, numéro de lot, âge des lots, utilisation).

Des lots multiples et différents du médicament de référence doit être utilisés. L'âge des différents lots du médicament biologique de référence (par rapport aux dates de péremption) doit également être pris en compte lors de l'établissement du profil de qualité cible.

Les étalons de référence accessibles au public ne peuvent pas être utilisés comme médicament de référence pour la démonstration de la biosimilarité.

II.2.3 Caractérisation

Des données sur la comparaison des propriétés physicochimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunologiques, de la pureté et des impuretés entre le biosimilaire et la référence doivent être apportés. Si des différences sont mises en évidence une investigation doit être réalisée pour évaluer l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité³.

- Propriétés physicochimiques

Un programme de caractérisation physico-chimique doit comprendre une détermination de la composition, des propriétés physiques, des structures primaires et d'ordre supérieur (secondaire et tertiaire), le poids moléculaire, la charge et l'hydrophobicité du biosimilaire, en utilisant des méthodologies appropriées.

La séquence cible d'acides aminés du biosimilaire doit être confirmée et doit être la même que celle du médicament de référence.

Les séquences d'acides aminés N et C-terminaux, les groupes SH libres et les ponts disulfure doivent être comparés.

Toute modification/troncature doit être quantifiée et toute variabilité intrinsèque ou liée au système d'expression doit être décrite.

¹ ICH Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products

² ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process

³ EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance : Quality Issues



Toute différence détectée entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence doit être justifiée par rapport au schéma micro-hétérogène du médicament de référence (par exemple, variabilité de la lysine C-terminale).

La présence et l'ampleur des modifications post-traductionnelles (glycosylation, oxydation, désamidation, troncature) doivent être caractérisées de manière appropriée.

Les structures glucidiques doivent être comparées, y compris le profil glycanique global, les profils de glycosylation propres au site et à l'occupation du site.

La présence de structures ou de variantes de glycosylation non observées dans le médicament de référence doivent être justifiées. En accordant une attention particulière aux structures non humaines (liens, séquences ou sucres non humains).

- **Activité biologique**

L'activité biologique doit être comparée entre le biosimilaire et la référence.

L'activité biologique peut également être utilisée pour confirmer la structure d'ordre supérieur du produit.

Lorsque le médicament possède plusieurs activités biologiques, il est nécessaire de réaliser plusieurs tests afin de comparer lesdites activités.

Les résultats des essais biologiques doivent être fournis et exprimés en unités d'activité calibrées par rapport à un étalon de référence international ou national, lorsqu'ils sont disponibles et appropriés ou le cas échéant ces essais doivent être conformes monographie d'une pharmacopée.

- **Propriétés immunochimiques**

Les fonctions immunologiques des anticorps monoclonaux et des substances apparentées (protéine de fusion) doivent être entièrement comparées.

Les propriétés immunochimiques doivent être étudiées lors de la caractérisation et elles doivent être comparables, entre le biosimilaire et la référence, en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle du fragment Fc (crystallisable).

- **Pureté et Impuretés**

Les impuretés doivent être identifiées, quantifiées par une combinaison de procédures analytiques et comparées entre le biosimilaire et la référence. Il faut tenir compte des voies de dégradation spécifiques (oxydation, désamidation, agrégation) du biosimilaire et des modifications post-traductionnelles potentielles des protéines. Des différences significatives peuvent être attendues au niveau du profil d'impuretés liés au procédé de fabrication. Le risque potentiel de ces différences d'impuretés doit être évalué et adéquatement documentés et justifiés.

- **Quantité**

La concentration de la substance active dans le produit fini doit être déterminée à l'aide d'un dosage approprié et exprimée dans les mêmes unités que le médicament de référence. Une concentration comparable doit être confirmée pour le médicament biosimilaire et le médicament de référence.

- **Stabilité**

La durée de conservation revendiqué par le produit doit être justifiée par des données complètes de stabilité obtenues avec le biosimilaire.

Les études de stabilité doivent être résumées sous une forme appropriée, comme des tableaux, et elles doivent inclure les résultats d'études de dégradation accélérée et d'études dans diverses conditions de stress (température, lumière, humidité, agitation mécanique).

Les études de stabilité en conditions accélérées et de stress, permettent de déterminer le profil de dégradation qui doit être comparé entre le biosimilaire et le médicament de référence.

Les résultats obtenus pourraient donc entraîner l'ajout de nouvelles méthodes de contrôles.

Il n'est pas nécessaire de procéder à des études comparatives en conditions réelles de stabilité entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence⁴.

⁴ Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 6/13

II.2.4 Spécifications

Le choix des essais doit inclure les spécifications de la substance active et du produit fini. Ces spécifications doivent être définies comme décrit dans l'ICH Q6B⁵. La justification utilisée pour établir la gamme proposée de critères d'acceptation pour les essais de routine doit être décrite. De plus, il faut démontrer que les limites fixées pour les spécifications du biosimilaire ne sont pas plus larges que la variabilité de la référence, sauf justification.

II.2.5 Techniques analytiques

Une gamme variée de technique analytique performante est nécessaire pour déterminer la structure, la fonction, la pureté et l'hétérogénéité des produits. Les méthodes employées doivent pouvoir séparer et analyser les différentes variantes du produit en fonction des différentes propriétés chimiques, physiques et biologiques, notamment, la PAGE (électrophorèse des protéines sur gel de polyacrylamide), la chromatographie échangeuse d'ions, l'iso-électro focalisation et l'électrophorèse capillaire.

La mesure des attributs de qualité dans les études de caractérisation (par rapport aux spécifications) ne nécessite pas l'utilisation d'essais validés, toutefois, les essais doivent fournir des résultats significatifs et fiables.

Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité pour la libération des lots doivent être validées conformément aux lignes directrices pertinentes.

II.3 Module 4 : Comparabilité non-clinique

Les informations contenues dans cette section ne fournissent que des directives générales sur les exigences de données non cliniques pour les biosimilaires. Le produit biosimilaire final (en utilisant le processus de fabrication final) doit être utilisé pour des études non cliniques et cliniques.

La quantité de données non cliniques supplémentaires requises pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament biosimilaire dépend fortement du produit et des facteurs liés à la catégorie de substances. (Voir les lignes directrices de l'EMA pour l'évaluation non-clinique et clinique, spécifiques aux groupes de produits biosimilaires).

II.3.1 Études comparatives in vitro

- Les études *in vitro* doivent être de nature comparative et ne pas se limiter à évaluer la réponse en soi.
- Les études *in vitro* doivent porter sur la liaison aux cibles, la transduction du signal et l'activité fonctionnelle dont on sait qu'elles sont impliquées dans les effets pharmaco-toxicologiques et/ou pharmacocinétiques du médicament de référence.
- Les études *in vitro* doivent comparer la relation concentration-activité, la fixation du biosimilaire et du médicament de référence aux cibles pharmacologiques, en couvrant une plage de concentrations où les différences potentielles sont détectées avec la plus grande sensibilité.

⁵ ICH Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 7/13

II.3.1 Études comparatives *in vivo*

La nécessité d'une étude *in vivo* est à évaluer.

Les facteurs à prendre en considération lors de l'évaluation du besoin d'études non cliniques *in vivo* comprennent, sans toutefois s'y limiter, les éléments suivants :

- La présence d'attributs de qualité pouvant avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité et qui n'ont pas été détectés dans le médicament biologique de référence notamment les nouvelles structures de modification post-traductionnelles.
- La présence de différences significatives dans les attributs de qualité entre le biosimilaire et le médicament de référence.
- Les différences importantes dans la formulation, notamment l'utilisation d'excipients peu utilisés, pour la fabrication des protéines dérivées de la biotechnologie.

Lorsque l'étude *in vivo* doit être réalisée

- Les études *in vivo* doivent être conçues de manière à maximiser l'information obtenue.
- Elles doivent être réalisées chez les espèces animales les plus appropriées
- La durée de l'étude doit être justifiée, en tenant compte du comportement pharmacocinétique du médicament de référence et de son utilisation clinique.
- Il faut fournir les données sur l'effet pharmacodynamique,
- Il faut fournir des données sur les études de toxicité comparée (doses répétées, toxicocinétique)
- Il n'y a pas d'exigence à investiguer la mutagénicité, la carcinogénicité et la toxicité sur la reproduction.
- Les études toxicologiques de routine telles que la pharmacologie d'innocuité, la toxicologie de la reproduction, la génotoxicité et les études de cancérogénicité ne sont généralement pas exigées pour les essais non cliniques d'un médicament biosimilaire à moins qu'elles ne soient déclenchées par les résultats de l'étude de toxicité à doses répétées.

II.4 Module 5 : Comparabilité clinique

Il existe des recommandations spécifiques du médicament investigué publié par l'EMA, l'OMS (Voir Annexes). Dans l'ordre, les études comparatives à réaliser sont la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'efficacité clinique et la sécurité.

Les essais cliniques doivent être menés en respectant les bonnes pratiques cliniques (BPC) et un certificat faisant foi doit être joint à la demande d'AMM.

II.4.1 Études pharmacocinétiques cliniques comparatives

- Il faut effectuer une étude croisée à dose unique dans une population homogène chez des volontaires sains,
- Il faut réaliser une caractérisation complète du profil pharmacocinétique y compris la phase d'élimination tardive. Le cas échéant, les paramètres pharmacocinétiques doivent être étudiés chez les patients dans le cadre d'une étude à doses multiples.
- Pour les médicaments ayant une longue demi-vie et/ou un pouvoir immunogène, une conception d'étude en bras parallèles doit être réalisée.
- Les anticorps anti-médicaments doivent être mesurés parallèlement à l'évaluation pharmacocinétique.

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 8/13

II.4.2 Études pharmacodynamiques cliniques comparatives

- Les paramètres pharmacodynamiques sont à étudier dans le cadre des études Pharmacocinétique/Pharmacodynamique combinées.
- Les effets pharmacodynamiques doivent être étudiés dans une population appropriée pour mieux détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le médicament de référence.
- Les marqueurs pharmacodynamiques doivent être choisis en fonction de leur pertinence clinique.

II.4.3 Études pour l'essai d'efficacité clinique comparatives

- Il doit être conçu pour démontrer une efficacité similaire par rapport au médicament de référence, et non un bénéfice pour le patient en soi.
- Il doit être suffisamment alimenté, randomisés, à groupes parallèles et de préférence en double aveugle, en utilisant un modèle d'équivalence.
- La population étudiée doit être représentative de celle incluse dans l'indication autorisée pour le médicament de référence et doit être suffisamment sensible pour détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le médicament de référence.
- Les marges de comparabilité doivent être précisées et justifiées à la fois pour des raisons statistiques et cliniques en utilisant les données du médicament de référence.

II.4.4 Études de sécurité

Les données d'innocuité préalables à l'homologation doivent être obtenues chez un nombre suffisant de patients pour caractériser le profil d'innocuité du biosimilaire. Selon leur taille et leur durée, les études d'efficacité peuvent être suffisantes ou devoir être prolongées. La comparaison avec le médicament de référence doit inclure le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables/réactions. Ces données sont habituellement suffisantes avant l'autorisation de mise sur le marché, mais une surveillance plus étroite de l'innocuité clinique du PBS est exigée ;

II.4.5 Études d'immunogénicité

- Il faut prendre soin de comparer le type, la gravité et la fréquence des effets indésirables entre le biosimilaire et le médicament de référence⁶.
- Le potentiel d'immunogénicité du biosimilaire doit être étudié de manière comparative par rapport au médicament de référence.
- L'étude d'immunogénicité doit inclure l'incidence, le titre et la persistance des anticorps anti-médicaments (AAM), les essais de neutralisation, l'évaluation de l'impact clinique et les mesures visant à gérer le risque potentiel d'immunogénicité.

II.4.6 Extrapolation des données d'indications

- L'extrapolation des données d'innocuité et d'efficacité à d'autres indications du médicament de référence pourrait être acceptable, mais doit être scientifiquement justifiée.

⁶ EMA Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.



- Des données supplémentaires sont à fournir lorsque :
 - o La substance active du médicament de référence interagit avec plusieurs récepteurs pouvant avoir un impact différent dans les indications thérapeutiques testées et non testées
 - o La substance active elle-même a plus d'un site actif pouvant avoir un impact différent dans différentes indications thérapeutiques
 - o L'indication thérapeutique étudiée n'est pas sensible aux différences dans tous les aspects de l'efficacité et de l'innocuité des autres indications. (Extrapolation de polyarthrite rhumatoïde à des indications en oncologie).
- Lorsque des études supplémentaires sont à fournir, elles doivent inclure des paramètres pharmacodynamiques pertinents et/ou des essais fonctionnels spécifiques reflétant l'action pharmacologique de la molécule.
- Les études cliniques utilisant des paramètres de résultats sont habituellement moins sensibles pour détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence
- L'extrapolation des données d'immunogénicité n'est pas automatique, elle nécessite toujours une justification.

L'immunogénicité est liée à de multiples facteurs notamment, la voie d'administration, le régime posologique, les facteurs liés au patient et les facteurs liés à la maladie (co-médication, type de maladie, état immunitaire). Ainsi, l'immunogénicité peut différer d'une indication à l'autre.

II.5 Exigences relatives au plan pharmacovigilance

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le demandeur doit présenter une description du système de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques en vigueur et conformes aux lignes directrices ICH E2E⁷. en matière de pharmacovigilance.

Le plan de gestion des risques doit tenir compte des risques cernés et potentiels associés à l'utilisation du médicament de référence et décrire en détail comment prévenir ou minimiser la survenue de ces risques. Il devra également accorder une attention particulière à l'apparition de phénomènes immunogènes dans le cadre du suivi post-commercialisation

⁷ ICH E2E Pharmacovigilance planning

 <p>Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique</p>	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 10/13

III. Annexes

1. Glossaire

Médicament biologique : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la maîtrise de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Médicament Biologique de Référence : tout médicament biologique ayant obtenu son AMM au vu d'un dossier complet, comportant l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Médicament Biologique Similaire :

Exercice de comparabilité : études réalisées pour déterminer si les produits sont comparables incluant la conception de l'étude, la conduite d'études et l'évaluation des données.

Produit pharmaceutique : forme galénique d'un produit pharmaceutique dans son emballage final destiné à être commercialisé.

ICH : Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (voir <http://www.ich.org/>)

Immunogène : Toute substance reconnue comme "étrangère" par le système immunitaire dans un organisme (particulier) qui induit une réponse immunitaire qui peut inclure la formation d'anticorps, l'immunité, la tolérance ou l'hypersensibilité à l'antigène.

Immunogénicité : Capacité d'une substance à déclencher une réponse immunitaire dans un organisme particulier.

Impureté : Tout composant présent dans le produit final, intermédiaire ou ingrédient actif pharmaceutique qui n'est pas l'entité souhaitée.

Interchangeabilité : Un produit est interchangeable avec un autre si les deux produits sont approuvés pour la même indication et peuvent être utilisés pour ladite indication. Pour les produits interchangeables, l'un ou l'autre peut être utilisé (prescrit), mais ces produits ne peuvent être substitués les uns aux autres pendant une période de traitement. Par conséquent, l'interchangeabilité n'implique pas la substituabilité.

Comparabilité : Comparaison directe d'un biosimilaire avec son médicament de référence pour exclure toute différence significative entre eux en termes de structure et de fonction. Ce principe scientifique est couramment utilisé lorsqu'un changement est apporté au procédé de fabrication de médicaments issus de la biotechnologie, afin de s'assurer que le changement n'altère pas la sécurité et l'efficacité.

Extrapolation : Extension des données d'efficacité et d'innocuité d'une indication thérapeutique pour laquelle le biosimilaire a été cliniquement testé à une autre indication thérapeutique approuvée pour le médicament de référence.

Glycosylation : Modification d'une protéine après sa production, ce qui implique l'addition de groupes glucidiques. Selon la quantité et le type de groupes de sucre ajoutés, l'activité biologique peut changer.

Similarité : absence d'une différence significative dans le paramètre d'intérêt.

Non inférieur : pas cliniquement inférieur à un comparateur dans le paramètre étudié. Un essai clinique de non-infériorité est un essai clinique dont l'objectif premier est de démontrer que la réponse au produit de recherche n'est pas cliniquement inférieure à celle d'un médicament de comparaison par une marge prédéfinie.

Médicament biologique de référence : un médicament biologique de référence est utilisé comme produit de comparaison pour les études comparatives directes avec le médicament biosimilaire afin de démontrer la similarité en termes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Seul un produit d'origine qui a été homologué sur la base d'un dossier d'enregistrement complet peut servir de médicament biologique de référence. Il ne fait pas référence aux étalons de mesure tels que les étalons internationaux, les étalons de pharmacopées, les étalons nationaux ou les étalons de référence.

 Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 11/13

Spécifications : Limites d'acceptation des normes de qualité importantes auxquelles une substance active ou un médicament fini doit satisfaire.

Exercice de comparaison : comparaison directe d'un médicament biologique avec un produit d'origine homologué dans le but d'établir des similarités en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les produits doivent être comparés dans la même étude selon les mêmes procédures.

2. Liste des lignes directrices de l'EMA sur l'évaluation des médicaments biosimilaires

Guideline on similar biological medicinal products. 2015.CHMP/437rev

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance : Quality Issues. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. EMA Publication. Décembre 2014 ;9p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non-clinical and clinical issues.

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Juillet. 2015 ;13 p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMA/CHMP/BMWP/14327/2006. Avril 2008 ;18p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision)

EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.*. Octobre 2010 ;8p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf

Guidance on Similar Medicinal Products Containing Somatropin. Annex to guideline on similar biological medicinal products Containing biotechnology-derived proteins as active substance : Non-clinical and clinical issues.

EMA/CHMP/BMWP/94528/2005. Juin 2006 ;6p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003956.pdf

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.

EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Septembre 2015 ;12p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf

Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor. Annex to guideline on similar biological medicinal products Containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issue. EMA/CHMP/BMWP/31329/2005. Juin 2006 ;6p

 <p>Agence sénégalaise de Réglementation pharmaceutique</p>	Support documenté	Référence : DIHS-HOM SD 005
	Ligne directrice pour l'évaluation technique des médicaments biosimilaires	Indice : 01
		Date : 17/07/2023
		Page 12/13

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003955.pdf

Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. Septembre 2013 ;8p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139622.pdf

Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight-Heparins.

EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1. Novembre 2016 ;8p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf

Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies : non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Décembre 2012 ;16p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. Septembre 2013 ; 7p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139624.pdf

Draft on Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alfa. EMA/CHMP/BMWP/102046/2006. Avril 2009 ; 6p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003931.pdf

3. Liste des lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation des médicaments biosimilaires

WHO/ECBS (World Health Organization/Expert Committee on biological Standardization). Guidelines on the evaluation of similar biotherapeutic products (SPBs). Genève, Octobre 2009 ; 34p.

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

WHO/ECBS (World Health Organization/Expert Committee on Biological Standardization). Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series. 2016

4. Liste des lignes directrices ICH sur l'évaluation des produits biotechnologiques

- Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin – Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques dérivés des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale
- Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products – Analyse de la construction d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN recombinant
- Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products – Etudes de stabilité des produits biotechnologiques/biologiques



- Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological / Biological Products – Dérivation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques/biologiques
- Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process – Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques sous réserve de modifications dans leur procédé de fabrication
- Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products – Méthodes analytiques et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques/biologiques
- S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals – Evaluation préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies
- E2E efficacy guidelines. Pharmacovigilance planning –

17 JUL 2023



Dr Oumy Kalsouni
Relevé NDAG