



MINISTÈRE DE LA SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN



ABMed
AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT
ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
RÉPUBLIQUE DU BÉNIN

LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 2 sur 27
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	

Sigles et abréviations	4
Glossaire	5
1. Introduction	7
2. Champ d'application	7
3. Concept de biosimilaire	7
4. Principe de base	8
5. Exigences générales.....	9
5.1. Comparabilité par rapport au produit de référence	10
5.2. Choix du produit de référence.....	10
6. Exigences spécifiques.....	11
6.1. Module 3 : Qualité - Comparabilité qualité	11
6.1.1. Procédé de fabrication.....	12
6.1.1.1. Définition du profil qualitatif cible.....	12
6.1.1.2. Conception et performance du procédé de fabrication	12
6.1.1.3. Identification du médicament biologique de référence.....	13
6.1.1.4. Caractérisation du biosimilaire	14
6.1.1.4.1. Propriétés physicochimiques	14
6.1.1.4.2. Activités biologiques	15
6.1.1.4.3. Propriétés immunochimiques	16
6.1.1.4.4. Pureté et Impuretés	16
6.1.1.4.5. Quantification	16
6.1.1.4.6. Stabilité.....	16
6.1.1.4.7. Spécifications	17
6.1.1.4.8. Techniques analytiques	17
6.2. Module 4 : Comparabilité non-clinique	18
6.2.1. Études comparatives in vitro	18
6.2.2. Études comparatives in vivo	19
6.3. Module 5 : Comparabilité clinique	20
6.3.1. Études pharmacocinétiques cliniques comparatives	20
6.3.2. Études pharmacodynamiques cliniques comparatives	20
6.3.3. Études comparatives pour l'essai d'efficacité clinique	21
6.3.4. Études de sécurité.....	21

	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 3 sur 27
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	

6.3.5.	Études d'immunogénicité.....	22
6.3.6.	Extrapolation des données d'indications.....	22
7.	Exigences relatives au plan de pharmacovigilance/plan de gestion de risques	23
8.	Références	24
8.1.	Liste des lignes directrices de l'EMA sur l'évaluation des médicaments biosimilaires	24
8.2.	Liste des lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation des médicaments biosimilaires.....	26
8.3.	Liste des lignes directrices ICH sur l'évaluation des produits biotechnologiques.....	26

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 4 sur 27
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	

Sigles et abréviations

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BPC	: Bonnes Pratiques Cliniques
CTD	: Common Technical Document
EMA	: European Medicine Agency
ICH	: Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain.
MBR	: Médicament Biologique de Référence
MBS	: Médicament Biosimilaire
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 5 sur 27

Glossaire

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce document. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

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.

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

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.

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.

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.

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.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 6 sur 27

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.

Médicament Biologique Similaire : tout médicament biologique produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci dont l'efficacité et les effets indésirables sont **équivalents**², à ceux de son médicament biologique de référence.

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.

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

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

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

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 7 sur 27

1. Introduction

Les médicaments biologiques se distinguent des médicaments chimiques conventionnels par leur masse moléculaire élevée, leur architecture tridimensionnelle complexe, leur sensibilité accrue aux conditions environnementales, ainsi que par leur mode de fabrication reposant sur des procédés biotechnologiques sophistiqués. Cette complexité est intrinsèquement liée à leur origine biologique — dérivée de lignées cellulaires ou d'organismes vivants — et engendre une hétérogénéité structurale et fonctionnelle. La variabilité inhérente aux systèmes biologiques utilisés comme sources de production, combinée aux divergences dans les procédés de fabrication, peut induire des variations significatives dans les attributs cliniques des produits finis.

Dans ce contexte, les biosimilaires sont définis comme des versions hautement similaires d'un médicament biologique de référence (MBR), pour lesquelles des études de comparabilité rigoureuses sont requises. Ces études visent à démontrer l'équivalence en termes de qualité physicochimique, de profil de sécurité et d'efficacité clinique.

L'objectif principal du développement d'un médicament biosimilaire (MBS) n'est pas de réévaluer son efficacité intrinsèque, mais de prouver sa similarité avec le MBR à travers une approche fondée sur des données analytiques, non cliniques et cliniques comparatives.

Le présent document établit les exigences et décrit les procédures encadrant l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que l'approbation des modifications y afférentes, pour les médicaments biologiques similaires (MBS ou biosimilaires) au Bénin.

2. Champ d'application

Les présentes instructions s'appliquent aux médicaments biologiques similaires (MBS) tels que définis précédemment. Elles concernent spécifiquement les protéines thérapeutiques issues de l'ADN recombinant, à l'exclusion des vaccins et des médicaments dérivés du sang. Toute directive suivie au cours du développement du biosimilaire non mentionnée dans le présent guide mais compatible avec son contenu, devra être clairement référencée dans le dossier d'enregistrement.

3. Concept de biosimilaire

La mise en place d'un nouveau cadre réglementaire pour les biosimilaires se justifie par le fait que ces produits, bien qu'ils soient similaires à un produit biologique de référence, ne remplissent généralement pas toutes les conditions requises pour être considérés comme des médicaments génériques. En effet, le terme « médicament générique » désigne des produits d'origine chimique identiques et

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 8 sur 27

thérapeutiquement équivalents au produit princeps. Pour ces génériques, la démonstration de la bioéquivalence avec le produit de référence est en principe suffisante pour conclure à l'équivalence thérapeutique.

Cependant, cette approche n'est pas applicable aux produits biosimilaires, en raison de leurs structures moléculaires volumineuses et complexes, difficiles à caractériser de manière exhaustive en laboratoire. Compte tenu des limites des techniques analytiques actuelles, il est impossible de démontrer l'identité de deux produits biologiques issus de procédés de fabrication différents ; on ne peut qu'en démontrer la similarité.

Pour ces raisons, l'approche générique classique n'est pas scientifiquement applicable au développement des produits biosimilaires, pour lesquels des données cliniques et non cliniques complémentaires sont généralement requises.

4. Principe de base

La comparabilité avec le médicament biologique de référence (MBR) constitue le fondement du développement et de l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour tout médicament biologique similaire (MBS). Le processus de démonstration de la similarité repose sur une approche étape par étape, débutant par la comparaison approfondie de la structure, de l'activité biologique et de la qualité du MBS par rapport au MBR, à l'aide d'études appropriées. Une fois la comparabilité de qualité jugée satisfaisante, des études précliniques et cliniques sont menées pour évaluer la sécurité et l'efficacité du produit.

Les données issues des études précliniques et cliniques doivent être interprétées à la lumière des résultats de comparabilité de qualité. En règle générale, plus la similarité démontrée au niveau de la qualité est élevée, moins la description des données précliniques et cliniques est requise.

Le demandeur doit démontrer, au cours des études non cliniques et cliniques, que les éventuelles différences mineures identifiées lors de l'analyse de qualité n'ont aucun impact cliniquement significatif sur l'efficacité ou la sécurité du produit.

Toutes les études comparatives portant sur la qualité, l'activité biologique, la sécurité et l'efficacité du MBS par rapport au MBR doivent être cohérentes et démontrer de manière irréfutable la similarité entre les deux produits.

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 9 sur 27

5. Exigences générales

Le dossier de demande d'enregistrement d'un médicament biologique similaire (MBS) doit inclure l'ensemble des données démontrant sa similarité avec le médicament biologique de référence (MBR), en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Cette similarité est établie à travers un exercice de comparabilité rigoureux, reposant sur l'analyse comparative des caractéristiques physicochimiques, biologiques, non cliniques et cliniques du MBS par rapport au MBR.

Le demandeur d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament biologique similaire (MBS) doit soumettre à l'ABMed un dossier complet, conforme au format CTD (se référer au Règlement 04) accompagné de toute mise à jour pertinente concernant l'efficacité et/ou la sécurité du produit. Le dossier doit inclure notamment :

- le Module 1 : dossier administratif et réglementaire ;
- le Module 2 : Résumé du dossier Qualité, des études précliniques et cliniques ;
- le Module 3 : Dossier pharmaceutique, incluant les résultats de l'exercice de comparabilité sur la qualité ;
- le Module 4 : Données précliniques, issues des études non cliniques ;
- le Module 5 : Données cliniques, issues des essais comparatifs avec le médicament de référence ;
- le Plan de Gestion des Risques (PGR) proposé ;
- les Rapports de Pharmacovigilance (PV) disponibles.

Les présentes lignes directrices s'appliquent aussi bien à l'octroi initial de l'AMM qu'à l'évaluation de toute modification ultérieure du dossier susceptible d'avoir un impact significatif sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du MBS.

Néanmoins, dans le cadre d'une demande de modification d'AMM, le demandeur doit démontrer que le produit reste comparable à la dernière version approuvée, sur les plans de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité.

Par ailleurs, certaines informations doivent impérativement figurer dans le module 1, notamment :

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 10 sur 27

- la mention explicite « médicament biosimilaire » dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- l'inclusion, dans le RCP et la notice, de tous les effets indésirables attendus pour l'ensemble des indications du médicament de référence, même si le biosimilaire ne revendique pas toutes ces indications.

5.1. Comparabilité par rapport au produit de référence

L'objectif de l'exercice de comparabilité est de vérifier si le biosimilaire et le produit de référence sont similaires en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'exercice de comparabilité visant à démontrer la similarité doit inclure tous les aspects du développement, une comparabilité analytique complète de la qualité et des études abrégées pour les composantes non cliniques et cliniques. Le même produit de référence doit être utilisé tout au long du programme de comparabilité. La comparabilité avec le produit de référence choisi doit être prise en compte pour le principe actif et le médicament.

Toute différence identifiée dans les attributs de qualité entre le médicament biologique similaire (MBS) et le médicament biologique de référence (MBR) doit être pleinement justifiée, en particulier en ce qui concerne son impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité du produit.

De même, toute divergence entre le MBS et le MBR en termes de forme pharmaceutique, dosage, présentation, formulation ou excipients doit faire l'objet d'une justification explicite dans le dossier de demande d'enregistrement.

Les modifications visant à améliorer l'efficacité du biosimilaire par rapport au produit de référence sont strictement proscrites.

En revanche, les ajustements destinés à renforcer la sécurité du traitement tels que la réduction du taux d'impuretés ou la diminution du potentiel immunogène peuvent être acceptés, à condition qu'ils soient scientifiquement justifiés et documentés de manière transparente.

5.2. Choix du produit de référence

Le médicament biologique de référence (MBR) constitue la base de comparaison pour le développement d'un médicament biologique similaire (MBS). Le demandeur d'AMM doit justifier le choix du MBR retenu, en démontrant sa pertinence pour établir la similarité avec le produit biosimilaire proposé.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 11 sur 27

Les critères suivants doivent être pris en compte lors du choix du MBR :

- Le MBR doit avoir été commercialisé pendant une durée appropriée et avoir un volume d'utilisation de sorte que la démonstration de sa similarité apporte des données substantielles et acceptables concernant la sécurité et l'efficacité.
- Le fabricant doit démontrer que le MBR choisi est adapté à la demande d'autorisation de mise sur le marché de produits biosimilaires.
- Le MBR doit avoir été homologué sur la base de données complètes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Un produit biosimilaire ne doit donc pas être choisi comme MBR.
- Le même MBR doit être utilisé tout au long du développement du produit biosimilaire (c'est-à-dire tout au long des études comparatives de qualité, des études non cliniques et des études cliniques).
- Il doit être démontré que le principe actif du MBR et celui du produit biosimilaire sont similaires.
- La forme posologique et la voie d'administration du produit biosimilaire doivent être identiques à celles du MBR.

6. Exigences spécifiques

6.1. Module 3 : Qualité - Comparabilité qualité

Pour toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament biologique similaire (MBS), le demandeur doit soumettre à l'agence en charge du médicament, dans le Module 3 du dossier au format CTD (Common Technical Document), une documentation complète sur la qualité pharmaceutique du produit. Cette documentation doit refléter :

- le procédé de fabrication développé pour le MBS ;
- les résultats des études de comparabilité physicochimiques et biologiques *in vitro* menées avec le médicament biologique de référence (MBR) ;
- la comparabilité de qualité doit inclure des données détaillées portant sur les éléments suivants :
 - les propriétés physicochimiques (structure primaire, conformation, isoformes) ;
 - l'activité biologique, démontrée par des essais fonctionnels pertinents ;

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 12 sur 27

- les propriétés immunologiques, la pureté (y compris les profils d'impuretés) ;
- les impuretés, incluant les contaminants liés au procédé ou au produit.

6.1.1. Procédé de fabrication

Le développement d'un médicament biologique similaire (MBS) repose sur un procédé de fabrication propre, distinct de celui du médicament biologique de référence (MBR), mais conçu pour aboutir à un produit présentant un profil de qualité équivalent.

Le développement du biosimilaire comprend deux volets essentiels

6.1.1.1. Définition du profil qualitatif cible

La première étape consiste à caractériser les paramètres de qualité du MBR, à partir :

- des données disponibles dans la littérature scientifique ;
- de la caractérisation de plusieurs lots du MBR.

Ces données permettent d'établir le profil qualitatif cible du biosimilaire, qui guidera la conception du procédé de fabrication.

6.1.1.2. Conception et performance du procédé de fabrication

Le procédé de fabrication du MBS doit être conçu pour reproduire fidèlement le profil qualitatif cible, en assurant la cohérence entre les lots et la performance du système d'expression choisi.

Le système d'expression (cellules hôtes, vecteurs) doit être sélectionné avec soin, car des différences entre systèmes peuvent entraîner : des profils de glycosylation atypiques ; une variabilité accrue ; des impuretés différentes de celles du MBR.

La stabilité génétique du vecteur d'expression doit être démontrée conformément aux principes de la ligne directrice ICH Q5B¹ sur l'analyse des constructions d'expression.

La formulation du MBS ne doit pas nécessairement être identique à celle du MBR. Toutefois, elle doit être justifiée scientifiquement et évaluée sur les critères suivants :

- stabilité de la substance active ;

	Ligne directrice	Réf : NA Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 13 sur 27
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	

- compatibilité avec les excipients ;
- intégrité de la molécule ;
- activité biologique ;
- résistance aux conditions de conservation.

Si une formulation différente est retenue, son impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité du produit doit être pleinement justifié.

Tout changement intervenant dans le procédé de fabrication du MBS par rapport au MBR ou au cours du développement du biosimilaire doit faire l'objet d'une évaluation de comparabilité, conformément à la ligne directrice ICH Q5E. Cette évaluation vise à démontrer que les modifications n'ont aucun impact négatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit fini.

6.1.1.3. Identification du médicament biologique de référence

Le médicament biologique de référence (MBR) constitue l'élément central de l'exercice de comparabilité. À ce titre, il doit être clairement identifié dans le dossier d'enregistrement, avec les informations suivantes :

- nom commercial et marque ;
- forme pharmaceutique, formulation et concentration ;
- origine (pays d'autorisation et fabricant) ;
- nombre de lots utilisés, avec les numéros de lot correspondants ;
- âge des lots, en lien avec leur date de péremption ;
- utilisation prévue dans les différentes étapes de l'exercice de comparabilité.

En raison de l'hétérogénéité structurelle naturelle des protéines, il est impératif d'utiliser plusieurs lots distincts du MBR afin de capturer la variabilité inhérente au produit de référence. L'âge des lots (proximité de la date de péremption) doit également être pris en compte lors de l'établissement du profil qualitatif cible.

Les étalons de référence accessibles au public (tels que ceux de la Pharmacopée Européenne) ne peuvent pas être utilisés comme substituts au MBR pour démontrer la biosimilarité. Ces étalons servent

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 14 sur 27

uniquement à des fins de contrôle qualité et d'étalonnage analytique, et non à des fins de comparabilité exhaustive.

6.1.1.4. Caractérisation du biosimilaire

La démonstration de la biosimilarité repose sur une approche scientifique intégrée, fondée sur l'analyse comparative entre le médicament biologique similaire (MBS) et le médicament biologique de référence (MBR). Cette évaluation s'appuie sur un ensemble cohérent de données couvrant :

- les caractéristiques analytiques (structurales et fonctionnelles) ;
- la toxicité chez l'animal ;
- les profils pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) ;
- l'immunogénicité ;
- l'innocuité et l'efficacité clinique.

La justification de la biosimilarité repose sur une évidence globale issue de l'ensemble de ces données.

La biosimilarité est évaluée par une approche scientifique reposant sur l'analyse des données analytiques (structurales et fonctionnelles), de toxicité chez l'animal, pharmacocinétique, pharmacodynamique, d'immunogénicité, d'innocuité et d'efficacité clinique. La justification de la biosimilarité du MBS avec le MBR se base sur l'existence d'une évidence globale. La caractérisation du biosimilaire nécessite le recueil des informations disponibles dans la littérature et des données provenant de la caractérisation par le fabricant du MBS de différents lots du MBR. Ce préalable permet d'atteindre le profil de qualité du produit cible, de détecter les variations existantes entre les lots du MBR et de spécifier les critères d'acceptation pour la biosimilarité.

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 apportées. Si des différences sont mises en évidence une investigation doit être réalisée pour évaluer l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité

6.1.1.4.1. 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

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 15 sur 27

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.

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 (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.

Des variants de la séquence peptique souhaitée peuvent se former en raison des erreurs de transcription ou de traduction. Les niveaux de ces variants doivent être décrits et contrôlés. Il est important de considérer le potentiel impact clinique de ces variants.

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 biologique de référence doit être justifiée en accordant une attention particulière aux structures non humaines (liens, séquences ou sucres non humains)

6.1.1.4.2. Activités biologiques

Elles décrivent l'aptitude ou la capacité spécifique d'un produit à induire un effet biologique déterminé.

Ces activités doivent être mesurées au moyen d'essais biologiques réalisés par le fabricant. Ces essais doivent être précis et capables de détecter des variations dans l'activité du biosimilaire. L'activité biologique doit être comparée entre le biosimilaire et la référence.

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

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 16 sur 27

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 à la monographie d'une pharmacopée.

6.1.1.4.3. 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 comparables entre le biosimilaire et la référence, en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle du fragment Fc (cristallisable).

6.1.1.4.4. 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 de ces différences d'impuretés doit être évalué, adéquatement documenté et justifié.

6.1.1.4.5. Quantification

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.

6.1.1.4.6. Stabilité

La durée de conservation revendiquée pour 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 17 sur 27

Les études de stabilité à température réelle sont réalisées pour déterminer la température de conservation et la durée de vie du biosimilaire.

A la soumission de la demande, les études de stabilité peuvent être réalisées sur au moins trois lots pilotes en prenant l'engagement de placer les trois premiers lots fabriqués après approbation en étude de stabilité à long terme.

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

6.1.1.4.7. Spécifications

Les spécifications sont des standards de qualité critiques proposés et justifiés par le fabricant et approuvés par l'agence en charge du médicament comme conditions assurant la qualité et la cohérence du produit.

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 Q6B. 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.

6.1.1.4.8. Techniques analytiques

Une gamme variée de techniques analytiques performantes 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, l'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.

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 18 sur 27

6.2. Module 4 : Comparabilité non-clinique

Des études précliniques pertinentes doivent être menées sur le MBS avec la même formulation qui sera utilisée dans les essais cliniques. Elles doivent être comparatives et conçues de manière à permettre la détection des différences des réponses au MBS par rapport au MBR et non pas uniquement la réponse au MBS. L'évaluation préclinique de tout produit biologique doit couvrir un large spectre des aspects pharmaco-toxicologiques connus. Le nombre d'études complémentaires nécessaires pour établir la similarité d'un produit est très relié au produit en lui-même et la classe de sa substance active. La conception des études précliniques nécessite une bonne compréhension des caractéristiques du produit et comprend des études in vitro et éventuellement in vivo. Une approche progressive est recommandée commençant par les essais biologiques et les études pharmaco-toxicologiques in vitro.

Ensuite, une décision pourrait être prise quant à la nécessité des études in vivo. Dans ce cas, le demandeur d'AMM doit présenter une justification scientifique à l'agence en charge du médicament pour être exonéré des études précliniques in vivo (Voir les lignes directrices de l'EMA pour l'évaluation non-clinique et clinique, spécifiques aux groupes de produits biosimilaires).

6.2.1. Études comparatives in vitro

Les études in vitro doivent être de nature comparative et ne pas se limiter à évaluer intrinsèquement l'activité du MBS.

Des essais appropriés tels que les études de liaison ligand-récepteur ou les mesures de l'activité biologique sur des cellules (Exemple : la prolifération cellulaire ou les tests de cytotoxicité) doivent être effectués pour établir la comparabilité de l'activité biologique/pharmacodynamique entre le MBR et le MBS.

Le demandeur doit justifier dans quelle mesure les essais in vitro utilisés sont représentatifs et prédictifs des situations cliniques selon l'état de l'art des connaissances scientifiques actuelles.

Dans le cas des biosimilaires composés de protéines dérivées d'ADNr, les essais in vitro peuvent être plus spécifiques et sensibles pour détecter les différences entre les biosimilaires et le produit de référence que dans les études chez l'animal. Ces dosages peuvent être considérés comme primordiaux pour les essais de comparabilité non-clinique.

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 19 sur 27

6.2.2. 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 :

- elles 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 20 sur 27

6.3. Module 5 : Comparabilité clinique

Il existe des recommandations spécifiques du médicament biosimilaire publiées 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.

6.3.1. Études pharmacocinétiques cliniques comparatives

La détermination du profil pharmacocinétique est indispensable pour évaluer la résorption, la biodisponibilité et l'élimination du MBS par rapport au MBR. Les études PK doivent être comparatives, suivant le modèle le plus sensible permettant de détecter les différences entre le MBS et le MBR. Elles utilisent les mêmes voies d'administration et les mêmes doses que le MBR.

A cet effet :

- il faudra effectuer une étude croisée à dose unique dans une population homogène chez des volontaires sains ;
- il faudra 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 ;
- il faudra concevoir une étude clinique en bras parallèles pour les médicaments ayant une longue demi-vie et/ou un pouvoir immunogène ;
- il faudra quantifier les teneurs en anticorps anti-médicaments parallèlement à l'évaluation pharmacocinétique.

6.3.2. Études pharmacodynamiques cliniques comparatives

Des études pharmacodynamiques sont nécessaires notamment si des différences au niveau des profils pharmacocinétiques et d'impact clinique inconnu ont été détectées. Le choix des marqueurs pharmacodynamiques se fait selon leur pertinence pour démontrer l'effet clinique escompté. 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 21 sur 27

6.3.3. Études comparatives pour l'essai d'efficacité clinique

L'objectif des études cliniques d'efficacité de phase III n'est pas de démontrer l'efficacité en soi du MBS, mais de confirmer la comparabilité du produit fini (MBS) destiné à la commercialisation au MBR en termes d'efficacité clinique et de tolérance.

Les études de détermination des doses efficaces ne sont pas nécessaires. En effet, la démonstration de la similarité des profils d'activité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique du MBS avec le MBR est à la base du choix dans les études cliniques de confirmation.

L'étude clinique doit être d'une puissance statistique appropriée, randomisée, contrôlée (comparative), en double aveugle ou au minimum « observateur aveugle » avec justification et utilisant un ou plusieurs critère(s) d'évaluation sensible(s) et cliniquement pertinent(s).

Les études multicentriques sont souhaitables, sauf justification.

Des études d'équivalence sont requises, le recours à des études de non-infériorité doit être justifié par un rationnel scientifique robuste. Dans le cas des études de non-infériorité, une discussion préalable avec l'agence en charge du médicament est recommandée.

Par ailleurs, 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.

6.3.4. Études de sécurité

Les données pré-AMM sur la sécurité du MBS doivent être obtenues avec un nombre de patients et une durée suffisante pour caractériser le profil d'innocuité du biosimilaire. La comparaison avec le MBR doit inclure le type, la fréquence et la sévérité des effets ou des événements indésirables. Ces données sont habituellement suffisantes avant l'autorisation de mise sur le marché, mais une surveillance plus étroite de l'innocuité clinique du MBS est exigée.

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 22 sur 27

6.3.5. Études d'immunogénicité

L'étude de l'immunogénicité est cruciale avant l'approbation de tout médicament biosimilaire. Elle doit répondre aux exigences de la ligne directrice européenne relative à l'immunogénicité des protéines thérapeutiques (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1) 11 :

- il faut prendre soin de comparer le type, la gravité et la fréquence des effets indésirables entre le biosimilaire et le médicament de référence ;
- 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 d'immunogénicité.

6.3.6. Extrapolation des données d'indications

Le MBR peut avoir plusieurs indications thérapeutiques. Quand la biosimilarité a été démontrée dans une seule indication, les données sur l'efficacité et la sécurité du MBS peuvent être extrapolées à d'autres indications, approuvées pour le MBR, si toutes les conditions citées ci-dessous, exigées par l'OMS, sont remplies. Dans ce cas, le demandeur doit présenter une justification scientifique détaillée du rapport bénéfices-risques de cette extrapolation, en se basant sur ces critères fixés par l'OMS. Dans le cas contraire, des données cliniques supplémentaires sont exigées.

le modèle expérimental des études cliniques utilisé est assez sensible, permettant de détecter les éventuelles différences entre le MBS et le MBR ;

- le mécanisme d'action cliniquement pertinent et/ou le(s) récepteur(s) impliqué(s) sont les mêmes ;
- la sécurité et l'immunogénicité du MBS ont été suffisamment caractérisées et il n'y a aucun problème de sécurité, exceptionnel ou additionnel prévu pour l(es) indication(s) extrapolée(s), pour laquelle il n'y a pas eu des données cliniques fournies ;
- si l'étude clinique conduite est une étude de non-infériorité qui avait démontré une efficacité et une sécurité acceptables du MBS par rapport au MBR, le demandeur de l'AMM doit fournir des arguments convaincants que ces résultats peuvent être appliqués aux indications extrapolées.

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 23 sur 27

Des données supplémentaires sont à fournir lorsque :

- la substance active du médicament de référence interagit avec plusieurs récepteurs pouvant avoir un impact différent dans les indications thérapeutiques testées et non testées ;
- la substance active elle-même a plus d'un site actif pouvant avoir un impact différent dans différentes indications thérapeutiques ;
- l'indication thérapeutique étudiée n'est pas sensible aux différences dans tous les aspects de l'efficacité et de l'innocuité des autres indications (Exemple : Extrapolation de polyarthrite rhumatoïde à des indications en oncologie) ;
- les études cliniques 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.

7. Exigences relatives au plan de pharmacovigilance/plan de gestion de risques

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le demandeur doit présenter une description du système de pharmacovigilance, un plan de gestion des risques en vigueur et conformes aux lignes directrices ICH E2E 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 24 sur 27

8. Références

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

- Guidelines 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 25 sur 27

- 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.
- EMEA/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. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. Juin 2006 ;6p
- 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.
- EMEA/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

 ABMed AGENCE BÉNIÑOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 26 sur 27

- 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. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006. Avril 2009 ; 6p.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003931.pdf

8.2. 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

8.3. 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.

 ABMed AGENCE BÉNINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Ligne directrice	Réf : NA
	HO-LD-0004 Lignes directrices relatives à l'enregistrement des médicaments biosimilaires	Version : 1 Date d'application : 03.11.2025 Page 27 sur 27

- 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.

Diffusion

Confidentielle ☐

Interne ☐

Publique ☒