

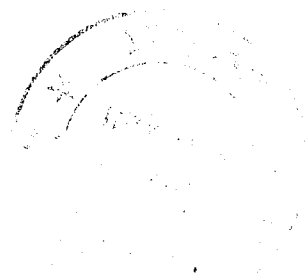
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb de Blida

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Les facteurs influençant l'immunogénicité des biosimilaires

Mémoire de fin d'études

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : Juillet 2020

Présenté par :

Dr. KACED Hichem

Dr. DEBAHI Ahmed

Encadré: PR. BOUDJELLA Lotfi

Dr. BOUDJELLA Lotfi
professeur
en pharmacologie

Membre du jury :

-Pr BENAZIZ Warda . présidente

-Dr. RACHEDI Nassima membre

-Dr. MIRIOUA Amel membre



REMERCIEMENT

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre encadreur Pr Lotfi Boudjella, qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse et qui nous a permis de découvrir un domaine très intéressant celui des biosimilaires . Qu'il trouve ici notre estime et notre profond respect.

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé, à titre professionnel ou personnel à la réalisation de ce travail.

Nos remerciements iront également vers tous ceux qui ont accepté avec bienveillance de participer au jury de ce mémoire.

Nos remerciement s'adresse à Bouchachia Hemza pour son aide

Nos parents, nous n'aurons pu réussir nos études sans eux, et nous tient ici à les remercier.

A nos adorables sœurs et frères

Un grand merci à tous nos amis :

· abdelhak hemza abdellah rabah roussi badrou remzi abdellnacer aïmen sife dinne à tout nos amis et les étudiants de département de pharmacie et l'université.

Un grand merci à mon chère ami, mon binôme dans ce mémoire de recherche, hichem et je souhaite que l'amitié que nous a réuni persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	02
SOMMAIRE	03
LISTE DES FIGURES.....	07
LISTE DES TABLEAUX.....	08
INTRODUCTION.....	09

Chapitre01 : GENERALITES sur les médicaments , génériques , biologique , bio-similaires

I MEDICAMENT	10
1) GENERALITES	10
A .Notions de base	11
2) NAISSANCE D'UN MEDICAMENT : RECHERCHE ET DEVELOPEMEN.....	11
A . La sélection des molécules d'intérêt	12
B . La recherche clinique:.....	13
II LES MEDICAMENTS GENERIQUES.....	15
1) QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT GENERIQUE ?	15
2) Le médicament générique : définition	16
3) le concept de générique et son non application aux médicaments d'origine biologique	17
III LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES :	18
1) Histoire du médicament biologique	19
A. Généralités :	20
2) caractérisation d'un médicament biologique par rapport à un médicament.....	22
A.les spécificités moléculaires.....	24
B. les différences pharmacocinétique.....	26
3) Les différentes classes des bio-médicaments.....	28
IV LES BIO-SIMILAIRES.....	29
1) Généralités :	29
2) conception de bio-similaire.....	30
3) Intérêt des médicaments bio-similaire.....	31

Chapitre02 : développement d'un bio-similaire

I. 1.développement d'un bio-similaire.....	32
II. Fabrication d'un bio-similaire.....	35
1)les méthodes d'obtention des médicaments biologique conception et production	
A. production a l'échelle industrielle.....	35
2)Le processus d'approbation d'un bio-similaires	42
3) certain médicament bio-similaire.....	44
A. anticorps monoclonal	
B. insuline	
C. héparine	

Chapitre 03 : PRINCIPAUX ENJEUX CLINIQUES

I. ENJEUX LIÉS À L'IMMUNOGÉNÉICITÉ	49
A. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS.....	49
B. CONSÉQUENCES CLINIQUES POTENTIELLE.....	50
C. ÉVALUATION DE L'IMMUNOGÉNÉICITÉ EN PRATIQUE CLINIQUE.....	52
D. IMMUNOGÉNÉICITÉ CROISÉE.....	52
E. Enjeux liés à l'interchangeabilité	53
II. .les facteur influencent d immunogénicité	54
1) Introduction.....	54
2) Facteurs susceptibles d'influer sur le développement d'une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique bio-similaire	55
A. Facteurs liés au patient et à la maladie.....	55
B. Facteurs de risque lié au produit.....	57
3) L'évaluation non-clinique et clinique de l'immunogénicité.....	58
A. L'évaluation non-clinique.....	58
B. L'évaluation et clinique	59
4)Conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité.....	60
A. Conséquences sur l'efficacité	60
B. Conséquences sur la sécurité	61

CHAPITRE 4 : Enregistrement des médicaments bio-similaires.....62

I. Enregistrement des médicaments.....	62
1)DIRECTIVES ICH DANS L'EVALUATION DU DOSSIER D'AMM	
A. Les différents intervenants dans l'évaluation de la demande d'AMM d'un médicament.....	62
B. Prérogatives de l'ICH	63
C. ICH « Guidelines » Q. S. E. M.....	64
D. Les ICH dans le système qualité	65

2)AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

A-Différents types de procédures concernant la demande d' AMM.....65

3) FORMAT CTD66

4) PROCEDURE D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS EN ALGERIE67

A. Autorités réglementaires intervenant dans le processus d'enregistrement.....69

B. Processus d'enregistrement en Algérie69

C. Les modifications71

II. Enregistrement des médicaments bio-similaires72

1)PRINCIPAUX GUIDELINES EUROPEENS SUR LES MEDICAMENTS bio-SIMILAIRES.....72

2)PRINCIPES GENERAUX DE LA LEGISLATION DU MEDICAMENT BIO-SIMILAIRE.....72

3)CHOIX DU PRODUIT DE REFERICE (comparateur).....73

4)Exigences pour établir la similarité d'un médicament Biosimilaire a un médicament biologique de74

A. Aspects qualité74

B. Aspects précliniques75

C. Aspects Cliniques76

Conclusion77

Ac : Anticorps
ADN: Acide Désoxyribonucléique
ACI : Anémie chimio-induite
ACMo : Anticorps monoclonaux
ADA : Anti-Drug anti bodies
ADCC : Anti body-dépendent cell-médiate cytotoxicity / cytotoxicité à médiation cellulaire
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNc : ADN complémentaire
AMM: Autorisation de mise sur le marché
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CPP : Comité de Protection des Personnes
CHMP: *Committee for Medicinal Product for Human Use*
DCI: Dénomination Commune Internationale
EIG : Evènement Indésirable Grave
EMA : *European Medical Agency*; Agence Européenne du Médicament
EPAR: *European Public Assessment Report*
FDA: *Food and Drug Administration*
GCP: *Good Clinical Practices*
G-CSF: *Growth Colony Stimulating Factor*
HER-2: *Human Epidermal growth factor Receptor – 2*
IFN : Interferon
ICH: *International Conference of Harmonization*
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1
Ig : Immunoglobulin
IGF-1 : Insulin-like growth factor-1
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineuse
LH : Hormone lutéinisante
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LT : Antigène grand T du SV40
LTC-IC Human Long-Term Culture-Initiating Cell
MAP : Mitogen-Activated Protein
MCB : Master Cell Bank
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
mAbs: Anticorps monoclonaux
PD: Pharmacodynamique
PK : Pharmacocinétique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SAE: *Serious Adverse Event*
SC: Sous-Cutanée
TNF: *Tumor Necrosis Factor*
N : Nature

Figure n°	
Figure n°01	Les phases de recherche clinique : différences et similitudes
Figure n°02	Le cycle de vie du médicament
Figure n°03	« Classification des produits biologiques » (Source Leem et Genopole ,
Figure n°04	Différence d'homogénéité entre les médicaments produits par synthèse de chimique et biol
Figure n°05	Classification des produits biologiques » (Source Leem et Genopole , rapport de synthèse « Bioproduction 2008)
Figure n°06	En quoi les médicaments biologiques différent-ils des médicaments chimiques ?
Figure n°07	Complexité des médicaments biologiques
Figure n°08	biosimilaires un développement long multi étapes et essentiellement comparatif
Figure n°09	processus de développement d un produit de référence et d un biosimilaires
Figure n°10	Production des protéines recombinantes ⁴⁹
Figure n°11	fabrication d'un médicament biologique ³⁰
Figure n°12	Hétérogénéité du mélange produit
Figure n°13	<i>Structure d ACAM</i>
Figure n°14	Formation de complexes immuns avec des ACAM' neutralisants et non neutralisants

*

Tableau 1 Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les bio médicaments)

Tableau 2 Ensemble des réactions rendant compte de l'hétérogénéité des protéines

Tableau 3 pharmacocinétique des bio médicaments comparée à celle des médicaments chimiques (à 16)

Tableau 4 Choix du système hôte pour la production d'une protéine recombinante

Tableau 5 Vue d'ensemble du développement d'un médicament biosimilaire par rapport à un médicament de référence

Tableau 6 - Exemple de méthodologies d'études visant à démontrer l'interchangeabilité

Résumé des différents modules du dossier d'AMM sous format CTD.

Tableau 7

Depuis leur apparition dans les années 1970, les médicaments issus de la biotechnologie ont apporté des progrès considérables dans le traitement des maladies graves, en tout premier lieu des cancers.

Avec l'expiration des brevets de plusieurs bio médicaments vedettes, cette catégorie s'apprête à faire face à la concurrence des bio-similaires, c'est-à-dire des copies légales des biomolécules tombées dans le domaine public.

Après avoir connu une « révolution générique » qui a profondément bouleversé son modèle économique, l'industrie pharmaceutique mondiale s'apprête-t-elle à connaître un nouveau choc ? Sans doute, et avec profit pour les régimes sociaux de couverture maladie.

Comme les génériques, les bio-similaires constitueront en effet des alternatives thérapeutiques moins chères que les produits princeps. Cela est d'autant mieux venu pour les payeurs que les produits de biotechnologie sont généralement des médicaments coûteux comparés aux produits de chimie classique plus faciles à manufacturer, mais ces économies seront bien moindres que pour les génériques.

En effet, l'histoire ne se répétera pas et le « choc bio-similaires » sera très différent de la « révolution générique », car génériques et bio-similaires diffèrent sur deux points essentiels. D'abord, les contraintes de développement et d'enregistrement des bio-similaires et la complexité des processus de production génèrent des différentiels de prix très inférieurs à ce que l'on observe pour les génériques. Ensuite, la comparabilité avec le médicament original (le princeps) n'est pas la même selon que l'on a affaire à un générique ou à un bio-similaire.

Alors que l'identité des principes actifs entre la molécule originale et de sa copie est à peu près assurée en ce qui concerne les médicaments « chimiques » classiques (hors excipients), elle l'est beaucoup moins s'agissant des médicaments biologiques », dont le processus industriel fait intervenir des organismes vivants. Cette question de la comparabilité explique qu'une terminologie spécifique ait été retenue pour désigner ces produits. Les bio-similaires ne sont donc pas les génériques des médicaments de biotechnologie, comme on les présente parfois. Il s'agit au contraire d'une nouvelle catégorie à part entière de médicaments qui ne sont ni radicalement différents ni radicalement identiques aux produits dont ils sont la copie légale, et dont l'apparition sur le marché soulève des questions techniques, législatives et économiques inédites.

Les produits biosimilaires ont amélioré les soins aux patients en fournissant des traitements ciblés très efficaces pour un certain nombre de maladies mortelles et chroniques, telles que les tumeurs malignes hématologiques et les tumeurs solides, ainsi que les maladies systémiques à médiation immunitaire, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'intestin inflammatoire maladie, lupus érythémateux disséminé et psoriasis. Contrairement aux médicaments à petites molécules, les produits biopharmaceutiques sont généralement de grande taille et très complexes et, de par leur nature, nécessitent des techniques hautement spécialisées et de longs délais de production pour être fabriqués.

La voie réglementaire pour l'approbation des biosimilaires est distincte de la voie pour les versions génériques de médicaments à petites molécules en raison des subtilités fondamentales des produits biopharmaceutiques ainsi que des différences fondamentales dans les processus de fabrication, ont le

potentiel de provoquer une réponse immunogène chez les individus traités (immunogénicité), ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité et les profils d'innocuité du médicament. Ainsi, il est essentiel que l'immunogénicité soit évaluée tout au long des différentes phases du développement clinique et pendant la surveillance post-commercialisation. Les concepts et méthodes en vigueur pour détecter l'immunogénicité ont évolué au cours des deux dernières décennies, nous examinons les facteurs associés à l'immunogénicité, les ramifications cliniques possibles et les directives réglementaires actuelles pour évaluer l'immunogénicité.

C'est dans cette optique que ce travail a été réalisé : dont l'objectif principal est de cerner les différents aspects techniques et surtout réglementaires de l'enregistrement des bio-similaires en Algérie (d'autant plus qu'il n'existe pas actuellement une réglementation spécifique aux bio-similaires en Algérie).

Pour ce faire, nous allons d'abord donner un état des lieux sur l'enregistrement des médicaments et des bio-similaires en Algérie en partie théorique, puis proposer une procédure d'évaluation réglementaire à l'enregistrement des bio-similaires (à travers une fiche et un guide) tenant compte de la réglementation en vigueur et des nouvelles guidelines internationales. À la fin on appliquera cette évaluation sur certains bio-similaires enregistrés ou en cours d'enregistrement en Algérie.

I | LE MEDICAMENT

1) GENERALITES :

Les médicaments sont des éléments incontournables du système de soin : en effet ils peuvent être utilisés pour soigner les malades mais aussi en prévention de certaines pathologies. Ils peuvent également être administrés afin de permettre un diagnostic, leur administration ne constituant alors qu'une partie de l'examen.

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis, et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi (1) :

- Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) : Ils possèdent(nt) l'effet thérapeutique ou diagnostique.
- Les excipients : Ce sont toutes les substances présentes dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Considérés comme inertes (sans activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies.
- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice.

Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, Son transport et sa conservation. (2)

Lorsqu'un laboratoire met au point une nouvelle spécialité, celle-ci est identifiable de deux façons différentes : par son nom fantaisie (choisi par le laboratoire) ou par sa Dénomination Commune Internationale (DCI) qui est le nom attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé au(x) principe(s) actif(s) de ce nouveau médicament. La DCI, contrairement à la dénomination fantaisie, reste la même dans tous les pays de commercialisation du médicament. Elle ne correspond pas nécessairement au nom chimique de la molécule, mais permet pour les plus récentes, grâce à l'utilisation de certains suffixes, d'identifier la famille d'appartenance de la molécule. (2)

On distingue deux types de médicaments en fonction de leur moment de fabrication :

- les spécialités pharmaceutiques et les préparations. Les spécialités pharmaceutiques sont des Médicaments préparés à l'avance en grandes quantités par des laboratoires pharmaceutiques et présentés sous un conditionnement particulier.
- Au contraire les préparations magistrales hospitalières ou officinales sont préparées sur prescription du médecin en l'absence de spécialité thérapeutique équivalente, de façon extemporanée ou en série, pour un patient ou un groupe de patients.

Pour développer un médicament, il est nécessaire de connaître le devenir de son principe actif dans l'organisme et ainsi que les effets qu'il produit .

2) NAISSANCE D'UN MEDICAMENT RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT :

La conception du médicament a évolué parallèlement au développement des nouvelles technologies et à l'évolution des connaissances scientifiques. Ainsi et ce pendant des siècles, les médicaments étaient composés de remèdes « naturels » à base de plantes, d'organes d'animaux, voire de minéraux. Puis grâce à la chimie, de nouvelles molécules ont pu être synthétisées, permettant de copier et même d'améliorer des principes actifs d'origine végétale, ou de créer des molécules analogues à des substances d'origines humaines (telles que les hormones ou les neuromédiateurs). L'évolution des connaissances en biologie, et en particulier la découverte de la structure de l'ADN, a ouvert la voie au génie génétique aboutissant de ce fait au développement des médicaments biologiques. (03)

La conception des médicaments a donc évolué pour aboutir à une complexification des méthodes de développement et de production.

Les études précliniques correspondent à une phase de tests révélant l'intérêt d'une molécule avant de passer aux essais sur l'homme.

Elles sont tout d'abord menées in vitro sur des cellules et des cultures de tissus, puis si les tests sont concluants sur des animaux, elles permettent d'apprécier le métabolisme et l'innocuité des molécules précédemment isolées tout en obtenant une première approche des caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules sélectionnées. (04)

On réalise alors des études toxicologiques qui comprennent : une étude de la toxicité aiguë, des toxicités subaiguë et chronique, de la tératogénicité, de la toxicité périnatale et du pouvoir mutagène, mais aussi une analyse de sa toxicité environnementale. L'étude des fonctions reproductrices et du pouvoir cancérogène n'étant nécessaire que si les résultats des autres études induisent des soupçons à ce sujet.

La phase de recherche préclinique permet ainsi d'éliminer un grand nombre de molécules candidates à cause de leur toxicité, d'un manque d'effet pharmacologique, ou encore de la difficulté à mettre en place une forme galénique permettant à la molécule d'être efficace. Elle permet également d'évaluer la dose maximale tolérée, la dose minimale efficace et la dose sans effet toxique observable. Grâce à ces données une estimation des doses à administrer chez l'homme lors des études de la phase de recherche clinique peut être effectuée. Cette phase va permettre l'étude du comportement du médicament lors de son administration chez l'homme, et ainsi de déterminer son intérêt, sa sécurité et son mode d'utilisation. (04)

Peu de molécules atteignent ce stade (environ 1 sur 15). Les essais menés évaluent la sécurité et l'efficacité chez l'être humain et se divisent en 3 phases :

***La phase I correspond** à l'étude de la tolérance : L'administration du produit et le recueil des données ont lieu dans des Centres d'investigations Clinique où les volontaires doivent être gardés en observation pendant au moins 24h. L'étude est menée chez des volontaires sains, généralement rémunérés pour leur participation, à qui l'on administre des doses progressivement croissantes de produit en dose unique jusqu'à mesurer les premiers signes d'intolérance, la dose initiale utilisée correspondant généralement à 1/10e de la dose létale 10 (DL10) des souris.

Les études de phase I permettent ainsi de comparer la toxicité du produit chez l'homme en regard de sa toxicité chez l'animal et d'évaluer la nature et l'intensité des effets secondaires en fonction de la dose. On déterminera ainsi la dose maximale tolérée, la dose sans effet observable et celle sans effet toxique observable chez l'homme, ces données permettant une estimation de la dose de produit à utiliser en phase II. Les études de phase I fournissent également les premières données de pharmacocinétique chez l'homme soit des données sur la résorption, la diffusion, la biodisponibilité, le métabolisme, et l'élimination du produit (04)

La phase II correspond à l'étude de l'efficacité chez les malades : elle est généralement de courte durée et se divise en 2 phases :

-La phase IIa est une phase d'essais non comparatifs ; elle a pour objectif de vérifier les propriétés pharmacodynamiques observées chez l'animal sur une population limitée (de 100 à 200 personnes).

-La phase IIb est une phase d'essais comparatifs dont le but est de déterminer la dose optimale de médicament à administrer (afin d'obtenir la meilleure efficacité possible pour le moins d'effets secondaires). En effet la dose à administrer calculée lors de la phase I est issue d'une estimation basée sur la mesure des doses minimale efficace, maximale tolérée et sans effet toxique observable : elle reste donc, de ce fait relativement imprécise. Lors de ces essais, on administre à un petit nombre de patients de façon répétée, mais limitée dans le temps, la molécule étudiée à des doses fixes ou le traitement de référence de la pathologie (ou un placebo).

Ceci permet de préciser les connaissances sur la cinétique et le métabolisme du produit, et d'établir les courbes de relation entre concentration et effets obtenus mais aussi entre concentration et effets indésirables. Ces observations permettent alors de comparer l'efficacité du médicament à un taux d'efficacité de référence et de déterminer la posologie optimale (ou plutôt un intervalle entre les doses minimales et maximales), la voie d'administration à utiliser et les effets indésirables à court terme. Il est alors possible de passer à la phase III du développement clinique. (04)

La phase III correspond à une étude comparative : Elle permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique (efficacité) et la tolérance (sécurité). Ceci en comparant la molécule d'intérêt avec un des traitements de référence de la maladie concernée ou avec un placebo.

Afin d'éviter les biais de suivi et d'évaluation, ces études sont généralement randomisées et menées en double aveugle ou « double insu », le patient et le professionnel de santé ignorant alors tous de la nature du produit administré. Contrairement aux études de phase II, ces essais sont menés sur un grand nombre de sujets (plusieurs centaines à plusieurs milliers) représentatifs des sujets à traiter, à qui on administre de façon répétée et prolongée le médicament à tester ou le traitement de référence (voire un placebo). A l'issu

de ces tests le médicament doit avoir prouvé sa supériorité, son équivalence ou sa non infériorité (au traitement de référence) afin de pouvoir être commercialisé.

Ces études durent généralement plusieurs années, temps nécessaire au recrutement des candidats et à l'analyse de l'évolution de leur état de santé. Elles sont de ce fait particulièrement coûteuses, au point que cette étape puisse parfois se révéler limitante dans le développement du médicament.

On notera que la phase III peut être divisée en deux phases : la phase IIIa correspondant aux essais sur le médicament alors que celui-ci n'est pas encore commercialisé, et la phase IIIb correspondant aux essais sur le médicament déjà commercialisé en vue d'une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (pour ses effets dans une autre indication) (04)

Phase	Objectifs	Critères	
		Recherche de l'efficacité	Recherche de la toxicité
Phase I/IIIa	Phase I/IIIa	DTM Dose Toxicité	DTM Dose Toxicité
Phase II	Phase II(B)/III	Comparatif Efficacité	Comparatif Toxicité

La phase IV, Ces études permettent de repérer les effets secondaires rares qui ne l'avaient pas été lors des phases de recherche précédentes, d'apporter plus de précisions sur l'utilisation du médicament chez certaines catégories de patients mais aussi plus d'informations sur les effets indésirables à long terme.

Tout exploitant de médicaments a l'obligation de mettre en place un service de gestion des risques [5] et d'assurer un service de pharmacovigilance. Il doit, par conséquent, assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables concernant ses produits dont il a connaissance, alors des mesures nécessaires pour assurer la prévention et la diminution de ces risques. Ces mesures peuvent aller de la conduite de nouvelles études de sécurité (post AMM) à la modification du dossier d'AMM et du résumé des caractéristiques du produit (RCP), voire même à des rappels de produits (ex : rappels de lots) ou encore une suspension d'AMM.

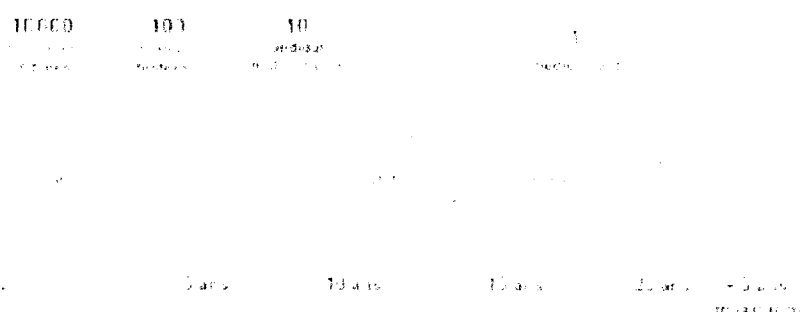
Les exploitants de médicaments ont l'obligation légale de disposer en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance résidant et exerçant dans l'un de ses États Membres, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance.[6] doivent également disposer d'un référent en matière de pharmacovigilance, médecin ou pharmacien, résidant et exerçant sur place, travaillant en lien avec le responsable de pharmacovigilance au niveau international.

La phase IV, qui correspond aux études post AMM et au recueil de données de pharmacovigilance, fait en réalité suite à la phase administrative du médicament qui permet l'obtention de l'AMM

II] LES MEDICAMENT GENERIQUES :

1. Généralité :

La conception d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux. Le laboratoire dépose au début de ce processus un brevet sur les molécules qu'il juge prometteuses afin de s'en assurer l'exploitation exclusive. La phase de recherche et développement du médicament dure environ une dizaine d'années. Elle est ensuite succédée par une phase administrative d'une durée de 2 à 3 ans, et c'est seulement à l'issue de cette dernière que le laboratoire est autorisé à commercialiser son médicament. Une douzaine d'années s'est alors généralement écoulée sur les 20 ans de validité du brevet. Il reste alors environ 8 ans (parfois plus si le médicament bénéficie d'un Certificat Complémentaire de Protection) au laboratoire pour rentrer dans ses frais avant que la molécule ne tombe dans le domaine public et que des médicaments génériques, copies du médicament originel, n'apparaissent sur le marché.



source : <http://pharmactuposition.blogspot.fr>

2. QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ? :

La notion de médicament générique sans aborder la notion de princeps. Le princeps est donc le médicament original, « le premier sorti » par opposition aux génériques qui en sont des copies. Un princeps est un médicament sur lequel un laboratoire a déposé un brevet et pour lequel il a investi de fortes sommes en recherche et développement ; afin de le commercialiser il a dû constituer un dossier d'AMM complet avec toutes les études que cela implique (études pré cliniques, cliniques, post- commercialisation ...). Une fois le brevet protégeant la molécule échu, d'autres laboratoires peuvent alors en commercialiser des copies : les médicaments génériques (07)

Les médicaments génériques et médicament princeps possèdent des principes actifs similaires et en quantités équivalentes, des formes analogues, ainsi qu'une pharmacocinétique et une biodisponibilité comparables. La voie et les modalités d'administration restent identiques. Peut ne pas se présenter exactement sous la même forme galénique que son princeps et son PA peut être présent sous un sel différent de celui de l'original. En ce cas, et en vue de s'assurer de son équivalence, le fabricant a

obligation de fournir des informations supplémentaires apportant la preuve de sa sécurité et de son efficacité dans le dossier d'AMM.

On observe de ce fait une catégorisation des médicaments génériques :

- Les copies-copies dont la composition en Principe Actif (PA) et en excipients sont identiques à celles du princeps. On trouve dans cette catégorie les « auto-génériques ». Génériques produits par le fabricant du princeps même (comme par exemple l'atorvastatine du laboratoire Pfizer, auto générique du TAHOR®).
- Les médicaments essentiellement similaires dont le PA et la forme galénique sont les mêmes que celles de la spécialité de référence mais dont les excipients diffèrent ; ils représentent la majorité des génériques.
- Les médicaments assimilables : les excipients peuvent changer, mais surtout la forme galénique et le PA peuvent varier (utilisation de différents sels) tant que le dosage ou équivalent de dosage reste similaire. Ceci peut être illustré respectivement avec l'INEXIUM®, spécialité se présentant sous forme de comprimés enrobés gastro-Résistant, dont certains génériques existants ont une forme gélule ; et avec la spécialité COVERSYL® dont le PA est le perindopril arginine, pouvant être substitué par des spécialités contenant un équivalent en perindopril ter-butylamine.

Sont donc considérées équivalentes pour un même princeps et un même dosage les différentes spécialités par voie orale à libération immédiate (sirop, comprimés, gélules...). Les différentes spécialités par voie orale à libération modifiée, même celles qui se présentent sous une forme pharmaceutique différente de celle du princeps, sont également considérées comme équivalentes, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de formes pharmaceutiques à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Ainsi, dans un même groupe inscrit au répertoire des génériques on trouvera des produits avec des formulations différentes, et donc avec des excipients différents. Ces excipients sont supposés inertes, que ce soit envers le principe actif, le conditionnement et le patient (chez qui cela correspond à une absence d'activité pharmacologique et de toxicité). Il y a des excipients à effets notoires, le lactose, excipient fréquemment utilisé dans la confection de comprimés. Il est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de La pp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires), mais il peut également entraîner des variations de glycémie et doit être pris en compte dans l'apport énergétique journalier pour des quantités supérieures à 5g/j [08].

La diversité des compositions en excipients peut s'avérer être un avantage ou un inconvénient pour le patient comme par exemple avec un goût différent mieux accepté, une différence de taille (un comprimé plus petit peut être plus facile à avaler mais plus difficilement sécable) ou de forme (les gélules étant généralement plus faciles à avaler que les comprimés). Elle peut également permettre au laboratoire de faire des économies en utilisant des substances moins onéreuses que celles contenues dans le princeps.

3. le concept de générique et son non application aux médicaments d'origine biologique

Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois la période de protection (brevets et protection administrative des données) écoulée. On entend par médicament générique, un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées chez le sujet sain (pour les médicaments actifs par voie générale, la bioéquivalence est définie par une équivalence des concentrations sanguines).

Une fois établie une qualité pharmaceutique acceptable, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des étude(s) *in vitro* et/ou *tel in vivo* appropriée(s) de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une l'AMM. En d'autres termes aucune démonstration clinique de l'efficacité ou de la sécurité directe n'est en général requise pour un médicament générique. (9)

Les produits biologiques sont différents des produits chimiques en termes de taille, structure, stabilité, pharmacocinétique, mécanismes pharmacologiques, sécurité et en terme de procédés de fabrication (10).

L'approche standard de générique » n'est pas appropriée pour les produits biopharmaceutiques. Ainsi, une réglementation plus complexe et une voie d'approbation spécifique sont nécessaires pour les produits biosimilaires.

Des tests biologiques sont nécessaires pour compléter les données physico chimiques. Ces essais réunis ne donnent pas la possibilité de prédire l'activité thérapeutique de manière fiable, ce qui fait des essais cliniques la seule manière acceptable pour évaluer et comparer la sécurité et l'efficacité des produits biologiques. (10)

Pour les substances actives d'origine biologique, la comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaires porte donc sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique.. toxicologiques (sécurité) mais aussi cliniques (efficacité et tolérance). (9)

III|LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES :

1. Les vaccins : médicaments biologiques

Depuis un peu plus d'un siècle, les médicaments biologiques font partie de notre arsenal thérapeutique et ont révolutionné la prise en charge de certaines pathologies. Les premiers apparus sont les vaccins en 1885, le vaccin contre la rage mis au point par Louis Pasteur. Les vaccins permettent la prévention de certaines infections grâce à l'immunisation active qu'ils induisent lors de leur injection chez un patient. Ils sont classés en différentes catégories en fonction de leur nature. On recense ainsi des vaccins vivants atténués (comme celui de la varicelle), des vaccins inactivés (comme celui de la peste), des vaccins à base de toxines inactivées (comme celui pour le tétanos), ou encore des vaccins recombinants contenant un antigène de synthèse caractéristique du pathogène (comme le vaccin pour l'hépatite B). (11)

Puis la découverte de la pénicilline en 1928, par Alexander Fleming, marque une révolution dans le traitement des infections bactériennes. Sa production à grande échelle, considérée comme vitale durant la 2ème guerre, nécessite un fort investissement de recherche et développement de la part des firmes pharmaceutiques américaines à l'époque. En effet, la souche *Penicillium notatum* initialement utilisée n'a qu'un faible rendement, très insuffisant pour une production à grande échelle. Le développement de nouvelles techniques comme des techniques d'extraction ainsi que la sélection d'une souche facilement cultivable et possédant une plus grande capacité de synthèse s'avèrent donc primordiales. Des recherches sont menées en ce sens et finalement la souche *Penicillium chrysogenum*, d'un rendement 200 fois supérieur à celui de *Penicillium notatum*, est découverte. La production de pénicilline en grandes quantités requiert également la création de techniques de purification et de lyophilisation à l'échelle industrielle. (11)

Vient ensuite la découverte de la structure de l'ADN, par Watson et Crick en 1953, qui est une étape essentielle dans l'histoire des biosciences. Elle permet en effet d'expliquer de quelle manière l'ADN est dupliqué. Ces informations permettront plus tard d'appréhender le mode de transmission de l'information génétique et les processus selon lesquels les informations contenues dans un gène aboutissent à la synthèse d'une protéine. En 1978 grâce à la technique de l'ADN recombinant Herbert Boyer et son équipe créent la première insuline de synthèse. Cette technique permet de s'affranchir des techniques traditionnelles d'obtention des protéines utilisées en substitut dans un but thérapeutique : il n'est donc plus besoin d'utiliser des produits d'origine animale comme l'insuline de porc, ou issus de cadavres comme pour l'hormone de croissance. Ceci permet une réduction considérable du risque de contamination des produits, une amélioration de la tolérance, mais aussi une augmentation des capacités de production de ces protéines. (12)

De plus, grâce à la technique de l'ADN recombinant, des molécules jusque-là produites en trop petites quantités pour que leur intérêt soit évalué, peuvent être synthétisées en grandes quantités et ainsi être étudiées ; certaines devenant même le principe actif de spécialités (comme les interférons ou l'érythropoïétine).

Cette méthode de synthèse des protéines sert également à la création de nouveaux vaccins :

Comme par exemple le vaccin contre le papillomavirus constitué de protéines d'enveloppe virale, synthétisées dans des levures, qui une fois réassemblées créent une particule pseudo virale analogue au virus lui-même et induisent une réaction immunitaire contre ce dernier. (12)

Enfin en 1975, Kohler et Milstein mettent au point la technique de l'hybridome qui permet la synthèse d'anticorps monoclonaux en grandes quantités. Les anticorps monoclonaux agissent par neutralisation des pathogènes en se fixant dessus, les rendant ainsi incapables d'atteindre leur cible et provoquant leur reconnaissance par le système immunitaire chargé de les éliminer. Ils peuvent également interagir avec certaines protéines impliquées dans des processus pathologiques en se liant à leurs récepteurs, empêchant ainsi la protéine de jouer son rôle. L'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'améliorer le traitement d'affections pour lesquelles l'arsenal thérapeutique était limité à l'instar de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, traitée par Eculizumab anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément.

On retrouve donc dans la famille des médicaments biologiques différents groupes de produits : des vaccins, des acides nucléiques et des substances d'extraction biologique (hormones, enzymes, protéines plasmatiques, antibiotiques, allergènes), dont certaines sont potentiellement obtenues grâce au génie génétique.

Les médicaments dérivés du sang et du plasma, les produits de thérapie génique ou cellulaire appartiennent également aux médicaments biologiques. Cependant les médicaments dérivés du sang et du plasma ne peuvent être considérés comme des produits issus des biotechnologies puisqu'ils sont issus de la synthèse naturelle d'organismes humains. (12)

Les médicaments biologiques sont des médicaments dont les principes actifs sont des produits d'origine biologique, synthétisés ou composés partiellement par des organismes vivants. Les médicaments issus des biotechnologies excluent les produits obtenus par extraction du sang et du plasma humain mais aussi les produits obtenus par synthèse « naturelle » d'un organisme.

Sont des molécules de grande taille et de structure complexe, autant du point de vue de leur formule chimique que de leur conformation spatiale, ce qui rend leur production par chimie de synthèse particulièrement difficile voire impossible [13]. Du fait de cette complexité, lors de leur fabrication, il est nécessaire d'avoir recours à de nombreuses méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques. Permettent de contrôler l'intégrité de la molécule et ainsi s'assurer de la stabilité des critères de qualité et de pureté, définis au préalable, des différents lots de médicaments produits.

Les méthodes d'analyses ont des limites, et on ne peut contrôler complètement le profil de ces molécules. De plus, la nature même du médicament biologique est à l'origine d'une certaine variabilité. Il est donc impossible d'assurer une similitude absolue des molécules produites.



Les principes actifs des médicaments biologiques doivent rester intact et ne pas subir de modifications de leurs propriétés durant les processus de fabrication, de transport et de stockage. Comme pour toute spécialité, la stabilité des chaînes de production est donc essentielle pour assurer la constance de la qualité du produit. Cependant, l'utilisation de systèmes biologiques vivants en tant que source de matière première rend cette stabilité primordiale du fait de leur grande sensibilité à toutes variations de l'environnement extérieur.

Les médicaments biologiques sont donc des molécules complexes, de grandes tailles, difficiles à caractériser et nécessitant de nombreux contrôles. Il existe chez eux une certaine variabilité, partiellement due à leur caractère biologique, mais aussi à leur grande sensibilité aux facteurs environnementaux. De plus leur grande taille les rend plus susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire, et leur confère par conséquent un fort potentiel immunogène.

Au contraire, les principes actifs issus de la chimie sont de petites molécules stables, reproductibles à l'identique, à faible potentiel immunogène et facilement caractérisables par les méthodes physico-chimiques connues.

LES CARACTÈRES DE DIFFÉRENCIATION ENTRE LE PRODIGE ET LA PRODUCTION CHIMIQUE

Produit naturel, isolé à partir d'un organisme vivant, par extraction ou par culture.	Produit chimique, obtenu par synthèse chimique à partir de matières premières minérales ou organiques.
Structure chimique complexe, souvent cyclique, avec des groupes fonctionnels variés.	Structure chimique simple, souvent linéaire, avec des groupes fonctionnels limités.
Produit naturel, isolé à partir d'un organisme vivant, par extraction ou par culture.	Produit chimique, obtenu par synthèse chimique à partir de matières premières minérales ou organiques.
Structure chimique complexe, souvent cyclique, avec des groupes fonctionnels variés.	Structure chimique simple, souvent linéaire, avec des groupes fonctionnels limités.
Produit naturel, isolé à partir d'un organisme vivant, par extraction ou par culture.	Produit chimique, obtenu par synthèse chimique à partir de matières premières minérales ou organiques.
Structure chimique complexe, souvent cyclique, avec des groupes fonctionnels variés.	Structure chimique simple, souvent linéaire, avec des groupes fonctionnels limités.
Produit naturel, isolé à partir d'un organisme vivant, par extraction ou par culture.	Produit chimique, obtenu par synthèse chimique à partir de matières premières minérales ou organiques.
Structure chimique complexe, souvent cyclique, avec des groupes fonctionnels variés.	Structure chimique simple, souvent linéaire, avec des groupes fonctionnels limités.

Les substances actives d'origine biologique présentent une série de caractéristiques tant au plan moléculaire que leur procédé d'obtention qui les distinguent des substances actives d'origine chimique. (Cf. : tableau1)

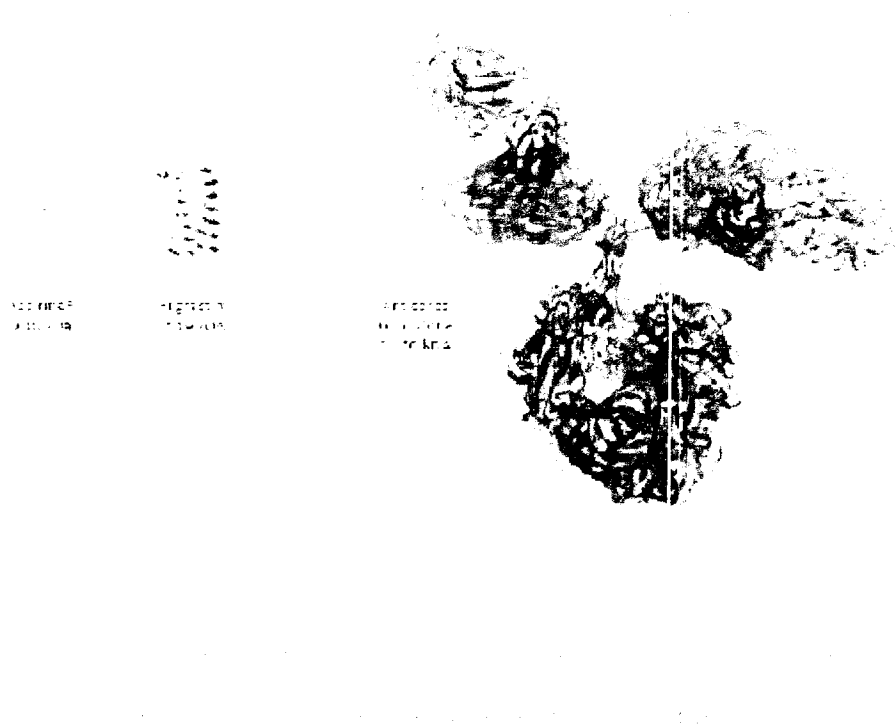
Médicament chimique	Médicament biologique
-Produit par des processus chimiques Prévisibles.	-Produit dans des cellules vivantes, qui sont des systèmes intrinsèquement variables et difficiles à contrôler. -Validation de la sécurité virale est Indispensable pour les cellules de Mammifères.
-Habituellement de faible poids moléculaire.	-Des molécules complexes de haut poids moléculaire avec des structures d'ordre supérieur. - Les propriétés biologiques sont très sensibles aux facteurs externes .
-Relativement facile à caractériser complètement : le principal produit et les contaminants.	-Difficile à caractériser -Des méthodes d'analyse sophistiquées et à jour sont nécessaires. -Substance médicamenteuse définie par le processus de fabrication.
-Les méthodes biologiques sont rarement utilisées dans caractérisation des produits.	-Des essais biologiques pour caractériser le produit sont indispensables (activité, immunogénicité et sécurité) . -Les bio-essais sont intrinsèquement variables et la standardisation est essentielle.
-Généralement non immunogène.	-Il peut être immunogène avec des conséquences cliniques variables

Figure 1-1 : Comparaison des médicaments chimiques et biologiques

Contrairement à une voie de synthèse chimique classique où l'on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, c'est une population mixte composée de formes variées de la molécule qui est obtenue compte tenu de la complexité des processus biologiques utilisés. Pour appréhender de façon globale l'intégrité de la structure tridimensionnelle de la molécule, garantir une activité thérapeutique et un profil de tolérance identiques à chaque utilisation, mais aussi ne pas induire de réactions d'intolérance liées à la présence d'impuretés ou de produits de dégradation, le recours à de nombreuses méthodes d'analyses physicochimiques et biologiques est nécessaire. Une grande partie des enjeux et défis des médicaments biologiques réside donc dans la maîtrise du profil moléculaire, de sa variabilité intrinsèque et de sa reproductibilité inter-lots.¹⁴

2.2.2. Les médicaments biologiques

Les substances actives d'origine biologique sont des macromolécules de masse moléculaire allant de plusieurs dizaines à la centaine de kilodaltons à comparer à la masse moléculaire de l'aspirine de 180 daltons soit des structures moléculaires de 20 à 800 fois plus complexes, non accessibles par chimie de synthèse et nécessitant le recours à une source biologique.¹² Les médicaments biologiques sont donc des molécules complexes et de taille importante comme le montre la Figure 05. Le poids moléculaire de l'Aspirine® est de seulement 180Dalton, il s'agit d'une toute petite molécule comparée à un anticorps monoclonal dont le poids moléculaire atteint environ les 150 000 Dalton.



Ces macromolécules sont essentiellement représentées par la classe des protéines (hormones, cytokines, facteurs de croissance, anticorps monoclonaux) avec quelques représentants de glycanes complexes (héparine, héparines de bas poids moléculaire [HBPM]). Elles ont une organisation spatiale en trois dimensions qui doit être conservée pour le maintien de l'activité biologique, alors que les molécules d'origine chimique sont de structure plane avec une flexibilité très réduite et contrainte.

En sus de la structure moléculaire initiale, et notamment pour les protéines, il faut mentionner des attributs complémentaires (phénomènes de glycosylation, sulfatation, amidation, ponts disulfures, etc.) qui complexifient encore la structure finale des substances biologiques d'intérêt (Cf. Tableau 2). Ces modifications de structure interviennent au cours du processus de biosynthèse et vont conduire à une diversité/variabilité des molécules produites décrite sous le terme de « micro hétérogénéité ». En effet au sein d'un lot de production on retrouve des « iso formes » et des « variant » dont la répartition qualitative et quantitative sera naturellement variable, avec des limites de variabilité encadrées et contrôlées par la maîtrise des procédés. Ainsi le concept de « molécule unique », appliqué aux substances chimiques, ne peut pas s'appliquer aux substances biologiques, et il faut plutôt évoquer une « population moléculaire » de la molécule d'intérêt.

Réactions rendant compte de l'hétérogénéité des protéines

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| • Séquence d'acides aminés | • Carbamylation |
| • Motifs N et C terminaux | • Carboxylation |
| • Ponts disulfures | • Méthylation |
| • Repliements | • O ou N- Glycosylation |
| • Agrégats | • Phosphorylation |
| • Multimères | • PEGylation |
| • Dénaturation | • Sulfonation |
| • Oxydation | • g carboxyglutamylation |

Une grande partie des enjeux et défis des médicaments biologiques réside ainsi dans la maîtrise du profil moléculaire, de sa variabilité intrinsèque et de sa reproductibilité à chaque campagne de production. Cette constance dans le profil de qualité est importante car elle conditionne deux paramètres importants du profil clinique :

– Le profil d'efficacité et la réponse thérapeutique, dépendantes du respect de la structure tridimensionnelle de la molécule, du respect de son profil de glycosylation le cas échéant et globalement du maintien de ses attributs qualité. Ainsi, un profil de glycosylation différent ou une protéine mal glycosylée ou partiellement dégradée lors de la purification ou de la mise en forme pharmaceutique peut présenter une moindre efficacité qui pourrait ne pas être détectée par les méthodes analytiques appliquées lors des contrôles sur chaque lot de médicament.

– Le profil de sécurité, et surtout le risque de réaction immune : ces macromolécules sont des substances pouvant être immunogènes, ce d'autant que la molécule exogène diffère des motifs « du soi » ... Le potentiel immunogène doit être vérifié lors de l'administration à l'Homme car toute réaction immune pourrait entraîner des effets indésirables allant de la perte d'activité (développement d'anticorps neutralisants) à des réactions d'intolérance (anaphylaxie, hypersensibilité notamment), même si l'apparition d'anticorps n'entraîne pas systématiquement une perte d'activité ou des réactions d'intolérance.

À cette immunogénicité intrinsèque, le plus souvent déjà largement documentée par l'expérience clinique acquise avec le médicament de référence, s'ajoute le risque d'une « néo antigénicité » provoquée par l'apparition de nouveaux motifs antigéniques sur la molécule, suite à une modification du profil moléculaire, le plus fréquemment due à une réaction de dégradation ou de mauvaise conservation du médicament. Ce risque ne peut pas toujours être détecté par les méthodes analytiques courantes mais sera en revanche détecté par l'organisme des patients traités, avec la possibilité d'induire une rupture de la tolérance immune, initialement développée vis à vis du médicament de qualité acceptable.¹⁵

Les biomédicaments et les médicaments

Les biomédicaments ne sont pas des molécules chimiques. La plupart de ces molécules n'interfèrent pas avec le métabolisme des autres médicaments et ils ne subissent pas de modifications hépatiques et rénales (16). Ceci dit que leur pharmacocinétique diffère des médicaments issus de la chimie. (Cf. Tableau 3)

Biomédicament	Médicament
Généralement administré par voie parentérale (IV, SC et IM)	Administration par voie orale souvent possible
Distribution généralement limitée au Plasma et / ou aux fluides extracellulaires	Distribution dans tous l'organisme organes / Tissus
Non métabolisé par les enzymes Cytochromes. Métabolisé en peptides ou en acides Aminés	Principalement métabolisé par les cytochromes. Métabolisé en métabolites actifs et/ou inactifs
Clairance lente et longue demi-vie	PK essentiellement linéaire ; non-linéarité due Principalement à la saturation des voies Métaboliques

Absorption et distribution :

En raison du poids moléculaire élevé, la taille, l'hydrophile, la variable solubilité, la stabilité chimique limitée et la dégradation gastro-intestinal des produits biologiques par les protéases, leur biodisponibilité orale est négligeable et ne peuvent être administrés que par voie parentérale, ils pénètrent dans la circulation systémique via des capillaires sanguins ou via le système lymphatique ce dernier étant plus important avec l'augmentation du poids moléculaire. En général, après administration SC, les macromolécules d'une taille supérieure 16 kDa sont majoritairement absorbées par le système lymphatique alors que celles d'une taille inférieure à 2 kDa sont majoritairement absorbées par les vaisseaux sanguins.

Par leur grande taille et leur caractère hydrophile, les IgG par exemple ont une faible pénétration tissulaire et sont essentiellement confinées dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires. Dans beaucoup de tissus, les concentrations d'IgG libres sont environ dix fois plus faibles que celles qui sont mesurées dans le plasma. Cependant, des concentrations plus élevées sont observées dans les tissus ayant une vascularisation fenestrée comme la moelle osseuse et la rate. (17)

La distribution des produits biologiques se limite donc généralement au plasma et / ou fluides extracellulaires. Les grandes protéines (PM > 30 kDa) pénètrent lentement à travers les capillaires sanguins. Le comportement de distribution des produits biologiques peut également être influencé par la

liaison aux protéines. Ils peuvent se lier aux protéines de liaison spécifiques impliquées dans leur transport.(18)

Métabolisme et élimination :

Les produits biologiques ne sont généralement pas excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Ils sont dégradés en petits peptides et aminoacides individuels, leurs métabolites (acides aminés) sont réutilisés dans le pool d'acides aminés endogène pour la biosynthèse in vivo des protéines structurelles ou fonctionnelles du corps. Le métabolisme des produits biologiques dépend fortement de la structure (sucres comprises), charge (densité et distribution), taille et hydrophile / lipophilie.

les sites du métabolisme des produits biologiques sont le foie, les reins, le sang et le les sites extravasculaires. La biodisponibilité incomplète souvent observée des produits biologiques après injection extravasculaire peuvent être attribués au métabolisme local. Le catabolisme aux sites extravasculaires a été observé par exemple pour l'insuline, la calcitonine et l'interféron-β18

C.LES DIFFERENTES CLASSES DES BIO MEDICAMENTS

1-Hormones :

- Hormones de croissances.
- Hormones de stérilité féminine FSH/LH
- Hormone TSH (Thyréostimuline)
- Insuline humaine.

2-IDS : médicaments dérivés du sang (stables).

- Anticorps monoclonaux
 - Traitement des cancers.
 - Traitement de la polyarthrite.
 - Traitement des rejets de greffes
 - Cytokines : E) (: Interféron (traitement Sclérose en plaque)
 - Enzymes : Ex : Utilisées en Hématologie...
 - Bio- médicaments de la coagulation : Facteur VIII.
- 3-Vaccins recombinants. (19)

IV. LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES :

Tout comme les médicaments chimiques, les médicaments biologiques sont soumis aux droits de la propriété intellectuelle. A la chute des brevets les protégeant, des copies de ces médicaments peuvent donc être commercialisées : les biosimilaires. Que sont les biosimilaires et en quoi diffèrent-ils des médicaments génériques ?

La notion de médicament biosimilaires est indissociable de la notion de médicament biologique de référence. En effet, le médicament biologique de référence est aux bio médicaments ce qu'est le principe aux médicaments issus de la synthèse chimique. C'est le médicament original dont la commercialisation a nécessité la construction et la validation d'un dossier d'AMM complet. On peut le définir également comme la première spécialité mise au point pour un principe actif d'origine biologique donné ; et comme pour toute spécialité, sa forme ses dosages et ses indications sont fixés et inscrits dans le dossier d'AMM. (20)

Les médicaments biosimilaires sont donc des copies de médicaments biologiques dont le brevet de protection du principe actif est tombé. Cependant, à cause de la nature même de leur principe actif, ils ne peuvent revendiquer une similitude absolue avec leur médicament de référence. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments biologiques sont issus d'un seul clone cellulaire pour une même spécialité. (20)

Or le clone utilisé pour la production du médicament de référence ne sera jamais le même que celui utilisé pour la synthèse des biosimilaires. De plus, les produits biologiques sont extrêmement sensibles à toutes variations de leur environnement et par conséquent leur mode de production influe énormément sur leur structure, leurs qualités et leurs propriétés. Les techniques de synthèse n'étant pas rendues publiques lors de la chute du brevet, les laboratoires concurrents doivent, la produire un biosimilaire, développer leurs propres voies de synthèse.²¹

Toutes ces raisons font que les médicaments biosimilaires ne peuvent revendiquer ni une totale similarité avec la spécialité originale, ni une totale homogénéité de leur principe actif. Ne peuvent donc pas revendiquer le statut de médicament générique. Ils restent cependant tenus de remplir les critères suivants : identité de forme et de dosage par rapport à leur médicament de référence ainsi qu'une équivalence d'efficacité, de tolérance et de sécurité

Pour produire un biosimilaire devra tout d'abord caractériser la substance d'intérêt. Et doit donc déterminer les techniques lui permettant d'analyser les caractéristiques physico-chimiques, le poids moléculaire, la structure primaire (soit l'enchaînement polypeptidique) mais aussi la structure tridimensionnelle de la molécule contenue dans le médicament biologique de référence. Et aussi a doit également déterminer les modifications post-traductionnelles qu'elle subit. A partir de ces données, il peut alors chercher à mettre en place un mode de production pour obtenir une molécule similaire. La spécialité produite à partir de cette molécule devra présenter une activité biologique, des propriétés immunologiques et un profil de pureté équivalents à ceux de la spécialité de référence.

D'autres médicaments utilisant la même molécule que certains médicaments de référence, mais en version améliorée, sont également apparus : ce sont des médicaments dits « bio supérieurs ». Les améliorations peuvent consister en une augmentation de la tolérance, ou de la demi-vie par exemple. A cause de ces modifications, leur principe actif ne pourra être considéré comme équivalent à celui du médicament de référence. Ces produits ne pourront revendiquer le statut de biosimilaire. Ils sont donc considérés comme des médicaments originaux et doivent fournir un dossier d'AMM complet.

Les médicaments biosimilaires bénéficient du principe d'extrapolation. Ce qui signifie qu'à partir du moment où ils prouvent leur équivalence au médicament de référence dans une indication, ils sont considérés comme efficaces dans les autres indications du médicament de référence tant que le mode d'action mis en jeu ne varie pas.²¹

A Quoi sert le bio supérieur ?

On définit les biosimilaires de la manière suivante :

« Tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication ».

Un biosimilaire, parfois appelé « produit médicinal biologique similaire » ou « produit biologique suivant » (*follow-on biological* ; USA et Japon) ou « produits biologiques ultérieurs » (Canada), est un médicament qui est similaire à un produit biopharmaceutique qui a déjà été autorisé (le produit de référence). Puisque le principe actif d'un biosimilaire est similaire mais pas identique à la substance active du produit de référence, les requis réglementaires pour l'approbation des génériques sont inadéquats pour démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité des biosimilaires. Pour un médicament générique de type chimique à faible poids moléculaire (FPM), il est suffisant de démontrer une qualité comparable (par exemple, de contenu et de pureté) et un profil pharmacocinétique clinique comparable (par exemple, une biodisponibilité/bioéquivalence relative par rapport à un produit de référence [innovateur]) pour obtenir l'approbation réglementaire.

Ces légères différences peuvent avoir des conséquences sur l'activité et sur l'immunogénicité de ces produits. Ceci explique que la phase de développement d'un biosimilaire est bien plus longue que celle d'un générique, puisque l'industriel doit démontrer par des études précliniques et cliniques une similitude en termes d'efficacité thérapeutique et de risque avec le produit biologique de référence. De plus, ces médicaments sont tout particulièrement soumis à une surveillance par un plan de gestion des risques, notamment au niveau immunologique.²²

Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), la procédure de « générique » est bien connue, une fois la période de protection (brevets et autorisation de mise sur le marché [AMM]) écoulée.

On entend par « médicament générique », un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique sera, en comparaison d'une demande pour un nouveau médicament, très allégé dans la mesure où les données non cliniques et cliniques seront réduites à la fourniture d'une étude de bioéquivalence par rapport au médicament dit « de référence ».⁽²³⁾ On confond parfois à tort le concept de médicament générique avec celui de médicament biosimilaire. En effet ces deux types de médicaments sont commercialisés après l'arrivée à échéance du brevet de leur médicament de référence. Par contre, le biosimilaire se

distingue nettement d'un générique par des différences dans les caractéristiques structurales, les processus de fabrication et le processus d'AMM. (24) Le tableau 1 résume les principales différences entre les deux .

Après l'expiration du(es) brevet(s) des produits biopharmaceutiques initialement approuvés, la copie et la commercialisation de ces substances biologiques peuvent être assurées par d'autres sociétés biotechnologiques et peuvent potentiellement, comme c'est le cas pour les génériques, réduire le coût pour les patients et les systèmes de sécurité sociale. Cependant, les produits biopharmaceutiques sont fabriqués par des cellules vivantes. Suite à leur complexité intrinsèque et parce qu'il n'y a pas deux lignées cellulaires, développées indépendamment, qui peuvent être considérées identiques, les produits biopharmaceutiques ne peuvent pas être complètement copiés.

Pour les biosimilaires ne requiert pas seulement une qualité comparable et des études pharmacocinétiques cliniques, mais aussi des études non cliniques, des études pharmacodynamiques cliniques et des études toxicologiques limitées, de même qu'une efficacité clinique comparative et des études de tolérabilité. Cependant, les études de pharmacocinétique non clinique, de profil de sécurité, de toxicologie de reproduction, de mutagénicité et de carcinogénicité ne sont pas obligatoires pour l'approbation d'un biosimilaire, contrairement à ce qui est requis pour les produits biopharmaceutiques de référence. 25

Même si le squelette polypeptidique est rigoureusement identique entre une protéine de référence et son biosimilaire, et ne dépend que de la séquence d'ADN inséré dans le plasmide, il est évident que de nombreuses caractéristiques du médicament final ou du principe actif sont dépendants du procédé de fabrication : la glycolisation dépend des conditions de culture, les contaminants résiduels découlent de la composition du milieu de culture et du choix de la cellule hôte, la composition et les proportions des micro-variants (formes oxydées, formes déamidées, Norleucine, isoformes glucidiques...) dérivent du procédé de purification retenu.

Pour réaliser une copie absolument identique d'une préparation de protéines recombinantes, il faudrait disposer du même clone de départ, des mêmes conditions et du même milieu de culture, du même procédé de purification, et produire à la même échelle dans le même timing, ce qui est bien sûr totalement impossible à réaliser sans la co opération active de la société détentrice du savoir-faire originel.25

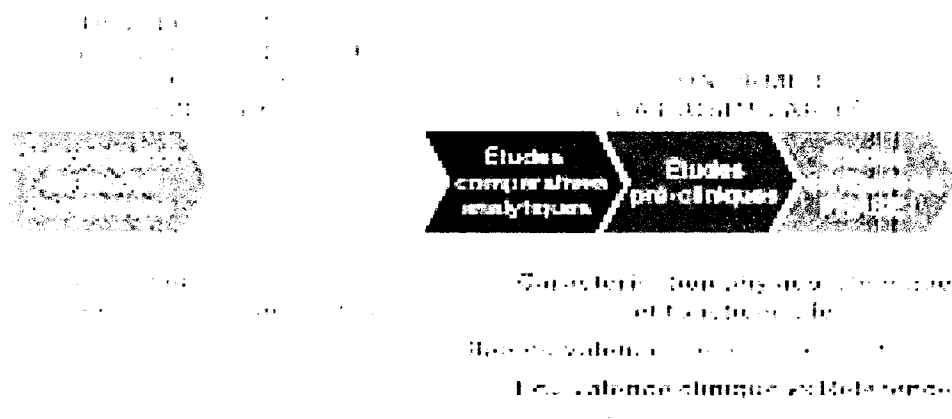
d. Intérêts des médicaments biosimilaire

On pourrait légitimement se poser la question de l'intérêt de mettre sur le marché des médicaments biologiques similaires, ces médicaments n'apportant potentiellement aucune amélioration aux médicaments existants puisque le besoin médical est satisfait. La concurrence stimule toutefois la performance et tend à faire baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des ultés d'approvisionnement. En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché de biosimilaires, rend le marché du médicament moins sensible aux éventuelles ruptures de stock. Ainsi l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments bio-similaires, permet la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants. Trace à leur moindre cout, les médicaments bio-similaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits.

Enfin, le développement des médicaments bio-similaires permet également de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence. (26)

chapitre 02 Développement d'un biosimilaire

Le développement et le processus de production des biomédicaments impliquent des compétences spécifiques en biotechnologie, que ce soit pour la production du princeps ou la mise au point d'un biosimilaire. Mais à cette difficulté, s'ajoute celle liée au fait que les modalités de fabrication de la molécule princeps ne sont pas rendues publiques lors de la levée du brevet, obligeant les fabricants de biosimilaires à identifier par eux-mêmes le procédé de fabrication permettant la production du biosimilaire. Ainsi, le temps de développement des biosimilaires est estimé à cinq à huit ans en moyenne, alors qu'il n'est que d'un à deux ans pour les génériques classiques. Si le coût de développement d'un générique classique s'élève à 5 M€ en moyenne, il est estimé à 30 à 80 M€ pour les biosimilaires. Cette augmentation importante des coûts de développements s'explique aussi par la nécessité de s'équiper d'une unité de bio-production (d'un coût de 200 à 400 millions de dollars) et l'utilisation de matériaux de base 20 à 100 fois plus chers que pour les médicaments classiques(27)



Les principales étapes du programme de développement d'un biosimilaire sont, suivantes (28):

1. Analytique

- Analyses approfondies, réalisées en laboratoire, pour établir la comparabilité du bio-similaire au produit de référence en termes de structure moléculaire et d'activité fonctionnelle.

2. Préclinique

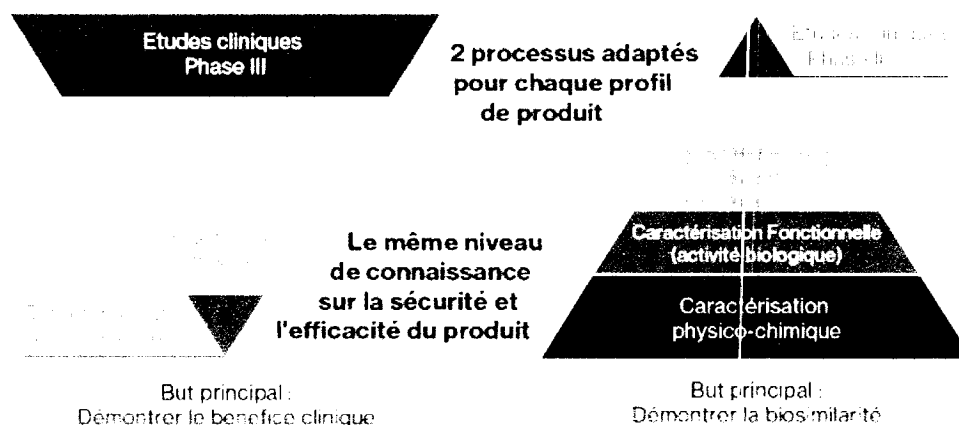
- Etudes en laboratoire pour confirmer que les différences entre le produit de référence et le bio-similaire n'ont aucun impact sur la sécurité ou l'efficacité.

3. Etudes pharmacocinétiques (PK,) et pharmacodynamiques (PD)

- Chez l'homme pour déterminer la bioéquivalence. C'est-à-dire pour déterminer si le bio-similaire et le produit biologique de référence ont un comportement similaire à l'intérieur du corps.

4.clinique

-Etude clinique menée sur une population de patients pour confirmer que la sécurité et l'efficacité de biosimilaire est très similaire au produit de référence.



❖ _ Exercice de comparabilité

Le développement du médicament biosimilaire est basé sur la comparaison structurale (séquence en acides aminés), biologique, pharmacologique et clinique avec le médicament biologique de référence. Le médicament biosimilaire n'a pas à démontrer son activité mais à montrer son absence de différence avec le médicament de référence (développement comparatif). Les différences acceptables entre le biosimilaire et le médicament de référence correspondent aux différences acceptables entre 2 lots du médicament de référence, lui-même ou mis à des variations ou des modifications de production au cours de sa vie commerciale.⁶⁴ Les biosimilaires nécessitent donc un procédé de développement spécifique. La première étape est le design du produit. La phase d'évaluation débute lors de la seconde étape : la firme pharmaceutique débute les études précliniques *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal afin de démontrer l'effet pharmacodynamique pertinent pour l'application clinique et d'étudier la toxicité non clinique. La détermination de la dose toxique est déjà effectuée pour le médicament de référence et n'est donc pas nécessaire pour le biosimilaire.

1 Études comparatives de la qualité

Des études *in vitro* comparent la structure de la protéine et sa fonction biologique au moyen de techniques sensibles capables de détecter des différences mineures ayant un impact clinique entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence. Ces études sont bien plus sensibles que les essais cliniques lorsqu'il s'agit de détecter des différences de ce type, étant donné qu'on observe souvent une certaine variabilité entre les personnes participant aux essais. Les différences susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité, l'efficacité ou l'immunogénicité doivent faire l'objet d'études supplémentaires (par exemple dans le cadre d'études non cliniques et cliniques comparatives, étapes 2 et 3).

2 Études non cliniques comparatives

Ces études incluent des études pharmacodynamiques *in vitro*, qui examinent la liaison à des cibles physiologiques et leur activation (ou inhibition) ainsi que les effets physiologiques immédiats dans les

cellules. Des études pharmacodynamiques *in vivo* (modèles animaux) ne sont réalisées que s'il n'existe aucun modèle *in vitro* approprié. Des études toxicologiques *in vivo* ne sont requises que dans certains cas, par exemple lorsque le médicament biosimilaire est produit dans un nouveau type de cellule ou d'organisme, ou lorsque la formulation contient de nouveaux excipients, non utilisés auparavant.

3 Études cliniques comparatives

L'objectif des études menées chez l'être humain ne consiste pas à démontrer la sécurité et l'efficacité chez les patients, celles-ci ayant déjà été établies pour le médicament de référence. Les essais cliniques sont conçus pour confirmer la biosimilarité et répondre à toute question encore en suspens à l'issue des études analytiques ou fonctionnelles précédentes.

* Phase III

Pour poursuivre, les études de phase III de comparaison de l'efficacité sont effectuées. La population cible de ces études n'est pas la même que pour développer le médicament de référence. En effet, elles n'intéressent en général qu'une infime part de la population cible du produit. Le sous-groupe choisi est celui où le signal de réponse est le plus important afin de détecter toute différence de réponse entre le biosimilaire et le médicament de référence. Le design de ces études correspond à des études de non infériorité et non pas de supériorité. En effet, l'objectif est de démontrer une équivalence et non pas une supériorité du biosimilaire par rapport au princeps.

* Phase IV

Les études post-AMM dites de phase IV feront suite comme pour tout médicament. Elles devront porter à nouveau spécifiquement sur l'immunogénicité du médicament. Il est très difficile de dépister des événements rares dans le procédé de développement et le suivi d'un biosimilaire comme de tout médicament issu de la biotechnologie devra être attentif. (29)

S'enchaîne ensuite la procédure pour l'obtention de l'AMM, pour un biosimilaire le cas est sensiblement différent que, pour son princeps. Le dossier doit comprendre :

- les éléments permettant de garantir la qualité pharmaceutique du produit ;
- les éléments comparatifs du profil de sécurité et de toxicologie du médicament similaire qui sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence *in vitro* et *in vivo* notamment en termes de pharmacodynamique et pharmacocinétique ;
- un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique permettant d'établir l'équivalence thérapeutique.(29)

encore il s'inscrit une grande différence avec le système des médicaments génériques qui ne nécessite pour avoir une AMM que de prouver l'équivalence en termes qualitatifs et quantitatifs du principe actif et d'une étude de biodisponibilité. Cette distinction majeure entre développement d'un générique et d'un biosimilaire justifie la plus faible économie réalisée entre un biosimilaire et son princeps versus un générique et son princeps. (29)

Le médicament biosimilaire a la même activité clinique que le médicament de référence ; il présente la même forme, le même dosage et le même schéma d'administration. Les données cliniques qui figurent dans le RCP du biosimilaire correspondent à celles du médicament de référence (les données d'équivalence clinique avec le médicament de référence ne sont pas incluses).

2.fabrication d'un biosimilaire

2.1. la synthèse des médicaments biologiques : le génie génétique

La synthèse des médicaments biologiques s'articule autour de trois grands axes : la technique de l'ADN recombinant pour la synthèse de protéines, la technique des hybridomes pour la synthèse des protéines, et la synthèse de vaccins (dont le mode de production diffère en fonction de leur nature).

2.1.1. le génie génétique

Le génie génétique consiste à extraire un gène de son emplacement normal dans le génome d'un organisme pour le réparer, le remplacer par un autre ou pour le transférer dans le génome d'un autre organisme. Dans ce dernier cas, le transfert est assuré par un vecteur ou organisme génétiquement modifié (OGM) qui aura pour mission de véhiculer, d'insérer et d'intégrer le gène médicament à la cellule hôte. On entend par OGM, « tout organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelle ».

Cette technique a été initialement mise en place afin de pouvoir traiter certaines maladies ne pouvant pas être prises en charge par les produits issus de la chimie de synthèse, telles que le diabète de type I, les déficits en facteurs de la coagulation, les déficits en cytokines (érythropoïétine, facteurs de croissance ou interférons) ou encore certaines immunodépressions traitées par des immunoglobulines polyvalentes.

Certaines de ces protéines complexes étaient obtenues par extraction à partir du sang humain ou animal. Désormais, la quasi-totalité de leur production est réalisée à partir de bactéries ou de levures recombinantes dont le principe commun est l'introduction grâce à un vecteur dans une cellule hôte, du gène codant pour la protéine « principe actif ». L'OGM permettra une production optimale du principe actif tant qualitativement que quantitativement avec néanmoins une nécessaire maîtrise de la sécurité de ces produits puisque l'OGM en lui-même peut être source ou vecteur potentiel de contamination par un agent pathogène transmissible ou nuisible pour l'homme. (31)

Les médicaments dérivés du génie génétique sont fabriqués selon les étapes suivantes (Cf. Figure 9). Une lignée cellulaire de clone est développée puis s'en suit une étape d'expansion cellulaire. Les cellules sont ensuite cultivées à grande échelle dans un bioréacteur et la protéine d'intérêt est récoltée. Plusieurs étapes de purification sont alors nécessaires pour éliminer les impuretés. Enfin, le produit est mis sous forme pharmaceutique pour permettre sa conservation et son administration au patient.

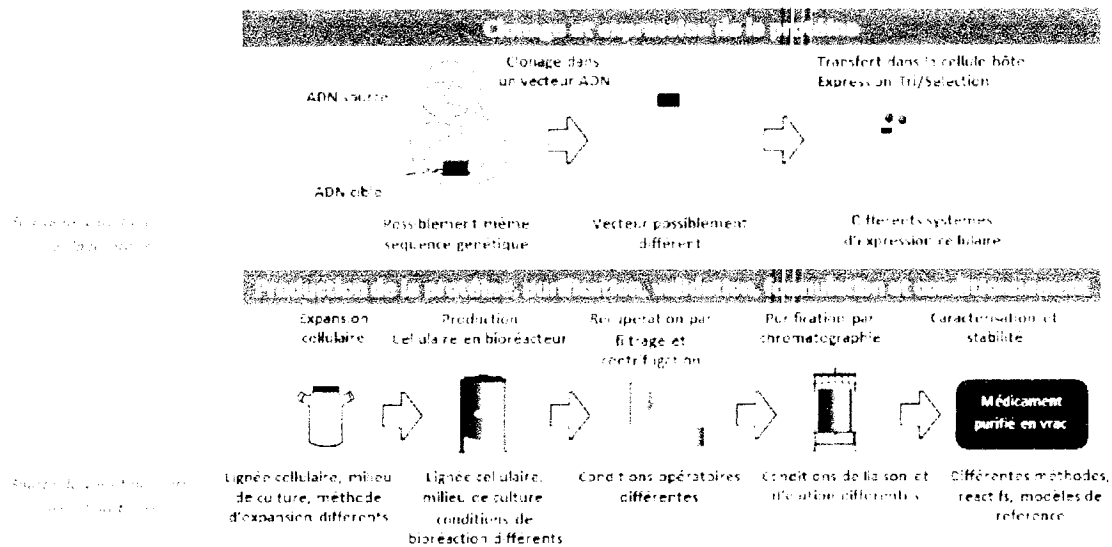


Figure 1. Production industrielle de protéines recombinantes

La production industrielle des médicaments issus des biotechnologies comporte de multiples étapes auxquelles sont associées des possibilités de variations. Avant de pouvoir transformer et amplifier l'ADN au sein de systèmes cellulaires procaryotes ou eucaryotes, il est nécessaire de préparer ces systèmes cellulaires eux-mêmes. Classiquement, la lignée cellulaire sélectionnée (encore nommée inoculum ou banque cellulaire) est placée dans un milieu de culture stérile, puis soumise à une fermentation afin d'obtenir une biomasse suffisante. En pratique, on utilise des clones d'une banque cellulaire maîtresse. Viennent ensuite les cycles de production de la protéine d'intérêt au sein des cuves spéciales (les bioréacteurs), puis la protéine brute est extraite par concentration et dia filtration.

Plusieurs étapes supplémentaires (élution, filtration stérile) permettent de produire la protéine brute qui sera purifiée par des étapes de chromatographie hydrophobes, d'échanges d'anions et de cations, puis ensuite conditionnée pour être délivrée comme médicament. (32)

a) Production de protéines recombinantes

La production d'une protéine recombinante fait appel à la technique dite de l'ADN recombinant. Cette étape consiste à isoler et transférer un gène humain doté d'un potentiel thérapeutique dans un organisme hôte, le plus souvent une bactérie, une levure ou une cellule d'origine animale, qui assurera la synthèse de la protéine par transcription et traduction de l'ADN.

Le gène d'intérêt issu de l'ADN humain est isolé et inséré dans un vecteur d'expression. Le vecteur d'expression est un système qui sert de "véhicule" pour le clonage génétique, il a la capacité de transférer un gène et de le faire exprimer dans une cellule hôte. L'insertion s'effectue grâce à des enzymes, la séquence du gène et le vecteur sont digérés par une enzyme de restriction, qui permet de "couper" l'ADN, puis ils sont "collés" ensemble par une enzyme appelée ADN ligase. Le vecteur recombinant obtenu est ensuite transféré dans la cellule hôte. (33)

Différents termes existent, le transfert dans une bactérie s'appelle transformation tandis que celui dans une cellule de mammifère est appelé transfection. Les cellules génétiquement modifiées sont ensuite mises en culture. Le milieu de culture utilisé est un milieu sélectif contenant un agent de sélection, par exemple un antibiotique pour les bactéries. En plus du gène thérapeutique, le vecteur contient un gène de résistance à l'antibiotique qui confère un avantage sélectif à la cellule. Seules les cellules recombinantes, c'est-à-dire

celles qui auront intégré le vecteur et donc le gène de résistance, pourront survivre Il existe deux grandes familles de cellules hôtes : les procaryotes dont font parties les bactéries et les eucaryotes qui regroupent les levures, les cellules de mammifère, les cellules d'insecte et les plantes et animaux transgéniques. Le choix de l'hôte dépend avant tout de la nature de la protéine d'intérêt, de sa complexité. Puis le système possédant le meilleur dans ce milieu sélectif. Dans le cas des cellules de mammifère, la sélection s'effectue le plus couramment par la présence du gène de la Dihydrofolate Réductase (DHFR) ou de la Glutamine Synthétase (GS) dans les cellules recombinantes. En effet, les cellules hôtes utilisées sont déficientes pour cette activité enzymatique et ne peuvent donc pas pousser sur un milieu exempt des métabolites appropriés (hypoxanthine, thymidine pour DHFR et glutamine pour GS) en l'absence de ce gène(34)

Il existe deux grandes familles de cellules hôtes : les procaryotes dont font parties les bactéries et les eucaryotes qui regroupent les levures, les cellules de mammifère, les cellules d'insecte et les plantes et animaux transgéniques. Le choix de l'hôte dépend avant tout de la nature de la protéine d'intérêt, de sa complexité. Puis le système possédant le meilleur rendement et le moindre coût sera retenu. Si la protéine d'intérêt est complexe et nécessite des modifications post-traductionnelles pour son activité thérapeutique alors le choix se portera principalement sur des cellules de mammifère tandis que si la protéine a une structure simple, les bactéries seront préférentiellement utilisées pour leur simplicité et leur bon rendement (Cf. Tableau4).

[illegible]

Après avoir sélectionné le clone recombinant, un système de lots de semence ou banques cellulaires est mis en place pour assurer la pérennité de la lignée cellulaire obtenue et la reproductibilité du procédé. Le système de banques cellulaires se décline en deux niveaux : la banque cellulaire maîtresse ou *Master Cell Bank* (MCB) et la banque cellulaire de travail ou *Working Cell Bank* (WCB).

*La banque cellulaire maîtresse est créée à partir de la mise en culture du clone recombinant sélectionné. La population ainsi obtenue est répartie en une centaine de fractions aliquotes (environ 106 cellules par tube) et cryoconservée dans de l'azote liquide généralement.

*La banque cellulaire de travail est ensuite préparée à partir de cette MCB. Un ou plusieurs tubes de la MCB sont amplifiés par sous culture en série puis cryoconservés. Chaque lot de production sera initié à partir d'un tube de cette banque cellulaire de travail. Puis quand la WCB commence à être épuisée, il suffit de recommencer ces étapes à partir de la banque cellulaire maîtresse pour créer une nouvelle WCB et initier la production à partir de la même cellule génétiquement modifiée. Grâce à ce système de banques cellulaires, la production des différents lots de protéines recombinantes sera toujours initiée à partir du même clone recombinant sélectionné, ce qui contribue grandement à la reproductibilité du procédé (35)

La production d'un lot à l'échelle industrielle commence réellement à cette étape. Un tube de la banque cellulaire de travail est décongelé et mis en culture dans un milieu de culture approprié contenant des nutriments essentiels (sels inorganiques, acides aminés, oligoéléments, vitamines, sources de carbone, oxygène, agents tampons, lipides, etc.).

La première étape de la culture cellulaire correspond à une étape appelée expansion cellulaire ou *scale up* (mise à l'échelle). Il s'agit d'amplifier la culture cellulaire par des passages successifs dans des contenants ou des bioréacteurs de taille croissante (quelques millilitres à une cinquantaine de litres). Une fois la concentration cellulaire optimale obtenue, la culture est inoculée dans un bioréacteur dit industriel généralement en inox pour assurer la production à l'échelle industrielle (36)

Ce bioréacteur, doté d'une capacité de volume pouvant atteindre les 20 000 litres, permet d'augmenter la croissance cellulaire et donc la production de la protéine recombinante.

Un bioréacteur, appelé également fermenteur ou cytoculteur, est une enceinte qui permet la production de micro-organismes via un pilotage des paramètres physico-chimiques tels que la température, le pH, la pression ou l'agitation. Il existe trois modes de culture dans les bioréacteurs, le *batch* (ou culture discontinue), le *fed-batch* (ou culture semi-continue alimentée) et la perfusion (ou culture continue). Les deux modes les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour la production des protéines recombinantes sont les modes *fed-batch* et perfusion (37)

Le bioréacteur fonctionnant en *batch* n'est pas alimenté en continu en substrat lors de la production, les nutriments sont seulement introduits au début de la culture. Le *fed-batch* consiste à alimenter le bioréacteur de façon semi-continue, des solutions concentrées de nutriments sont ajoutées à certains intervalles de la production sans qu'il y ait soutirage du milieu, le volume du bioréacteur augmente donc. Enfin, dans le cas de la perfusion, le bioréacteur est alimenté en continu en substrat frais et le milieu est soutiré avec le même débit pour garder le volume du bioréacteur constant.

Dans l'industrie pharmaceutique, le mode *fed-batch* est préféré au mode continu en raison de ses nombreux avantages comme sa simplicité d'utilisation et son rendement élevé. Un des seuls inconvénients relevés par rapport à la perfusion est la taille très importante du bioréacteur industriel. Bien que la perfusion offre d'autres avantages intéressants, elle présente un risque d'engendrer des modifications post-traductionnelles et glycosylation variables du fait du changement continu du milieu et de la durée importante de la culture (38)

Il existe également des bioréacteurs jetables qui ont l'avantage d'être nettement moins onéreux et permettent d'éviter des contraintes comme la stérilisation et la validation du nettoyage. Ces bioréacteurs à poche jetable de petit et moyen volumes sont principalement utilisés pour l'étape d'expansion cellulaire (39)

i. Récolte

Une fois la fin de la production du lot atteinte (déterminée grâce à la mesure de la densité optique par exemple) il est temps de récolter le produit obtenu.

Les techniques de récolte dépendent du type de système d'expression de la protéine. Dans le cas d'un système d'expression intracellulaire, la protéine se trouve à l'intérieur de la cellule. Il

ii. Purification

la protéine se retrouve mélangée à de nombreuses impuretés. il est donc nécessaire d'avoir recours à différentes étapes de purification pour éliminer ces impuretés et obtenir une protéine d'une pureté optimale pour la commercialisation.

Une des premières étapes de purification consiste à réaliser une chromatographie d'affinité, appelée également chromatographie de capture dans le cas des anticorps monoclonaux. Il s'agit d'isoler spécifiquement la protéine d'intérêt par rétention de celle-ci sur un support (colonne chromatographique dont la phase stationnaire est à base de protéine A). Cette chromatographie est très efficace pour éliminer la plupart des impuretés notamment les protéines de la cellule hôte et permet d'obtenir une pureté supérieure à 98% 56. En parallèle, le produit est soumis à une inactivation virale à pH acide pour détruire les virus, potentiellement dangereux pour le patient, qui pourraient avoir contaminé la protéine.

Le procédé de purification se poursuit avec d'autres étapes de chromatographie ou étapes dites de polissage qui consistent à éliminer les impuretés restantes comme les impuretés liées au procédé (protéines de la cellule hôte, ADN résiduel, protéine A, etc.) et les impuretés liées au produit (agrégats, produits de dégradation). Les deux principales chromatographies utilisées pour le polissage sont la chromatographie par échanges d'ions et la chromatographie par interactions hydrophobes(40)

Enfin, le produit est soumis à une dernière étape qui est l'élimination virale par passage à travers un filtre de 20 nm (nano-filtration). Il est également possible d'avoir recours à des traitements par des solvants, des détergents ou la chaleur pour détruire les virus mais ces traitements peuvent dénaturer ou dégrader le produit et être à l'origine d'impuretés potentiellement immunogènes pour le patient. L'inactivation à pH acide suivie de la nano filtration est donc préférable pour éliminer les virus du produit.

Formulation et conditionnement

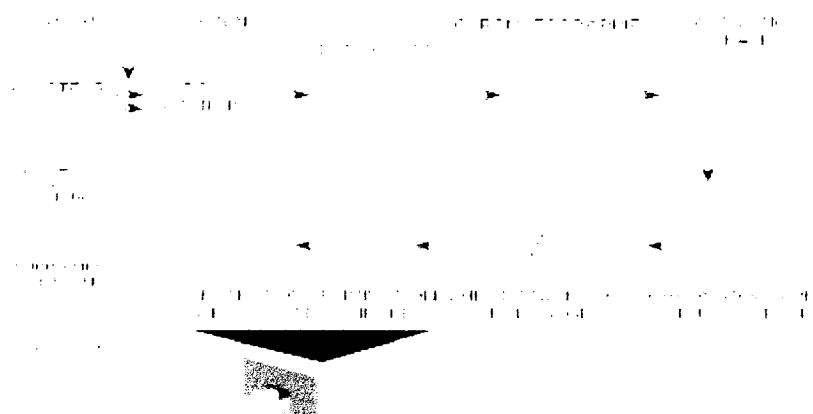
La formulation d'un médicament consiste en l'association de la substance active à des excipients dans une forme galénique appropriée. Dans le cas des protéines, il est en général impossible de les administrer par voie orale, la forme galénique utilisée est alors une préparation liquide ou une préparation cryo-desséchée si supportée (améliore la stabilité mais procédé stressant) pour une administration par voie injectable.

La formulation est une étape critique dans la fabrication des médicaments et particulièrement celle des médicaments issus des biotechnologies. En effet, le choix des excipients est très important. ils ne doivent pas être incompatibles avec la substance active. sous peine de la dénaturer et de perdre son activité thérapeutique ou de voir apparaître des effets indésirables graves chez le patient dus à une immunisation.

Leur rôle est de permettre une bonne solubilisation de la protéine et de garantir la stabilité du produit afin d'administrer au patient un produit sûr et efficace.

En fin de production, le produit vrac final est filtré sur un filtre stérilisant et conditionné dans des flacons stériles selon un procédé aseptique afin de ne pas contaminer le produit. Leconditionnement du produit doit garantir la stabilité et l'intégrité de la protéine car elle est sensible à l'environnement (température, lumière, etc.). La chaîne du froid devra être rigoureusement respectée. Voici un résumé du procédé de fabrication des biomédicaments.

LA FABRICATION D'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE



Le produit biologique final est influencé par de nombreuses variables, telles que le type de système d'expression (par exemple : les bactéries, les levures et les cellules mammaliennes), les conditions de croissance, le processus de purification, la formulation et les conditions durant le stockage et le transport. Les modifications post-traduction ont lieu durant la synthèse cellulaire, comme la glycosylation, la phosphorylation, la sulfatation, la méthylation, l'acétylation et l'hydroxylation, qui peuvent affecter l'activité biologique, ce qui résulte en une hétérogénéité moléculaire intrinsèque. On peut calculer, théoriquement, que ces modifications peuvent résulter en plus d'un million de variants, tous liés au produit. Comme cette variabilité structurelle est substantielle et peut être très subtile, les techniques analytiques actuellement disponibles sont insuffisantes pour caractériser totalement le produit final.

À l'inverse, les médicaments chimiques à faible poids moléculaire (FPM) traditionnels sont produits par des réactions chimiques bien contrôlées et hautement reproductibles, et sont des molécules avec une structure chimique de petite taille, bien définie et stable qui peut être totalement caractérisée par des méthodes analytiques. L'hétérogénéité des produits biopharmaceutiques est encore accrue par le fait que ces produits sont relativement sensibles aux conditions externes.

Ces dernières peuvent affecter l'intégrité et la stabilité du produit, conduisant par exemple à des degrés variables de dénaturation, agrégation, oxydation et dégradation du peptide. De telles modifications sont moins susceptibles d'intervenir dans les médicaments non biopharmaceutiques traditionnels parce qu'ils sont plus petits, peuvent être mieux contrôlés et sont par essence plus prédictibles. (Cf. Figure 12)(42)

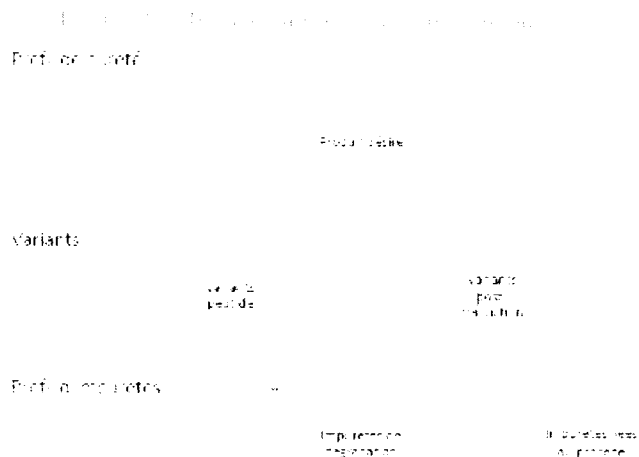


Figure 1 : Les produits biologiques et leurs dérivés

Les bio-similaires sont autorisés par des voies réglementaires strictes définies par les mêmes autorités réglementaires qui approuvent les médicaments de référence. L'EMA en Europe et la FDA aux États-Unis, n'approuveront un bio-similaire que s'il est comparable à son bio-médicament de référence et ne démontre aucune différence significative sur le plan clinique ce qui signifie qu'ils ont la même sécurité et la même efficacité pour les patients. C'est dans ce cadre que les médicaments sont soumis à des études analytiques, précliniques et cliniques. Un médicament bio-similaire se comportera de la même manière que son bio-médicament de référence dans toutes ses indications approuvées et sur les mêmes populations de patients concernées. (43)

un ensemble de données scientifiques sur mesure Les médicaments sont approuvés lorsque les études sur leur qualité pharmaceutique, leur sécurité et leur efficacité démontrent de manière convaincante que les avantages du médicament sont plus nombreux que les risques qui lui sont associés («rapport bénéfice/risque positif»).

Pour tout médicament biologique contenant une nouvelle substance active, le rapport bénéfice/risque positif est établi principalement à partir de données démontrant la sécurité et l'efficacité obtenues dans les études pivots réalisées chez l'homme, complétées par des données attestant de la qualité pharmaceutique et par des données non cliniques. Pour les médicaments biosimilaires, l'établissement d'un rapport bénéfice/risque positif se fonde sur la démonstration de la biosimilarité, c'est-à-dire sur la forte ressemblance que présente la substance active avec celle du médicament de référence. La biosimilarité est établie au moyen d'études de comparabilité avec le médicament de référence et sur la base de données attestant de la qualité pharmaceutique. Du fait de la démonstration de sa forte similarité avec le médicament de référence, le médicament biosimilaire peut largement bénéficier de l'expérience acquise en matière d'efficacité et de sécurité avec le médicament de référence.

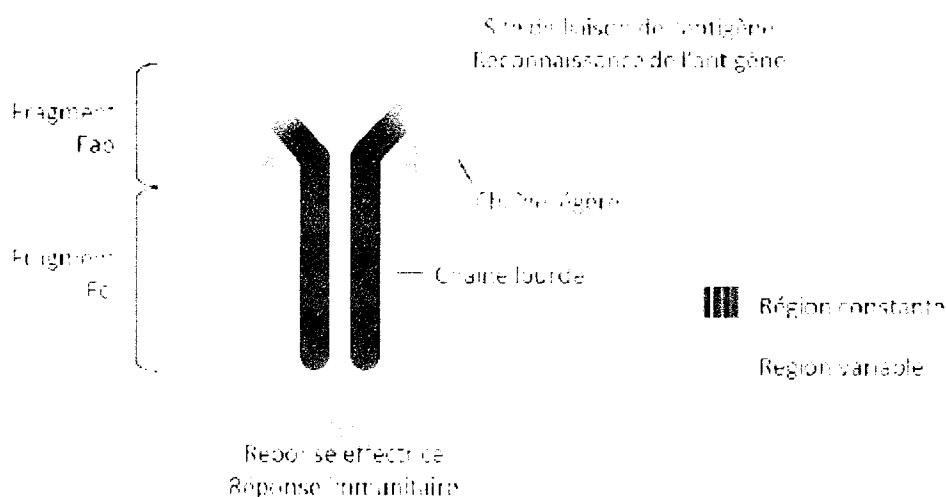
Médicament biologique contenant une nouvelle substance active (par exemple médicament de référence)	Médicament biosimilaire
Aucune connaissance préalable concernant la sécurité et l'efficacité	Bénéficie des connaissances en matière de sécurité et d'efficacité accumulées au cours des années d'utilisation clinique du médicament de référence
Le développement vise à démontrer la sécurité et l'efficacité directement chez les patients	Le développement: vise à démontrer une sécurité et une efficacité comparables en établissant la biosimilarité
Études de comparabilité uniquement pour les modifications de la fabrication au cours du développement (par exemple production de lots plus importants pour les essais cliniques)	Études de comparabilité exhaustives avec le médicament de référence
Intégralité des données non cliniques (pharmacologie et toxicologie)	Quantité de données non cliniques déterminée par le résultat des études relatives à la qualité
Essais cliniques traditionnels pour démontrer l'efficacité et la sécurité pour toutes les indications thérapeutiques revendiquées	Essais cliniques comparatifs destinés à exclure toute différence significative sur le plan clinique
Essais principalement conçus pour comparer le médicament avec un placebo ou avec un traitement de référence au moyen de critères d'évaluation «absolus» (par exemple résultats à long terme, mortalité, dommages structurels) et dans une population de patients appropriée en vue de démontrer un bénéfice	Essais conçus principalement pour démontrer l'équivalence clinique avec le médicament de référence au moyen de critères d'évaluation sensibles dans une population chez laquelle des différences de performance clinique liées au produit peuvent être décelées
Rapport bénéfice/risque positif principalement établi sur la base des études relatives à la sécurité et à l'efficacité réalisées dans la population cible	Rapport bénéfice/risque positif fondé sur la démonstration de la biosimilarité (au moyen des études de comparabilité)

Tableau 5. Vue d'ensemble du développement d'un médicament biosimilaire par rapport à un médicament de référence(44)

Les anticorps sont des protéines produites par certains types de globules blancs et qui reconnaissent de façon spécifique une cible antigénique (microbes, toxines, protéines cellulaires). Les anticorps monoclonaux sont des copies identiques d'anticorps naturellement présents dans l'organisme et sont largement utilisés dans le traitement de diverses maladies.

La structure d'un anticorps monoclonal se compose de la façon suivante :

- Quatre chaînes composées de :
 - o Deux chaînes lourdes identiques
 - o Deux chaînes légères associées
- Un fragment Fab composé des chaînes légères et de l'extrémité des chaînes lourdes. Ce fragment reconnaît l'Antigène et permet à l'Anticorps Monoclonal de s'y fixer.
- Un fragment Fc composé de la partie restante des 2 chaînes lourdes ayant un rôle de support des fonctions biologiques et effectrices. (49)



L'usage thérapeutique des anticorps monoclonaux sont utilisés en rhumatologie (anti-TNF_ pour la polyarthrite rhumatoïde réfractaire), en gastroentérologie (anti-TNF_ pour la maladie de Crohn), en infectiologie avec en particulier le Palivizumab, qui cible spécifiquement le virus respiratoire syncytial (VRS), en cardiologie avec un ciblage des plaquettes pour une activité anti thrombotique avant une intervention coronarienne (ReoProt. DCI : abciximab) et enfin pour éviter le rejet de transplantation rénale (anti récepteur IL-2 Simulect (DCI : basiliximab), Zenapax (DCI : daclizumab)49.

La thérapie anti-TNF elle est la plus développée et utilisée des biothérapies existantes. Elle est ainsi indiquée dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, y compris la PR, le psoriasis et les MICI. Actuellement, il existe 5 thérapies anti-TNF:

l'Etanercept (Enbrel®), protéine de fusion composée du domaine extracellulaire du récepteur TNFR2 et de la fraction cristallisable (Fc) d'une IgG1 : deux biosimilaires sont disponibles (Benepali®, Erelzi®) :

l'Infliximab (Rémicade®), Acs monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 : trois biosimilaires sont disponibles (Remsima®, Inflectra®, Flixabi®) :

l'Adalimumab (Humira®) et le Golimumab (Simponi®), Acs monoclonaux humains recombinants de type IgG1 :

le Certolizumab (Cimzia®), fragment Fab' d'Acs humanisé recombinant, conjugué à dupolyéthylène glycol pour augmenter sa demi-vie.

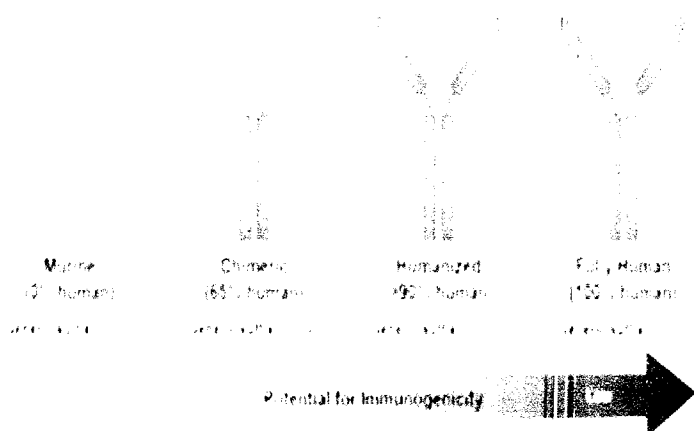
L'insuline glargine LY2963016 (Abasaglar®) est le premier biosimilaire de l'insuline à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché sur la base de la démonstration de profils de qualité, de sécurité et d'efficacité similaires à ceux de l'insuline glargine Lantus® chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 [54].

L'insuline glargine LY2963016 (LY IGLar) présente une séquence primaire d'acides aminés, une forme pharmaceutique et un dosage identique à ceux de l'insuline glargine Lantus® (IGlar). Peptide à 2 chaînes contenant 53 acides aminés (chaîne A de 21 acides aminés et chaîne B de 30 acides aminés), elle diffère de l'insuline humaine, comme l'insuline glargine Lantus®, par l'ajout de 2 résidus d'arginine à l'extrémité C-terminale de la chaîne B et par le remplacement de l'asparagine en position A21 par une glycine. La formulation quantitative finale de LY IGLar est la même que celle du médicament de référence IGLar [54]. Comme pour l'insuline glargine Lantus®, après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action est prolongée [54].

CHAPITRE 03

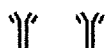
3.1. Les anticorps et les médicaments

Une des principales préoccupations liées à l'utilisation des produits biologiques est le risque de réaction d'immunogénicité se manifestant par une réponse immunitaire non souhaitée du patient, c.-à-d. la formation d'anticorps anti médicaments (ACAM). Les médicaments biologiques ont des profils d'immunogénicité différents. Ainsi, un anticorps monoclonal, comme l'infliximab, a un potentiel immunogène plus élevé qu'un peptide, comme le filgrastim. Le profil d'immunogénicité entre deux anticorps monoclonaux n'est pas non plus identique. Ainsi, un anticorps monoclonal humain, comme l'adalimumab, est moins immunogène qu'un anticorps chimérique, comme l'infliximab. L'industrie pharmaceutique a jusqu'à maintenant uniformisé la nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur degré de ressemblance avec la molécule humaine, tel que l'illustre la figure 13, ce qui permet de présumer de l'ampleur du risque de provoquer des réactions d'immunogénicité. (60-62)



La réponse immunitaire peut être à médiation cellulaire ou humorale. Les ACAM peuvent être de deux types (figure 4) : neutralisants (fixation sur les fragments Fab du produit biologique) et non neutralisants (fixation sur les fragments Fc du produit biologique). (61) Les anticorps non neutralisants seraient associés à une baisse moindre de l'efficacité clinique à long terme par rapport aux anticorps n

Formation d'un complexe immunitaire
avec un ACAM neutralisant



Y Médicament biologique

Formation d'un complexe immunitaire
avec un ACAM non neutralisant



Y Anticorps antimédicament (ACAM)

Les conséquences d'une réaction d'immunogénicité sont variables et difficilement prévisibles. Elles peuvent survenir avec les médicaments biologiques, qu'ils soient biosimilaire ou PBR. Elles peuvent n'avoir aucun effet sur la santé du patient ou au contraire, entraîner des réactions immunitaires graves. (60-62).

La présence d'ACAM a été liée à une diminution de l'efficacité thérapeutique et à l'apparition d'effets indésirables. Les ACAM peuvent modifier l'efficacité thérapeutique du médicament biologique en altérant sa pharmacocinétique ou en empêchant sa réponse pharmacologique. La formation de complexes immuns peut induire des changements de conformation du médicament biologique, l'empêcher de se fixer sur son site actif, favoriser son élimination ou induire une baisse de sa concentration sous forme libre circulante. Il existe un effet proportionnel du taux des ACAM sur la diminution de l'efficacité de la biothérapie.

Les ACAM peuvent aussi modifier le profil d'innocuité du médicament biologique, les patients développant des ACAM étant plus soumis au risque de développer des effets indésirables causés par une réaction d'immunogénicité. (62)

Les réactions d'immunogénicité se manifestent sous forme de réactions d'hypersensibilité qui peuvent être immédiates ou retardées. Elles peuvent être de type anaphylactoïde (non médiée par les IgE) ou anaphylactique (hypersensibilité de type I, médiées par les IgE) si elles apparaissent après des administrations répétées du médicament biologique. Elles peuvent être fatales. En plus de ces réactions immédiates d'hypersensibilité, des réactions d'hypersensibilité de type II et III peuvent se manifester ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardées (type IV) ou à médiation cellulaire. Parmi ces réactions, les mieux décrites sont celles liées à la perfusion se manifestant habituellement au cours des premières administrations et pouvant être prévenues par une prémédication appropriée ou une diminution de la vitesse de perfusion. (61) (63)

L'infliximab et l'adalimumab utilisés pour traiter les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent être cités comme exemples de sujets de préoccupation liés aux effets d'une réaction immunologique. En effet, l'efficacité clinique de ces médicaments diminue avec le temps. La perte de réponse clinique est estimée à 13 % par année pour l'infliximab et à 20 % pour l'adalimumab. Steinhilber et coll. ont démontré qu'il existe des ACAM de type IgG pouvant se lier à l'infliximab même chez les patients vierges de tout traitement. Ce taux d'ACAM pourrait prédire l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par infliximab pour les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, puisque qu'il est plus élevé chez les patients n'ayant pas de rémission à un an. Geese et coll. ont rapporté que parmi des patients vierges de tout traitement à l'infliximab (c.-à-d. au moins 12 mois sans infliximab), ce sont les patients ayant déjà été exposés à l'infliximab qui ont tendance à présenter des taux sériques plus faibles d'infliximab, une plus grande présence d'ACAM, un taux de réponse plus rapide et de rémission plus faible que les patients n'y ayant jamais été exposés. Lors de perte d'efficacité chez les patients ayant déjà répondu, une approche individualisée considérant, entre autres, les taux circulants d'anti-TNF et les types d'ACAM est reconnue comme essentielle au maintien des effets optimaux de ces médicaments. Différentes approches sont possibles pour optimiser le traitement, dont l'augmentation de la dose ou la diminution de l'intervalle posologique. Ces stratégies permettent de récupérer une réponse clinique à court terme (70-80 % des patients), mais cette rémission ne se maintient souvent pas à moyen terme (40 % des patients). L'apparition des ACAM n'est pas le seul facteur pouvant expliquer la perte de leur efficacité. D'autres facteurs, comme une véritable poussée de la maladie, des mécanismes inflammatoires n'impliquant pas le TNF, la présence de troubles fonctionnels, une modification des paramètres

pharmacocinétiques (clairance) ou une modification de l'observance sont possibles et doivent être cliniquement évalués. (64) (65)

Le profil d'immunogénicité peut varier selon les médicaments biosimilaires, la plus faible fréquence des réactions allergiques en présence du filgrastim, de l'insuline et de la somatotrophine comparativement à l'infliximab en est un exemple. Dans le même ordre d'idée, les effets des ACAM neutralisants peuvent varier selon le médicament biologique. En effet, leur détection est faible en présence du filgrastim. Quant à l'insuline, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les ACAM et les taux d'hémoglobine glyquée ou les besoins en insuline. Dans le cas de la somatotrophine, le développement d'ACAM est rare, et leur présence ne semble pas liée à une diminution de la réponse clinique. Dans le cas de l'infliximab, il semble difficile de déterminer si ces phénomènes ont une influence clinique réelle ou s'ils sont plutôt des facteurs confondants avec les autres facteurs.

Il n'existe pas de lignes directrices reconnues concernant les mesures à prendre pour évaluer l'immunogénicité des médicaments biologiques en pratique clinique. Les critères et les méthodes de dosage de routine des ACAM peuvent varier selon le type de pathologie et selon le potentiel immunogène des différents médicaments biologiques.

L'infliximab est un exemple de médicament biologique dont la détermination des meilleures modalités de surveillance de l'immunogénicité à l'aide de dosages d'ACAM et la prise en charge d'une perte d'efficacité sont des objets de préoccupation. Le recours au dosage des ACAM pour les patients présentant une baisse d'efficacité aux anti-TNF semble faire consensus. Par contre, il existe des limites à cette surveillance qu'on ne peut contourner. Il s'agit entre autres de l'interprétation des résultats des dosages d'ACAM qui peut être difficile à mettre en relation avec l'évolution clinique, la variabilité inter- et intra-individuelle et les techniques analytiques utilisées. (93) À cet effet, l'INESSS a émis des avis d'évaluation sur les analyses de laboratoire pour le dosage des ACAM de l'infliximab et de l'adalimumab. (97) (98)

La conduite à tenir pour surveiller les effets potentiels en cas de substitution d'un PBR à un biosimilaire n'a pas été établie (ou d'un biosimilaire à un PBR ou entre deux biosimilaires). On ne sait pas encore si des dosages d'ACAM devraient être systématiquement réalisés en cas de substitution. On ignore aussi dans quelle mesure les limites des dosages d'ACAM pourraient constituer des facteurs confondants dans l'interprétation des effets de la substitution.

Pour démontrer la réactivité croisée des ACAM contre le biosimilaire et son PBR avant de conclure à leur bio similarité. Tout écart par rapport à cette approche devrait être scientifiquement justifié.

Des études ont démontré l'absence de réaction croisée entre certains biologiques. Bien qu'elle ait comparé deux médicaments biologiques différents, l'étude SWITCH a démontré qu'il n'existe pas de réaction croisée des ACAM contre l'infliximab et l'adalimumab. (66)

IL ya des patients atteints de la maladie de Crohn et traités initialement à l'infliximab administré par voie intraveineuse (pendant six mois au minimum) ont expérimenté la substitution de l'adalimumab administré par voie sous-cutanée à l'infliximab., une baisse de tolérance et d'efficacité du traitement a été observée. Cette diminution de l'efficacité thérapeutique ne peut pas être attribuée à la présence d'anticorps anti-infliximab préexistants chez les patients ayant réagi à l'adalimumab, car des données

probantes démontrent qu'il n'y a pas de réaction croisée des ACAM contre l'infliximab et l'adalimumab.

Par contre, une réaction croisée entre les ACAM d'un PBR et son biosimilaire semble possible. Les résultats d'une étude en 2016 montrent que les anticorps anti-infliximab (Remicademd) présents chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin reconnaissent et inhibent l'activité de Remsimamd avec une ampleur semblable. Cette observation permet de penser que le profil d'immunogénicité des deux produits est similaire. (62) (67)

Bien que les phénomènes d'immunogénicité soient liés aux médicaments biologiques, on n'a pas encore pu déterminer dans quelle mesure la substitution d'un biosimilaire par son PBR pourrait mener à une amplification de ces phénomènes. Il en est de même pour un PBR ou un PBU face à lui-même, puisqu'il est possible qu'il existe des différences entre différents lots de production du même produit. Les preuves démontrant l'absence de différences cliniquement significatives lors de l'établissement de la biosimilarité entre le biosimilaire et son PBR. En plus de ces preuves, les CHU devraient examiner, en fonction du similaire, les études cliniques et observationnelles s'y rapportant pour tenter de déterminer les conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité des biosimilaires.

La FDA et l'ANSM stipulent que les risques en termes de sécurité et d'efficacité du traitement en cas d'alternance ne doivent pas dépasser les risques liés à l'utilisation du PBR ou du biosimilaire sans alternance. Il existe différentes méthodologies utilisées par les études cliniques visant à démontrer l'interchangeabilité entre un PBR et un biosimilaire. (68) (69)

Ces études doivent comparer les risques liés à différentes séquences d'échanges entre les produits. Des index de biosimilarité, d'interchangeabilité et d'alternance ont été mis au point par des statisticiens. (68)

Ces index ne sont actuellement pas utilisés, ni dans la pratique clinique ni par les agences réglementaires. La complexité des méthodologies des études augmente lorsque la détermination de l'interchangeabilité est appliquée à des produits alternés ou à plusieurs biosimilaires possibles, car le nombre de séquences et de périodes nécessaires augmente. Selon Lu et Chow, la réalisation d'études évaluant toutes les options d'alternance semble compliquée s'il y a plus d'un biosimilaire sur le marché et si l'on tient compte de toutes les possibilités. (69)

Il n'est ni réaliste ni éthique d'envisager la réalisation d'études cliniques explorant toutes les possibilités d'alternance ou d'interchangeabilité. Le tableau 4 présente des exemples de méthodologies.

Tableau 06 - Exemple de méthodologies d'études visant à démontrer l'interchangeabilité

Schéma en chassé-croisé de Balaam (substitution)

4 séquences et 2 périodes

Période

Séquence I II

1 R R'

2 B B'

3 B R

4 R B

Schema « two-sequence dual design » (alternance)

2 séquences et 3 périodes

Période

Séquence I II III

1 B R B

2 R B R

Notes : R : produit biologique de référence – B : biosimilaire

Les méthodes destinées à évaluer l'interchangeabilité demeurent donc actuellement théoriques. En fait, aucune étude clinique n'a évalué les effets de l'alternance ou de l'interchangeabilité entre un PBR et un biosimilaire.

Les études cliniques réalisées jusqu'à présent n'ont évalué que les effets d'une substitution unique, c'est-à-dire lorsqu'un seul changement est opéré entre le PBR et le biosimilaire. Par exemple, l'infliximab a fait l'objet d'une évaluation de substitution lors d'une phase d'extension de l'étude comparative en parallèle à deux bras : un bras biosimilaire et un bras PBR. Dans cette phase d'extension, on conserve le bras biosimilaire, mais on substitue au PBR un biosimilaire de l'autre bras (ex. : études d'extension de PLANETAS et de PLANETRA).
(70) (71)

Les cliniciens disposent donc de données provenant d'études décrivant une substitution unique, mais ils ne disposeront probablement pas de données élaborées provenant d'études décrivant l'alternance ou l'interchangeabilité, du moins à court terme. Il est également possible que les effets soient différents selon le biosimilaire ou selon les pathologies traitées. Ces faits peuvent expliquer certaines précautions évoquées dans sa recommandation de changement unique pour les patients déjà traités, ou par la FDA, qui émet des recommandations différentes selon que le patient est vierge de tout traitement ou non. En l'absence de données cliniques ou observationnelles et dans l'attente d'observations provenant de l'expérience clinique décrivant les effets de l'alternance ou de l'interchangeabilité, il est difficile de recommander l'application de l'alternance ou de l'interchangeabilité pour tous les biosimilaires et pour toutes les patientées.

La plupart des protéines biologiques et biotechnologiques induisent une réponse immunitaire. Cette réponse immunologique aux protéines thérapeutiques est complexe et, en plus de la formation d'anticorps, l'activation des lymphocytes T ou les réponses immunitaires innées pour raient contribuer à des effets indésirables potentiels. Les conséquences d'une réaction immunitaire à une protéine thérapeutique vont de l'apparition transitoire d'anticorps (anticorps anti-médicaments, ADA) sans aucune signification clinique à grave représentant un danger pour la vie. Les conséquences cliniques potentielles d'une réponse immunitaire non désirée incluent la perte d'efficacité de la protéine thérapeutique, les effets immunitaires aigus graves tels que l'anaphylaxie, et, pour les protéines thérapeutiques utilisées pour la substitution, la réactivité croisée avec la contrepartie endogène.

De nombreux facteurs liés aux patients, aux maladies et aux produits peuvent influencer sur l'immunogénicité des protéines thérapeutiques. Les facteurs liés au patient qui pourraient prédisposer une

personne à une réponse immunitaire comprennent le contexte génétique, l'immunité préexistante, le statut immunitaire, compris la thérapie immunomodulante, ainsi que le calendrier posologique et la voie de l'administration. Les facteurs liés au produit qui influencent la probabilité d'une réponse immunitaire comprennent le processus de fabrication, la formulation et les caractéristiques de stabilité.

Bien que des données sur d'éventuelles réactions immunitaires indésirables aux protéines thérapeutiques soient nécessaires avant l'autorisation de mise sur le marché, des problèmes peuvent encore être rencontrés dans la période post-autorisation. En fonction du potentiel immunogène de la protéine thérapeutique et de la rareté de la maladie, l'étendue des données d'immunogénicité avant l'approbation pourrait être limitée.

Les essais cliniques contrôlés ne peuvent pas être utilisés pour étudier des effets indésirables rares. Ainsi, d'autres tests systématiques d'immunogénicité sont souvent nécessaires après l'autorisation de mise sur le marché et peuvent être inclus dans le plan de gestion des risques.

Les facteurs liés au patient, qui pourraient influencer la réponse immunitaire à une protéine thérapeutique : facteurs génétiques, l'âge du patient, les facteurs liés à la maladie, compris d'autres traitements, et anticorps (anticorps thérapeutiques-réactifs protéiques) dus à une exposition antérieure au ou aux produits contenant des substances présentant une similitude structurelle; ainsi que la sensibilisation des patients en raison des impuretés et des excipients liés au processus et au produit.

• Facteurs génétiques modulant la réponse immunitaire

Les facteurs génétiques peuvent modifier les réponses immunitaires à une protéine thérapeutique et conduire à la variabilité inter-patients. La variation génétique au niveau des molécules de MHC- et du récepteur des lymphocytes T modifiera la reconnaissance immunitaire tandis que la variation génétique au niveau des facteurs modulateurs, tels que les cytokines et récepteurs cytokine, peut influencer l'intensité de la réponse.

• Facteurs génétiques liés à un défaut génétique

Lorsque la protéine thérapeutique est utilisée pour remplacer une protéine endogène (par ex. facteur VIII, remplacement enzymatique) lorsque le patient est déficient en contrepartie naturelle, l'antigène physiologique peut représenter un néo-antigène et le système immunitaire interprétera la protéine thérapeutique comme étrangère ou non.

• Âge

Les données sur l'immunogénicité d'un groupe d'âge ne peuvent pas nécessairement être projetées à d'autres, la réponse aux protéines thérapeutiques peut être affectée par l'âge du patient. Chez les enfants, différents niveaux de la maturation du système immunitaire sont observés en fonction de l'âge. Si le produit est indiqué pour les enfants, on s'attend généralement à ce que des études cliniques soient effectuées à cet âge. Dans ce cas, des données d'immunogénicité devraient également être recueillies dans ces études. S'il est indiqué pour personnes âgées, il convient d'envisager une réponse immunitaire potentiellement modifiée, y compris l'auto-immunité.

• Facteurs liés à la maladie

La maladie sous-jacente d'un patient peut être un facteur important dans le contexte du développement d'une réponse immunitaire. Les patients présentant un système immunitaire activé (par exemple ceux qui souffrent d'infections chroniques, d'allergies et de maladies auto-immunes) peuvent être plus enclins aux réponses immunitaires aux protéines thérapeutiques. Dans d'autres conditions (p. ex. malnutrition, maladie maligne avancée, maladie avancée du VIH, défaillance des organes), une réponse immunitaire pourrait être moins susceptible de se produire en raison d'une altération du système immunitaire. Pour certains produits, il a été rapporté que le développement d'une réponse d'anticorps peut être différent pour différentes indications thérapeutiques ou différents stades de la maladie. En principe, l'immunogénicité doit être abordée dans toutes les indications cliniques à moins que cela ne soit justifié.

• Traitement concomitant

Guide d'orientation sur l'évaluation de l'immunogénicité des produits thérapeutiques dérivés de la biotechnologie Protéines EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 Page 6/23 Les thérapies concomitantes peuvent diminuer ou augmenter le risque d'une réponse immunitaire à une protéine thérapeutique. Typiquement, la réaction immunitaire contre une protéine thérapeutique est réduite lorsque les agents immunosuppresseurs sont utilisés en même temps. Cependant, une réponse immunitaire contre un produit thérapeutique est le résultat de nombreux facteurs et donc, les conclusions sur l'impact potentiel du médicament immuno modulant concomitant ne sont pas simples. Il convient également de tenir compte des traitements antérieurs qui peuvent influencer la réaction immunitaire à une protéine thérapeutique et peut avoir un impact à long terme sur le système immunitaire. Si les essais cliniques d'un produit avec une nouvelle substance active sont effectués en combinaison avec des immunosuppresseurs, une réclamation pour l'utilisation du médicament protéique en monothérapie doit être accompagnée de données cliniques adéquates sur le profil d'immunogénicité en l'absence d'agents immuno-suppresseurs.

• Facteurs liés à la posologie

Les facteurs qui peuvent augmenter la réponse immunitaire à une protéine thérapeutique incluent le dosage, le calendrier de dosage et la voie d'administration. Les produits administrés par voie intraveineuse peuvent être moins immunogènes que les médicaments administrés sous-cutanément ou intramusculaires. L'administration par inhalation et intradermique peut également améliorer les réponses immunitaires envers la protéine thérapeutique. Le traitement à court terme est généralement moins susceptible d'être associé à une réponse immunitaire nocive que le traitement à long terme, et les produits administrés en continu sont généralement moins immunogènes que ceux administrés par intermittence. Un traitement intermittent ou une réexposition après un long intervalle sans traitement peut être associé à une réponse immunitaire améliorée. La formation d'ADA contre les thérapies protéiques peut être transitoire (disparaître au fil du temps) ou soutenue.

• Anticorps préexistants

L'exposition antérieure à des protéines similaires ou apparentées peut conduire à une pré-sensibilisation qui peut répondre à la nouvelle protéine thérapeutique, par exemple les protéines utilisées pour la thérapie de remplacement. De plus, sensibilisation aux excipients dans la formulation, ainsi qu'aux impuretés/contaminants processus de fabrication, peut également conduire à la génération d'immunogénicité préexistante au produit.

Réactivité préexistante à l'égard des protéines thérapeutiques (ADA à réaction croisée, facteurs rhumatoïdes, anticorps contre les moitiés non humaines en glucides, etc.) à la base peut influencer la production de Adas. Anticorps préexistants contre une variété de protéines thérapeutiques (p.ex. anticorps monoclonaux, protéines de fusion) sont fréquemment rencontrés, en particulier dans le contexte des maladies auto-immunes. Les anticorps existants de Pre203 peuvent également être trouvés dans les patients naïfs de traitement. Bien que l'impact des l'innocuité et/ou l'efficacité des produits biologiques est mal comprise, les conséquences pourraient être graves pour les patients recevant des « produits de remplacement » comme les facteurs de coagulation du sang, si les anticorps précédents réagissent de façon croisée avec le nouveau produit protéique. Par conséquent, il faut envisager une réactivité croisée potentielle avec des anticorps préexistants.

B- Facteurs de risque d'immunogénicité liés au produit

Les facteurs de risque liés aux produits qui peuvent avoir un impact sur l'immunogénicité des protéines thérapeutiques issues de la biotechnologie comprennent l'origine et la nature de la substance active (homologie structurale, modifications post-traductionnelles), les modifications de la protéine native (par exemple la PEGylation), les impuretés liées au produit et au procédé de fabrication (par exemple la répartition des produits, les agrégats et les protéines de la cellule hôte, les lipides ou l'ADN), et la formulation.

• La structure des protéines :

Les analogues des protéines endogènes humaines peuvent déclencher une réponse immunitaire due aux variations de la séquence d'acides aminés ou de changements de la structure des protéines à la suite de modifications post-traductionnelles, de la dégradation physique, chimique ou enzymatique et/ou de modification, par exemple la désamidation, l'oxydation et la sulfatation pendant toutes les étapes du procédé de fabrication et au cours du stockage. Des protéines de fusion composée d'une partie exogène et d'une partie endogène présentent un problème en raison du risque de la fraction étrangère de provoquer une réponse immunitaire contre la protéine du soi. La glycosylation est une modification post-traductionnelle fréquente des protéines thérapeutiques dérivées de la biotechnologie. Ces modifications peuvent présenter des différences dans le nombre et la position des sites de glycosylation ainsi que dans la séquence, la longueur de la chaîne et la ramification de l'oligosaccharide greffé. Par conséquent, lorsque la même protéine est fabriquée dans des conditions différentes (par exemple, changement dans le processus de culture cellulaire) il pourrait y avoir des changements dans la structure des modifications posttraductionnelles et dans le potentiel immunogène de la protéine. Cela signifie également que les anticorps induits par un produit peuvent réagir différemment avec le produit analogue fabriqué dans des conditions modifiées. Cela pourrait être pris en considération pour l'évaluation de l'immunogénicité.

• La formulation

La composition de la formulation est choisie de manière à conserver au mieux la conformation native des protéines thérapeutiques. Une formulation réussie est robuste dépend de la compréhension de la nature physique et chimique de la substance active et des excipients et leur interaction. La formulation et la source des excipients peuvent modifier l'immunogénicité des protéines thérapeutiques. L'impact des matériaux du conditionnement primaire et les conditions d'utilisation clinique, par exemple la dilution dans des solutions de perfusion et les dispositifs de perfusion de différents matériaux pourraient également influencer sur le potentiel immunogène d'une protéine thérapeutique.

• L'agrégation et la formation d'adduits : L'agrégation et la formation d'adduits des protéines peuvent induire l'apparition de nouveaux épitopes ou conduire à la formation d'épitopes multivalents, qui peuvent stimuler le système immunitaire. Les facteurs qui pourraient être envisagées pour contribuer à

l'agrégation ou la formation d'adduits comprennent la formulation, les processus de purification, l'inactivation virale, les procédures et les conditions de stockage des produits intermédiaires et des produits finis. L'utilisation des protéines, par exemple l'albumine, comme excipient peut conduire à la formation d'agrégats plus immunogènes. Il est important de surveiller les agrégats et les adduits contenus dans un produit tout au long de sa durée de vie.

- Les impuretés

Il y a un certain nombre d'impuretés de protéines thérapeutiques, qui peuvent potentiellement servir comme adjuvants. Les protéines de la cellule hôte pourraient induire des réponses immunitaires contre eux-mêmes

A.L'évaluation non-clinique de l'immunogénicité

Les protéines thérapeutiques montrent des différences spécifiques entre les espèces dans la plupart des cas. Ainsi, les protéines d'origine humaine seront reconnues comme protéines exogènes par les organismes animaux. Pour cette raison, la valeur prédictive des études non cliniques pour l'évaluation de l'immunogénicité est considérée comme faible. Toutefois, des différences de fabrication (par exemple, des différences dans le profil des impuretés ou des excipients) entre le produit proposé et le produit de référence peuvent entraîner des différences d'immunogénicité, la mesure de la réponse en anticorps anti-protéine chez les animaux peut fournir des informations utiles concernant la sécurité des patients. En outre, des différences significatives dans le profil de la réponse immunitaire chez les souches consanguines de souris, peuvent indiquer que le produit proposé et le produit de référence sont différents dans un ou plusieurs attributs non détectés par d'autres méthodes analytiques. Le cas échéant, cette information est utile dans la conception de l'évaluation de l'immunogénicité clinique. Les dosages d'anticorps dans des études non cliniques sont toutefois demandés dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées, afin de faciliter l'interprétation de ces études (la guideline sur l'évaluation préclinique de l'innocuité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie." ICH S6) 59 . Une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique qui représente un homologue à une protéine endogène peut entraîner des réactions croisées, dirigées contre la protéine endogène dans le cas où la protéine endogène est encore produite. Toute expérience pertinente sur les conséquences de l'induction d'une réponse immunitaire à la protéine endogène ou de son absence/dysfonctionnement dans des modèles animaux devrait être discutée. En absence de ces données, et si des considérations théoriques suggèrent un risque pour la sécurité, des études d'immunisation animales avec la protéine thérapeutique ou l'homologue animal peuvent être prises en compte afin d'obtenir des informations sur les conséquences potentielles d'une réponse immunitaire indésirable.

b.L'évaluation de l'immunogénicité clinique

Le but de l'évaluation de l'immunogénicité clinique est d'évaluer les différences potentielles entre le produit proposé et le produit de référence dans l'incidence et la gravité des réponses immunitaires humaines. Les réponses immunitaires peuvent affecter à la fois la sécurité et l'efficacité du produit, par exemple, modifier la pharmacocinétique, induire l'anaphylaxie ou favoriser le développement d'anticorps capables de neutraliser le produit, ainsi que son homologue endogène. Ainsi, si le fabricant démontre qu'il n'existe pas de différences cliniquement significatives en termes de la réponse immunitaire entre un produit proposé et le produit de référence est un élément clé dans la démonstration de la biosimilarité. Les données structurales, fonctionnelles, et animales ne sont généralement pas suffisantes pour prédire

l'immunogénicité chez l'homme. Par conséquent, au moins une étude clinique qui comprend une comparaison de l'immunogénicité du produit proposé à celui du produit de référence sera généralement prévue. L'étendue et le timing d'un programme d'immunogénicité clinique (par exemple, les essais pré-commercialisation ou essais pré-et post-commercialisation) varie en fonction de divers facteurs, y compris la mesure de similarité analytique entre le produit proposé et le produit de référence, et les conséquences cliniques de la réponse immunitaire pour le produit de référence. Par exemple, si la conséquence clinique est grave (par exemple, lorsque le produit de référence est un substituant d'une protéine endogène avec une fonction biologique redondante et critique ou elle est connue pour provoquer une réaction d'anaphylaxie), des évaluations de l'immunogénicité plus étendues seront probablement nécessaires. Si la réponse immunitaire au produit de référence est rare, deux études distinctes peuvent être suffisantes pour évaluer l'immunogénicité: (1) une étude pré-commercialisation conçue pour détecter des différences majeures dans la réponse immunitaire entre les deux produits et (2) une étude post-commercialisation visant à détecter plus des différences subtiles dans l'immunogénicité.

Les études d'immunogénicité examineront à la fois la gravité des conséquences et l'incidence des réactions immunitaires. La FDA et l'EMA recommandent l'utilisation d'études comparatives parallèles (études en tête-à-tête) pour évaluer les différences potentielles dans le risque d'immunogénicité. Il est important de montrer que l'immunogénicité du produit proposé n'est pas supérieure à celle du produit de référence. Les différences dans les réponses immunitaires entre un produit proposé et le produit de référence en l'absence d'un impact clinique pourrait être préoccupant et pourrait justifier une évaluation plus poussée afin d'évaluer s'il existe des différences cliniquement significatives entre le produit proposé et le produit de référence. La population de l'étude permettant de comparer l'immunogénicité doit être justifiée. Si un fabricant cherche à extrapoler les résultats d'immunogénicité pour une indication à d'autres indications, il devrait envisager d'utiliser une population et un schéma de traitement qui sont les plus sensibles pour détecter une différence dans les réponses immunitaires. Le plus souvent, ça sera la population et le schéma thérapeutique du produit de référence pour lesquels le développement des réactions immunitaires avec des effets indésirables est le plus susceptible de se produire (par exemple, les patients atteints de maladies auto-immunes seraient plus susceptibles de développer des réponses immunitaires que des patients atteints de tumeurs malignes). Le choix des critères d'évaluation cliniques d'immunogénicité ou des tests pharmacodynamiques liés à la réponse immunitaire contre les produits protéiques thérapeutiques (par exemple, la formation d'anticorps et les niveaux de cytokines) devrait prendre en considération les problèmes d'immunogénicité observés lors de l'utilisation du produit de référence. Les fabricants doivent définir les critères cliniques de la réponse immunitaire, en utilisant des critères établis lorsqu'ils sont disponibles, pour chaque type de réponse immunitaire potentielle et obtenir l'accord des agences sur ces critères avant de lancer l'étude.

La période de suivi devraient être déterminée sur la base de :

- le temps nécessaire pour le déclenchement de la réponse immunitaire (comme le développement d'anticorps neutralisants et les réponses immunitaires à médiation cellulaire), et l'apparition des symptômes cliniques (par l'expérience avec le produit de référence) ;
- l'évolution dans le temps de la disparition des réponses immunitaires et des symptômes cliniques après l'arrêt du traitement ; et
- la durée de l'administration du produit. Par exemple, la durée de suivi minimale pour les agents administrés chroniquement est un an, à moins qu'une durée plus courte puisse être justifiée par le fabricant.

Il est prévu que les éléments suivants seront évalués dans les études cliniques d'immunogénicité:

- la liaison des anticorps : le titre, la spécificité, la distribution pertinente des isotypes, l'évolution dans le temps de l'apparition, la persistance, la disparition, et l'association avec des symptômes cliniques

- l'effet neutralisant des anticorps : la capacité de neutralisation de toutes les fonctions pertinentes (par exemple, l'absorption et l'activité catalytique, neutralisation de l'enzyme de substitution thérapeutique)

Le fabricant doit développer des tests sensibles capables de détecter les réponses immunitaires, même en présence de médicaments circulant (produit biosimilaire et produit de référence).

.3.- Conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité

Les conséquences cliniques de l'immunogénicité peuvent se traduire par une diminution de l'efficacité du produit thérapeutique ou par la modification du profil de sécurité.

A- Conséquences sur l'efficacité

Les facteurs qui influencent sur les conséquences cliniques d'anticorps dirigés contre une protéine thérapeutique comprennent l'épitope reconnu, l'affinité, la classe de l'anticorps, la quantité d'anticorps générés, et les propriétés pharmacologiques du produit biotechnologique. En outre, la capacité des complexes immuns à activer le complément peut être un facteur qui a un impact sur les résultats cliniques. En général, les anticorps dirigés contre des épitopes non liés à l'activité thérapeutique de la protéine seront associés à des conséquences cliniques moins importantes.

Cependant, ces anticorps peuvent influencer indirectement l'efficacité en ayant un impact sur la pharmacocinétique. Les anticorps « Neutralisants », interfèrent avec l'activité biologique en se liant à la protéine thérapeutique ce qui peut induire des changements conformationnels associés à la perte d'efficacité. Les tests utilisés pour la détermination des anticorps neutralisants devraient être appropriés et doivent être capables de détecter les anticorps neutralisants qui ont un impact clinique. La corrélation entre les caractéristiques d'anticorps et la réponse clinique nécessite une comparaison des données obtenues au cours des essais évaluant les réponses en anticorps avec des résultats générés en utilisant des patients. La plupart de ces tests sont spécifiques au produit, par exemple l'évaluation de l'expansion des populations leucocytaires par les facteurs de croissance (colony-stimulating-factors), ou l'augmentation du nombre de réticulocytes par l'érythropoïétine. De tels tests doivent être choisis en fonction du produit et des besoins. Dans de nombreux cas, il peut être difficile d'identifier un critère d'évaluation clinique qui est suffisamment sensible pour déterminer l'impact direct sur les résultats cliniques, et l'adoption d'un test de substitution peut être une option, par exemple, les biomarqueurs/marqueurs pharmacodynamiques. Le choix de ces marqueurs doit être justifié. La comparaison in vivo de la réponse clinique au produit avant et après l'induction d'anticorps peuvent fournir des informations sur la corrélation entre l'apparition d'anticorps et les réponses cliniques. Cela peut se faire soit par voie d'analyse intra-groupe (réponse chez les patients avant et après apparition d'anticorps), ou par comparaison avec les patients qui ne présentent pas une réponse immunitaire.

B- Conséquences sur la sécurité

Une perte d'efficacité et l'altération du profil de sécurité ne sont pas nécessairement liées. Les problèmes de sécurité, comme les réactions liées à la perfusion, peuvent se produire même quand il n'y a pas de perte d'efficacité.

• Les conséquences aiguës

Généralement, les patients qui développent des anticorps sont plus susceptibles de présenter des réactions liées à la perfusion. Des réactions de courte durée liées à la perfusion, y compris des réactions

anaphylactiques peuvent se développer en quelques secondes ou dans les quelques heures suivant la perfusion. Les fabricants doivent faire la différence entre les termes «réaction à la perfusion» et «anaphylaxie». Les réactions à la perfusion représentent habituellement des symptômes survenant après une perfusion et ne sont forcément pas associées à l'anaphylaxie ou à l'hypersensibilité. Cependant, les réactions aiguës peuvent être d'origine allergique (réactions anaphylactiques). Les symptômes de ces réactions peuvent inclure l'hypotension, bronchospasme, œdème laryngé ou pharyngé, respiration sifflante et/ou une urticaire. Le terme «anaphylaxie» devrait être limité à de telles situations et constitue une contre-indication stricte à une nouvelle exposition au produit. Cependant, la majorité des réactions à la perfusion sont caractérisées par des symptômes non spécifiques qui sont observés lors de l'exposition initiale et qui parfois sont moins fréquents/graves lors d'une réexposition. Une gamme de symptômes comportant des maux de tête, des nausées, de la fièvre, des frissons, des vertiges, des maux de la poitrine ou du dos ont été décrits en relation avec les perfusions. Il est très difficile de faire la distinction entre une réaction à la perfusion et l'anaphylaxie, mais néanmoins la distinction est nécessaire en raison des conséquences cliniques différentes.

Les fabricants ne doivent pas seulement se concentrer sur les réactions liées à la perfusion et les symptômes anaphylactiques puisque les conséquences de l'immunogénicité sont spécifiques au produit et peuvent provoquer des symptômes cliniques inattendus.

- **Les conséquences non-aiguës :** Hypersensibilité retardée et les complexes immuns :

En plus des réactions aiguës, des réactions d'hypersensibilité de type retardé (à médiation cellulaire – T cell mediated) et des réactions par des complexes immuns doivent être prises en considération. Le risque de ces réactions peut être plus élevé. Les signes cliniques peuvent inclure des myalgies, des arthralgies avec fièvre, de l'éruption cutanée, prurit...etc, mais aussi d'autres symptômes cliniques moins spécifiques.

Outre les conséquences sur les caractéristiques pharmacologiques, les complexes immuns peuvent provoquer d'autres complications. Les conséquences potentielles des complexes immuns devraient être envisagées et évaluées de manière critique, par exemple le risque d'une aggravation de l'atteinte rénale chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. La réactivité croisée avec une protéine analogue endogène : Les anticorps dirigés contre les protéines thérapeutiques qui ont des homologues endogènes peuvent présenter une réaction croisée avec ces protéines endogènes dans le cas où elles sont encore synthétisées (par exemple, les érythropoïétines). Une caractérisation approfondie de la réponse immunitaire des anticorps, y compris leurs réactions croisées et la surveillance étroite des conséquences cliniques devraient faire partie du programme de développement pré-enregistrement. Les informations provenant de l'expérience scientifique acquise avec des produits similaires peuvent être un plus, mais ne sont pas suffisantes en soi.

Comme ils résultent du vivant, certaines personnes peuvent développer des anticorps contre ces anticorps monoclonaux. C'est ce qu'on appelle l'immunogénicité. Les anticorps développés sont appelés : Anti-drug anti bodies ADA ou Human antihuman antibodies (HABA). (50)

Il existe différents types d'ADA :

- Les ADA dits « Neutralizing » ou neutralisant, qui se fixent sur le site actif de l'anticorps monoclonal, ils sont donc susceptibles d'en modifier l'action et/ou l'efficacité. (51)

□ Les ADA dits « Binding » ou non-neutralisant qui se fixent sur une autre partie que le site actif de l'anticorps monoclonal et n'en empêchent pas l'action et l'efficacité. (51)

Ces deux types d'ADA sont immunogènes dans le sens où ils peuvent induire des réactions allant de la simple allergie jusqu'à des événements indésirables comme la grippe. (51)

La fraction d'individus présentant une immunogénicité peut provenir du type d'anticorps monoclonal utilisé, de la cible contre laquelle l'anticorps monoclonal est dirigé et des spécificités génétiques de chaque individu. (50)

L'analyse du profil d'immunogénicité évalué par la présence d'anticorps anti-insuline n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'insuline glargine LY2963016 et l'insuline glargine Lantus[®] chez les patients diabétiques de type 1 (17 % et 21 % respectivement au début de l'étude, 30 % et 34 % durant la période de traitement jusqu'à la vingt-quatrième semaine [14], 40 % et 39 % jusqu'à la cinquante-deuxième semaine) [14], ainsi que chez les patients diabétiques de type 2 (6 % et 4 % respectivement au début de l'étude, 15 % et 11 % durant la période de traitement jusqu'à la vingt-quatrième semaine). Les résultats étaient similaires dans le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 non traités par insuline avant l'entrée dans l'étude. Données non reportées ici [14].

De même le taux d'anticorps anti-insuline était similaire et faible (< 5 %) pour les deux insulines glargine

Sur le plan clinique, les taux d'HbA1c, la dose d'insuline basale et l'incidence des hypoglycémies, n'ont pas été influencés par le fait que les patients aient développé ou non des anticorps anti-insuline durant l'étude [14, 15].

CHAPITRE 4

I. DIRECTIVES ICH DANS LEVAS CATION DU DOSSIFII D'AMM

A-Les différents intervenants dans l'évaluation de la demande d'AMM d'un médicament

L'évaluation de Qualité Sécurité/Efficacité, a été harmonisée selon des lignes directrices au sein de l'ICH (International Conférence on Harmonisation of technical requirements for registration of Pharmaceuticals Products) sous l'égide de l'OMS.

a. OMS : - permet de représenter les autres pays non ICH.

- est l'observateur au sein de l'ICH.

- intensifie ses efforts pour développer des normes et des recommandations internationales en vue de l'agrément des génériques.

b. ICH : Cette conférence est constituée de :

- **EMA et EFPLA** (Fédération Européenne des associations de l'industrie pharmaceutique)
- **FDA** en USA, l'association de la recherche pharmaceutique et experts.
- **MHW** (Ministry of Health and Welfare) Japon, l'association de la recherche pharmaceutiques et experts. (26)

B -Prérogatives de l'ICH

- Evalue la qualité, la sécurité et l'efficacité sur la base de normes internationales.

-Etablit des standards pour la transmission des informations réglementaires — CTD format.

-veille à terminologie médicale internationale. (26)

C-ICH « Guidelines Q. S. E. M

➤ **Qualité :**

- Q1A Stabilité
- Q4-Q4B Pharmacopées
- Q3A-Q3D Impuretés
- Q6A -Q6B Validation analytique
- Q6A-Q6B Spécifications

➤ **Sécurité :**

- **S1 A** Carcinogénicité.
- **S4** Toxicité.
- **S3A-S3B** Toxicologie +Pharmacocinétique.
- **S2** Etudes de génotoxicité.

➤ **Efficacité :**

- **E1** Sécurité Clinique après usage prolongé.
- **E2A-E2F** Pharmacovigilance.

➤ **Multidisciplinaire :**

- **M1** —Terminologie
- **M4** -CTD
- **M2** —Electronic standards eCTD. (26)

I-4-Les ICH dans le système qualité

- **De plus de toutes les directives ICH nous citons :**

-ICH Q7: Dicte les BPF de la substance active

-ICH Q8: Dicte la qualité dans un processus de développement pharmaceutique; on la retrouve dans la section 3.2.P.2. ICH Q8 a permis de préciser le type d'informations nécessaires dans les dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. De même. les notions de Qualité par conception, espace de conception et de Processus de technologie analytique ont ainsi vu le jour.

-ICH Q9: Décrit le management du risque, l'approche de cette norme comprend:

- La maîtrise des risques.
- Une revue des risques .

-ICH Q10: Décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui. à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain. Ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit.

Nous retrouvons certaines directives ICH traitant la qualité en fonction stabilité :

Q1A : -test de stabilité de la substance active et produit fini.

Q1B: Test de stabilité pour des substances sensibles à la lumière .

Q1C: Test de stabilité pour les nouveaux dosages.

Q1D: Test de stabilité des nouvelles substances et produits.

Q1E : validation des tests de stabilités.

Q1F: Test de stabilité du produit fini selon les zones ICH.

REMARQUE :

- OMS divise le monde en 4 zones climatiques selon la température et le taux d'humidité .
- L'Algérie est un pays appartenant à la zone II : conditions :
 - temps réel : 25°C, 2°C+ et 60% +/- 5%HR.
 - Accélééré : 40°C et 75. +/-5%HR.

—• Cependant. L'Algérie a demandé le reclassement vers la zone IVa , compte tenu de la diversité climatique que connaît l'Algérie (Sud Algérien). Conditions :

- temps réel : 30°C+/- 2°C et 65% +/- 5%HR.
- Accélééré : 40°C+/- 2°C et 75%+/- 5%11R.

- **La norme ISO 9001** : Dicte les exigences pour mettre en place un système de management de la qualité efficace. Cette norme est aussi utilisée pour la certification.

2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et le RCP avec les annexes suivantes :

- l'annexe I: le résumé des caractéristiques du produit.
- l'annexe II : concerne les médicaments d'origine biologique
- l'annexe IIIa : l'étiquetage.
- l'annexe IIIb : la notice ou information du patient.

La validité de l'AMM est de 5 ans.

A-Différents types de procédures concernant la demande d'AMM

a-Procédure Centralisée :

- Permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les pays membres de l'union Européen

- Sous un seul nom de marque.

- le même RCP , l'annexe II, la notice et un étiquetage unique.

b. Procédure de Reconnaissance mutuelle :

- Permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs pays membres de l'Union Européenne à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence.

- A partir d'une procédure Nationale par un état de référence. Il demande une procédure de reconnaissance mutuelle avec des états membres concernés, en déposant un rapport d'évaluation qui sera commenté par ces états concernés, dans le cas d'accords, EMA délivre l'AMM.

c. Procédure Nationale :

- Permet d'obtenir une A MM dans un seul état demandeur de l'Union Européenne.

d. Procédure décentralisée :

- Permet d'obtenir une AMM Simultanément dans plusieurs pays de l'Union Européenne choisis par le demandeur.

- Le dossier de demande d'AMM est Soumis simultanément par l'état de référence et les états concernés, avec une évaluation nationale par l'état de référence.

- RCP. Annexe II. notice et étiquetage sont communs. (26)

3. FORMAT CTD

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « organisation du document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain ».

Le format CTD définit 5 parties d'un dossier de demande d'AMM.

Tableau 7: Résumé des différents modules du dossier d'AMM sous format CTD. (76)

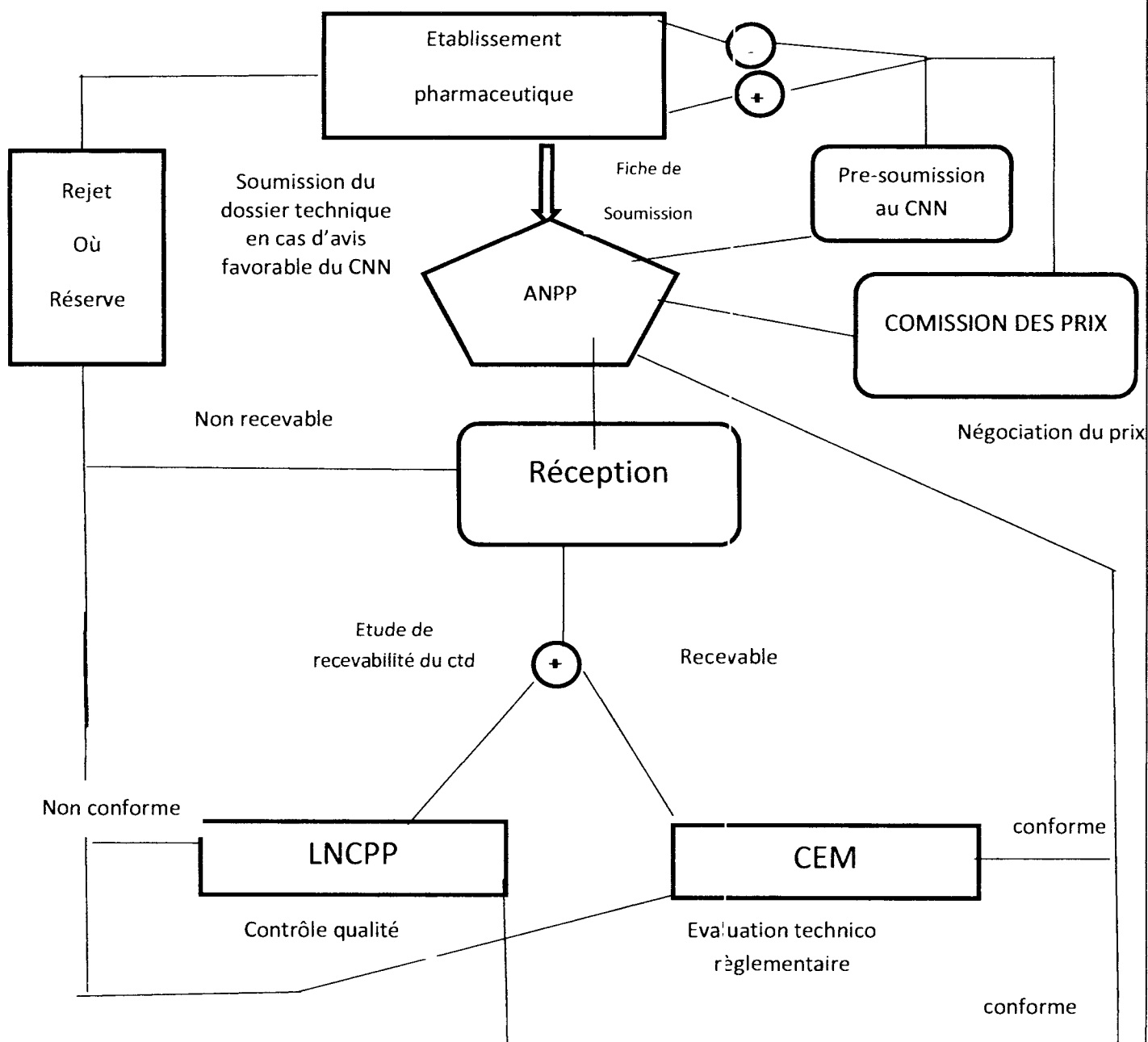
Module 1	Données administratives relatives à l'informations sur le produit, il n'est pas objet d'une harmonisation, sa composition varie d'un pays à un autre, selon son exigence.
Module 2	Synthèses des données relatives à la qualité. Préclinique et cliniques. « Quality Overall Summary.
Module 3	Données chimiques. Pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
Module 4	Données non cliniques
Module 5	Données cliniques d'efficacité et de sécurité

Il est à noter que la directive M4 des ICH détaille l'arborescence que doit contenir :

- la partie qualité (module 3) dans M4Q
- la partie sécurité (module 4) dans M4 S
- la partie Efficacité (module 5) dans M4 E
- le module 2 est le résumé de tout le dossier, commun à chaque région, et élaboré par des experts qualité. Clinique et non clinique. (10) (Voir annexe n° I)

4. PROCEDURE D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS EN ALGERIE

Afin que tout médicament puisse être commercialisé sur le territoire national, il doit faire l'objet d'un enregistrement préalable dans la nomenclature nationale, auprès des autorités compétentes., comme le prévoit la réglementation algérienne à travers la nouvelle loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2juillet 2018 relative à la santé et le **Décret exécutif N° 92-284 du 6 Juillet 1992** relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.



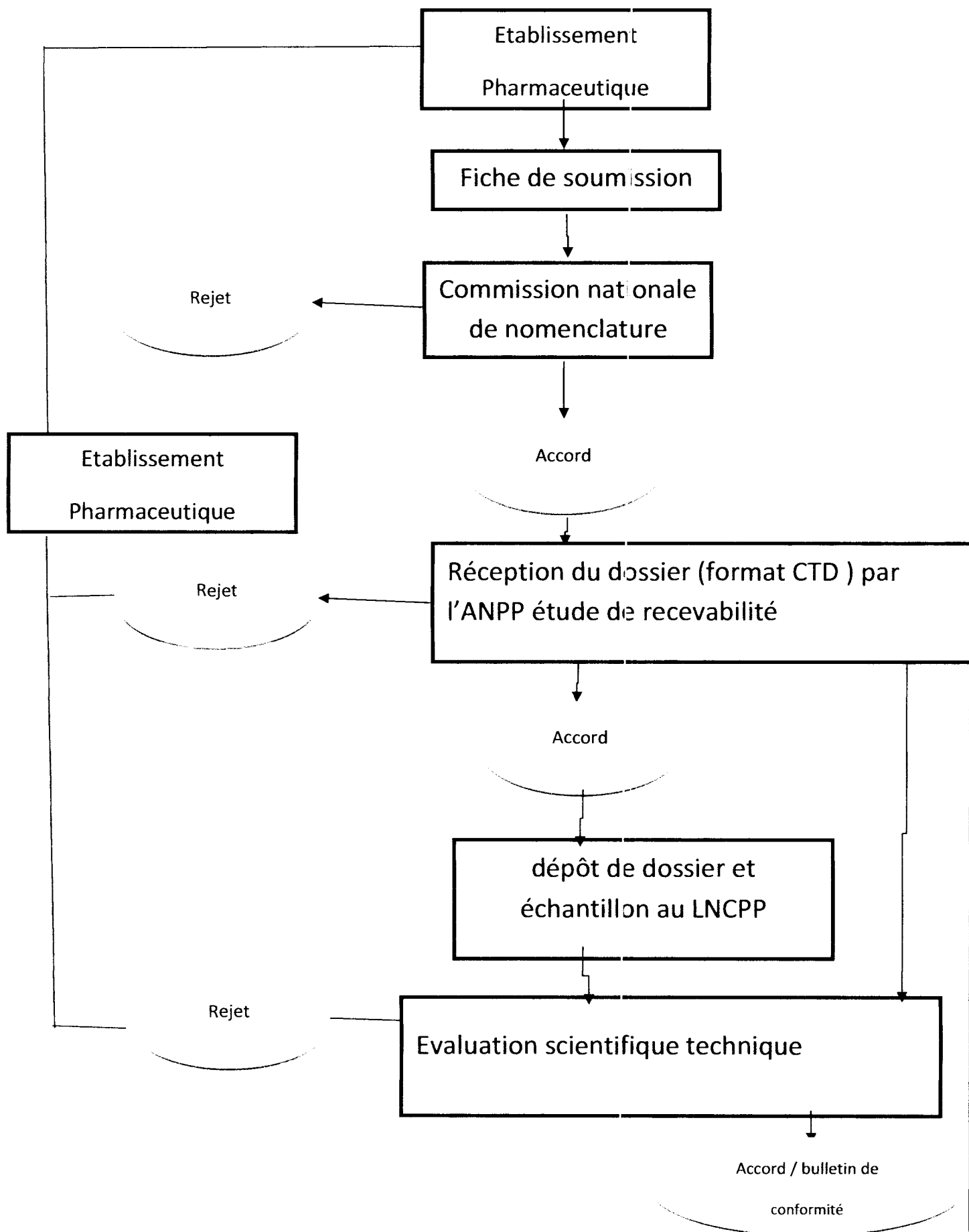


figure 5 :schéma du processus d'enregistrement des médicaments selon la procédure actuelle

A – Autorités réglementaires intervenant dans le processus d'enregistrement :

2.1. MSPRH : ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière à travers la direction de la pharmacie et la sous-direction de l'enregistrement .

2.2. LNCPP : laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques avec ses deux départements: technico-administratif et département des laboratoires .

2. 3. ANPP : agence nationale des produits pharmaceutiques, englobe les missions de la direction la pharmacie et celles du LNCPP en matière d'enregistrement des produits pharmaceutiques (Décret exécutif n° 15-308 du 24 Safar 1437 correspondant au 6 décembre 2015 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ainsi que le statut de ses personnels.).

B. Processus d'enregistrement en Algérie :

Etape1 : pré soumission à l'ANPP

Le demandeur de l'enregistrement d'un nouveau médicament (non inscrit à , nomenclature nationale) dépose une fiche de soumission accompagnée du formulaire d'information thérapeutique adressé aux experts de la commission de la nomenclature (voir annexe

La demande est évaluée puis. Dans le cas où le médicament présente un intérêt à être commercialisé. les experts cliniciens délivrent une approbation pour la poursuite de la procédure.

Etape2: soumission du dossier technique à l'ANPP/LNCPP

a. Réception :

Le demandeur soumet l'ANPP le dossier d'enregistrement sous format CTD (annexe n° 1) accompagné des échantillons du lot de produit fini soumis ainsi que le: échantillons de substance(s) active(s) ayant servi(s) à la fabrication du lot de produit fini soumis à l'enregistrement et ceux des excipients. Lors de la réception, une étude de recevabilité est effectuée sur la partie administrative : module I (voir annexe n° III) et sur la partie technique : modules 2, 3, 4 et 5.

•La totalité du dossier d'enregistrement est sur support électronique. L'étude de recevabilité se fait conformément à la fiche de recevabilité Fi-En 04 (annexe n)

A l'issue de cette étude de recevabilité, le dossier peut être soit :

-non recevable : en cas de non-respect du contenu de la fiche citée ci-dessus, des réserves seront émises et le dossier sera retourné au demandeur afin de le compléter ou de lever les réserves,

-recevable : lorsque toutes les composantes du dossier sont présentes.

b. Evaluation :

Le dossier d'enregistrement, après réception sera évalué en ses deux volets à savoir :

- Administratif: évaluation basée sur la vérification de la conformité des documents techniques et administratifs fournis à la réglementation en vigueur tout en renseignant une fiche d'évaluation technico-réglementaire des produits soumis à l'enregistrement.
- Pharmaceutique : évaluation basée sur la vérification et l'appréciation des informations contenues dans les modules 3,4 et 5 du dossier pharmaceutique ainsi que leur concordance avec les exigences réglementaires et techniques, en renseignant les fiches d'évaluation relatives à chaque partie. Les échantillons du lot soumis de produit fini et ceux des matières premières accompagnés de leurs bulletins d'analyse seront transmis aux LNCPP pour contrôle de qualité au département des laboratoires.

NB :

Les échantillons de produits issus de la biotechnologie ne seront déposés qu'après étude de faisabilité (voir annexe n° V).

C .Libération

En se basant sur les fiches d'évaluations documentaires des différentes parties du dossier d'enregistrement et sur les bulletins d'analyses émanant des laboratoires spécialisés, un rapport de synthèse d'évaluation est rédigé et une fiche de synthèse des résultats d'analyse est établie. Selon le cas où le dossier et le produit sont conformes ou pas, le médicament sera libéré (certificat de conformité établi) ou rejeté (traitement des non conformités).

Etape 3 : approbation du prix

Une fois le certificat de conformité envoyé la commission des prix de l'ANPP (actuellement le MSPRH) évalue l'aspect économique du produit et décide du prix de commercialisation du médicament.

Une évaluation administrative finale du dossier aboutit à la rédaction de la décision d'enregistrement dite (DE)

- Une fois la DE approuvée, le médicament sera mis sur le marché. Cette DE fera l'objet de renouvellement quinquennal (tous les 5 ans) ou sera modifiée en cas de variation(s). (exemple de DE vierge annexe n°VI). (77) (78) (79)

C. Les modifications

- Modifications mineures de type IA
- Modifications mineures de type IB
- Modifications majeures de type II
- Extensions
- Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité. (80)

a. Modifications mineures de type 1A

De telles modifications mineures ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les douze mois suivant leur mise en œuvre : procédure «Do and Tell » *

Ex: - Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

-Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active.

- remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots

b. Modifications mineures de type IB

De telles modifications mineures doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités concernées avant de mettre en œuvre la modification : procédure «Wait and Tell ».

Ex: -Changement dans le conditionnement primaire des substances actives liquides non stériles.

c. Modifications majeures de type II

Ces modifications doivent être approuvées par l'autorité compétente avant leur mise en œuvre.

Ex: -Changement dans la composition du produit fini (Excipients) concernant un médicament biologique.

-Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance.

d. Extensions

Une demande d'extension d'indications (ajout d'indications) est évaluée suivant la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte. (80)

e. Mesure, de restriction urgente pour des raisons de sécurité

Lors de la survenue d'un événement indésirable grave inattendu déclaré et imputé médicament, de problème de qualité du produit. ...etc.. les autorités ou encore laboratoire procéderont à un retrait du produit (ou du lot concerné) du marché.

III. Enregistrement des médicaments biosimilaires

1.PRINCIPAUX GUIDELINES EUROPEENS SUR LES MEDICAMENTS BIO-SIMILAIRES

En Europe , la législation qui encadre le médicament biosimilaires Figure 6: Comparatif des étapes de développement requises entre médicament de référence et un bio-similaire est de structure pyramidale .Au sommet, nous retrouvons le Guideline global posant les grands principes et attentes en matière de développement du médicament bio-similaire. Puis, plus précisément, les problèmes que l'on peut rencontrer au cours du développement et qui préoccupent tous les fabricants à savoir la qualité, le développement non-clinique et clinique. Pour finir, l'EMA a élaboré en partenariat avec les différents groupes de travail qui encadrent ces produits, des guidelines spécifiques basés sur les principales classes de médicaments biologiques disponibles sur le marché (81) (82).

2.PRINCIPES GENERAUX DE LA LEGISLAION DU MEDICAMENT BIOSIMILAIRE

L'évaluation d'un médicament bio-similaire requiert la démonstration d'une haute similarité au médicament de référence sur la base des données suivante, sa structure, son activité biologique.. sécurité et son efficacité ainsi que son profil d'immunogénicité .

Cette démonstration de haute similarité repose sur un exercice de comparabilité versus , un médicament biologique de référence (MBR) ayant déjà son AMM . Les données obtenues vont permettre d'interpréter les différences survenues au cours de la fabrication, des essais non cliniques et cliniques ayant impacté les critères susmentionnés.

Les exigences réglementaires de développement d'un médicament bio- similaire impliquent () (83 :

- Des données sur la qualité du produit (dossier complet et exercice de comparabilité).
- Des données non-cliniques comparatives.
- Des données cliniques comparatives.
- Un plan de gestion des risques.

La démonstration de la similarité d'un bio-similaire avec un produit de référence en termes de qualité est une condition préalable pour la réduction des données non-cliniques et cliniques requises pour obtenir une approbation. Après chaque étape de l'exercice de comparabilité, la décision d'aller plus loin dans le développement du bio-similaire doit être évaluée.

Plus il y a de similitudes (tenant compte des données de comparabilité de la qualité) entre un médicament biologique de référence et son médicament bio-similaire, moins il y a nécessité de fournir un grand nombre de données de comparabilité précliniques et cliniques.

Toutes les études doivent être cohérentes et démontrer de manière irréfutable la similarité entre les deux produits .

La décision d'autoriser produit comme bio-similaire devrait être basée sur l'évaluation de l'ensemble de ces données. Si des différences importantes se trouvent dans la qualité, dans les études non cliniques ou

les études cliniques, le produit ne sera probablement pas considéré comme un bio-similaire. Dans ce cas, des données non-cliniques et cliniques supplémentaires seront probablement nécessaires pour appuyer sa demande d'autorisation de mise sur le marché, un tel produit ne doit pas être considéré comme un bio-similaire.

Si l'exercice comparabilité et/ou les études avec le produit de référence ne sont pas effectuées tout au long du processus de développement tel que décrit dans les différentes guidelines, le produit fini ne doit pas être considéré comme un médicament bio-similaire.

Les bio-similaires ne sont pas des « médicaments génériques ». Les nombreuses caractéristiques associées à la procédure d'autorisation ne s'appliquent pas.

Les bio-similaires, comme d'autres produits biologiques, nécessitent une surveillance réglementaire efficace pour gestion de leurs risques potentiels et afin de maximiser leurs bénéfices. (83) (82)

3. CHOIX DU PRODUIT DE REFERENCE (comparateur)

Le médicament biologique de référence doit être la base pour la sélection de la forme pharmaceutique, du dosage et du mode d'administration ainsi que pour des essais de comparabilité exhaustive nécessaires pour faire la soumission d'une demande d'AMM.

Dans ce cadre, le demandeur d'AMM doit justifier son choix d'un médicament biologique de référence donné pour démontrer la similarité de son produit. Le même médicament biologique de référence doit être utilisé durant tout l'exercice de comparabilité.

En Europe, par exemple, le produit de référence devrait être le premier médicament biologique (DCI) enregistré et autorisé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne (2).

----- En Algérie :

Selon la réglementation algérienne. D'après l'Art. 210 de la nouvelle loi de santé 2018 : « Un produit bio thérapeutique ne peut être qualifié de produit bio thérapeutique de référence que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données, nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ; (5)

Dans le Draft proposé par le ministère sur les biosimilaires, les exigences relatives au produit de référence comprennent les points suivant :

- dans le cas où le PBR n'est pas commercialisé, il doit avoir été autorisé et commercialisé dans un pays membre de l'ICIH. le PBR peut être importé pour les besoins du développement du PBS, et l'établissement de la comparabilité qualité, pré-clinique et clinique.
- le même PBR doit être utilisé tout au long des études supportives de sécurité, d'efficacité et qualité du produit (c'est à dire le programme de développement du PBS)
- la forme galénique, le dosage et la voie d'administration du PBS doivent être les mêmes que ceux du PBR
- la substance active du PBR et du PBS doit être similaire.

L'acceptation par l'ANPP d'un produit innovant comme PBR pour l'évaluation de la demande d'enregistrement d'un PBS ne signifie en aucun cas qu'il est autorisé pour utilisation en Algérie. (78)

4. EXIGENCES POUR ETABLIR LA SIMILARITE D'UN MEDICAMENT BIO-SIMILAIRE A UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE DE REFERENCE

Le dossier de demande d'enregistrement d'un médicament bio-similaire doit contenir toutes les données démontrant la similarité au MBR sur le plan qualité, sécurité et efficacité. (2)(8)(16) (17) (18)

A. Aspects qualité

Pour toute autorisation d'un médicament bio-similaire, le demandeur d'AMM doit soumettre à l'autorité compétente du médicament, au niveau du Module 3 et conformément au format CTD, une documentation complète sur la qualité pharmaceutique du biosimilaire, telle qu'elle découle du procédé de production développé, ainsi que des études de comparabilité physico-chimiques et biologiques in vitro effectuées avec le MBR.

B. Aspects précliniques

Des études précliniques pertinentes doivent être menées sur le médicament bio-similaire avec la même formulation qui sera utilisée dans les essais cliniques.

Elles doivent être comparatives et conçues de manière permettre la détection des différences des réponses au médicament bio-similaire par rapport au MBR et non pas uniquement la réponse au médicament bio-similaire.

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 liée 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 biologique et les études pharmaco-toxicologiques in vitro. Ensuite, une décision pourrait être prise quant à la nécessité des études in vivo.

a. Les études in vitro

Des essais appropriés tels que les études de liaison ligand-récepteur ou les mesures de l'activité biologique sur des cellules (par 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 bio-similaire.

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 Bio-similaires composés de protéines dérivées d'ADNr, les essais in vitro peuvent être plus spécifiques et sensibles pour détecter les différences entre les bio-similaires 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.

b. Les études in vivo

Les études sur les animaux doivent être conçues de manière à fournir le maximum d'informations complémentaires possible. Elles doivent être comparatives. Conduites chez une espèce animale appropriée et utilisant l'état de l'art des technologies. Les facteurs à considérer lors de l'évaluation de la nécessité d'études non cliniques in vivo, dans le cas des bio-similaires composé de protéines dérivées d'ADNr, comprennent au moins :

- Des caractéristiques de qualité potentiellement pertinentes qui n'ont pas été décotées dans le produit de référence, par exemple de nouvelles structures de modification post-traductionnelle.
- Des différences quantitatives potentiellement pertinentes en attributs de qualité entre le bio-similaire et le produit de référence.
- Des Différences pertinentes dans la formulation, par exemple utilisation d'excipients qui ne sont pas largement utilisés pour les bio-similaires.

C. Aspects Cliniques

Toutes les études de comparabilité pharmacocinétiques, pharmacodynamiques (phase I) ainsi que les études confirmant la sécurité et l'efficacité (phase III) du similaire doivent répondre aux exigences décrites par les directives.

a. Etudes Pharmacocinétiques et Pharmacodynamiques (PK/PD)

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

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 se fait selon leur pertinence pour démontrer l'effet clinique escompté.

Les paramètres pharmacodynamiques peuvent être explorés dans des études comparatives combinées PK/PD.

b Etudes d'efficacité

L'objectif des études cliniques d'efficacité de phase III n'est pas de démontrer l'efficacité en soi du médicament bio similaire, mais de confirmer la comparabilité du produit fini(bio

similaire) destiné à la commercialisation au médicament référent en termes d'efficacité clinique et de tolérance.

Les études de détermination de la dose ne sont pas nécessaires. En effet la démonstration de profils d'activité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie comparables et a la base du choix de la même posologie que le médicament biologique de référence dans les études cliniques de confirmation.

B. Etudes de sécurité

Les données pré-AMM sur la sécurité du bio-similaire doivent être obtenues avec un nombre de patients et une durée suffisante.

La comparaison avec le médicament biologique de référence doit inclure le type, la fréquence et la sévérité des effets ou des événements indésirables. Les études d'équivalence sont souhaitables à celles de non infériorité, sauf justification scientifique.

Conclusion

Les biomédicaments sont des médicaments dont les substances actives sont produites à partir d'une source biologique (cellule ou organisme vivant). Ces molécules innovantes ont acquis une place croissante au fil des années pour la prise en charge de patients atteints de pathologies lourdes, et sont aujourd'hui utilisées dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que la rhumatologie, la gastro-entérologie, la dermatologie, la diabétologie ou encore la cancérologie.

La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés immuno-cliniques des produits.

Alors que les médicaments biosimilaires se positionnent comme des copies de médicaments biologiques, les médicaments dits bio-supérieurs (ou bio-better) sont des médicaments recombinants qui appartiennent à la même classe d'un produit de référence tout en y apportant une amélioration (profil de glycosylation différent, modifications du fragment Fc, augmentation de la demi-vie, baisse de l'immunogénicité par exemple...).

Les conséquences cliniques de l'immunogénicité peuvent se traduire par une diminution de l'efficacité du produit thérapeutique ou par la modification du profil de sécurité. Les facteurs qui influencent sur les conséquences cliniques d'anticorps dirigés contre une protéine thérapeutique comprennent l'épitope reconnu, l'affinité, la classe de l'anticorps, la quantité d'anticorps générés, et les propriétés pharmacologiques du produit biotechnologique. En outre, la capacité des complexes immuns à activer le complément peut être un facteur qui a un impact sur les résultats cliniques. En général, les anticorps dirigés contre des épitopes non liés à l'activité thérapeutique de la protéine seront associés à des conséquences cliniques moins importantes. Cependant, ces anticorps peuvent influencer indirectement l'efficacité en ayant un impact sur la pharmacocinétique. Les anticorps «Neutralisants», interfèrent avec l'activité biologique en se liant à la protéine thérapeutique ce qui peut induire des changements conformationnels associés à la perte d'efficacité. Les tests utilisés pour la détermination des anticorps neutralisants devraient être appropriés et doivent être capables de détecter les anticorps neutralisants qui ont un impact clinique. La corrélation entre les caractéristiques d'anticorps et la réponse clinique nécessite une comparaison des données obtenue

s au cours des essais évaluant les réponses en anticorps avec des résultats générés en utilisant des patients. Une perte d'efficacité et l'altération du profil de sécurité ne sont pas nécessairement liées. Les problèmes de sécurité, comme les réactions liées à la perfusion, peuvent se produire même quand il n'y a pas de perte d'efficacité.

Des réactions de courte durée liées à la perfusion, y compris des réactions anaphylactiques peuvent se développer en quelques secondes ou dans les quelques heures suivant la perfusion. Les réactions à la perfusion représentent habituellement des symptômes survenant après une perfusion et ne sont forcément pas associées à l'anaphylaxie ou à l'hypersensibilité. Cependant,

les réactions aiguës peuvent être d'origine allergique (réactions anaphylactiques). Les symptômes de ces réactions peuvent inclure l'hypotension, bronchospasme, œdème laryngé ou pharyngé, respiration sifflante et/ou une urticaire.

En plus des réactions aiguës, des réactions d'hypersensibilité de type retardé (à médiation cellulaire –T cell mediated) et des réactions par des complexes immuns doivent être prises en considération. Le risque de ces réactions peut être plus élevé. Les signes cliniques peuvent inclure des myalgies, des arthralgies avec fièvre, de l'éruption cutanée, prurit...etc, mais aussi d'autres symptômes cliniques moins spécifiques. Outre les conséquences sur les caractéristiques pharmacologiques, les complexes immuns peuvent provoquer d'autres complications. Les conséquences potentielles des complexes immuns devraient être envisagées et évaluées de manière critique, par exemple le risque d'une aggravation de l'atteinte rénale chez les patients atteints d'une maladie auto-immune.

Les anticorps dirigés contre les protéines thérapeutiques qui ont des homologues endogènes peuvent présenter une réaction croisée avec ces protéines endogènes dans le cas où elles sont encore synthétisées (par exemple, les érythropoïétines). Une caractérisation approfondie de la réponse immunitaire des anticorps, y compris leurs réactions croisées et la surveillance étroite des conséquences cliniques devraient faire partie du programme de développement pré-enregistrement.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire. Pour cela qu'il est recommandé, après une première administration, de ne pas modifier le produit administré au patient afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance.

Le processus réglementaire d'enregistrement d'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années d'exclusivité assortie ou non d'une période d'exclusivité commerciale complémentaire de deux ou trois ans (hors médicaments orphelins qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation).

En Europe, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques. Les bio-similaires sont en moyenne 20 à 30% moins chers que les produits de référence mais ne représentent à l'heure actuelle que moins de 10% des prescriptions.

L'autorisation de mise sur le marché est accordée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique.

La complexité des biomédicaments et de leur production correspond à la complexité des nouveaux mécanismes pharmacologiques mis en jeu. Si cette complexité a nécessité une formidable adaptation non seulement des équipes de développement mais aussi de production, elle implique forcément le même niveau d'adaptation et de formation des utilisateurs finaux. Le « savoir faire » et les connaissances des concepteurs des biomédicaments de même que ceux des évaluateurs sont à partager avec les prescripteurs de façon à assurer, pour un bénéfice optimisé, un niveau maximal de sécurité des patients traités.

- 1- <https://www.etudier.com/dissertations/Notions-De-Base-Sur-Les-Medicaments/72323473.html>
- 2- <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- 3- <https://books.google.dz/book>
- 4- <https://quizlet.com/fr/374915209/ue6-conception-et-developpement-du-medicament-cible-developpements-pre-clinique-et-clinique-cours-6-flash-cards/>
- 5- Journal officiel de l'Union Européenne. Directive 2010/84/UE. Directive du Parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- 6- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière » – Décembre 2012 31p
- 7- ANSM « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière » – Décembre 2012 p28
- 8- AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. Liste des excipients à effets notoires. Dernière révision le 3 mars 2009. Disponible sur www.ansm.sante.fr
- 9- ANSM.ETATDE LIEUX sur les medicaments biosimilaires .Mai 2016
- 10- Boukhalfa.k LA reglementaire europeene et americaine des medicaments biosimilaires universite de lille 2 , France 2012-2013
- 11- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC (2008) Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA, 300(16), 1887-96
- 12- King J (2009) JAMA casts cloud over biologic safety. Nature Biotechnology, 27,11-12. (en) « European Medicines Agency » [archive], sur *European Medicines Agency* (consulté le 28 mars 2020)
- 13- BOE J-F, BECK A, CARRIE A, et al. L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique: le cas des anticorps monoclonaux. *STP pharma pratiques*. 2014;24(3):203-220.
- 14- Toussirot É, Bereau M. Biosimilaires des agents biologiques Que faut-il en penser?
- 15- *Médecine thérapeutique*. 2013;19(2):146-150.

- 18- 15. Sibilia J. Naissance et développement de l'immunothérapie ciblée : La révolution des biomédicaments. *Revue du Rhumatisme*. 2007/11/01/ 2007;74:42-51.
- 20- Lignes directrices de l'Agence européenne des médicaments(link is external) (EMA).
► Home ► Regulatory ► Human medicines ► Scientific guidelines ► Multidisciplinary ► Biosimila
- 21- Questions and Answers on biosimilar medicines(link is external) (similar biological medicinalproducts). . 27 septembre 2012 EMA
- 22- . Vialettes B, Daul M, Debeuret C. Comment nous préparer à l'arrivée des biosimilaires
23. Trouvin J-H. Caractéristiques des biosimilaires. *Les biosimilaires*. Paris: Springer Paris; 2011:1-26.
24. LP. Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014
- 25 .Declerck PJ. Produits biologiques et biosimilaires: science et implications. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2013;32(1):17-22
26. ANSM.ETATDE LIEUX sur les médicaments biosimilaires .Mai 2016.formation affaires reglementaire. Pharmabiomed.alger 2019
27. . Borget I, Grivel T. Biosimilaires et facteurs médico-économiques. *Bulletin du cancer*. 2010;97(5):589-595.
- 28.-----8
- 29 . Andrianjafy C, Peyrin-Biroulet L. Biosimilaires et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *HEGEL [ISSN 2269-0530]*, 2016, 01. 2016.
30. . Levêque D. Médicaments biosimilaires en oncologie. *Bulletin du Cancer*. 2016/03/01/ 2016;103(3):294-298.
31. Declerck PJ. Produits biologiques et biosimilaires: science et implications. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2013;32(1):17-22. 32. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Annals of oncology*. 2007;19(3):411-419.
33. Prugnaud JL. Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2008/08/01/ 2008;66(4):206-211.
34. "Technologie de l'ADN recombinant,". [En ligne]. 2013.
35. Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature biotechnology*. 2004;22(11):1393.
36. Demain AL, Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnology advances*. 2009;27(3):297-306. Prugnaud J-L, Trouvin J-H. *Les biosimilaires*: Springer Science & Business Media;2012.
37. Latieule S. Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques. [En ligne]. 2011.
38. Li F, Zhou JX, Yang X, Tressel T, Lee B. Current therapeutic antibody production and process optimization. *BioProcessing Journal*. 2007;5(4):16.
39. Zhang J. Mammalian cell culture for biopharmaceutical production. *Manual of*

Industrial Microbiology and Biotechnology, Third Edition: American Society of Microbiology; 2010:157-178.

40. Eibl R, Eibl D. Disposable bioreactors in cell culture-based upstream processing. *BioProcess Int.* 2009;7(2).

41. Repères sur la production pharmaceutique. [En ligne]. Janvier 2018

42. AMGEN. Céline CANDE – Expert Scientifique Régional Biosimilaires. Boulogne-Billancourt, 25 août 2017

43. . European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Draft. 2015. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf

45. .T.C. Blevins, D. Dahl, J. Rosenstock, L.L. Ilag, W.J. Huster, J.S. Zielonka, *et al.* **Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study**

Diabetes Obes Metab, 17 (8) (2015), pp. 726-733

46. Fiche de renseignements : produits biologiques ultérieurs (Canada). 2009 Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-fra.php Consulté en ligne le 2016/12/08 1 Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Editions de Santé. Hygiéa. 2015. 214 pages

47. Ébauche de la Ligne directrice révisée : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU). 2015. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/biolog/submission-seb-exigences-pbu-fra.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

48. . European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Disponible au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

49. Penault-Llorca F, Etessami A, Bourhis J. Principales utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*. 2002;11/01/2002;6:24-28.

[50] CENTRE DIDACTIQUE BIOTECH, Anticorps monoclonaux : attaque des anticorps contre le cancer. [En Ligne] s. d. [Citation : 28 août 2017] <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>

[51] STAS, LASTERS, Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique. [En Ligne] 25 décembre 2009. [Citation : 28 août 2017] http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6754/MS_2009_12_1070.html.

[53] AMGEN, Céline CANDE – Expert Scientifique Régional Biosimilaires, Boulogne-Billancourt. 25 août 2017

54 EMA/CHMP/340840/2014. [Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf (Consulté le 11 janvier 2017)]

Google Scholar

55.H. Linnebjerg, E.C. Lam, M.E. Seger, D. Coutant, L. Chua, C.L. Chong, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin glargine and European Union- and U.S.-approved versions of Lantus insulin glargine in healthy subjects: three randomized euglycemic clamp studies

Diabetes Care, 38 (12) (2015), pp. 2226-2233

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

56.T.C. Blevins, D. Dahl, J. Rosenstock, L.L. Ilag, W.J. Huster, J.S. Zielonka, *et al.* **Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study**

Diabetes Obes Metab, 17 (8) (2015), pp. 726-733

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

57.J. Rosenstock, P. Hollander, A. Bhargava, L.L. Ilag, R.K. Pollom, J.S. Zielonka, *et al.* Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)

Diabetes Obes Metab, 17 (8) (2015), pp. 734-741

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

58. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Disponible au :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08

59. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins . Draft. 2015. Disponible au :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
60. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know: Headache. *Headache J. Head Face Pain.* 2015; 55: 1171–82.
61. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to Biotherapeutics – The Role of Anti-drug Immune Complexes. *Front. Immunol.* 2016 [cited 2016 Jul 22];7. Disponible au :
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00021/abstract> Consulté en ligne le 2016/12/08
62. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Draft. 2015. Disponible au :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
63. Song S, Yang L, Trepicchio WL, Wyant T. Understanding the Supersensitive Anti-Drug Antibody Assay: Unexpected High Anti-Drug Antibody Incidence and Its Clinical Relevance. *J Immunol Res.* 2016; 2016:1-8.
64. Steenholdt C, Palarasah Y, Bendtzen K, Teisner A, Brynskov J, Teisner B, et al. Pre-existing IgG antibodies cross-reacting with the Fab region of infliximab predict efficacy and safety of infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2013; 37(12): 1172-83.
65. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps. 2015. Disponible au :
<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/> Consulté en ligne le 2016/12/08
66. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut.* févr 2012; 61(2): 229-34.
67. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut.* juill 2016; 65(7): 1132-8.
68. Chow SC ZZ. Statistical Designs for Assessing Interchangeability of Biosimilar Products. *Drug Des. Open Access.* 2012 [cited 2016 Jul 22]; 3. Disponible au :
<http://www.omicsgroup.org/journals/statistical-designs-for-assessing-interchangeability-of-biosimilar-products-2169-0138.1000109.php?aid=19709> Consulté en ligne le 2016/12/08
69. Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow S-C. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur. J. Health Econ.* 2014; 15: 5–11.

70. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 29 avr 2016; annrheumdis-2015-208786.
71. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 26 avr 2016; annrheumdis-2015-208783.
72. World Health Organisation. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009. Disponible au : http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
- 73.11. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference. 2015. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> Consulté en ligne le 2016/12/08
74. World health Organisation. Biological Qualifier An INN Proposal Programme on International Nonproprietary Names (INN). 2015. Disponible au : http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf Consulté en ligne le 2016/12/08
75. Food and Drug Administration. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry. 2017. Disponible au : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf> Consulté en ligne le 2017/02/02
- 76.Guidelline .IHC Harmonised. Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human use M4 15.06.2016
- 77.Procedure LNCPP.Procedure d enregistrement des médicaments.PPRM04 20-06-2016
- 78.Decrit executive n 92-284 du 06 juillet 1992 relative a l enregistrement des produits pharmaceutique a usage de la medecine humaine j o n 53 du 12 juillet 1992
- 79.fixation des prix des médicaments en algerie dr hafed direction de la ^pharmacie-MSPRH ?
- 80.Dr.Hedibel.dossier d AMM 25.02.20160
- 81.BEDDOU JANNA EVOLUTION et enjeux de la reglementation des médicaments biosimilaires 2018

82.CE QU IL faut savoir sur les medicaments biosimilaires .document d information
consensuel 2013

83.legislation europeenne sur le developpement des biosimilaires les recommandation de l
EMA concernant l efficacite et la securite elisvier masson France london G.S.L 2009

84.Lignes directrices sur les produits bioterapeutique similaires s.I RADP/MSPRH/DGPES/DPP-
MAI2017