

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

MODALITES DE GESTION, SURM ET PROCEDURES D'ENREGISTREMENT
D'UN MEDICAMENT BIOSTIMULAIRE EN ALGERIE

Thèse d'exercice

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2017.

Présenté par :

- *OUACHEFOUNE AMIS.*
- *RAMOUL ZAKARIA.*

Encadré par :

- *Dr S. BENHAMDA : maitre assistante en pharmacologie*

Président de jury :

- *Dr M. MAFFOUD : maitre assistant en microbiologie*

Membre de jury :

- *Dr S. AHACHA : maitre assistante en galénique*
- *Dr H. BENGERGOURA : maitre assistante en chimie analytique*

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire. Nous tenons d'abord à remercier très chaleureusement madame BENHAMDIA qui nous a permis de bénéficier de son encadrement.

Les conseils qu'il nous a prodigué, la patience, la confiance qu'il nous a témoignés ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche.

Ces remerciements vont aussi au corps professoral et administratif du département de pharmacie pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

Table des matières

I. Histoire des médicaments biotherapeutiques : _____	12
II. Introduction : _____	10
III. Notion de médicament de biotechnologie: _____	14
1. Médicament : _____	14
2. Médicament générique : _____	14
3. Médicament biologique : _____	14
4. Définition de la biotechnologie : _____	15
5. Produit biothérapeutique : _____	15
6. Médicament de biotechnologie (biosimilaire) : _____	15
IV. Recommandations relatives aux principes du développement d'un médicament de biotechnologie : _____	16
A. Choix du produit de référence : _____	16
B. Naissance du concept de médicament de biotechnologie : _____	17
C. Concept de biosimilarité : _____	19
D. La formulation : _____	20
E. Le dosage, la concentration et la voie d'administration : _____	20
F. Recommandations relatives à la qualité : _____	21
1. Considérations générales : _____	21
2. Isolement de la substance médicamenteuse : _____	22
3. Analyse Physico-chimique : _____	22
4. Analyse biologique : _____	23
5. Analyse de l'activité immunologique : _____	24
6. Analyse des impuretés : _____	24
7. Spécifications : _____	25
8. Etudes de stabilité : _____	25
V. Le concept de générique n'est pas applicable aux médicaments de biotechnologies : _____	26
VI. Bon usage des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) : _____	27

VII.	Interchangeabilité et la traçabilité des médicaments de biotechnologie :	28
VIII.	La classification des biosimilaires	29
A.	La famille des protéines recombinantes :	29
1.	Les différentes protéines thérapeutiques :	29
2.	Les anticorps monoclonaux (ACM)	31
IX.	Les enjeux du médicament de biotechnologie :	33
A.	Marché des biomédicaments :	33
1.	Dans le monde	33
2.	En Algérie :	36
X.	Les étapes de mise au point d'un médicament de biotechnologie :	37
1.	Garantir la proximité territoriale des essais cliniques :	37
XI.	Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) :	46
A.	Réglementation internationale :	46
□	Lignes directrices internationales ICH :	46
B.	Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) en Algérie :	48
1.	Contexte réglementaire :	48
XII.	Les procédures d'enregistrement d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) :	49
A.	Composantes du dossier d'enregistrement :	50
1.	Formulaire de déclaration :	50
2.	Attestation de demandeur :	51
3.	Sites de fabrication :	51
4.	RCP :	51
5.	Les échantillons :	51
XIII.	Autorisation de mise sur le marché :	52
A.	En Europe :	52
B.	En Algérie :	52
XIV.	Pharmacovigilance :	74
XV.	Le plan de gestion de risque :	75
XVI.	L'approvisionnement, stockage et la distribution des médicaments de biotechnologie :	76
XVII.	L'évaluation de la qualité des médicaments de biotechnologie :	78
XVIII.	Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) en dehors de l'Union Européenne :	89
A.	World Health Organization :	90

B. Etats-Unis :	90
C. Japon :	90
D. Canada :	91
E. Corée :	91
F. Inde :	92
G. Autres pays :	92
XIX. Conclusion :	93
XX. Références Bibliographiques :	94
XXI. Annexes :	96
A. Annexe 1	96
B. Annexe 2 :	97
C. Annexe 3	98
D. Annexe 4 :	100
XXII. Mots clés :	103
XXIII. Résumé et mots clés	105

Liste des figures :

<u>Figure 1: Drugs and biologic</u>	14
<u>Figure 2: Illustration du nombre de cas de PRCA de 1989 à 2007 D'après Casedevall N. (2009) Immune-response and adverse reaction: PRCA case example</u>	17
<u>Figure 3: Différence de l'incidence du nombre de cas selon les pays</u>	18
<u>Figure 4: EPREX et EPO</u>	18
<u>Figure 5 : Corrélation entre les cas de PRCA et les différences apportées au produit</u>	19
<u>Figure 6: développement du médicament de biotechnologie</u>	27
<u>Figure 7: schéma présentant la production de protéines recombinantes</u>	29
<u>Figure 8 : Croissance du marché mondial des médicaments de biotechnologie d'après IMS Health développement & conseil 2008</u>	34
<u>Figure 9: Médicaments et biomedicaments réalisant des ventes supérieures à 1 millions de dollars d'après IMS Heath, développement & conseil 2008</u>	34
<u>Figure 10 : Cout du développement et réduction du prix de vente du médicament d'après : (Opportunities for FOB's in Europe) presentation Pdf d'Elmar Schafer , CEO BioGenerix AG , Décembre , Développement & conseil</u>	35
<u>Figure 11 : REDITUX 100mg (biosimilaire du MABTHERA)</u>	36
<u>Figure 12: système de banque cellulaire</u>	39
<u>Figure 13: production des protéines recombinantes : source de variation entre les fabricants</u>	42
<u>Figure 14: schéma d'une cellule</u>	43
<u>Figure 15: place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication</u>	48
<u>Figure 18: le voulu biosimilaire hors nomenclature</u>	50

Figure 16: Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire	53
Figure 17: Données nécessaires à la démonstration de la biosimilarité	55
Figure 19: Hétérogénéité du mélange produit	80

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Différentes terminologies utilisé pour les médicaments de biotechnologie	7
Tableau 2 : Les principales différences entre un médicament générique et un médicament de biotechnologie	18
Tableau 3 : exemple d'érythropoïétine commercialisée en Algérie	21
Tableau 4: exemples d'hormones peptidiques commercialisées en Algérie	21
Tableau 5: exemple d'interférons commercialisés en Algérie	22
Tableau 6: exemple d'interleukine commercialisée en Algérie	22
Tableau 7 : les anticorps monoclonaux commercialisées en Algérie	23
Tableau 8: Prix moyen fabricant- hors taxes (PFHT) et prix moyen public taxes comprise (PPUB) d'après LePen c96	26
Tableau 9 : Principaux paramètres à évaluer et exemples de méthodes utilisées pour la caractérisation des produits biologiques	78
Tableau 10 : contrôle de routine les plus fréquents des produits biologiques	80

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de mise sur le marché

EMA : European Union agency

SBP : Similar biotherapeutic products

ARN : Autorités réglementaires nationales

PAS : Suppléments d'approbation préalable

OMS : LI'Organisation Mondiale de la Santé

BPU : Produit biologique ultérieur

R&D : Recherche et developpement

EPO : Les érythropoïétines

G-CSFs : Granulocyte-colony stimulating factor

ACM : Les anticorps monoclonaux

CRO : Contract research organizations

CMO : Contract manufacturing organization

CSO : Contract sales organization

EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament

DCI : Dénomination commune internationale

PCH : Pharmacie centrale des hôpitaux

CTD : Common Technical Document

ICH : International Conference of Harmonization

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

BPF : Les bonnes pratiques de fabrication

NCE : New chemical entity

NCL : Nanotechnology Characterization Laboratory

PGR : Plan de gestion des risques

ANPP : L'Agence nationale des produits pharmaceutiques

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

DT : Directeur technique

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IFN : Interféron

LC-MS : Chromatographie en Phase Liquide-
Spectrométrie de Masse

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RP-HPLC : Reverse Phase HPLC

SEC-HPLC : size exclusion chromatography

SDS-PAGE : Sodium Dodecyl Sulfate

Polyacrylamide Gel Electrophoresis

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TOF : Time Of Flight

TPM : Total Productive Maintenance

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

IEC : Isoelectrofocalisation

ICH : International Conference Harmonisation

IEF : IsoElectric Focusing

WCB : Working Cell Bank

AQ : Assurance qualité

CLV : Certificat de Libre Vente

DP : Dossier Pharmaceutique

DE : Demande d'enregistrement

FDA : Food and Drug Administration

NDA : New Drug Application

MHLW : Ministry for Health Labour and Welfare

SBPs ; similar biotherapeutic products

WHO : World Health Organization

NRA : National Regulatory Authority

ECBS ; Written standards established through
The Expert Committee on Biological Standardization

RBP : reference biotherapeutic product

MCB : Master Cell Bank

CHO : cellules CHO d'ovaires de hamster

MOA : plans et la maîtrise d'ouvrage

ISO : l'organisation internationale de normalisation

CCE : le Conseil des Communautés européennes

FAO : l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

MSDN : Réseau de données relatives aux souches microbiennes (Microbial Strains Data Network)

ICH : L'International Conference of Harmonisation

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

CLV : Certificat de Libre Vente

DTR : Direction Technico-Réglementaire

ECBS : Expert Committee on Biological Standardization

ANDA : Abbreviated New Drug Application

MHLW : Ministry for Health Labour and Welfare³⁶

SEBs : Subsequent Entry Biologics

PBU : Produits Biologiques Ultérieurs

MFDS : Le Ministry of Food and Drug Safety

I. Introduction :

Les produits biothérapeutiques sont une composante de plus en plus importante des soins de santé mondiaux. Ces produits ont connu un très bon succès dans le traitement de nombreuses maladies mortelles et chroniques, mais leur coût a souvent été élevé et ils représentent une part croissante des dépenses de santé. Cela a limité leur accessibilité aux patients, en particulier dans les pays en développement.

L'expiration des brevets et / ou la protection des données pour les biothérapies du premier créateur a introduit une ère de produits qui sont conçus pour être "semblables" aux produits d'origine autorisés et ceux-ci devraient être plus abordables puisque leur licence repose en partie sur des informations préalables concernant la sécurité Et l'efficacité obtenue avec les produits originateurs. Il s'agit des produits bio thérapeutiques similaires (SBP) ou biosimilaires. En mai 2014, la Soixante-septième Assemblée mondiale de la Santé a adopté deux résolutions pertinentes: l'une sur la promotion de l'accès aux produits bio thérapeutiques et l'assurance de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité, et l'autre sur le renforcement des systèmes réglementaires. [2]

Les changements sont essentiels pour maintenir le processus de fabrication et les contrôles à la fine pointe des produits biothérapeutiques (y compris les SBP) et doivent souvent être mis en œuvre après l'approbation du produit (autorisation de mise sur le marché). [2]

Des modifications peuvent être apportées pour diverses raisons, telles que le maintien de la production courante (réapprovisionnement des normes de référence, changement de matières premières), l'amélioration de la qualité du produit ou l'efficacité et la cohérence de la fabrication (p. Ex. Ajouter une nouvelle indication, améliorer la gestion des risques en ajoutant un avertissement, en modifiant le schéma posologique, en ajoutant de l'information sur la coadministration avec d'autres médicaments). [2]

Les ARN et les titulaires de AMM doivent reconnaître que:

- tout changement apporté à un produit bio thérapeutique (y compris les SPB) peut avoir un impact sur la qualité, la sécurité et / ou l'efficacité de ce produit;
- toute modification de l'information associée au produit (c'est-à-dire les renseignements sur l'étiquetage des produits) peut avoir une incidence sur son utilisation sûre et efficace. [2]

La réglementation des changements apportés aux produits bio thérapeutiques approuvés (y compris les PAS (suppléments d'approbation préalable) est essentielle pour garantir la distribution uniforme des produits d'une qualité, d'une innocuité et d'une efficacité constante après qu'ils aient reçu une autorisation ou un permis.

- ✓ La substitution est-elle possible pour un médicament de biotechnologie?
- ✓ Dans quelles conditions la substitution d'un médicament de biotechnologie à un produit princeps sera-t-elle possible ?

La nature et la complexité de leurs systèmes de production font que les médicaments biotechnologie et produits princeps ne seront jamais identiques. Avec un profil d'efficacité identique, ils peuvent avoir un profil de sécurité différent. [2]

La substitution à laquelle on peut procéder avec les génériques ne peut en aucun cas être effectuée aussi directement avec les produits biologiques similaires. Une des raisons fondamentales empêchant cette substitution est la nécessité de surveiller l'immunogénicité et la tolérance des médicaments de biotechnologies après leur commercialisation. [2]

L'expérience a montré qu'un suivi de pharmacovigilance classique ne permet pas toujours un suivi satisfaisant de l'immunogénicité de ces produits. Les produits biologiques similaires ne peuvent pas être inscrits dans un groupe du répertoire des génériques. De fait, leur substitution par le pharmacien d'officine n'est pas possible. [2]

- ✓ Est-il possible d'obtenir une interchangeabilité optimale des médicaments de biotechnologie et des produits princeps qui ne fasse pas courir de risque majeur aux patients ?

Pour ce faire, plusieurs questions devront être résolues :

- La prescription de médicament de biotechnologie doit-elle être réservée aux médecins hospitaliers ?
- Comment éviter le "nomadisme" entre les produits, lié par exemple aux changements des approvisionnements hospitaliers ?

- Comment assurer la nécessaire traçabilité des produits et corriger les insuffisances flagrantes dans ce domaine afin de pouvoir imputer les problèmes éventuels d'immunogénicité au produit responsable ?
- La seule mention de la dénomination commune internationale lors de la prescription est-elle compatible avec la traçabilité des produits ?
- Finalement, que doit comporter le résumé des caractéristiques d'un médicament de biotechnologie, en plus de la mention de celles du princeps, concernant son utilisation et la possibilité d'interchangeabilité ? [2]

Ces questions trouvent en partie leurs réponses dans le plan de gestion de risque élaboré au niveau européen et déjà demandé pour les AMM délivrées aux nouveaux médicaments de biotechnologies. [2]

En complément, une traçabilité doit être instaurée à la fois pour les médicaments biologiques princeps et pour les médicaments de biotechnologie. [2]

Traçabilité et plan de gestion des risques sont les conditions indispensables, mais non suffisantes, d'une interchangeabilité thérapeutique prudente, dont le prescripteur devra être parfaitement informé s'il n'en est pas l'initiateur. [2]

La substitution thérapeutique d'un médicament de biotechnologie est un acte médical prenant en compte, notamment, le risque immunogène. [2]

Il conviendra également, pour chaque patient, d'évaluer la nécessité d'un ajustement des doses et de tenir compte de son exposition éventuelle à d'autres thérapeutiques biologiques. [2]

II. Histoire des médicaments biothérapeutiques :

L'histoire des produits fabriqués grâce à la biotechnologie remonte à plus de 5000 ans déjà, lorsque les populations d'alors se mirent à fabriquer du pain (fermentation à la levure), du vin ou de la bière (fermentation alcoolique). Les Sumériens maîtrisaient par exemple le brassage de la bière, possible uniquement grâce à des micro-organismes. La fabrication des produits laitiers comme le yogourt ou le fromage repose elle aussi sur des procédés biotechnologiques; c'est pourquoi on reconnaît à la Suisse une longue tradition dans ce domaine. Mepha SA, entreprise suisse, étend ses activités au secteur de la biotechnologie et, grâce à une collaboration avec des partenaires spécialisés compétents, elle va pouvoir offrir des médicaments issus de la biotechnologie, essentiellement en oncologie (traitement du cancer). [1]

Le recours à la biotechnologie s'est entre-temps étendu à de nombreux domaines. On parle de « biotechnologie verte ». En agriculture, de « biotechnologie rouge ». En médecine, de « biotechnologie bleue » pour l'extraction de produits maritimes et de « biotechnologie blanche » lorsque l'on utilise par exemple certaines cellules pour la fabrication d'antibiotiques. [1]

Le dernier-né des domaines d'utilisation de la biotechnologie est celui de la fabrication de médicaments. Le chemin classique menant à un nouveau médicament efficace est en général long, risqué et semé d'embûches. Des tests aléatoires ont longtemps été les seules méthodes utilisables pour découvrir de nouvelles substances actives. Jusqu'à son utilisation chez les

patients, le développement d'un médicament s'étend sur 10 à 15 ans. La complexité de certains principes actifs rend par ailleurs impossible leur fabrication par synthèse chimique. L'insuline, l'interféron, les vaccins, les hormones de croissance ou les facteurs de coagulation sont des substances de ce type. [1]

Les débuts de la biotechnologie dans le domaine médical (biotechnologie rouge) remontent déjà à plus de 25 ans. Elle sert essentiellement à la fabrication de principes actifs servant à lutter contre des maladies graves. Le premier principe actif issu de la biotechnologie a été l'insuline, une protéine humaine servant au traitement du diabète et dont la synthèse a pu être transférée à une bactérie, en l'occurrence *Escherichia coli* (*E. coli*). Ainsi produite, cette protéine a été commercialisée pour la première fois en 1982 aux Etats- Unis. [1]

Les médicaments dérivés des biotechnologies, comme l'insuline humaine recombinante, ou même plus récemment les anticorps monoclonaux, sont entrés sur le marché en 1982. Le concept de médicament de biotechnologie apparaît au début des années 2000 et est introduit dans la législation pharmaceutique européenne en 2003, en réponse à la question qui a émergée en 1998, quand le brevet d'un médicament biologique sur le marché allait expirer. Certains avaient l'intention de déposer une demande d'AMM en utilisant la législation des génériques. La question clé, à l'époque, était de déterminer si la « voie » des génériques, très utilisée pour les produits contenant des petites molécules chimiques comme substance active, était adaptée et suffisante (scientifiquement parlant), pour garantir la même qualité, efficacité et sécurité que le produit dont il se voulait le générique, prenant en compte toute la complexité des molécules biologiques. [1]

De plus, en 1998, une augmentation de l'incidence des PRCA23 (aplasie de la lignée des Globules rouges) a été observée, associée avec la présence d'anticorps anti-érythropoïétine et à un usage sous-cutané de l'Eporex® (epoetine alpha) chez des patients insuffisants rénaux. L'apparition de ces événements coïncidait avec un changement mineur de la formulation de l'Eporex® : le Polysorbate 80, un détergent, remplaçait l'albumine humaine comme stabilisant. [1]

De nombreuses études ont été réalisées sur ce changement et, même si le mécanisme immunologique est mal connu, il semble que ce soit le polysorbate, qui joue le rôle de l'adjuvant, qui soit à l'origine d'un emballement de la réponse immunitaire. Après de nombreux débats et discussions entre les experts et les agences réglementaires, les conclusions ont été que, au vu de la complexité des molécules biologiques, des procédés de production et de purification, des contrôles qualité sont nécessaires pour démontrer la reproductibilité du produit final et l'impact engendré sur la sécurité du patient en cas de dysfonctionnement du produit. Les critères nécessaires pour obtenir l'AMM d'un générique ne sont donc pas suffisants pour les produits biologiques.

La commission européenne a proposé de développer une approche réglementaire spécifique et adaptée à ces produits, dans le but d'autoriser, dans le même esprit que les génériques, des copies de médicaments biologiques dont le brevet a expiré, mais en prenant en compte toute la complexité de ces produits mentionnée plus haut. C'est sur cette base, qu'a été intégré dans les textes réglementaires européens le concept de médicament de biotechnologie. En plus, l'autorité compétente des produits de santé (l'EMA, basée à Londres) a réuni des groupes d'experts et des groupes de travail pour développer des recommandations à l'attention des industriels qui désirent développer des médicaments de biotechnologie . [1]



Figure 1: Drugs and biologic [45]

III. Notion de médicament de biotechnologie:

Avant d'entreprendre cette analyse et notamment évaluer le terrain réglementaire des médicaments de biotechnologie, il est nécessaire de rappeler quelques définitions.

1. Médicament :

Selon la loi de Santé algérienne n° 85 – 05 du février 1985, on définit, par l'article 170, le médicament comme « ... Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales, tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier ses fonctions organiques.» [3]

2. Médicament générique :

D'après l'article 4 du décret exécutif N° 92-284 du 6 juillet 1992 de l'Algérie ; relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, « Le produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que lorsqu'il est nécessaire la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriée de biodisponibilité. »

La bioéquivalence entre le médicament de référence dit princeps et son générique signifie qu'ils ont des biodisponibilités équivalentes ; c'est à dire que la quantité de principe actif disponible (qui atteint la circulation sanguine) est la même et que la vitesse avec laquelle ce principe actif atteint la circulation sanguine est également la même. [4]

3. Médicament biologique :

Aucune référence n'est faite aux médicaments d'origine biologique dans la loi de santé 85-05, en revanche, la législation algérienne inclut, dans la définition du médicament donnée dans l'article 297 du projet de la nouvelle loi de la santé (Version septembre 2015), les médicaments biologiques comme étant « . . . tout produit bio thérapeutique dont la substance

active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite ... ». Cette définition reste peu précise. [4]

Compte tenu de leur origine et leurs caractéristiques les distinguant des médicaments chimiques traditionnels, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une définition améliorée qui est la suivante : « les produits biologiques sont distingués des autres produits en étant dérivés d'organismes vivants et en ayant souvent des structures moléculaires complexes. Ils nécessitent une considération particulière sur leur qualité en raison de la nature biologique des matières premières, les procédés de fabrication, et / ou les méthodes d'essai nécessaires à la caractérisation des lots de ces produits.» (World Health Organisation (WHO), 1995) [5]

4. Définition de la biotechnologie :

Comme son nom l'indique, la biotechnologie est une fusion entre la biologie et la technologie. Les biotechnologies sont un ensemble de méthodes et de procédés qui utilisent des agents biologiques pour produire des biens ou des services. Elles concernent de nombreux domaines tels que l'agriculture, l'agroalimentaire, l'environnement, l'énergie, la santé et le génie génétique. Elles sont par exemple utilisées pour fabriquer des organismes génétiquement modifiés et des vaccins, pour mieux comprendre une maladie et en thérapie génique. [6]

5. Produit biothérapeutique :

Un médicament biologique avec l'indication du traitement des maladies humaines qui a été élaboré et approuvé sur la base des principes énoncés dans les directives de l'OMS sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des protéines biothérapeutiques préparées par la technologie de l'ADN recombinant. [6]

6. Médicament de biotechnologie (biosimilaire) :

Trop souvent, l'analogie est faite entre le médicament de biotechnologie et le médicament générique, ce qui stricto sensu est une erreur. Donc, Il est important de définir le terme biosimilaire à sa juste valeur. [6]

L'article 297 du projet de la loi de santé suscitée définit les médicaments biosimilaires comme suit : « ...tout produit biothérapeutique similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un produit biothérapeutique de référence...». [6]

Un biosimilaire est «...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 et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».[6]






Institutions	Terme	Définition
	Similar Biotherapeutic Product (SBP)	Un produit biothérapeutique similaire à un produit biothérapeutique de référence déjà autorisé, en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.
	Follow-on Biologic	«Le produit biologique est très similaire au produit de référence, malgré des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs» et qu'«il n'y a aucune différence cliniquement significative entre le produit biologique et le produit de référence en termes de sécurité, de pureté et de l'activité du produit».
	Biosimilaire	Un nouveau médicament biologique prétendu être «similaire» à un médicament de référence, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté sur la base d'un dossier complet.
	Follow-on Biologic	Un produit biotechnologique qui est produit par un fabricant ultérieur et qui prétend être comparable à un produit biopharmaceutique déjà approuvé au Japon.
	Produit biologique ultérieur (PBU)	Un médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada, et dont la similarité a été établie avec un médicament biologique de référence

Tableau 1 : Différentes terminologies utilisé pour les médicaments de biotechnologie [6]

IV. Recommandations relatives aux principes du développement d'un médicament de biotechnologie :

A. Choix du produit de référence :

Le choix du produit de référence est une étape critique pour l'évaluation du médicament de biotechnologie (biosimilaire) proposé. [7]

Lors du choix, le demandeur doit prendre en considérations les points suivants :

- En règle générale, le biosimilaire doit être exprimé dans le même type de cellule hôte que le produit de référence. Le demandeur doit déterminer l'impact potentiel d'un changement de la cellule hôte sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit sur la base de preuves disponibles à partir d'informations publiques ou des résultats issues de l'utilisation du produit de référence. il doit justifier l'acceptation des éventuelles différences par des données scientifiques solides et l'expérience clinique du biosimilaire ou du produit de référence. [7]
- Dans la mesure où le(s) mécanisme(s) d'action (MA) est connu(s), le médicament de biotechnologie (biosimilaire) et le produit de référence doivent avoir le(s) même(s) MA pour la / les condition(s) d'utilisation prescrite(s), recommandée(s) ou suggérée(s) dans la notice proposée. [7]

- Les données significatives disponibles sur l'innocuité et l'efficacité du médicament biologique de référence devraient être suffisantes pour rendre possible la démonstration d'une similarité. [7]
- Le produit biologique de référence doit être approuvé au préalable en Algérie sur la base d'un dossier complet. De ce fait, un produit biosimilaire ne devrait pas être utilisé comme médicament biologique de référence. Si le produit de référence n'est pas approuvé en Algérie, il devrait être approuvé et largement commercialisé dans une autre juridiction avec un cadre réglementaire bien établi, et une expérience dans l'évaluation et la surveillance post-AMM des produits bio-thérapeutiques qui soient similaires à ce qui se fait en Algérie. [7]
- Le même médicament biologique de référence devrait être utilisé tout au long des études visant à étayer l'innocuité, la qualité et l'efficacité du produit. [7]

B. Naissance du concept de médicament de biotechnologie :

Les réflexions sur les copies des biomédicaments ont, notamment, débuté avec le cas de l'EPREX® qui a soulevé la question de la similitude entre les biomédicaments. L'EPREX® est commercialisé par le laboratoire Johnson&Johnson depuis 1988 : c'est une érythropoïétine recombinante alpha utilisée dans les cas d'anémies sévères, elle permet de stimuler la différenciation des précurseurs de la lignée érythrocytaire. L'administration d'EPREX a été corrélée à l'augmentation des cas d'érythroblastopénie à partir de 1997 (78 cas d'érythroblastopénie chez des patients recevant de l'EPREX® de juillet 1997 à décembre 2001). [8]

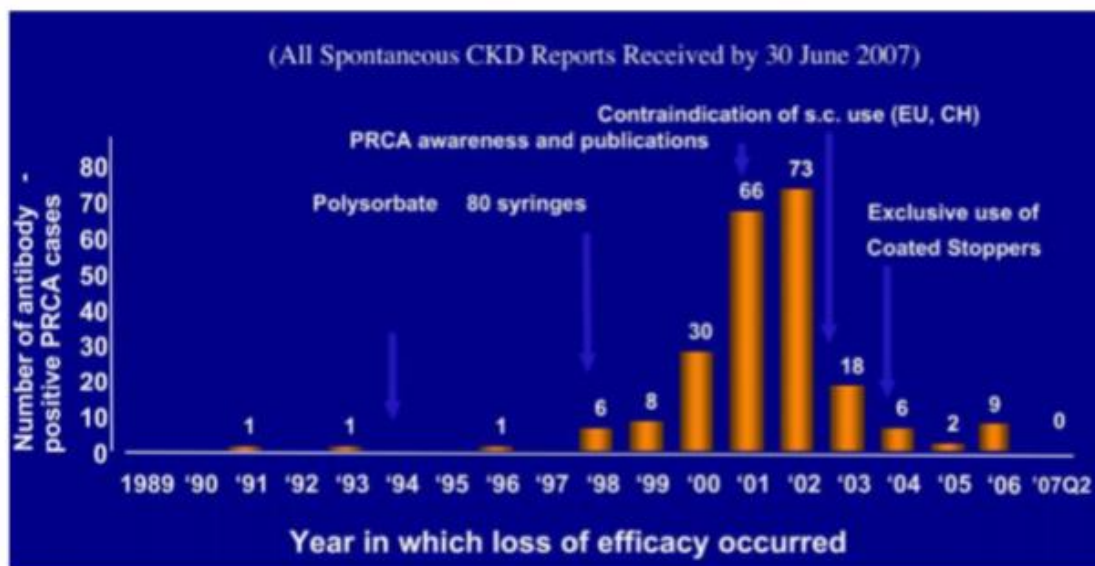


Figure 2: Illustration du nombre de cas de PRCA de 1989 à 2007 D'après Casedevall N. (2009) Immune-response and adverse reaction: PRCA case example [46]

L'érythroblastopénie ou Pure Red Cell Aplasia (PCRA) se caractérise par l'absence quasi-totale de précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse. Cet événement est normalement rare (20/100000 cas par an) et a augmenté particulièrement dans les pays où

l'EPREX® était commercialisé (pas d'incidence aux Etats-Unis où l'érythropoïétine EPOGEN® est commercialisée). [9]

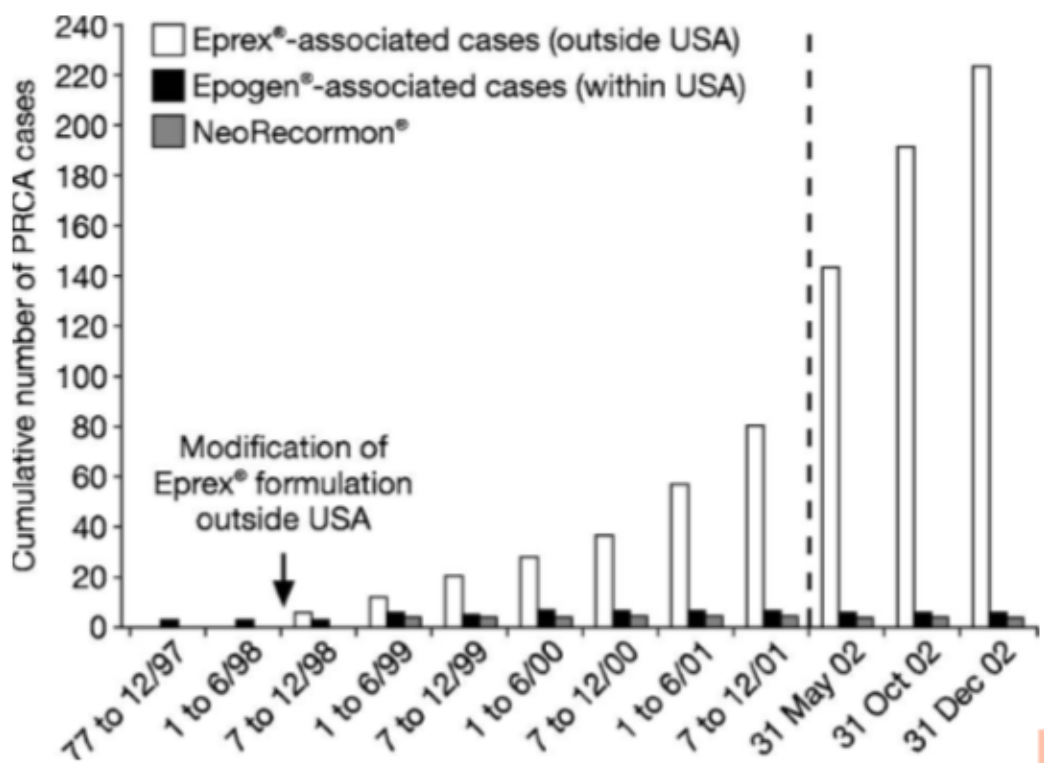


Figure 3: Différence de l'incidence du nombre de cas selon les pays [46]

L'année 1998 correspond à la date où la formulation de l'EPREX® a été modifiée en Europe pour satisfaire à de nouvelles exigences européennes : l'albumine sérique humaine utilisée comme agent stabilisant a été remplacée par du polysorbate 80 associé à de la glycine.



Figure 4: EPREX et EPO [47]

Cette nouvelle formulation aurait entraîné la modification de la structure spatiale de la molécule avec plusieurs hypothèses : formation de micelles simulant la forme d'un virus, interaction avec le polysorbate, liquide résiduel dans le stoppeur ou interaction avec les matériaux du stoppeur...Egalement, à partir des années 90, de nombreuses études ont démontré l'avantage de l'administration des érythropoïétines en sous cutanée : réduction des doses hebdomadaires et donc réduction des coûts d'utilisation. Dans la plupart des pays, hormis les Etats Unis, l'administration en sous cutanée est donc passée de 30% à 90% : ce qui

coïncide également avec l'apparition des cas de PRCA. La restriction de l'utilisation de l'EPREX® en voie intraveineuse en Europe n'a cependant pas permis de retrouver une incidence usuelle des PRCA : les patients recevant de l'EPREX® sont plus exposés à cet événement. [9]

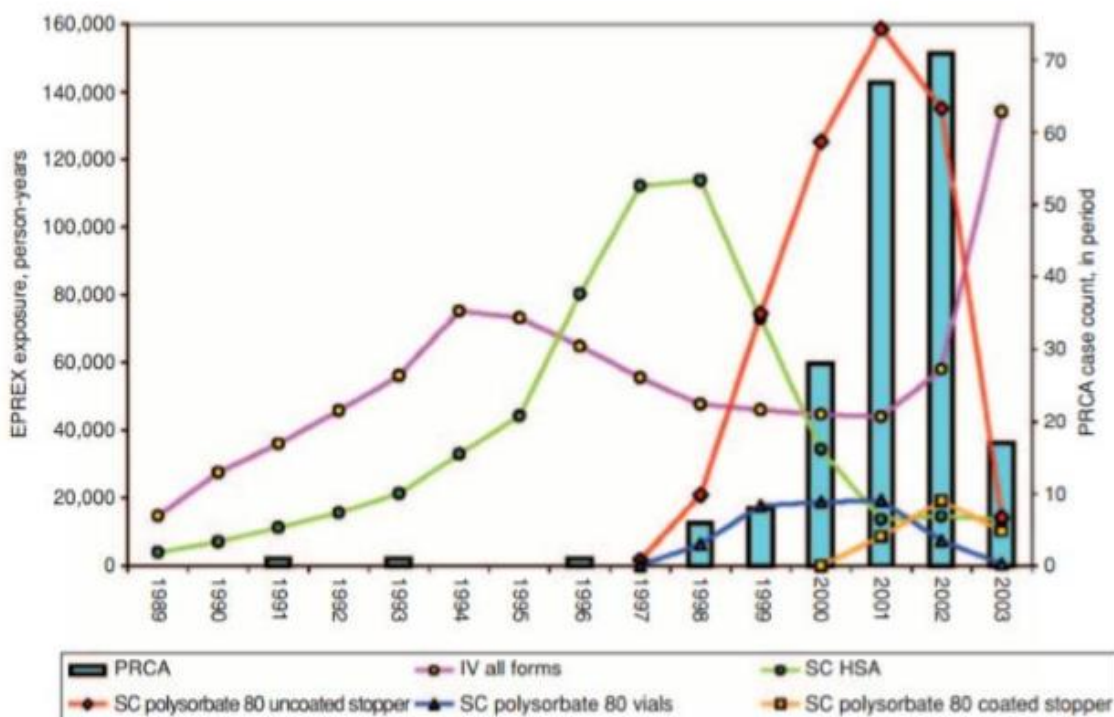


Figure 5 : Corrélation entre les cas de PRCA et les différences apportées au produit [10]

A ce jour, la cause exacte de l'augmentation des cas de PRCA sous EPREX® « européenne » n'a pas été clairement identifiée montrant qu'un changement mineur dans la fabrication peut avoir des conséquences importantes. [10]

Une autre étude de 2004 comparant 11 érythropoïétines de quatre pays différents a montré que la distribution des isoformes était très variable entre ces produits et que l'activité in vivo résultante pouvait varier de 71% à 226%. [10]

La combinaison des observations et des différences sur l'EPREX® et des biomédicaments de même classe a montré que le potentiel immunogène, l'activité des biomédicaments sont sensibles à de nombreux facteurs difficilement identifiables. [10]

Les premières copies de biomédicaments sont arrivées sur le marché par la suite avec une problématique : Comment prédire le potentiel immunogène, la sécurité et l'efficacité de copies fabriquées par des méthodes différentes au vu des nombreux facteurs qui entrent en jeu et de la relation étroite entre le produit final et la procédure de fabrication ? Cela a suscité de nombreux questionnements quant au statut de ces copies de biomédicaments et la naissance du concept du biosimilaire. [10]

C. Concept de biosimilarité :

Les étapes de l'approche de comparabilité s'appliquent au cas par cas à toutes les catégories de médicaments biologiques, visant à être démontrés comme biosimilaires à un produit de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. [11]

Cette approche par étapes commence par une caractérisation et une évaluation des attributs de qualité, suivi par des études cliniques et non cliniques. [11]

Un demandeur peut être en mesure de démontrer la biosimilarité même s'il y a eu des différences mineures dans la structure ou la formulation, à condition qu'il fournisse des données et des informations suffisantes pour démontrer que les différences ne sont pas cliniquement significatives et que le produit proposé répond aux critères légaux de biosimilarité. [11]

Les changements intentionnels pour améliorer l'efficacité ne sont pas compatibles avec l'approche de biosimilarité. Alors que les différences qui peuvent conférer un avantage de sécurité ne peuvent pas empêcher la biosimilarité, et devraient être expliquées [11]

A chaque étape, le demandeur doit évaluer s'il existe une incertitude résiduelle quant à la biosimilarité du produit et identifier les prochaines étapes pour tenter de les régler.

La démonstration de la biosimilarité en termes de qualité est une exigence primordiale afin de soumettre un ensemble réduit de données cliniques et non cliniques requises pour l'enregistrement. [11]

Par contre, Le demandeur ne peut pas utiliser des données cliniques pour justifier des différences considérables dans les attributs de la qualité. [11]

De plus, Le demandeur n'a pas à répéter la démonstration de biosimilarité contre le produit de référence (par exemple, après un changement de fabrication) après que l'autorisation de commercialisation soit accordée. [11]

D. La formulation :

La formulation d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) ne doit pas nécessairement être la même que celle du produit biologique de référence, à condition qu'il soit fourni des données supplémentaires justifiant l'impact potentiel de la formulation sur la sécurité et l'efficacité du biosimilaire. [11]

E. Le dosage, la concentration et la voie d'administration :

Le dosage pharmaceutique, la concentration et la voie d'administration du produit proposé doivent être les mêmes que ceux du médicament biologique de référence. [12]

De plus, lorsque plusieurs voies d'administration sont autorisées, en principe, chaque voie d'administration doit être étudiée. [12]

Par ailleurs, Un demandeur peut obtenir une AMM pour moins de voies d'administration que celles approuvées pour le produit de référence. [12]

Dans certains cas, le demandeur peut être amené à fournir des informations à partir d'études utilisant une voie d'administration pour laquelle l'AMM n'est pas demandée, mais qui peut être plus sensible pour par exemple, une évaluation comparative de l'immunogénicité. [12]

Certaines différences dans le système de délivrance ou de fermeture du contenant peuvent être acceptées, à condition de fournir des données appropriées sur la performance. [12]

F. Recommandations relatives à la qualité :

1. Considérations générales :

Les études analytiques comparatives fournissent une base solide pour la démonstration de biosimilarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Une compréhension approfondie des caractéristiques chimiques, physiques et biologiques d'un médicament de biotechnologie est également essentielle à la conception du processus de fabrication, ainsi qu'à la réalisation d'un plan de développement et soutiendra la qualité pendant tout le processus du développement jusqu'à l'approbation du produit. [13]

Il est attendu du demandeur de :

- Fournir un dossier de qualité complet pour sa substance active et son produit fini.
- Procéder à une large caractérisation physico-chimique et structurale du produit proposé et du produit de référence en utilisant une technologie de pointe afin de pouvoir démontrer, en parallèle, leurs biosimilarité.
- Effectuer, dans le cadre de l'exercice de comparabilité, une série d'essais qui devrait être choisie méticuleusement et optimisée de façon à maximiser la détection de différences sur le plan des attributs de qualité entre le produit proposé et le médicament biologique de référence. Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité du produit fini devraient être conformes aux lignes directrices de l'ICH, selon les besoins. [13]

Dans le cas d'une détection des différences, la conduite à tenir est la suivante :

- Les différences devraient toujours être expliquées et justifiées, et peuvent exiger des données complémentaires.
- Le type, la nature et l'étendue des différences entre le médicament de biotechnologie (biosimilaire) et le produit de référence doivent être clairement identifiées, et les demandeurs doivent expliquer, justifier et répondre à l'effet potentiel de ces différences.
- Dans certains cas, des études complémentaires sont exigées afin de démontrer qu'une différence est dans une plage acceptable pour pouvoir considérer le médicament de biotechnologie (biosimilaire) proposé comme étant très similaire au produit de référence. Certaines différences, cependant, peuvent entraîner un impact négatif sur la sécurité ou l'efficacité et par conséquent, empêcher la détermination que le biosimilaire proposé soit très similaire au produit de référence. [13]

Les résultats de la caractérisation analytique comparative peuvent conduire à faire une des quatre évaluations de la similitude entre le médicament de biotechnologie (biosimilaire) proposé et le produit de référence :

- ✓ Non Similaire: Dans ce cas, le développement par cette voie réglementaire n'est pas recommandé, sauf si, par exemple, des modifications sont apportées au processus de fabrication du produit proposée qui sont susceptible de conduire à un produit biologique hautement similaire.

- ✓ **Similaire:** Dans ce cas, des informations complémentaires (Données analytiques supplémentaires ou autres études) sont nécessaires pour déterminer si les différences observées sont dans un intervalle acceptable capable de soutenir le fait que le produit biosimilaire proposé est hautement similaire au produit de référence. [13]
 - A titre d'exemple, certaines conditions dans le procédé de fabrication peuvent influencer sur la glycosylation, alors que cette dernière joue un rôle important dans la PK (Pharmacocinétique) de certains produits protéiques. Des études comparatives de la Pk et la PD du produit proposé et son produit de référence aident à prouver que certaines différences dans la glycosylation identifiés dans les études analytiques seraient dans un intervalle acceptable pour pouvoir dire que le produit proposé pour être hautement similaire au produit de référence. [13]
- ✓ **Hautement Similaire:** le produit proposé répond à la norme légale de similarité analytique. Les résultats de la caractérisation analytique Permet d'avoir une grande confiance dans la similarité analytique du produit proposé et son produit de référence, et il serait approprié pour le «sponsor» de mener une approche spécifiques et sélective des études animale et / ou cliniques pour résoudre les incertitudes résiduelles et de soutenir une démonstration de la biosimilarité. [13]
- ✓ **"Fingerprint-Like" Similaire:** le produit proposé répond à la norme légale de similarité analytique basée sur des approches multiparamètres intégrés qui sont extrêmement sensibles à l'identification des différences analytiques. Les résultats de ces "Fingerprint Like" analyses permet d'avoir un très haut niveau de confiance dans la similarité analytique du produit proposé et son produit de référence, et il serait approprié pour le «sponsor» de mener une approche spécifiques et sélective des études animale et / ou cliniques pour résoudre les incertitudes résiduelles et de soutenir une démonstration de la biosimilarité. [13]

2. Isolement de la substance médicamenteuse :

Dans le cas des protéines recombinantes utilisées comme substances médicamenteuses, une analyse directe (ou parallèle) entre le biosimilaire et le produit de référence peut, dans certaines techniques, ne pas être réalisable ou peut fournir des informations limitées (en raison de la faible concentration de la substance active et/ou de la présence d'excipients interférents, par exemple). Par conséquent, il est envisagé que l'approche de comparaison par rapport au produit de référence soit effectuée en utilisant la protéine désirée extraite à partir du produit (ou médicament) en question. [13]

Les méthodes d'extraction utilisées doivent être justifiées et appropriées de façon à démontrer que la procédure ne modifie pas la qualité du produit. [13]

3. Analyse Physico-chimique :

L'analyse comparative physicochimique devrait considérer toutes les caractéristiques pertinentes : la détermination de la composition, de la structure primaire (N- et C- terminaux) et supérieure (les groupes SH libres, et les ponts disulfure), des modifications post-traductionnelles (le profil des hydrates de carbone, des motifs de glycosylation spécifiques au site), ainsi que d'autres propriétés biophysiques et fonctionnelles, en utilisant des méthodes

d'analyse robustes et appropriées. Dans le cas où il y aurait des variations par rapport au produit biologique de référence, il doit être démontré que ces variations n'ont pas d'impact négatif sur l'efficacité et / ou la sécurité. [13]

Le produit de référence et le biosimilaire sont susceptibles de contenir un mélange de formes post-traductionnelles modifiées, des efforts devraient être faits pour enquêter, identifier et quantifier ces formes. [13]

L'impact des variations structurales d'ordre supérieur ou bien hétérogénéité des modifications post-traductionnelles doivent être évalué conjointement avec les résultats des analyses de l'activité biologique, de la pharmacocinétique, des propriétés immunologiques, etc. [13]

Le fait d'utiliser des méthodes qui impliquent différents principes physicochimiques ou biologiques pour évaluer le même attribut, et en utilisant des techniques analytiques complémentaires en série, peut être particulièrement utile. [13]

Le fabricant devrait tenter de vérifier que les structures d'ordre supérieur (secondaire, tertiaire et quaternaire s'il y a lieu) sont comparables. S'il n'est pas possible d'obtenir les données nécessaires relatives aux structures d'ordre supérieur, un essai d'activité biologique pertinent pourrait permettre de vérifier que la conformation est correcte. [13]

4. Analyse biologique :

L'exercice de comparabilité devrait comprendre une évaluation des propriétés biologiques du médicament de biotechnologie et du produit de référence. Étant donné que la présence de modifications structurelles d'un produit biologique pourrait modifier sa bioactivité, l'analyse de l'activité biologique constitue un moyen très utile pour la confirmation des résultats sur les attributs de qualité de ces produits, l'évaluation de l'intégrité des structures d'ordre supérieur et la comparabilité des hétérogénéités et des modifications post traductionnelles. [13]

De plus, la caractérisation biologique permettra, théoriquement, la compréhension de (des) mécanisme(s) d'action du produit. Elle servira donc de lien à l'activité clinique. [13]

Le demandeur doit utiliser des méthodes d'analyse qui sont sensibles, spécifiques, et suffisamment discriminatoires. De plus, Il est souhaitable que la bioactivité soit étalonnée par rapport aux normes de référence internationales ou nationales, lorsqu'elles sont disponibles. [13]

Il est fortement recommandé qu'une comparaison des activités biologiques entre un produit biologique de référence et un biosimilaire soit faite en utilisant, dans la mesure du possible, plusieurs méthodes qui soient étroitement liés à l'efficacité clinique. Par exemple, la prolifération et la différenciation cellulaire, la liaison au récepteur, l'activité enzymatique etc. [13]

Des Informations sur les essais de la bioactivité, y compris la précision, l'exactitude et l'étendue de la validation, peuvent influencer sur la quantité et le type de données animales ou cliniques supplémentaires qui peuvent être nécessaires pour démontrer la biosimilarité. [13]

Les limites potentielles de certains types de tests de bioactivité, comme le fort degré de variabilité, peuvent empêcher la détection de différences, minimes mais significatives entre deux produits très similaires. C'est pour cela que les demandeurs sont encouragés à

développer des tests qui sont moins variables et qui sont sensibles aux changements dans l'activité fonctionnelle. [13]

Lorsque les produits comparés ont des activités biologiques multiples, les fabricants devraient effectuer une série d'épreuves pertinentes, appropriées et complémentaires conçues pour évaluer la gamme des activités. Ces activités peuvent découler de multiples domaines fonctionnels. Dans de telles situations, toutes les activités fonctionnelles devraient être évaluées dans le cadre de l'étude de comparabilité. [13]

D'autre part, certaines modifications d'ordre post-traductionnelles (par ex. des frayements d'hydrate de carbone) peuvent avoir un impact significatif sur la pharmacocinétique ; Dans de tels cas, afin de mesurer la bioactivité, un essai biologique in vivo est donc nécessaire. [13]

5. Analyse de l'activité immunologique :

Lorsque la caractérisation porte également sur les propriétés immunochimiques (par ex. dans le cas des anticorps ou des produits à base d'anticorps), le fabricant devrait confirmer que le produit biosimilaire proposé est comparable au médicament biologique de référence sur le plan de ces propriétés. [13]

6. Analyse des impuretés :

Il est entendu dans les différentes directives étudiées que la comparaison des profils d'impureté entre les biosimilaire et le produit de référence est généralement difficile. Néanmoins, les impuretés liées au produit ainsi que les impuretés liées au processus de fabrication doivent être identifiées, caractérisées, quantifiées par une technologie de pointe et comparées, dans la mesure du possible, à ceux du produit de référence. Si l'analyse comparative physicochimique révèle différentes impuretés ou des niveaux plus élevés d'impuretés que celles du produit de référence, des études pharmacologiques / toxicologiques supplémentaires peuvent être nécessaires afin que l'on puisse en déterminer l'incidence potentielle sur l'innocuité et l'efficacité. [13]

En général, il est préférable de compter sur les procédés de purification pour éliminer les impuretés plutôt que de mettre en place un programme d'essais précliniques pour leurs qualifications, autrement dit, il est préférable d'éliminer plutôt que de qualifier les impuretés. [13]

Les profils de pureté et d'impureté du biosimilaire et du produit de référence doivent être évalués qualitativement et quantitativement par une combinaison de méthodes orthogonales pointues. Ces comparaisons doivent prendre en compte les voies de dégradation spécifiques et les modifications post traductionnelles potentielles. [13]

Il est encouragé de suivre la ligne directrice ICH S6 : « Évaluation de la sécurité préclinique des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie », selon les cas appropriés. [13]

7. Spécifications :

Les spécifications sont définies comme étant : « Une liste d'essais, de renvois à des procédés analytiques et de critères d'acceptation pertinents qui constituent des limites numériques, des intervalles ou d'autres critères applicables aux essais décrits. Une spécification établit l'ensemble des critères auxquels doivent se conformer les substances médicamenteuses, les produits pharmaceutiques et toute matière à l'une ou l'autre des étapes de la fabrication afin d'être considérés comme étant acceptables pour l'usage auquel ils sont destinés. Les spécifications sont des normes de qualité critiques proposées et justifiées par le fabricant et approuvées pour la vente par les autorités réglementaires comme conditions d'autorisation ». [13]

La conformité aux spécifications signifie que la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique remplissent les critères d'acceptation spécifiés lorsqu'ils sont testés conformément aux procédés analytiques énumérés. [13]

Les spécifications doivent discerner et contrôler les attributs de qualité importants pour le produit de référence. [13]

Afin d'assurer l'uniformité des produits, les spécifications et les procédures d'essai pour le biosimilaire devraient être fixées sur la base des résultats de l'évaluation de la comparabilité (chimique, physique et de bioactivité) et de l'analyse approfondie d'un nombre suffisant de lots du biosimilaire et du produit de référence, mais ne devraient pas être plus large que l'éventail de variabilité du produit de référence à moins que cela puisse être justifié. [13]

En plus de la totalité des données analytiques, l'identification des lots spécifiques du produit de référence utilisés, les dates d'expiration et les délais d'utilisation va aider à justifier les critères d'acceptation pour les spécifications. [13]

Les demandeurs doivent sélectionner les tests à inclure dans les spécifications (ou stratégie de contrôle) à la fois pour la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique comme décrit dans les lignes directrices (par ex. ICH Q6B) et les monographies établies, lorsque celles-ci existent. Les monographies des pharmacopées ne peuvent fournir qu'un ensemble minimum d'exigences pour un produit particulier, ainsi, des paramètres de test supplémentaires peuvent être nécessaires. [13]

Les épreuves et analyses choisies pour définir uniquement les spécifications de la substance médicamenteuse ou du produit pharmaceutique ne sont pas considérées comme étant adéquates pour l'évaluation des différences, car elles sont choisies en guise de contrôle de qualité de routine et non pour effectuer une caractérisation complète. [13]

8. Etudes de stabilité :

Le demandeur doit procéder à une comparaison physicochimique appropriée et fonctionnelle de la stabilité du médicament de biotechnologie (biosimilaire) avec celle du produit de référence, il est recommandé de conduire des études parallèles de stabilité accélérée, en condition de stress, ainsi que des études de dégradation forcée afin d'identifier les profils et les voies de dégradation du biosimilaire et de déterminer sa similitude. [13]

La durée de conservation doit être justifiée par des études de stabilité en temps réel, vu que des conditions et/ou des périodes de stockage identiques à celles du produit biologique de

référence ne sont pas obligatoires pour les biosimilaires. Un exercice de comparabilité par rapport aux produits biologiques de référence sur ce sujet ne sera donc pas nécessairement requis à cet égard. [13]

Un minimum de données de stabilité de 6 mois au moment de la soumission du dossier doit être présenté. [13]

Dans certains cas, il pourrait s'avérer possible et avantageux de réaliser des études de stabilité côte à côte (en parallèle) sur des échantillons qui ont été appariés, dans toute la mesure du possible, en fonction de la date de fabrication. [13]

Les tests de stabilité doivent être effectués sur la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique afin d'obtenir des données utiles pour l'évaluation des propriétés à la fois pour le principe actif et le produit fini conformément avec Ligne directrice ICH Q5C : "Essais de stabilité biotechnologiques / Produits biologiques". [13]

V. Le concept de générique n'est pas applicable aux médicaments de biotechnologies :

Pour expliquer le concept de médicament de biotechnologie (biosimilaire) on a pu, à tort, le comparer à celui du médicament générique qui est maintenant devenu une réalité médicale et économique. Ces deux notions sont assez semblables pour aider à la pédagogie (au moins sur le plan de l'intérêt économique), mais très différentes à bien des égards. [14]

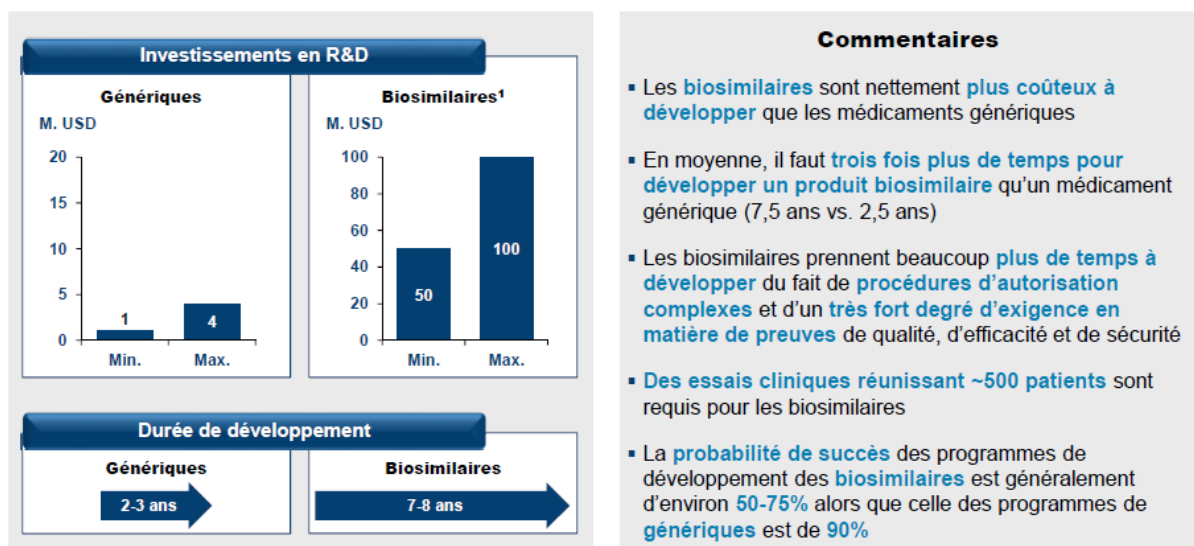
Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois la période de protection (brevets et protection administrative des données) écoulee

Une fois établie une qualité pharmaceutique acceptable, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par une ou des étude(s) in vitro et in vivo appropriée(s) de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (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. [14]

Pour les substances actives d'origine biologique, la question s'est posée d'ouvrir cette même possibilité de développer des « copies » de ces médicaments biologiques/biotechnologiques et d'autoriser leur mise sur le marché selon une procédure allégée analogue à celle du médicament générique mais adaptée à la nature très différente de ces produits. [14]

Dans le domaine des médicaments issus de la biotechnologie, les premiers brevets sont tombés dans le domaine public en 2004. Cette ouverture de marché touche deux grandes familles de protéines: (i) les cytokines/facteurs de croissance et plus récemment (ii) les anticorps monoclonaux avec l'autorisation de mise sur le marché du premier médicament biosimilaire à l'infliximab par l'agence Européenne du médicament en juin 2013 (Remsima/Inflectra). [14]

Développement des biosimilaires



Sources: Sandoz – Teva – Lonza – Analyse Smart Pharma Consulting

¹Le coût de construction d'infrastructures spécifiques est estimé entre 150 M USD et 200 M USD

Figure 6: développement du médicament de biotechnologie [14]

	<i>Générique</i>	<i>Biosimilaire</i>
Appellation	générique	biosimilaire (produit successeur)
Référence	préparation originale	préparation de référence
Fabrication	par synthèse chimique	par des cellules vivantes
Procédé de fabrication	fabrication aisée par synthèse chimique	procédé de fabrication complexe et compliqué faisant appel à des cellules vivantes
Molécule	substance définie chimiquement	protéine ou peptide
Structure du principe actif	structure simple, clairement définie	structure hautement complexe
Poids moléculaire	faible	très élevé
Taille moléculaire	petite	grande
Coûts de développement	CHF 2 à 4 millions	CHF 80 à 160 millions
Réactions immunitaires	rare	plus ou moins fréquentes selon la protéine
Stockage	en général à température ambiante	entre 2 et 8°C (réfrigérateur)

Tableau 2 : Les principales différences entre un médicament générique et un médicament de biotechnologie [15]

VI. Bon usage des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) :

Les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et un médicament de biotechnologie dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament de biotechnologie peut être envisagée sous certaines conditions. Un médicament de biotechnologie peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies. [15]

Le concept de médicament de biotechnologie suppose que les posologies recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas, il importe avant prescription de vérifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité afin de repérer d'éventuelles différences avant prescription.[15]

VII. Interchangeabilité et la traçabilité des médicaments de biotechnologie :

Un Médicament de biotechnologie (biosimilaire) est un médicament pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament de référence. Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament de biotechnologie sans alternance. [16]

Si le choix entre deux médicaments biothérapeutiques reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. [16]

Par ailleurs, dans le but d'assurer la traçabilité des traitements reçus par le patient et de faciliter l'identification du produit en cause en cas d'effet indésirable, l'EMA précise que le médicament de biotechnologie doit être identifiable par le nom de marque et non pas par la DCI ou International Non-proprietary Name (INN). La question de la dénomination des médicaments de biotechnologie est sujette à débat, l'OMS a proposé que des noms uniques composés d'un code à quatre lettres soient attribués aux médicaments de biotechnologie. Toutefois, le 23 octobre 2013 lors du 71st Pharmaceutical Committee à Bruxelles, la majorité des Etats membres de l'UE ont soutenu la position actuelle de l'EMA, à savoir que les médicaments de biotechnologie doivent posséder le même INN que la référence. Un nom particulier serait contraire à la volonté de l'EMA d'aligner le biosimilaire sur la référence et selon les inquiétudes de certains Etats membres, cela pourrait compromettre la confiance des professionnels de santé et des patients dans les médicaments de biotechnologie. Une des raisons mise en avant en faveur de l'utilisation d'un nom unique pour chaque médicament de biotechnologie serait une plus grande facilité dans la traçabilité des traitements et des effets indésirables. Mais les Etats membres ont répondu qu'il suffirait de mentionner le nom

commercial du médicament ainsi que son INN et le numéro de lot pour résoudre ces problèmes. [16]

La traçabilité est un point important en cas d'apparition d'effets indésirables et notamment de réactions immunes afin de déterminer quel est le produit en cause. Sauf que les réactions immunologiques apparaissent généralement tardivement, la substitution ou l'interchangeabilité fréquente rend donc difficile l'incrimination du médicament en plus d'augmenter potentiellement le risque d'immunisation. L'ANSM recommande, dans son rapport de 2013, de traiter un patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et dans le cas d'un changement décidé par le médecin traitant d'assurer la traçabilité des traitements et la surveillance du patient. [16]

VIII. La classification des biosimilaires

A. La famille des protéines recombinantes :

Les protéines recombinantes sont ainsi qualifiées dans la mesure où elles sont produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Après avoir identifié et isolé un gène codant pour une protéine particulière, la recombinaison génétique consiste à introduire ce gène dans un organisme hétérologue (bactérie, levure, cellule de mammifère...) afin que celui-ci synthétise la protéine recherchée : c'est-à-dire le médicament recombinant.

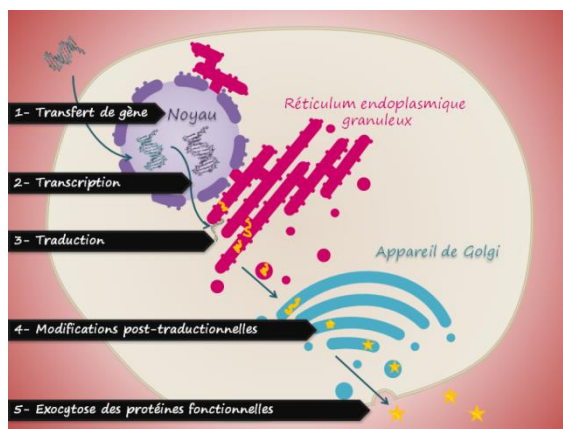


Figure 7:schéma présentant la production de protéines recombinantes [48]

1. Les différentes protéines thérapeutiques :

Certaines maladies peuvent être traitées par la sécrétion dans l'organisme d'une protéine « manquante », déficiente ou en quantité insuffisante. Cette catégorie comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes. [17]

a) Les facteurs de croissance :

les érythropoïétines (EPO) et les facteurs de croissance (G-CSFs) sont indiqués dans le traitement de l'anémie, des désordres hématologiques et des effets secondaires de la chimiothérapie. [17]

	Produits de référence	Produits biosimilaires
Epoetin alpha	Eprex® (Johnson&Johnson)	Epotin® (JULPHAR).

Tableau 3 : exemple d'érythropoïétine commercialisée en Algérie [17]

b) Les hormones

Longtemps produites par extraction de tissus humains ou animaux peuvent désormais être fabriquées par des procédés biotechnologiques qui en accroissent la sécurité (collecte de matériaux contaminés dans le cas de l'hormone de croissance) et le rendement, une cuve de 500 litres produit la même quantité d'hormones de croissance que 35 000 hypophyses prélevées sur des cadavres. [17]

	Produits de référence	Produits biosimilaires
Somatropine	Norditropin® (Novo Nordisk)	Omnitrope (Sandoz)
Insuline glargine	Lantus® (Sanofi-Aventis)	

Tableau 4: exemples d'hormones peptidiques commercialisées en Algérie [17]

c) Les cytokines

Sont des « messagers », hors médiateurs et hormones, ayant des fonctions de facteurs de croissance, d'involution et de défense de l'organisme. Au sein de cette classe sont regroupés les interférons et les interleukines. Les cytokines sont indiquées dans le traitement des maladies auto-immunes, de l'hépatite C et de certains cancers. [17]

	Produits de référence	Produits biosimilaires
Interféron alpha-2a	Roferon-A (Roche)	Introna (Shering Plough).
Peg-Interféron alpha-2a	Pegasys® (Roche)	-
Peg-Interféron alpha-2b	PEG-Intron (Merck)	Heberon Alfa R (Heber Biotec)
Interféron beta-1b	Betaseron® (Bayer AG)	Extavia (Novartis)
Interféron beta-1a	Avonex (Biogen Idec)	Rebif (Merck KGaA)

Tableau 5: exemple d'interférons commercialisés en Algérie [17]

	Produits de référence	Produits biosimilaires
Aldesleukin	Proleukin® (Novartis)	-

Tableau 6: exemple d'interleukine commercialisée en Algérie

d) Les protéines de fusion

Les facteurs plasmatiques (dont font partie les facteurs de coagulation pour le traitement de l'hémophilie) comprennent des produits dont les mécanismes d'action sont très spécifiques qui sont en phase émergente. [17]

e) Les enzymes recombinants

Enzymes thérapeutiques ou de remplacement, sont utilisées dans le traitement des maladies génétiques, affectant une dizaine de milliers de personnes dans le monde. Ce marché de faible volume est en forte croissance (31 % en 2006) en partie grâce au statut de médicament orphelin (Cerezyme pour la maladie de Gaucher, Fabrazyme pour la maladie de Fabry et Myozyme pour la maladie de Pompe). [17]

2. Les anticorps monoclonaux (ACM)

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps provenant d'une seule source, groupe de cellules clonées, reconnaissant uniquement un seul type d'antigène. Ils sont faits en laboratoire à partir de cellules hybridomes, des hybrides des cellules produisant des anticorps et les cellules cancéreuses immortelles. [17]

Après les anticorps monoclonaux d'origine animale, des anticorps monoclonaux humanisés puis humains ont vu le jour. Ces produits traitent des maladies à fort besoin médical non satisfait, principalement l'oncologie, les maladies auto-immunes et inflammatoires et la cardiologie. [17]

	Produit de référence	Produit biosimilaire
Anticorps mono-clonaux nus	-	Mabthéra® (Rituximab par Roche), Herceptin® (Trastuzumab par Genentech), Remicade® (Infliximab par Janssen biologics)
Anticorps mono-clonaux conjugués	Anticorps monoclonaux radiomarqués	Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan par Biogen)*
	Anticorps monoclonaux chimiomarqués	Adcetris® (Brentuximab vedotin par Seattle Genetics and Millennium/Takeda)*

Tableau 7 : les anticorps monoclonaux commercialisées en Algérie [17]

En 2007, le marché mondial des protéines recombinantes s'est élevé à 71 Mds\$. Les protéines thérapeutiques constituent la famille la plus importante avec une part de marché de 67 % en 2007, celle des anticorps monoclonaux représentant près de 33 % du marché. Cependant le taux de croissance des protéines recombinantes est en diminution, ce qui pourrait provoquer une diminution de leur part de marché à 58 % en 2010. [17]

La croissance du marché des biomédicaments est supportée principalement par les anticorps monoclonaux qui sont encore à un stade croissant. Le lancement du marché des anticorps monoclonaux a commencé en 1997 avec la mise sur le marché d'anticorps chimériques tels que Remicade (Johnson&Johnson) et Rituxan (Roche/Genentech). Ces anticorps sont les premiers succès commerciaux ayant rapporté de haut revenus en se basant sur une classe thérapeutique à fort besoin : l'oncologie. [17]

Depuis le début des années 2000, les anticorps humanisés, les anticorps monoclonaux humains ainsi que d'autres technologies comme les anticorps conjugués et les fragments d'anticorps jouent un rôle croissant dans le leadership des anticorps thérapeutiques sur le marché des biomédicaments. Parmi les blockbusters de 2007, il est possible de citer plusieurs anticorps monoclonaux humanisés comme Avastin (Roche/Genentech), Herceptin (Roche/Genentech) et Erbitux (Bristol-Myers Squibb/Imclone System) ainsi que, pour la première fois, un anticorps monoclonal humain, Humira (Abbott). [17]

L'industrie pharmaceutique va déplacer sa R&D des anticorps monoclonaux murins ou chimériques vers les anticorps monoclonaux humains. [17]

Sur les vingt lancements prévus entre 2007 et 2010, douze seront des anticorps monoclonaux humains.[17]

IX. Les enjeux du médicament de biotechnologie :

Une nouvelle organisation des firmes pharmaceutiques, très différente du modèle intégré antérieur, se met en place. Aujourd'hui les grands groupes pharmaceutiques entretiennent de nombreuses relations avec d'autres firmes, plus petites et spécialisées dans l'une des étapes du processus, et des institutions de recherche. Ils multiplient les alliances, achats d'innovation (molécules ou sociétés), mettent en place de nouvelles organisations de la recherche et parfois encouragent la création de sociétés secondaires. Cette mise en réseau, sous forme de partenariat, dans certains cas par externalisation d'activités, touche progressivement l'ensemble de la chaîne de valeur du médicament : recherche, développement (CRO – Contract research organizations et l'intervention des start-up), production (CMO – Contract manufacturing organization), commercialisation (CSO - Contract sales organization). [18]

A. Marché des biomédicaments :

Depuis le premier biomédicament mis sur le marché en 1982 (Humulin®, une insuline humaine d'action rapide, approuvée par la FDA (Food and Drug Administration : autorité compétente aux Etats-Unis pour les produits de santé)) le marché des biotechnologies a explosé : il est considéré aujourd'hui comme l'un des secteurs ayant la croissance la plus rapide et la plus importante. Cette croissance s'est accompagnée de la mise sur le marché de nombreuses molécules innovantes durant les trente dernières années. [18]

1. Dans le monde

Les ventes de biomédicaments représentaient un marché de 93 milliards de dollars en 2009 et sont supposées dépasser les 167 milliards de dollars en 2018. La progression pour ce type de médicaments a été beaucoup plus rapide que celle des autres médicaments : 12% en moyenne contre seulement 4% pour le secteur hors biomédicaments.(Plus de trois cents biomédicaments sont sur le marché au niveau international.[18]

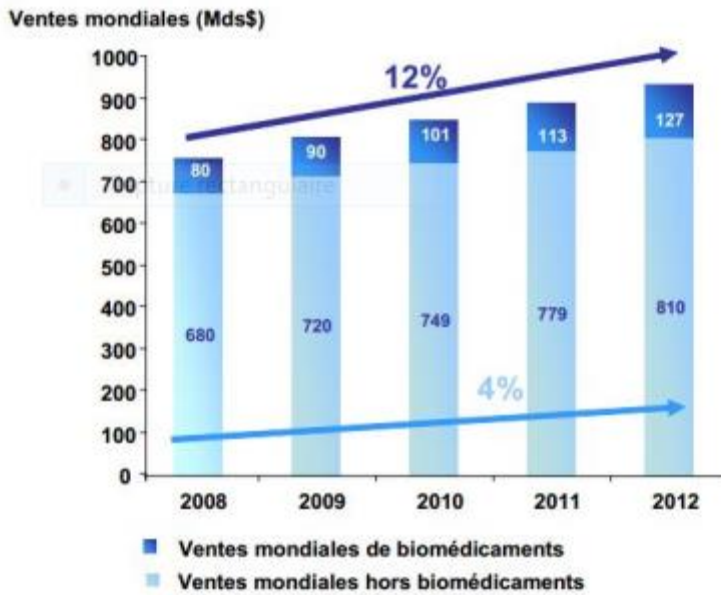


Figure 8 : Croissance du marché mondial des médicaments de biotechnologie d'après IMS Health développement & conseil 2008 [19]

Aux Etats-Unis, en 2000, seulement une molécule issue de biotechnologie était dans le top dix des médicaments les plus vendus. En 2008, 5 appartenait à ce top dix. [19]

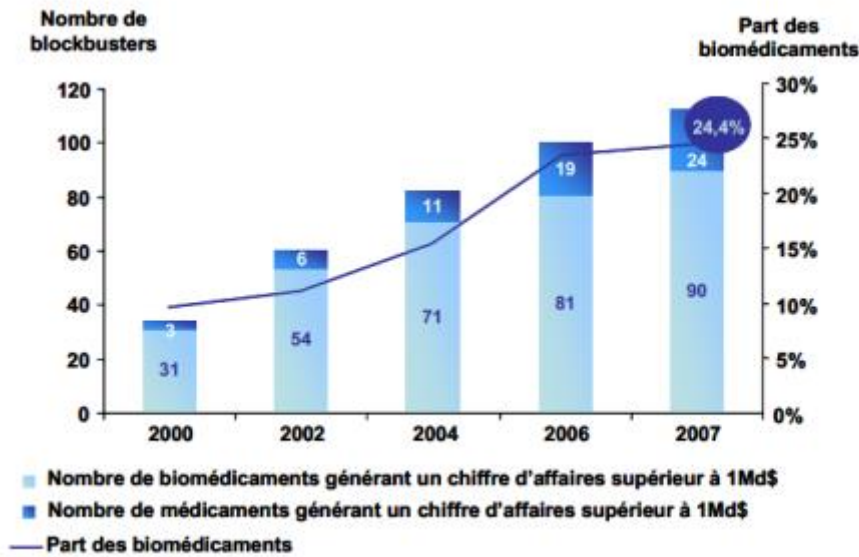


Figure 9: Médicaments et biomédicaments réalisant des ventes supérieures à 1 millions de dollars d'après IMS Health, développement & conseil 2008 [19]

a) *Marché des biosimilaires*

La question de l'intérêt de la mise sur le marché de molécules similaires pour lesquelles le besoin médical est satisfait et qui ne permettent pas une diminution fulgurante des coûts par rapport aux génériques (biosimilaires 10 à 25% moins chers contre 60% pour les génériques) peut se poser. [19]

PRIX MOYENS (PLUSIEURS PRÉSENTATIONS PAR PRODUIT) PAR UNITÉ DE BIOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET DE LEUR BIOSIMILAIRES (OCTOBRE 2013)					
Produits	Statut	PFHT (€)	PPUB (€)	Δ (PFHT)	Δ (PPUB)
Eprex*	R	246,25	293,64	-	-
Binocrit*	B	187,45	225,99	-23,9 %	-23,0 %
Retacrit*	B	186,11	224,41	-24,4 %	-23,6 %
Neupogen*	R	91,19	112,94	-	-
Zarzio*	B	83,94	104,30	-8,0 %	-7,7 %
Tevagrastim*	B	83,41	103,67	-8,5 %	-8,2 %
Nivestim*	B	77,62	96,78	-14,9 %	-14,3 %

Environ -20% pour les biosimilaires de l'EPREX®

Environ -10% pour les biosimilaires du Neupogen®

Tableau 8: Prix moyen fabricant- hors taxes (PFHT) et prix moyen public taxes comprise (PPUB) d'après lePen c96 [19]

Cette différence entre les deux secteurs est due au fait de la complexité de la fabrication et du développement des biosimilaires beaucoup plus coûteuse : 10-40 millions pour un biosimilaire contre 1-2 millions pour un générique. [19]

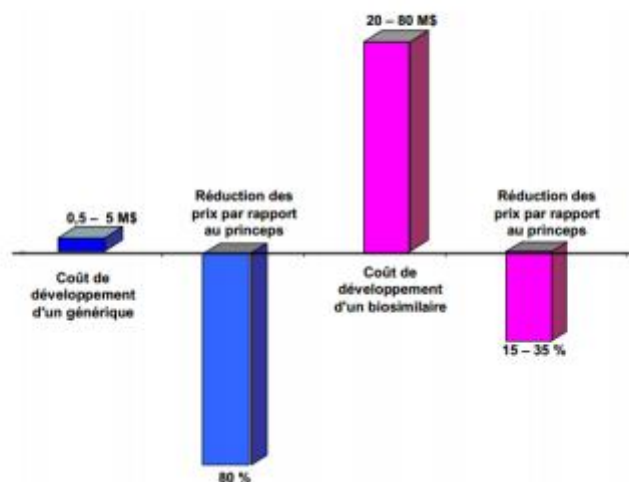


Figure 10 : Cout du développement et réduction du prix de vente du médicament d'après : (Opportunities for FOB's in Europe) presentation Pdf d'Elmar Schafer , CEO BioGenerix AG , Décembre , Développement & conseil [19]

Seulement, le coût des traitements étant très élevé (de 1000€ à 10000€ par ordonnance), même une faible réduction des coûts peut entrainer des avantages certains pour les organismes payeurs. Par exemple, il a été estimé qu'une réduction de seulement 20% du coût de 5 biomédicaments originaux permettrait de diminuer de plus de 1.6 milliard par an les coûts de santé en Europe. De plus, la concurrence stimule la performance et tend à faire baisser les prix de façon continue, ce qui permet un plus large accès aux soins pour les patients et permettra de réduire les dépenses de santé dans des systèmes déjà surendettés. [20]

Un exemple de l'avantage indirect des biosimilaires est la mise sur le marché indien de REDITUX®, le biosimilaire du MABTHERA® (un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du lymphome non hodgkinien) en 2007 avec un prix environ 50% moins élevé. Le laboratoire Roche produisant le MABTHERA® a diminué le prix de vente en Inde afin de diminuer la différence de coûts entre les deux produits. [20]



Figure 11 :REDITUX 100mg (biosimilaire du MABTHERA) [49]

2. En Algérie :

L'Algérie sera dotée d'une réglementation relative aux médicaments bio-similaires (médicaments de biotechnologie) d'ici la fin de l'année en cours, selon les prévisions du ministère de la Santé. Des médicaments bio-similaires sont, cependant, déjà commercialisés en Algérie. Le directeur de la pharmacie au ministère de la Santé rassure qu'aucun bio-similaire n'a été enregistré sans l'accord des experts cliniciens. [20]

Plusieurs molécules de biotechnologies sont tombées dans le domaine public. Résultats, des médicaments bio-similaires font leur apparition. Lesquels font face à la même polémique que le médicament générique a subie il y a de cela près d'une cinquantaine d'années.

En Algérie, un certain nombre de bio-similaires, notamment en rhumatologie, hématologie et oncologie, sont déjà commercialisés. Et c'est bientôt les malades atteints de diabète qui pourront bénéficier de cette nouvelle technologie avec l'entrée sur le marché d'un bio-similaire de l'insuline. Notre pays qui est doté d'une réglementation pour le médicament n'est, cependant, pas encore doté d'une réglementation spécifique pour ce type de médicaments qui sont une copie conforme des médicaments issus de la biotechnologie. Pour aider à mettre en place cette réglementation, une table ronde a été organisée à Alger sous le thème «contrôle et réglementation des bio-médicaments». Elle a réuni des experts Algériens mais aussi des experts venus d'Amérique latine et de l'Inde qui exporte à lui seul 20% des exportations mondiales des médicaments biotechnologiques et qui compte le nombre le plus élevé de bio-similaires approuvés dans le monde. [20]

D'ailleurs, selon le docteur Purnima Sharma, DG de Biotech Consortium India Limited, le marché des médicaments issus de la biotechnologie est évalué à peu près de 20 milliards de dollars d'ici 2020. [20]

L'Algérie a anticipé sur la réglementation en commercialisant déjà ce genre de médicaments. Des médicaments qui sont, cependant, soumis à des essais cliniques et à l'aval des experts. Toutefois, que même avec une réglementation, le débat sur les médicaments bio-similaires ne sera pas clos. La réglementation qui va se faire d'ici quelques mois va encore renvoyer à ce genre de débat et ça ne sera pas aussi simple, parce qu'il ne s'agit pas d'un logiciel, où tout est soit noir soit blanc, ça va toujours nécessiter des essais cliniques et des débats, mais les experts vont se prononcer sur la base de quelque chose de déjà établie. Le bio-similaire est-il

seulement enregistré pour des considérations financières ?

Tout comme le médicament princeps et le générique, le prix du médicament issu de la biotechnologie est plus élevé par rapport à la copie conforme en raison des coûts investis dans la recherche qui ont un impact sur le prix de vente. [20]

X. Les étapes de mise au point d'un médicament de biotechnologie :

1. Garantir la proximité territoriale des essais cliniques :

Les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) étant conçus spécifiquement pour traiter une cible « humaine » il est plus difficile d'en évaluer la tolérance préclinique chez l'animal et il est nécessaire, entre autres, de multiplier des études immunologiques. Des études continuent d'être menées postérieurement à la première autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de mieux connaître la place du médicament dans la thérapeutique et ses modalités de prescription. Ces particularités imposent une information constante des prescripteurs pour un meilleur suivi individuel des patients. [23]

Les populations entrant dans une étude devraient être systématiquement ciblées à partir de leurs caractéristiques génétiques ce qui, pour certaines affections, peut rendre difficile la constitution d'échantillons importants, et faire appel au recrutement de volontaires dans le milieu familial ou via des associations de malades. [23]

a) *La bioproduction :*

La bioproduction suit toujours le même protocole. Elle démarre par une étape de développement de la lignée cellulaire, suivie d'une phase « d'Upstream » où la molécule d'intérêt est produite dans un bioréacteur, puis d'une phase de « Downstream » consistant à isoler et purifier la biomolécule. La bioproduction s'achève par une mise en forme pharmaceutique pour permettre sa conservation et son administration au patient. [23]

(1) Développement d'une lignée cellulaire :

La production d'un produit biologique (par exemple : une protéine recombinante thérapeutique) fait appel à une technique de génie génétique dite « ADN recombinant ». Cette technologie consiste à isoler et insérer un gène doté d'un potentiel thérapeutique issu de l'ADN humain (Gène d'intérêt) dans un vecteur d'expression qui a la capacité de transférer un gène et de le faire exprimer dans un organisme hôte qui assurera, à son tour, la synthèse de la protéine d'intérêt par transcription et traduction de l'ADN. [23]

Les organismes hôtes utilisés peuvent être d'origine procaryote (les bactéries) ou eucaryote (les levures, les cellules de mammifère, les cellules d'insecte ou encore 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. [23]

Les cellules génétiquement modifiées sont ensuite mises en culture dans un milieu sélectif. Seules les cellules recombinantes, c'est-à-dire celles qui auront intégré le vecteur, pourront survivre dans le milieu utilisé, car en intégrant le gène d'intérêt elles intégreront également le gène de résistance à l'agent de sélection, ce qui leur confèrera un avantage sélectif. [23]

Après la mise en culture, un seul clone sera choisi pour initier la production de la protéine recombinante à l'échelle industrielle. Le choix dépendra des propriétés des cellules recombinantes en termes de croissance, de productivité et de viabilité. [23]

Enfin, un système de lots de semence ou banque cellulaire, conçu pour couvrir plusieurs dizaines d'années de production, est mis en place à partir du clone recombinant sélectionné (pour assurer sa pérennité) et conservé dans plusieurs endroits distincts et ultra sécurisés. 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). [23]

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 cryoconservées dans de l'azote liquide généralement. [23]

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 cryo-conservés. 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. L'ensemble de ces étapes est repris de manière schématique dans la figure. [23]

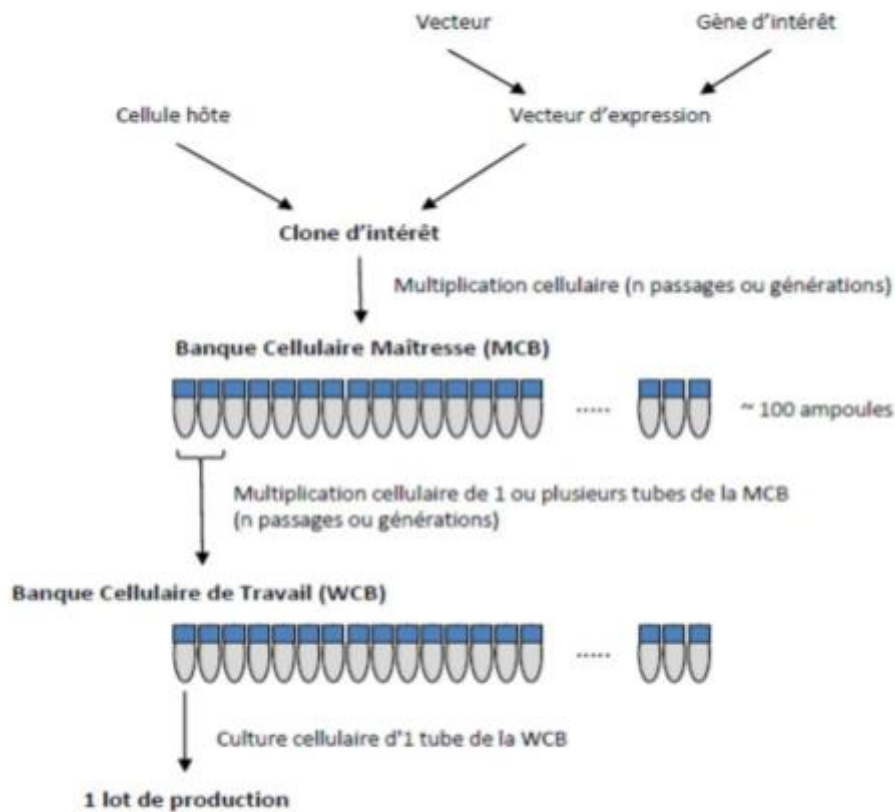


Figure 12: système de banque cellulaire [23]

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. [24]

La perte de la « master cell bank » conduirait à un arrêt définitif de la production et de la commercialisation de la biomolécule. [24]

(2) Upstream process :

La première étape de la culture cellulaire correspond à une étape dite « Expansion cellulaire » ou « Scale Up ». La production d'un lot à l'échelle industrielle commence réellement à cette étape. Un échantillon de la banque cellulaire de travail subit une amplification (ou croissance cellulaire) qui va s'opérer par des passages successifs dans des bioréacteurs de tailles de plus en plus importantes (de quelques millilitres à une cinquantaine de litres). Une fois la concentration cellulaire optimale obtenue, la culture est placée dans un bioréacteur final en Inox pour assurer la production à l'échelle industrielle. [24]

Pour démarrer la bioproduction, les cellules sont nourries avec des nutriments essentiels comme des sels inorganiques, des acides aminés, des oligoéléments, des vitamines, des sources de carbone, de l'oxygène, des agents tampons et des lipides. Le solvant utilisé est de l'eau PPI (qualité injectable). A ce stade, il est important que la cuve soit équipée d'un système

d'agitation adapté et de dispositifs de régulation de température. Tandis que le contrôle de la production va se faire via l'utilisation de sondes de mesure (CO₂ dissous, oxygène dissous, température, pH,...) et de dispositifs d'échantillonnage pour réaliser des contrôles divers (concentration en substrat, en biomasse, densité d'ensemencement cellulaire...). La bioproduction demande un pilotage très précis de tous ces paramètres. [24]

En d'autres termes, des variations de procédé, même mineures, peuvent se traduire par une mauvaise expression des cellules qui n'aboutit pas à la protéine attendue. En quelques mots, c'est le « procédé qui fait le produit ». [24]

(3) Downstream process :

La partie Downstream a pour but la récolte de la protéine d'intérêt, puis la réalisation d'une purification complète de cette dernière. Ces opérations, constituées essentiellement d'étapes de chromatographie, sont en général effectuées dans une zone de production distincte, avec des opérateurs parfois différents de ceux qui ont piloté la bioproduction. [24]

(a) Récolte :

Une fois la fin de la production du lot atteinte (déterminée grâce à la mesure de la densité optique de la « soupe obtenue » par exemple) il est temps de récolter le produit obtenu. [24]

Cette étape, appelée aussi « clarification primaire » du milieu de culture, correspond à la séparation entre la production, les cellules et déchets. [24]

Les techniques de récolte dépendent du type de système d'expression de la protéine. Deux cas de figure se présentent alors : soit la protéine d'intérêt est restée à l'intérieur de la cellule (systèmes d'expression intracellulaire), soit elle a été sécrétée (systèmes d'expression extracellulaire). Bien que le premier cas soit le moins favorable, il reste le plus fréquent. Il nécessite d'abord de récupérer toute la biomasse contenue dans le bioréacteur et d'éliminer le milieu de culture. Puis on rompt les cellules (c'est la lyse) soit par sonification, par congélation/décongélation ou par des moyens mécaniques. La molécule d'intérêt se trouve alors en mélange avec des fragments de cellules et toutes sortes de molécules qu'elles pouvaient contenir. Dans le deuxième cas dit d'expression extracellulaire, c'est le milieu de culture qu'il convient de récupérer, et non la biomasse, comme dans le cas des cellules CHO d'ovaires de hamster qui sont très utilisées en production d'anticorps monoclonaux. Ce milieu de culture contient bien la protéine, mais elle est mélangée à de nombreux déchets (des protéines ou autres molécules non désirées, des nutriments non consommés...). [24]

Ainsi, que l'expression soit intra ou extracellulaire, il faut recourir à des opérations de centrifugation et de filtration en profondeur pour isoler la protéine d'intérêt. Une filtration tangentielle est souvent ajoutée pour concentrer le filtrat avant de passer à l'étape suivante. [24]

(b) Purification :

La purification démarre par une étape de 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), tandis que les impuretés sont éluées. Au terme de cette opération, le taux de purification de la protéine avoisine les 90 %. [24]

Cette chromatographie de capture est suivie généralement de chromatographies échangeuses d'ions. Ces étapes nécessitent l'utilisation de solvants de natures et de concentrations différentes. En parallèle, les variations de pH permettent l'inactivation de virus (pH acide) qui pouvaient être présents à l'intérieur des cellules utilisées en Upstream. A l'issue des chromatographies échangeuses d'ions, les protéines non recherchées, les sels ou d'éventuels résidus sont éliminés. La pureté de la biomolécule grimpe alors à 99 %. [24]

La dernière purification est appelée « polishing » ou étape de polissage. C'est une étape de type « chromatographie hydrophobe ». Elle est destinée à éliminer des impuretés à l'état de traces, notamment les substances étroitement apparentées à la protéine cible (polymères, fragments et autres formes mal repliées). [24]

Pour finir, une filtration virale et une filtration stérilisante conduisent à un produit dont la pureté tend vers les 100%. [24]

(4) Mise en forme pharmaceutique :

La formulation est une étape critique dans la fabrication des médicaments et particulièrement celle des médicaments issus des biotechnologies. Elle requiert, pour sa part, des compétences en galénique. Ainsi, elle est réalisée dans des locaux dédiés à cet effet, parfois sur un autre site pharmaceutique du groupe. [24]

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. [24]

Le remplissage est effectué, comme pour toutes les formes injectables, de façon aseptique. Même formulées, les protéines restent fragiles. Elles n'ont d'ailleurs qu'une faible période de péremption et doivent être conservées de façon à garantir leur stabilité et leur intégrité. Enfin, la chaîne du froid devra être rigoureusement respectée. [24]

Remarque :

Tout au long de la bioproduction, des nombreux facteurs sont susceptibles d'entraîner des différences entre le biosimilaire et le médicament de référence. En effet, au niveau génétique, des différences peuvent être apportées par la séquence d'acides aminés et le choix du plasmide d'expression. Au niveau cellulaire, le choix du système hôte et les conditions de cultures sont très importants pour produire un médicament le plus similaire possible. Intervient également la technologie avec le mode de culture, le type de bioréacteur utilisé et les techniques employées pour le Downstream process. [24]

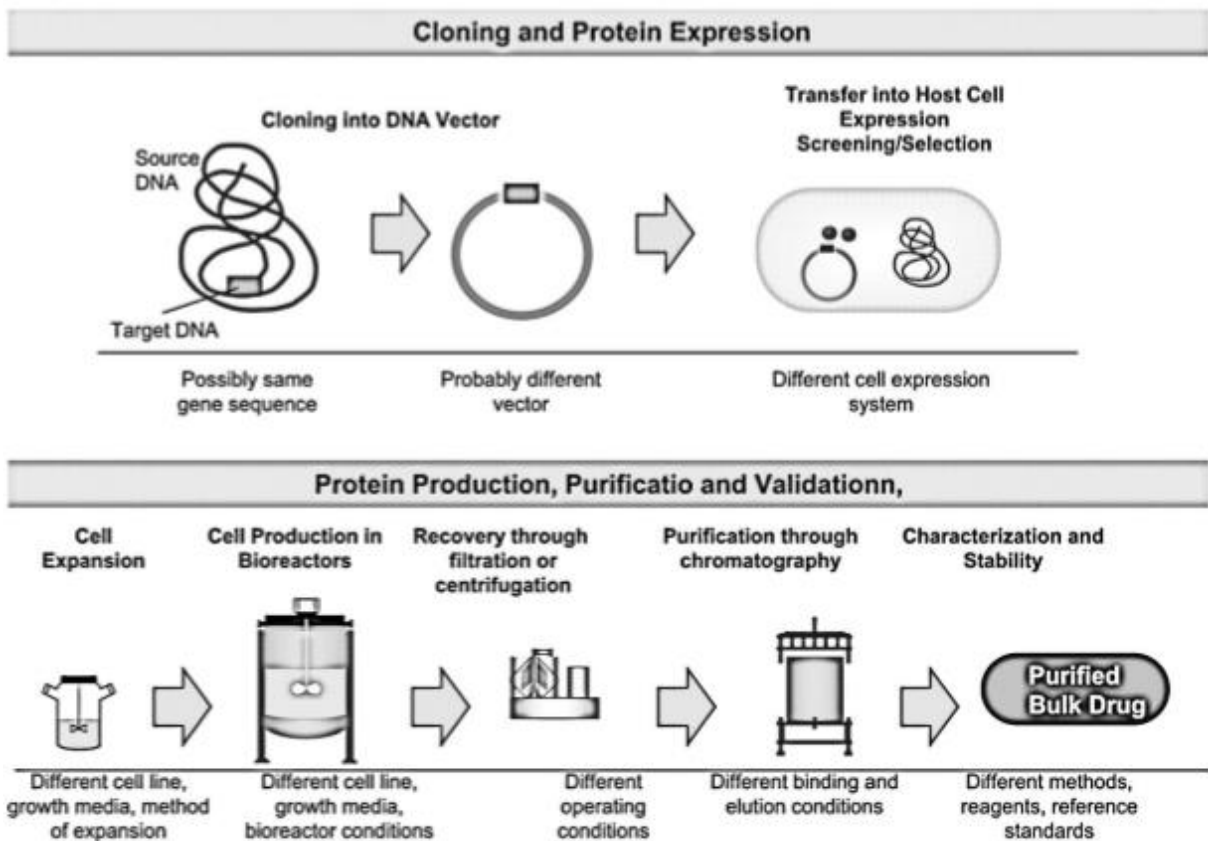


Figure 13: production des protéines recombinantes : source de variation entre les fabricants [24]

Tout le challenge du procédé réside donc dans l'art de réussir à fabriquer un médicament le plus similaire possible au produit de référence afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. [24]

b) Le processus général de production :

Pour l'essentiel, la préparation de médicament de biotechnologie issue de procédés biotechnologiques concerne la production de protéines recombinantes par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Après avoir identifié et isolé un gène codant pour une protéine particulière, ce gène est inséré dans un vecteur (en général un plasmide) et la molécule d'ADN composite obtenue (vecteur + gène d'intérêt) est ensuite introduite dans les cellules d'un organisme hétérologue afin que celui-ci synthétise la protéine recherchée. [25]

La production repose sur la culture de ces cellules généralement en fermenteur (en ce qui concerne les bactéries, levures et cellules de mammifères), afin de produire les volumes de protéine nécessaires. Les cellules génétiquement modifiées sont d'abord multipliées dans de petits bioréacteurs puis transvasées plusieurs fois dans des fermenteurs de volume croissant. Cette production se fait parfois sur des organismes entiers végétaux ou animaux. [25]

Une fois synthétisée, la protéine souhaitée est séparée du reste du matériel cellulaire et de la solution nutritive, soit directement par centrifugation ou filtration puis purification si la protéine est sécrétée dans le milieu, soit après avoir brisé la paroi cellulaire lorsque la protéine demeure dans la cellule. Il s'ensuit des essais biochimiques et immunologiques (contrôle qualité) permettant de contrôler la pureté de la protéine obtenue et son activité. [25]

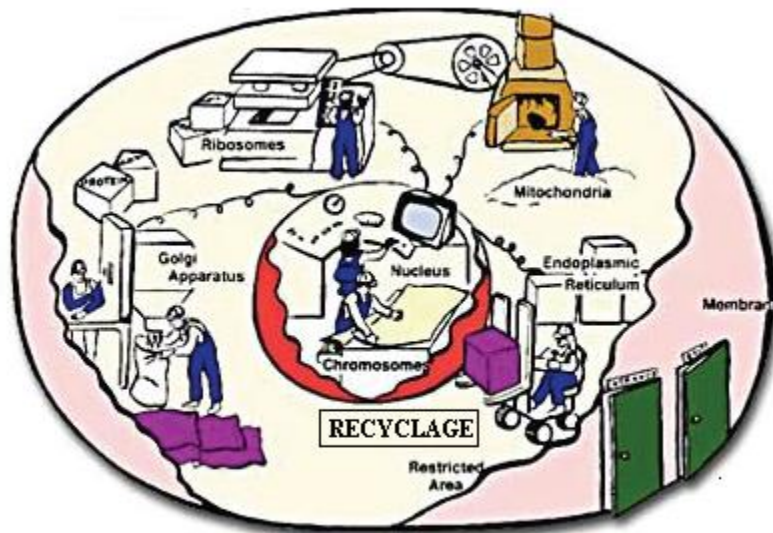


Figure 14: schéma d'une cellule [50]

L'usine cellulaire Par analogie, et en acceptant beaucoup de simplification, on peut assimiler la membrane de la cellule aux murs de l'usine, les plans et la maîtrise d'ouvrage (MOA) étant contenus dans l'ADN du noyau, la Maîtrise d'œuvre (MOE), la transcription des consignes, et la mise en œuvre sont assurées par les ARN et les ribosomes, l'énergie est fournie par les mitochondries, les machines sont assimilées aux protéines impliquées dans des mécanismes d'action particuliers ; des systèmes émetteurs récepteurs protéiques assurant les interfaces entre cellules pour transmettre différents ordres et informations. [25]

A. Les différents systèmes de production utilisés : diversité des types de cultures :

2.1. 60 % des médicaments de biotechnologie sont produits à partir de cellules animales

2.2. 30 % des médicaments de biotechnologie sont produits à partir de bactéries ou levures *Escherichia coli*. Insuline. [25]

B. Production de lots cliniques et production de lots commerciaux :

La production du médicament de biotechnologie s'organise différemment selon que les produits sont destinés aux phases d'études cliniques, faibles volumes disponibles rapidement ou à la fabrication de lots commerciaux. [25]

(1) La production de lots cliniques :

Pour mener les premières études de phase I et II il faut disposer, rapidement, de quelques grammes de produits répondant à des normes de sécurité très strictes et conditionnés pour un usage direct. [25]

Des ensembles de plus grande capacité, 3 000 litres, sont nécessaires pour la production des lots testés en phase III. La segmentation des lieux de production en fonction des volumes nécessaires pose question aux entreprises car elle entraîne la multiplication des interlocuteurs au cours du processus de mise au point puis de commercialisation du médicament. La production de lots cliniques puis commerciaux avec le même partenaire, serait un élément attractif pour l'industriel. [25]

(2) La bioproduction industrielle en Algérie :

L'opinion publique risque de se retourner contre les médicaments de biotechnologie - voire contre tous les biomédicaments. Avec de tels enjeux de santé, économiques et de développement industriel, il convient d'adopter une attitude publique responsable. [25]

Il s'agit d'abord d'améliorer la connaissance scientifique sur ces médicaments de biotechnologie. Cette industrie innovante est récente, elle est encore en phase de maturation. Le processus de fabrication à partir de cellules animales comprend des opérations complexes, comme la séparation, qui peut donner lieu à l'apparition de contaminants (virus). L'industrie pharmaceutique des médicaments de biotechnologie n'a pas encore atteint un niveau de maturité qui permette d'assurer l'équivalence totale des effets des médicaments de référence et similaires. Les molécules de ces médicaments sont complexes (3D) et on ne dispose pas de suffisamment de connaissances, ni de méthodes analytiques pour les caractériser. Des moyens doivent donc être mis en œuvre pour développer l'évaluation des méthodes d'analyses de tels médicaments ; la difficulté est liée à la variabilité de la formule chimique et du processus de fabrication. Il s'agit d'un problème de connaissance scientifique, à savoir l'affinage de la connaissance de ce qui se passe lors de la production de ces médicaments. [25]

En outre, le processus de production des médicaments de biotechnologie (de référence ou similaires) devrait pouvoir être certifié. Cela pourrait passer par des mesures en amont, avant la soumission du dossier du médicament à l'agence nationale des produits pharmaceutiques, pour certifier les sites de bioproduction. Cette certification pourrait comprendre une description précise du processus de production, avec tous les paramètres correspondants : lieu de fabrication, opérations effectuées, température, matériaux utilisés, composition moléculaire des produits, emballage final, contrôles effectués, etc. Émerge alors l'idée de définir, au besoin par un programme de recherche approprié à lancer, les méthodes qui permettraient de certifier un tel processus de production, afin qu'il en résulte un médicament de biotechnologie aux mêmes effets en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité, afin de pouvoir vérifier que les médicaments produits sont parfaitement interchangeables, quelle que soit la chaîne de production ainsi certifiée. Nous nous plaçons délibérément dans une perspective de long terme. [25]

En outre, il convient d'introduire une nomenclature plus fine de ces médicaments de biotechnologie, qui tiennent compte des caractéristiques de production ; la dénomination en dénomination commune internationale (DCI) ne suffit pas. Une des possibilités serait de rajouter quatre lettres à la dénomination en DCI, pour caractériser le lieu de fabrication, le laboratoire et le processus de fabrication. [25]

La clé du succès de l'acceptation réside dans la confiance de tous les acteurs : les médecins prescripteurs, les pharmaciens et les patients. Cette confiance nécessite un effort important d'information et de formation [25]

Le médicament de biotechnologie est une affaire mondiale, c'est un fait indiscutable. Il se développe partout, sans que des politiques spécifiques soient nécessaires, parce que les systèmes de santé sont contraints à des choix budgétaires. Au passage, c'est un phénomène pour lequel l'Algérie n'est pas très bien placée : aucun médicament de biotechnologie n'est fabriqué par un industriel Algérien. Autant dire que tous les médicaments de biotechnologie seront des produits venus de laboratoires étrangers, importés en Algérie. De manière plus générale, les capacités de bioproduction en Algérie ne sont pas à la hauteur. [25]

Nous n'avons pas le choix, le médicament de biotechnologie est une nécessité pour notre système. Il représente 7 milliards d'euros en prix fabricant hors taxe, somme qui se répartit équitablement entre l'hôpital et la ville. Tous les médicaments biologiques ne sont pas susceptibles d'avoir des médicaments de biotechnologie. Leur brevet tombera dans le domaine public entre maintenant et 2019. La différence de prix sera de l'ordre de 25 à 30 %. [25]

À l'échéance de 2019, on devrait pouvoir faire entre 500 millions et 1 milliard d'euros d'économies sur un marché pharmaceutique de 25 milliards (un marché de prescription de 19 milliards et un marché de l'hôpital de 6 milliards). C'est absolument considérable et c'est une nécessité. Au moment où un certain nombre d'entre nous s'inquiètent de l'accès au marché de molécules très innovantes, le système de santé a besoin d'une respiration pour garantir aux Algériens un accès à l'innovation. Il faut une politique pour le soutenir. [25]

Cela dit, une bonne intention ne donne pas une bonne politique, comme l'a montré le biosimilaire. Si l'Algérie est en retard sur le biosimilaire, si son développement a été plus long qu'ailleurs, si l'image du biosimilaire est celle que l'on sait, c'est parce que la politique publique est en partie responsable. Il a fallu cinq ans pour s'apercevoir que le pharmacien était important, huit ans pour voir que le médecin comptait, plus de dix ans pour responsabiliser le patient. Une mesure administrative ne garantit aucunement une envolée du marché [25]

XI. Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) :

Les médicaments génériques, contrairement à un nouveau médicament, font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché allégée. Les données non cliniques et cliniques requises initialement pour le nouveau produit sont réduites à des études de biodisponibilité appropriées visant à démontrer la bioéquivalence avec le médicament de référence. [26]

Cependant, de par la nature, la variabilité ainsi que la complexité de la fabrication et du contrôle de la qualité des médicaments issus des biotechnologies, cette procédure d'enregistrement allégée particulière aux génériques ne peut être appliquée aux médicaments de biotechnologie. En effet, cette procédure est adaptée à des molécules chimiques bien définies dont la science est maîtrisée et facilement reproductible, mais dans le cas des biomédicaments, elle induirait le risque de voir apparaître sur le marché des produits trop variables par rapport à la référence et donc un risque pour la santé du patient. La mise en place d'une réglementation spécifique aux médicaments de biotechnologie, distincte de celle des médicaments génériques et plus poussée, a donc été nécessaire pour encadrer l'enregistrement et garantir la mise sur le marché de produits sûrs et efficaces. [26]

A. Réglementation internationale :

Les normes et les lignes directrices relatives aux produits biotechnologiques ont été adoptées par les organismes internationaux et multilatéraux comme l'organisation mondiale de santé (OMS), l'organisation internationale de normalisation (ISO), le Conseil des Communautés européennes (CCE), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et le Réseau de données relatives aux souches microbiennes (Microbial Strains Data Network(MSDN), ainsi que l'ICH(L'International Conference of Harmonisation).[26]

- **Lignes directrices internationales ICH :**

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, des Etats-Unis et du Japon dans le but de définir des normes à appliquer pour l'enregistrement de nouveaux médicaments. L'ICH regroupe actuellement 17 pays et a publié plus de 45 lignes directrices (ou guidelines). [26]

- **- Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin – Evaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques dérivés des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale**

Cette guideline fournit des recommandations pour l'évaluation du risque de contamination virale des produits biotechnologiques et pour l'élimination des virus de ces produits. Elle décrit également les données à fournir lors de la demande d'AMM. [26]

- **- Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products – Analyse de la construction d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN recombinant**

Cette guideline énonce des recommandations concernant la caractérisation de la construction d'expression utilisée pour la production de protéines recombinantes dans des cellules procaryotes et eucaryotes. Le but de l'analyse de la construction d'expression est de vérifier que la séquence codante d'intérêt a été intégrée dans le vecteur d'expression et qu'elle est maintenue dans la cellule hôte tout au long de la production. [26]

- Q5C Stability Testing of Biotechnological/Biological Products – Etudes de stabilité des produits biotechnologiques/biologiques

Les produits biologiques contiennent des substances actives comme les protéines dont le maintien de la conformation moléculaire est essentiel à l'activité biologique. Ces produits sont particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux tels que la température, l'oxydation, la lumière ou le cisaillement. Afin d'assurer le maintien de l'activité biologique et d'éviter la dégradation du produit, des conditions de stockage rigoureuses sont donc nécessaires. Le but de la guideline ICH Q5C est de donner des indications sur les études de stabilité à fournir lors du dépôt de la demande d'AMM. [27]

- Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological / Biological Products – Dérivation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production des produits biotechnologiques/biologiques

Cette guideline fournit des recommandations et des standards, à soumettre lors de la demande d'AMM, concernant la création des lignées cellulaires humaines, animales et bactériennes, ainsi que la préparation et la caractérisation des banques cellulaires utilisées pour la production des biomédicaments. [28]

- Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process – Comparabilité des produits, biotechnologiques/biologiques sous réserve de modifications dans leur procédé de fabrication

L'objectif de cette guideline est de fournir des principes pour évaluer la comparabilité des biomédicaments avant et après des changements effectués dans le procédé de fabrication. Elle apporte une aide pour le recueil d'informations pertinentes qui serviront à prouver que le changement n'a pas d'impact négatif en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du biomédicament.[29]

- Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products – Méthodes analytiques et critères d'acceptation pour les produits biotechnologiques/biologiques

Cette ligne directrice présente des principes généraux pour l'établissement et la justification d'un ensemble de spécifications internationales pour les produits issus des biotechnologies et les produits biologiques afin d'appuyer les nouvelles demandes d'AMM. [30]

- S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals – Evaluation préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies

Cette ligne directrice a établi un cadre de base pour l'évaluation préclinique de l'innocuité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies. Elle aborde des thèmes comme la sélection des espèces, la conception des études, l'immunogénicité, la toxicité pour la reproduction et le développement ainsi que le potentiel carcinogène. [30]

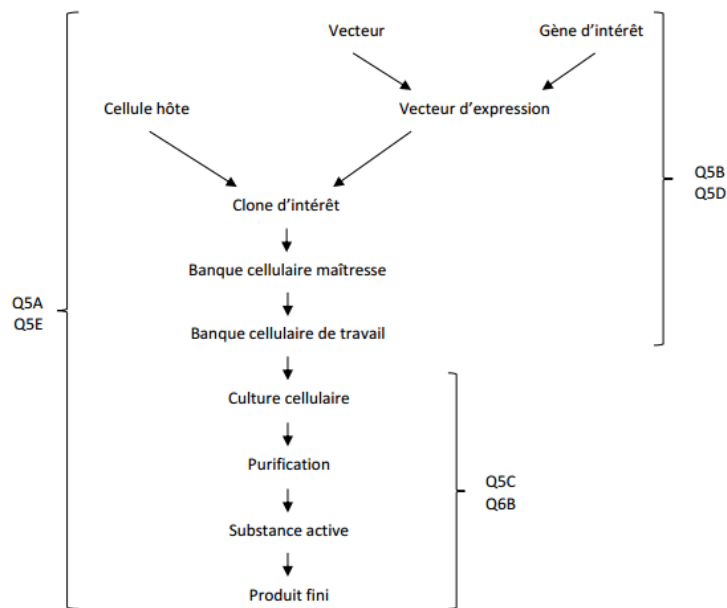


Figure 15: place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication [30]

B. Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) en Algérie :

1. Contexte réglementaire :

Actuellement en Algérie, il n'existe aucun règlement spécifique aux médicaments de biotechnologie. Cependant on assiste à une augmentation des dépôts de dossiers des médicaments issus de la biotechnologie en vue de l'octroi de l'AMM. [30]

Tous les produits sont importés et donc ont déjà obtenu l'AMM dans leurs pays d'origine. Pour les contrôles, ils sont réalisés conformément aux dossiers techniques et aux référentiels internationaux en vigueur. [30]

Le dossier d'AMM pour les produits biologiques similaires est composé de :

- La documentation pharmaceutique
- La documentation toxicologique et pharmacologique
- La documentation clinique
- La documentation virologique Les référentiels :
 - Les pharmacopées en vigueur : Selon l'origine du produit, la pharmacopée européenne, japonaise ou américaine [30]

XII. Les procédures d'enregistrement d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) :

La demande d'enregistrement d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) en Algérie est actuellement adressée à l'ANPP. ANPP par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP, ANS, centre de pharmacovigilance et de toxicologie de :

- ✓ L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments,
- ✓ La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement,
- ✓ Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation), [30]

Le dossier technique est élaboré par le fabricant, plus précisément, par une équipe composée, au moins, comme suit:

- Pharmacien directeur technique (DT), qui sera chargé de la préparation de tout document réglementaire relatif au produit (notice, vignette, étui... etc.) puis de l'organisation du dossier final afin de le présenter à la direction de la pharmacie.
- Pharmacien responsable de production, se charge de la préparation des locaux de production, de la fabrication des premiers lots de produits ; et bien évidemment des dossiers de lots de fabrication de produit retraçant l'historique de chaque lot fabriqué.
- Pharmacien responsable du contrôle de qualité, s'occupent de la préparation des dossiers analytiques et ainsi du contrôle des : matières premières (principes actifs, excipients, eau... etc.), produits intermédiaires (mélange principe actif + excipients), produits finis, et des articles de conditionnement, du contrôle de l'environnement des locaux de fabrication (eau, air, recherche d'éventuels traces de contamination).
- Pharmacien responsable de l'assurance qualité, chargé de la validation de la documentation technique relative au produit, du maintien de la qualité de celui-ci au niveau préétabli, dans un premier temps ; et de mettre sur pied des plans d'amélioration dans un second.
- Responsable du magasin des matières premières et articles de conditionnement, qui sera chargé de la gestion des stocks et des prévisions en vue de l'approvisionnement.
- Service de maintenance, pour le suivi des installations et qualifications des machines ainsi que l'établissement des programmes de maintenance préventive.
- Service commercial se charge de l'étude du marché et des différents coûts et prix. [30]

Une fois ce dossier prêt, il est validé par l'AQ et remis par le DT à la direction de la pharmacie qui effectue une étude de recevabilité, il s'agit d'une évaluation administrative, c'est-à-dire une vérification du dossier et de ces composantes, dans le cas où le dossier est jugé incomplet, il sera retourné au fabricant pour le compléter ; sinon, une copie sera transmise au LNCPP et la demande d'enregistrement du produit sera enregistrée et numérotée, il obtiendra un accusé de réception. Le LNCPP, étant le laboratoire de contrôle de référence, il se charge de l'évaluation technique du dossier, l'ensemble de la documentation technique du

produit est alors passé au peigne fin, les protocoles d'analyses, les résultats des validations ainsi que les bulletins d'analyses sont vérifiés. [30]

Le dossier peut présenter des anomalies, auquel cas il sera refusé et une notification sera envoyée au demandeur pour rectification ou refus ; ou il sera accepté et un rapport d'évaluation sera transmis à la commission nationale de nomenclature qui délivrera alors un CLV « Certificat de Libre Vente » au fabricant pour le produit en question. [30]

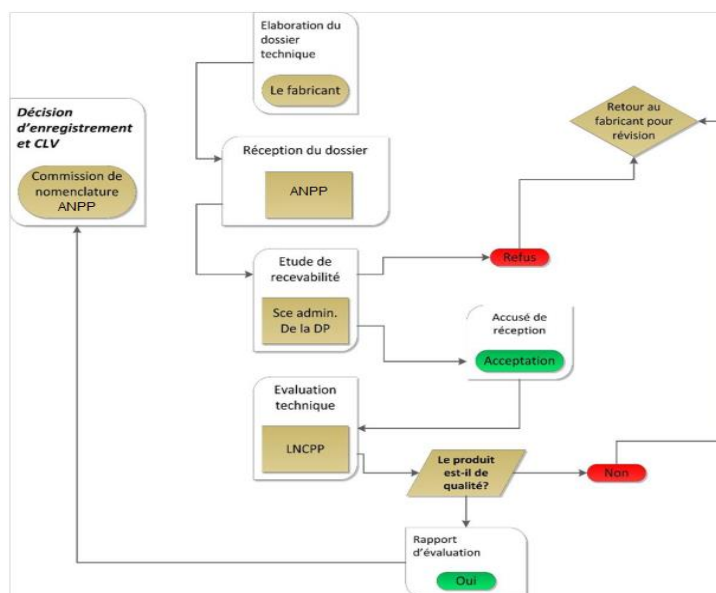


Figure 16: le voulu biosimilaire hors nomenclature [30]

A. Composantes du dossier d'enregistrement :

Le dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique, en Algérie, se compose comme suit :

1. Formulaire de déclaration :

➤ Le formulaire A : ce formulaire comprend :

- ✓ nom et adresse du demandeur de la D.E
- ✓ nom et adresse du fabricant
- ✓ information sur le médicament
- ✓ trois annexes qui résument :

- **Annexe I** : statut administratif du produit
- **Annexe II** : composition du produit fini en principe actif et excipients
- **Annexe III** : procédure de fabrication et de contrôle [30]

➤ Le formulaire B : il se présente exactement de la même façon que le formulaire A, sauf qu'il comprend une annexe supplémentaire; l'annexe IV résumant les essais de toxicologie, de pharmacologie et cliniques. [30]

Le formulaire B rentre donc parmi les composantes du dossier d'enregistrement d'un nouveau produit (princeps)/et le biosimilaire (l'annexe IV résumant les essais d'immunogénicité et toxicité , de pharmacologie et cliniques. [30]

2. Attestation de demandeur :

Il s'agit d'une pièce justifiant l'engagement du futur détenteur de la D.E. au respect des :

- éléments du dossier de formulation,
- modalités de fabrication, de contrôle et de libération,
- bonnes pratiques de fabrication,
- exigences de soumission de toute modification au dossier initial. [30]

3. Sites de fabrication :

- 32S. La substance active : Le demandeur doit mentionner clairement :
 - ✓ nom et adresse de tous les sites de fabrication,
 - ✓ origine de la substance active
 - ✓ les opérations réalisées sur chaque site,
 - ✓ les certificats BPF de chaque site,
 - ✓ la lettre d'accès produit chimique : un document établi par le fabricant de la substance active, au nom du demandeur de la D.E, dans lequel il s'engage à garantir une constance de la qualité de la substance, et à informer son client ainsi que l'autorité réglementaire de toute modification apportée au procédé de fabrication de la substance.
- 32P .Le produit fini : Le demandeur doit mentionner clairement :
 - ✓ nom et adresse de tous les sites de fabrication qui participent à la fabrication du produit fini,
 - ✓ les opérations réalisées sur chaque site (production, conditionnement, étiquetage, contrôles et libération de lot),
 - ✓ les certificats BPF de chaque site. [30]

4. RCP :

Résumé des Caractéristiques du Produit, qui est un document représentant les informations, particulières au produit, et destinées au professionnel de la santé. [30]

5. Les échantillons :

De substance active, et de produit fini pays d'origine avec leur numéro de lot accompagnés de leurs bulletins d'analyses [30]

XIII. Autorisation de mise sur le marché :

A. En Europe :

Il existe quatre types d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne :

- La procédure nationale (accès au marché national après évaluation par l'autorité nationale),
- La reconnaissance mutuelle (extension d'une AMM octroyée par un Etat membre à d'autres Etats membres de l'Europe),
- La procédure décentralisée (évaluation par plusieurs Etats membres choisis par le demandeur), [30]
- La procédure centralisée.

En Europe, les médicaments de biotechnologie doivent être enregistrés selon la procédure dite Centralisée. Cette procédure centralisée est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les nouvelles substances dans les domaines du cancer, des maladies neurodégénératives, du SIDA et du diabète. [30]

Elle consiste en la soumission d'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments à Londres et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA nomme un pays rapporteur et un pays Co-rapporteur chargés, en parallèle, de l'évaluation du dossier d'AMM. Les pays rapporteurs présentent alors un rapport d'évaluation qui sera discuté par l'ensemble des Etats membres. Puis le CHMP se prononce sur l'évaluation du dossier d'AMM et établit une liste de questions adressées au demandeur. Après évaluation des réponses attendues, le CHMP émet un avis favorable ou défavorable par vote à la majorité (17 voix étant nécessaires pour prendre une décision, sur 28 pays votants plus 5 membres cooptés) et propose un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Ensuite, la Commission Européenne, à Bruxelles, octroie une AMM officielle valide pour la commercialisation sur l'ensemble du marché européen. Dans le cas d'une commercialisation souhaitée en dehors de l'Union Européenne, un nouveau dépôt de dossier doit être effectué auprès de l'autorité nationale concernée comme la Food and Drug Administration (FDA) pour les Etats-Unis ou Kosheisho pour le Japon (Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA). Le demandeur doit notamment s'appuyer sur les guidelines ICH issues de l'harmonisation mondiale pour faciliter la demande d'enregistrement. [30]

B. En Algérie :

L'enregistrement du médicament de biotechnologie (biosimilaire) nécessite donc la réalisation d'essais précliniques et cliniques appropriés. Le dossier d'AMM doit être structuré

comme pour tout médicament selon le modèle CTD (Common Technical Document) d'harmonisation globale avec 5 modules :

- Module 1 : informations administratives
- Module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : partie Qualité (substance active et produit fini)
- Module 4 : données Non cliniques (pharmacologie, cinétique, toxicologie)
- Module 5 : données Cliniques (essais cliniques)

Par ailleurs, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) repose sur une notion de comparabilité extensive afin de prouver la biosimilarité à un médicament biologique de référence par le biais d'un exercice de comparabilité. [30]

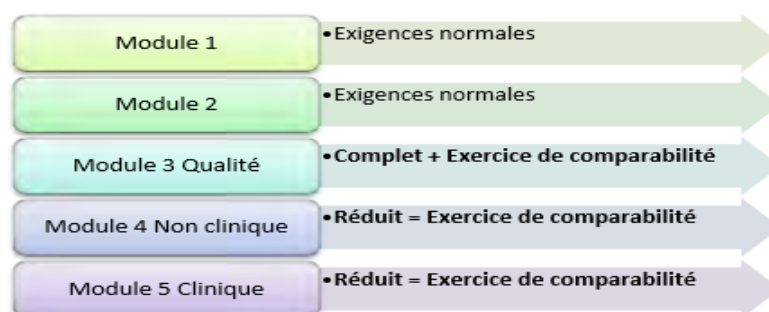


Figure 17: Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire [30]

D'après la Figure précédente, l'EMA demande que le module Qualité du dossier d'AMM d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) soit complet et comporte en plus un exercice de comparabilité entre le médicament revendiquant le statut de biosimilaire et la référence. Par contre, les modules non clinique et clinique pourront être réduits et basés sur l'exercice de comparabilité seulement. [30]

(1) MODULE 1 :

-Partie administrative du dossier

-Ne fait pas partie du CTD

- Propre à chaque région

-Table des matières:

-Formulaire de demande d'enregistrement:

- Nom commercial du produit
 - Concentration;
 - Forme pharmaceutique
 - Directeur technique / professionnel technique responsable du produit
 - Représentant légale dans le pays;
 - Propriétaire du produit a l'échelle internationale;
 - Fabriquant du (des) principe(s) actif(s);
 - Fabricant du produit fini;
 - Autres laboratoires qui participent au processus de fabrication;
 - Responsable des libérations de lots du produit fini;
 - Présentation commerciale du produit;
 - Voie d'administration;
 - Conditions d'entreposage;
 - Conditions associé à sa délivrance;
 - Formulation qualitative quantitative par unité de dose;
 - Document juridique du produit: Liste des pays où le produit a été déjà enregistré et sommaire des spécifications approuvées;
 - Informations concernant les experts; [30]
- Document autorisant le directeur technique / professionnel technique responsable du produit, certificats des produits pharmaceutiques, certificat des BPF, déclarations du fabricant, certificat de la marque enregistré, certif du brevet d'invention....
 - Contient des documents spécifiques à chaque région: formulaire de demande d'enregistrement, certificats de bonnes pratiques de fabrication...etc. [30]

(2) MODULE 2 :

Rédacteurs = experts

Objet: résumer les données présentées dans les modules 3, 4, et 5 et justification des paramètres et toutes les conclusions

- Contenu du module 3; 4; et5;
- Paramètres et points critiques mis en évidence,
- Justification des écarts (si lignes directrices ne sont pas suivies);
- Pas de données autres que celles décrites dans les autres modules. [30]

(3) MODULE 3:

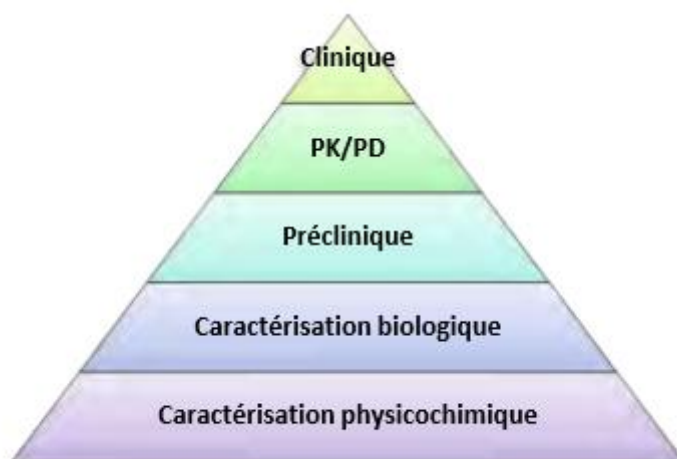


Figure 18: Données nécessaires à la démonstration de la biosimilarité [30]

La comparaison de qualité montrant la similarité moléculaire entre la PAS et la RBP est indispensable pour justifier la prédiction que le profil de sécurité clinique et d'efficacité de la RBP devrait également s'appliquer à la PAS afin que l'étendue des données non cliniques et cliniques requises avec le SBP peut être réduit. Idéalement, le développement d'une SBP implique une caractérisation approfondie d'un certain nombre de lots représentatifs de la RBP et ensuite l'ingénierie d'un processus de fabrication qui reproduira un produit très similaire à la RBP dans tous les attributs de qualité de produit cliniquement pertinents; C'est-à-dire les attributs du produit qui peuvent avoir une incidence sur la performance clinique. Une SBP est généralement dérivée d'une banque de cellules maîtresses indépendantes et utilisant des processus de fabrication et un contrôle indépendants. Ceux-ci devraient être sélectionnés et conçus pour répondre aux critères de comparabilité requis. Un dossier de qualité complète pour la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux est toujours requis, ce qui est conforme aux normes requises par les ANR pour les produits d'origine. [30]

Une connaissance accrue de la relation entre les propriétés biochimiques, physicochimiques et biologiques du produit et les résultats cliniques facilitera le développement d'une PAS. En raison de la nature hétérogène des protéines (en particulier celles qui ont des modifications post-traductionnelles étendues telles que les glycoprotéines), les limites de certaines techniques analytiques et la nature généralement imprévisible des conséquences cliniques des différences mineures dans les propriétés structurales / physico-chimiques, l'évaluation de la comparabilité Doivent être portés Indépendamment pour chaque produit. Par exemple, l'oxydation de certains résidus de méthionine dans une protéine unique peut ne pas avoir d'impact sur l'activité clinique alors que chez une autre protéine, elle peut diminuer de manière significative l'activité biologique intrinsèque de la protéine, ou peut augmenter son immunogénicité. Ainsi, il faudrait évaluer les différences de niveaux de métoxydation dans la RBP et la PAS et, si elles sont présentes, leur pertinence clinique serait évaluée et discutée [30]

Pour évaluer la comparabilité, le fabricant devrait effectuer une caractérisation physico-chimique et biologique complète de la PAS dans les comparaisons tête à tête avec la RBP. Tous les aspects de la qualité et de l'hétérogénéité des produits devraient être évalués [30]

Un degré élevé de similitude entre la PAS et la RBP est la base pour réduire les exigences non cliniques et cliniques pour les licences. Cependant, certaines différences sont vrai

semblablement trouvées, par ex. En raison des différences dans les impuretés ou les excipients. De telles différences devraient être évaluées pour leur impact potentiel sur la sécurité clinique et l'efficacité de la PAS et une justification, par ex. Les résultats de l'étude ou les données de la littérature, pour permettre de telles différences. Les différences de pertinence clinique inconnue, en particulier en ce qui concerne la sécurité, peuvent être abordées dans des études complémentaires avant ou après la commercialisation. Les différences dans les attributs de qualité connus pour avoir un impact potentiel sur l'activité clinique influenceront le jugement de la considération de nommer un produit comme «SBP». [30]

Par exemple, si l'on trouve des différences dans les modèles de glycosylation qui modifient la biodistribution du produit et modifient ainsi le schéma de dosage, ce produit ne peut pas être considéré comme un PAS. D'autres différences entre la PAS et la RBP peuvent être acceptables et ne déclencheraient pas la nécessité d'une évaluation non clinique et / ou clinique supplémentaire. Par exemple, une protéine thérapeutique qui a des niveaux inférieurs d'agrégats de protéines devrait, dans la plupart des cas, avoir un meilleur profil de sécurité que la RBP et n'aurait pas besoin d'une évaluation clinique supplémentaire. Dans le même ordre d'idées, si l'hétérogénéité dans les acides aminés terminaux de la RBP est connue et suffisamment documentée, sans affecter la bioactivité, la distribution ou l'immunogénicité de la RBP ou des produits similaires dans sa classe, il se peut qu'il n'y ait pas besoin de clinique supplémentaire. Des études de sécurité ou d'efficacité basées sur cette hétérogénéité du RBP et de la PAS. [30]

En raison de l'indisponibilité de la substance médicamenteuse pour la RBP, le fabricant de SBP utilisera habituellement un médicament commercial pour l'exercice de comparabilité. Le produit pharmaceutique commercial sera, par définition, sous la forme posologique finale contenant la ou les substances médicamenteuses formulées avec des excipients. Il faut vérifier que ceux-ci n'interfèrent pas avec les méthodes analytiques et ont donc un impact sur les résultats des tests. Si la substance médicamenteuse dans le RBP doit être purifiée à partir d'un médicament de référence formulé pour être appropriée pour la caractérisation, des études doivent être réalisées pour démontrer que l'hétérogénéité du produit et les attributs pertinents de la fraction active ne sont pas affectés par le processus d'isolement. L'approche utilisée pour isoler et comparer la PAS à la RBP devrait être justifiée et démontrée, avec des données, appropriée pour le but visé. Dans la mesure du possible, le produit doit être testé avec ou sans manipulation. [30]

- Processus de fabrication :

La fabrication d'une SBP devrait être basée sur un processus de production globalement conçu prenant en compte toutes les directives pertinentes. Le fabricant doit démontrer la cohérence et la robustesse du processus de fabrication en mettant en œuvre de bonnes pratiques de fabrication, des procédures modernes de contrôle de la qualité et d'assurance, des contrôles en cours et la validation des processus. Le processus de fabrication devrait satisfaire aux mêmes normes que celles requises par la NRA pour les produits créateurs. Le processus de fabrication devrait être optimisé pour minimiser les différences entre la PAS et la RBP afin de (a) maximiser la capacité de réduire les exigences de tests cliniques pour la PAS en fonction de l'histoire clinique de la RBP, et minimiser tout impact prévisible sur la sécurité clinique et l'efficacité du produit. Certaines différences entre le SBP et le RBP sont attendues et peuvent être acceptables, à condition qu'une justification appropriée en ce qui concerne le manque d'impact sur la performance clinique soit donnée. [31]

Il est entendu qu'un fabricant qui développe une SBP n'a pas accès aux détails confidentiels du processus de fabrication de la RBP de sorte que le processus diffère du processus autorisé pour le RBP (à moins qu'il n'y ait un accord contractuel avec le fabricant de la RBP). Le processus de fabrication d'une SBP devrait utiliser la science et la technologie de pointe pour atteindre un SBP de haute qualité aussi proche que possible de la RBP. Cela impliquera l'évaluation approfondie du RBP avant d'élaborer le processus de fabrication de la PAS. Le fabricant de SBP devrait rassembler toutes les connaissances disponibles de la RBP concernant le type de système de fermeture de cellule hôte, de formulation et de fermeture de conteneur utilisé pour commercialiser le RBP. Le cas échéant, le fabricant de SBP devrait déterminer l'impact potentiel de la modification de l'un de ces éléments sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits en fonction des données disponibles issues de l'information publique, de l'expérience de l'utilisation antérieure de la RBP. Le fabricant SBP est encouragé à appliquer ces connaissances à la conception du processus de fabrication. La justification de l'acceptation de ces différences doit être justifiée sur la base d'une science solide et d'une expérience clinique, soit avec la SBP, soit avec la RBP. [31]

En règle générale, le produit doit être exprimé et produit dans le même type de cellule hôte que le RBP (p. Ex. E. coli, cellules CHO, etc.) afin de minimiser le potentiel de modifications importantes des attributs de qualité critique de la protéine et pour éviter l'introduction de certains types d'impuretés liées au procédé (p. Ex. Protéines de cellules hôtes, endotoxines, mannes de levure) qui pourraient avoir une incidence sur les résultats cliniques et l'immunogénicité. Le type de cellule hôte pour la fabrication du SBP ne doit être modifié que si le fabricant peut démontrer de manière convaincante que la structure de la molécule n'est pas affectée ou que le profil clinique du produit ne changera pas. Par exemple, la somatropine produite dans les cellules de levure semble avoir des caractéristiques similaires à la somatropine exprimée dans E. coli. Dans la plupart des cas, cependant, l'utilisation d'un type de cellule hôte différent ne sera pas possible pour les glycoprotéines car les modèles de glycosylation varient considérablement selon les différents types de cellules hôtes. [31]

Une description complète et un ensemble de données devraient être fournis qui délimitent le processus de fabrication, en commençant par le développement de vecteurs d'expression et de banques de cellules, de culture cellulaire / fermentation, de récolte, de purification et de modification, de remplissage dans des conteneurs en vrac ou finis et le stockage. Les études de développement menées pour établir et valider la forme posologique, la formulation et le système de fermeture de récipient (y compris l'intégrité pour prévenir la contamination microbienne) et les instructions d'utilisation devraient également être documentées. [31]

- Caractérisation :

Une caractérisation approfondie de la RBP et de la PAS devrait être réalisée en utilisant des techniques analytiques biochimiques, biophysiques et biologiques appropriées. Pour le (s) principe (s) actif (s) (c'est-à-dire le produit souhaité), des détails devraient être fournis sur la structure primaire et supérieure, les modifications post-traductionnelles (y compris, mais sans s'y limiter, les glycoformes), l'activité biologique, la pureté, les impuretés, les produits liés (Actifs) (variantes) et propriétés immunochimiques, le cas échéant. [32]

Lors de la réalisation d'un exercice de comparabilité, des études de caractérisation tête-à-tête sont nécessaires pour comparer la PAS et la RBP. La structure primaire de la PAS et de la RBP devrait être identique. Si les différences entre le SBP et le RBP sont trouvées, leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité de la PAS devrait être évalué. Les limites

prédéfinies doivent être prises en considération par avance. L'évaluation des résultats devrait inclure l'étude des différences constatées entre la PAS et la RBP. Cette détermination sera basée sur la connaissance de la relation entre les attributs de la qualité du produit et l'activité clinique de la RBP et des produits connexes, l'histoire clinique de la RBP et les différences lot-to-lot pour les lots commerciaux de la RBP. Par exemple, des attributs de qualité tels que la composition et le profil de la glycosylation, une activité biologique connue pour être liée à une activité clinique et une activité de liaison au récepteur devraient être justifiés. [32]

La connaissance des limites analytiques de chaque technique utilisée pour caractériser le produit (par exemple, limites de sensibilité, pouvoir de résolution) devrait être appliquée lors de la détermination de la similarité. Des données brutes représentatives devraient être fournies pour toutes les méthodes analytiques complexes (p. Ex. Reproductions de qualité supérieure de gels, chromatogrammes, etc.) en plus des données tabulaires résumant l'ensemble complet de données et montrant les résultats de toutes les analyses de libération et de caractérisation effectuées sur le SBP et Le RBP. [32]

Les critères suivants doivent être pris en considération lors de l'exercice de comparabilité:

✓ Propriétés physicochimiques :

La caractérisation physico-chimique devrait inclure la détermination de la structure primaire et supérieure (secondaire / tertiaire / quaternaire) en utilisant des méthodes analytiques appropriées (par exemple spectrométrie de masse, RMN) et d'autres propriétés biophysiques. Un degré inhérent d'hétérogénéité structurelle se produit dans les protéines dues au processus de biosynthèse de sorte que le RBP et le SBP sont susceptibles de contenir un mélange de formes post-traductionnelles modifiées. Des efforts appropriés devraient être faits pour enquêter, identifier et quantifier ces formes. [32]

✓ Activité biologique :

L'activité biologique est la capacité spécifique du produit à obtenir un effet biologique défini. Il sert à des fins multiples dans l'évaluation de la qualité du produit et est nécessaire pour la caractérisation et l'analyse par lots. Idéalement, le dosage biologique reflètera le mécanisme d'action compris de la protéine et servira donc de lien avec l'activité clinique. Un dosage biologique est une mesure de qualité de la «fonction» du produit protéique et peut être utilisé pour déterminer si une variante de produit a le niveau approprié d'activité (c'est-à-dire une substance liée au produit) ou est inactif (et est donc défini comme impurité). L'analyse biologique complète également les analyses physico-chimiques en confirmant la structure correcte de l'ordre supérieur de la molécule. Ainsi, l'utilisation d'un (des) test (s) biologique (s) pertinent (s) avec une précision appropriées fournit un moyen important de confirmer qu'il n'existe pas de différence fonctionnelle significative entre le SBP et le RBP. [32]

Pour un produit avec de multiples activités biologiques, les fabricants devraient effectuer, dans le cadre de la caractérisation du produit, un ensemble d'essais fonctionnels pertinents conçus pour évaluer la gamme d'activités du produit. Par exemple, certaines protéines possèdent plusieurs domaines fonctionnels qui expriment des activités enzymatiques et de liaison aux récepteurs. Dans de telles situations, les fabricants devraient évaluer et comparer toutes les activités fonctionnelles pertinentes de la SBP et de la RBP. [32]

La mesure quantitative de l'activité biologique est la puissance. Un dosage de puissance validé et pertinent devrait faire partie de la spécification de la substance médicamenteuse et / ou du médicament. Les résultats du dosage de puissance devraient être fournis et exprimés en unités

d'activité. Dans la mesure du possible (par exemple pour des analyses biochimiques in vitro telles que des dosages enzymatiques ou des essais de liaison), les résultats peuvent être exprimés sous forme d'activités spécifiques (par exemple unités / mg de protéine). Les essais doivent être calibrés en fonction d'un standard international ou national ou d'un réactif de référence, lorsqu'ils sont disponibles et appropriés. L'OMS fournit des normes internationales et des réactifs de référence, qui servent de source de référence de l'activité biologique définie exprimée dans une unité ou unité internationale. Les normes internationales et les réactifs de référence sont destinés à l'étalonnage des normes nationales de référence. [32]

Par conséquent, les normes et réactifs de référence internationaux ou nationaux devraient être utilisés pour déterminer la puissance et pour exprimer les résultats dans UI ou U. Ils ne sont pas destinés à être utilisés comme RBP pendant l'exercice de comparabilité. [32]

Les analyses biologiques peuvent être utilisées à d'autres fins que la détermination de la puissance. Par exemple, un dosage biologique pertinent est essentiel pour déterminer si les anticorps qui se développent en réponse au produit ont une activité neutralisante qui affecte l'activité biologique du produit et / ou des homologues endogènes, si présents. [32]

✓ Propriétés Immunochimiques :

Lorsque les propriétés immunochimiques font partie de la caractérisation (par exemple pour des anticorps ou des produits à base d'anticorps), le fabricant doit confirmer que le SBP est comparable à la RBP en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle, le cas échéant. [32]

✓ Impuretés :

En raison de l'accès limité à toutes les informations nécessaires sur le processus de fabrication ainsi que la substance médicamenteuse du produit originaux, il est reconnu que l'évaluation de la similitude des profils d'impuretés entre la PAS et la RBP sera généralement difficile. Néanmoins, les processus et les impuretés liées au produit devraient être identifiés, quantifiés par la technologie de pointe et comparés entre la SBP et la RBP. Certaines différences peuvent être attendues car les protéines sont produites par différents procédés de fabrication. Si des différences importantes sont observées dans le profil d'impureté entre la PAS et la RBP, leur impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité, y compris l'immunogénicité, devrait être évalué. Il est essentiel d'avoir des analyses appropriées pour les impuretés liées au processus, spécifiques à la ligne cellulaire utilisée pour la production. [33]

• Spécifications :

Les spécifications sont utilisées pour vérifier la qualité de routine de la substance médicamenteuse et du médicament plutôt que de les caractériser pleinement. En ce qui concerne tout produit biothérapeutique, les spécifications d'un SBP doivent être définies comme décrit dans les lignes directrices établies et les monographies, là où elles existent. Il convient de noter que les monographies de pharmacopée ne peuvent fournir qu'un ensemble minimum d'exigences pour un produit particulier et des paramètres de test supplémentaires peuvent être nécessaires. La référence aux méthodes analytiques utilisées et les limites d'acceptation pour chaque paramètre d'essai de la PAS devraient être fournies et justifiées. Toutes les méthodes analytiques référencées dans la spécification doivent être validées; La validation correspondante doit être documentée. [33]

Les spécifications pour un SBP ne seront pas les mêmes que pour le RBP puisque les processus de fabrication seront différents et des procédures analytiques et des laboratoires différents seront utilisés pour les tests. Néanmoins, les spécifications devraient capter et contrôler les attributs importants de la qualité des produits connus pour la RBP (p. Ex. Identité correcte, pureté, puissance, hétérogénéité moléculaire en termes de taille, de charge et d'hydrophobicité, le cas échéant, degré de sialylation, nombre de chaînes polypeptidiques individuelles, Glycosylation d'un domaine fonctionnel, niveaux d'agrégats, impuretés telles que protéines de cellules hôtes et ADN). Le paramétrage des spécifications devrait être basé sur l'expérience du fabricant avec le SBP (par exemple, l'historique de fabrication, la capacité d'analyse, le profil de sécurité et d'efficacité du produit) et les résultats expérimentaux obtenus en testant et en comparant le SBP et le RBP. Des lots suffisants de SBP devraient être utilisés pour établir les spécifications. Le fabricant devrait démontrer, dans la mesure du possible, que les limites fixées pour une spécification donnée ne sont pas significativement plus larges que la gamme de variabilité de la RBP pendant la durée de conservation du produit, à moins d'être justifiée. [33]

- Techniques d'analyse :

Bien que le pouvoir des méthodes analytiques pour la caractérisation des protéines ait considérablement augmenté au cours des dernières décennies, il existe encore des obstacles pour caractériser complètement les produits biotérapeutiques complexes. Une batterie d'analyses à la fine pointe de la technologie est nécessaire pour déterminer la structure, la fonction, la pureté et l'hétérogénéité des produits. Les méthodes utilisées doivent séparer et analyser différentes variantes du produit en fonction des différentes propriétés chimiques, physiques et biologiques sous-jacentes des molécules de protéines. Par exemple, la page, la Chromatographie d'échange d'ions, la focalisation isoélectrique et l'électrophorèse capillaire sont toutes des protéines séparées basées sur la charge, mais elles le font sous différentes conditions et basées sur différentes propriétés physico-chimiques. En conséquence, une méthode peut détecter des variantes selon lesquelles une autre méthode ne détecte pas. L'objectif de l'étude de comparabilité est d'être aussi complet que possible afin de minimiser la possibilité de différences non détectées entre la RBP et la PAS qui peuvent avoir une incidence sur l'activité clinique. Les limites analytiques de chaque technique (par exemple, limites de sensibilité, pouvoir de résolution) doivent être prises en compte lors de la détermination de la similarité entre une PAS et une RBP. [33]

La mesure des attributs de qualité dans les études de caractérisation (par rapport aux spécifications) ne nécessite pas nécessairement l'utilisation de tests validés, mais les analyses devraient être scientifiquement solides et qualifiées; C'est-à-dire qu'ils devraient fournir des résultats significatifs et fiables. Les méthodes utilisées pour mesurer les attributs de qualité pour la libération du lot doivent être validées conformément aux directives pertinentes, le cas échéant. Une description complète des techniques analytiques utilisées pour la libération et la caractérisation du produit devrait être fournie dans la demande de licence. [33]

- La stabilité :

Les études de stabilité devraient être conformes aux directives pertinentes recommandées par la NRA. Des études devraient être menées pour montrer quelles méthodes de libération et de caractérisation sont les indicateurs de stabilité pour le produit. Généralement, les études de stabilité devraient être résumées dans un format approprié tel que les tableaux, et elles devraient inclure les résultats d'études de dégradation accélérée et d'études dans diverses conditions de stress (par exemple, température, lumière, humidité, agitation mécanique). Les

études de stabilité accélérées constituent un élément important de la détermination de la similarité entre une PAS et une RBP car elles peuvent révéler des propriétés autrement cachées d'un produit qui justifient une évaluation supplémentaire. Ils sont également importants pour identifier les voies de dégradation d'un produit protéique. Les résultats obtenus à partir d'études de stabilité accélérée peuvent montrer que des contrôles supplémentaires devraient être utilisés dans le processus de fabrication et pendant l'expédition et le stockage du produit afin d'assurer l'intégrité du produit. Les études de stabilité accélérée en tête-à-tête comparant la PAS à la RBP seront utiles pour déterminer la similarité des produits en montrant un profil de dégradation comparable. Cependant, actuellement, les tests de stress effectués de manière comparative ne fournissent pas de valeur ajoutée. Les données brutes représentatives montrant les profils de dégradation pour le produit devraient être fournies dans la demande de licence. Les données de stabilité devraient soutenir les conclusions concernant les conditions de stockage et d'expédition recommandées et la durée de conservation / période de stockage pour la substance médicamenteuse, le médicament et les intermédiaires de procédés qui peuvent être conservés pendant des périodes importantes. Les études de stabilité sur la substance médicamenteuse devraient être effectuées à l'aide de conteneurs et de conditions représentatives des récipients et des conditions de stockage réels. Les études de stabilité sur le médicament devraient être effectuées dans le système de fermeture de récipient destiné aux médicaments. Les études de stabilité en temps réel / température réelle détermineront les conditions de stockage autorisées et les dates d'expiration pour le produit. Cela peut ou non être le même que pour le RBP. [33]

(4) Module 4:

La partie non clinique de la ligne directrice traite de l'évaluation pharmaco-toxicologique de la PAS. L'établissement de la sécurité et l'efficacité d'une PAS nécessitent habituellement la génération de données non cliniques avec la PAS [33]

- Considérations générales :

La démonstration d'un degré élevé de similarité moléculaire entre la PAS et la RBP devrait réduire de manière significative le besoin d'études non cliniques puisque la RBP aura déjà une histoire clinique importante. Les études non cliniques devraient être menées avec la formulation finale de la PAS destinée à un usage clinique, sauf indication contraire. [33]

La conception d'un programme d'étude non clinique approprié nécessite une compréhension claire des caractéristiques du produit. Les résultats des études de caractérisation physico-chimique et biologique devraient être examinés à partir du point de vue de l'impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité. Lors de l'élaboration d'une PAS, certaines lignes directrices existantes peuvent être pertinentes et devraient donc être prises en compte; par exemple. [33]

Les PAS exigent souvent l'application d'approches uniques pour évaluer leur sécurité dans les études non cliniques. Les problèmes dans l'évaluation non clinique des PAS contenant des protéines recombinantes dérivées de la biotechnologie en tant que substances médicamenteuses sont souvent liés au fait que ces produits:

- peut montrer une activité pharmacodynamique spécifique aux espèces de sorte qu'il est parfois difficile d'identifier une espèce pertinente pour l'évaluation pharmacodynamique et toxicologique; [33]

- Et / ou sera, en tant que «protéines étrangères», provoquer habituellement une réponse d'anticorps dans des études animales à long terme. Ainsi, les résultats d'études de doses

répétitives ou chroniques peuvent être difficiles à interpréter en raison de la formation de complexes d'anticorps avec la substance médicamenteuse. [33]

- Considérations particulières :

L'évaluation non clinique d'un nouveau biothérapeutique englobe normalement un large éventail d'études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques. La quantité de données supplémentaires non cliniques requises pour établir l'innocuité et l'efficacité d'une PAS est considérée comme fortement dépendante du produit et des facteurs liés à la classe de substance. Les facteurs qui suscitent souvent la nécessité d'études non cliniques supplémentaires incluent, mais ne se limitent pas à:

- Facteurs liés à la qualité:

- Différences significatives dans le système d'expression cellulaire par rapport au RBP

- Différences significatives dans les méthodes de purification utilisées

- La présence d'un mélange complexe d'impuretés moins bien caractérisées et / ou traitées

- Facteurs liés aux propriétés pharmaco-toxicologiques de la substance médicamenteuse:

- Le (s) mécanisme (s) d'action contre le médicament sont inconnus ou mal compris

- La substance médicamenteuse est associée à une toxicité significative et / ou a un indice thérapeutique étroit [33]

- Expérience clinique limitée avec le RBP

Selon ces facteurs, le spectre des études nécessaires pour établir l'innocuité et l'efficacité de la PAS peut varier considérablement et devrait être défini au cas par cas. Par exemple, dans le cas d'une substance médicamenteuse très complexe qui est difficile à caractériser par des techniques analytiques et qui possède un indice thérapeutique étroit, le programme de développement non clinique peut englober une partie importante du spectre des études décrites dans les directives pertinentes telles qu'ICH S66. D'autre part, pour les produits pour lesquels la substance médicamenteuse et le profil des impuretés sont bien caractérisés par des moyens analytiques, qui possèdent un large indice thérapeutique et pour lesquels une vaste expérience clinique est disponible, le programme de développement non clinique sera probablement plus limité. Cependant, une étude de toxicité à dose répétée de tête à tête devrait généralement constituer une exigence minimale pour une évaluation non clinique d'une PAS. Les études non cliniques constituent une partie de l'exercice de comparabilité global. Par conséquent, les études devraient être de nature comparative et conçues pour détecter les différences de réponse entre la PAS et la RBP et pas seulement la réponse à la SBP seule. Tout écart par rapport à cette approche devrait être dûment justifié. [33]

- ✓ Études in vitro:

Des essais comme des études de liaison au récepteur ou des essais à base de cellules (par exemple, des essais de prolifération cellulaire ou de cytotoxicité) devraient normalement être entrepris afin d'établir la comparabilité de l'activité biologique / pharmacodynamique du SBP et du RBP. De telles données sont généralement disponibles dans les analyses biologiques

décrites dans la partie qualité du dossier. La référence à ces études peut être effectuée dans la partie non clinique du dossier. [33]

✓ Études in vivo

Les études sur les animaux devraient être conçues pour maximiser les informations obtenues. Ces études devraient être de nature comparative, devraient être effectuées dans (a) des espèces connues pour être pertinentes (c'est-à-dire une espèce dans laquelle la RBP a été possédant une activité pharmacodynamique et / ou toxicologique) La technologie de l'art. Lorsque le modèle le permet, il faudrait envisager de surveiller un certain nombre de points d'extrémité tels que:

- Activité biologique / pharmacodynamique pertinente à l'application clinique. Ces données devraient généralement être disponibles à partir des analyses biologiques décrites dans la partie de qualité du dossier et la référence à ces études peut être effectuée dans la partie non clinique du dossier. Dans la mesure du possible, l'activité biologique peut être évaluée dans le cadre de l'étude non clinique de toxicité à dose répétée. L'évaluation in vivo de l'activité biologique / pharmacodynamique peut être dispensable si des tests in vitro sont disponibles, qui ont été validés pour refléter de manière fiable l'activité pharmacodynamique cliniquement pertinente de la RBP. [33]

- Toxicité non clinique telle que déterminée dans au moins une étude de toxicité répétée dans une espèce pertinente et incluant des mesures toxicocinétiques. Ces mesures devraient inclure la détermination et la caractérisation des réponses aux anticorps, y compris les titres d'anticorps anti-produits, la réactivité croisée avec des protéines endogènes homologues et la capacité de neutralisation du produit. La durée des études devrait être suffisamment longue pour permettre la détection des différences potentielles de toxicité et de réponses d'anticorps entre la PAS et la RBP. [33]

En plus de faire partie de l'exercice de comparabilité global, l'étude comparative de toxicité à la dose répétée est considérée comme assurant qu'aucune toxicité «inattendue» ne se produira pendant l'utilisation clinique de la PAS. Si elle est effectuée avec la formulation finale destinée à une utilisation clinique, l'étude de toxicité à doses répétées permettra en principe de détecter la toxicité potentielle associée à la fois à la substance médicamenteuse et aux impuretés liées au produit et aux procédés. [33]

Bien que la valeur prédictive des modèles animaux pour l'immunogénicité chez l'homme soit considérée comme faible, les mesures d'anticorps, le cas échéant, devraient être incluses dans l'étude de toxicité à répétition pour faciliter l'interprétation des données toxicocinétiques et pour aider à évaluer, dans le cadre de la comparabilité globale, si des différences importantes de structure ou d'impuretés immunogènes existent entre la PAS et la RBP (la réponse immunologique peut être sensible aux différences non détectées par les procédures analytiques de laboratoire). [33]

Selon la voie d'administration, la tolérance locale peut être évaluée. Dans la mesure du possible, cette évaluation peut être effectuée dans le cadre de l'étude de toxicité à répétition répétée. [33]

Sur la base de la démonstration de la similitude entre la PAS et la RBP par l'exercice de comparabilité supplémentaire effectué dans le cadre de l'évaluation de la qualité, normalement d'autres études toxicologiques de routine telles que la pharmacologie de sécurité, la toxicologie de la reproduction, les études de génotoxicité et de cancérogénicité ne sont

généralement pas requises pour les non - test clinique d'une SBP, à moins d'être déclenché par les résultats de l'étude de toxicité à dose répétée ou l'étude de tolérance locale et / ou par d'autres propriétés toxicologiques connues de la RBP (p. Ex. Effets indésirables connus de la RBP sur la fonction de reproduction) [33]

(5) MODULE 5:

1. Évaluation clinique

Les données cliniques principales / pivot devraient être générées en utilisant le produit dérivé du processus de fabrication final et reflètent donc le produit pour lequel l'autorisation de mise sur le marché est recherchée. Tout écart par rapport à cette recommandation doit être justifié et des données supplémentaires peuvent être nécessaires, telles que des études de pontage PK comparant les profils PK des produits des formulations précédentes et finales. Pour les changements dans le processus de fabrication ICH Q5E devrait être suivi. [34]

Les études cliniques devraient être conçues pour démontrer une sécurité et une efficacité comparables de la PAS à la RBP et doivent donc utiliser des stratégies de test suffisamment sensibles pour détecter les différences pertinentes entre les produits, si présent. [34]

L'exercice de comparabilité clinique est une procédure par étapes qui devrait commencer par des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suivies des essais cliniques essentiels. Si, à n'importe quelle étape, les différences pertinentes entre le SBP et le RBP sont détectés, les raisons doivent être explorées et justifiées. Si cela n'est pas possible, le nouveau produit peut ne pas être qualifié de PAS et une application de licence complète (autonome) doit être considérée. [34]

2. Études pharmacocinétiques (PK) :

Le profil de la PK est une partie essentielle de la description de base d'un médicament et doit toujours être étudié. Des études de PK devraient généralement être effectuées pour les voies d'administration appliquées et en utilisant des doses dans la gamme de doses thérapeutique recommandée pour la RBP. [34]

Les études de PK doivent être de nature comparative et devraient être conçues pour permettre de détecter les différences potentielles entre la PAS et la RBP choisie. Ceci est généralement mieux réalisé en effectuant des études de PK à dose unique et en cross-over dans une population d'étude homogène et en utilisant une dose où la sensibilité pour détecter les différences est la plus importante. Par exemple, pour un médicament à absorption saturable (cinétique de saturation), la dose thérapeutique la plus basse serait la plus appropriée, pourvu que le dosage employé puisse mesurer les niveaux plasmatiques de médicament ainsi obtenus avec une précision et une précision suffisantes. Afin de réduire la variabilité non liée aux différences entre les produits, des études PK pourraient être réalisées chez des volontaires sains, si elles sont considérées comme éthiques et scientifiquement justifiées. Si la substance médicamenteuse étudiée connaît des effets indésirables et que les effets ou les risques pharmacologiques sont jugés inacceptables pour les volontaires sains, il peut être nécessaire d'effectuer les études de PK dans la population de patients proposée. [34]

En général, les études de PK à dose unique suffiront. Toutefois, en cas de pharmacocinétique dose-dépendante du temps, ce qui entraîne des concentrations nettement plus élevées à l'état stationnaire que prévu à partir de données à dose unique, une différence de potentiel dans l'étendue de l'absorption de la PAS et de la RBP peut être plus importante à l'état stationnaire

qu'après administration à dose unique. Dans de tels cas, il est conseillé au fabricant d'effectuer une étude comparative à doses multiples supplémentaires pour assurer des profils de PK similaires à l'état d'équilibre avant de commencer le (s) essai (s) clinique (s) confirmatoire (s). Dans les études de PK stables, le schéma d'administration devrait utiliser de préférence le dosage habituel le plus élevé recommandé pour la RBP. [34]

Le choix des études à dose unique, des études en régime permanent ou une détermination répétée des paramètres PK et la population étudiée devraient être justifiés par le fabricant. La conception croisée élimine la variabilité entre les sujets et, par conséquent, par rapport à la conception parallèle, réduit la taille de l'échantillon nécessaire pour montrer des profils PK équivalents du SBP et du RBP. Les phases de traitement doivent être séparées par une phase de lavage adéquate pour éviter les effets de report. La conception croisée peut ne pas convenir à des médicaments biologiques ayant une longue demi-vie ou à des protéines pour lesquelles la formation d'anticorps anti-produit est probable. Dans des conceptions parallèles, il faut veiller à éviter les déséquilibres pertinents dans toutes les variables pronostiques entre les groupes de traitement qui peuvent affecter la pharmacocinétique de la substance médicamenteuse (par exemple origine ethnique, statut de tabagisme, statut métabolisant étendu / faible de la population étudiée). [34]

La comparaison PK de la PAS et de la RBP ne doit pas seulement inclure l'absorption / biodisponibilité, mais devrait également inclure des caractéristiques d'élimination; C'est-à-dire la demi-vie d'élimination, car des différences dans le taux d'élimination de la PAS et de la RBP peuvent exister. [34]

Les critères d'acceptation pour la démonstration de PK similaires entre la PAS et la RBP devraient être prédéfinis et justifiés de manière appropriée. Il est noté que les critères utilisés dans les études de comparabilité clinique standard de PK (études de bioéquivalence) ont été développés pour des produits administrés par voie orale chimiquement dérivés et peuvent ne pas être nécessairement applicables aux médicaments biologiques. En raison de l'absence de critères d'acceptation établis pour les produits biologiques, la gamme traditionnelle d'équivalence de 80% est souvent utilisée. Cependant, si les intervalles de confiance de 90% du rapport des moyens géométriques de la population (test / référence) pour les principaux paramètres considérés (généralement le taux et l'étendue de l'absorption) tombent en dehors de cette gamme traditionnelle, la PAS peut encore être considérée comme similaire à la RBP à condition qu'il existe des preuves suffisantes de similitude à partir de la qualité, non clinique, de la PD, de l'efficacité et des comparaisons de sécurité. [34]

D'autres études de la PK, telles que les études d'interaction (avec des médicaments susceptibles d'être utilisés en même temps) ou des études dans des populations spéciales (par exemple, les enfants, les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique) ne sont généralement pas requises pour une PAS. [34]

Historiquement, l'évaluation PK des produits peptidiques ou protéiques a subi des limites dans la méthodologie du dosage, limitant ainsi l'utilité de ces études. Un accent particulier devrait donc être accordé à la méthode analytique choisie et à sa capacité à détecter et à suivre le temps de la protéine (la molécule mère et / ou les produits de dégradation) dans une matrice biologique complexe qui contient de nombreuses autres protéines. La méthode devrait être optimisée pour avoir une spécificité, une sensibilité et une gamme de quantification satisfaisantes avec une précision suffisantes. [34]

Dans certains cas, la présence de concentrations mesurables de protéines endogènes peut avoir une incidence importante sur la mesure du profil de concentration-temps de la protéine exogène administrée. Dans de tels cas, le fabricant devrait décrire et justifier l'approche visant à minimiser l'influence de la protéine endogène sur les résultats. [34]

3. Études pharmacodynamiques (PD) :

Bien que des essais cliniques comparatifs soient généralement nécessaires pour démontrer une efficacité et une sécurité similaires de la PAS et de la RBP, il peut être conseillé au fabricant d'assurer des profils de PD similaires avant de procéder aux essais cliniques, en particulier si une différence dans les profils de PK ayant une pertinence clinique inconnue a été détecté. [35]

Dans de nombreux cas, les paramètres PD sont étudiés dans le cadre d'études combinées PK / PD. De telles études peuvent fournir des informations utiles sur la relation entre la dose / l'exposition et les effets, en particulier si elle est effectuée à différents niveaux de dose. Dans les études comparatives de la PD, les effets de la PA devraient être étudiés dans une population appropriée en utilisant une dose / dose dans la partie abrupte de la courbe dose-réponse afin de mieux détecter les différences de potentiel entre la PAS et la RBP. Les marqueurs PD devraient être choisis en fonction de leur pertinence clinique. [35]

4. Études pharmacocinétiques confirmées / pharmacodynamiques (PK / PD)

Habituellement, les essais cliniques sont nécessaires pour démontrer une efficacité similaire entre la PAS et la RBP. Dans certains cas, cependant, les études comparatives de PK / PD peuvent être appropriées, à condition que

- 1) les propriétés de PK et de PD de la RBP soient bien caractérisées,
- 2) au moins un marqueur de PD est un marqueur lié à l'efficacité (par exemple, un marqueur de substitution accepté pour l'efficacité), et
- 3) la relation entre la dose / l'exposition, le (s) marqueur (s) de DP pertinent et la réponse / efficacité de la RBP est établie.

Les études de pinceau d'Euglycaemic seraient un exemple pour des études de confirmation de PK / PD acceptables pour la comparaison de l'efficacité de deux insulines. En outre, le nombre absolu de neutrophiles et le nombre de cellules CD34 + sont les marqueurs PD pertinents pour l'activité du facteur stimulant des colonies de granulocytes (G-CSF) et pourraient être utilisés dans des études de PK / PD chez des volontaires sains pour démontrer l'efficacité similaire de deux G-CSF- Contenant des médicaments. [35]

La population et le dosage de l'étude devraient représenter un système de test qui est connu pour être sensible pour détecter les différences potentielles entre le SBP et le RBP. Par exemple, dans le cas de l'insuline, la population étudiée devrait être composée de volontaires sains non obèses ou de patients atteints de diabète de type 1 plutôt que de patients obèses à insuline et de diabète de type 2. Sinon, il faudra étudier une gamme de doses appropriée pour démontrer que le système de test est discriminatoire. En outre, les limites d'acceptation pour la démonstration de la similarité dans les paramètres confirmant la PK et la PD doivent être prédéfinies et justifiées de manière appropriée. Si elles sont conçues et réalisées de manière appropriée, ces études de PK / PD sont souvent plus sensibles pour détecter les différences potentielles d'efficacité que les essais utilisant des paramètres cliniques. [35]

5. Etudes d'efficacité :

Les études de dose ne sont pas requises pour une PAS. La démonstration de profils de puissance comparable, de PK et de PD fournit la base de l'utilisation de la posologie de la RBP dans le (s) essai (s) clinique (s) confirmatoire (s). [35]

Une efficacité similaire de la PAS et de la RBP choisie doit généralement être démontrée dans des essais cliniques contrôlés, randomisés et contrôlés adéquatement. Les principes de ces essais sont énoncés dans les lignes directrices pertinentes de l'ICH. Les études cliniques devraient de préférence être en double aveugle ou au minimum observateur-aveugle. En l'absence d'un aveugle, une justification judicieuse sera nécessaire pour prouver que les résultats de l'essai sont exempts de biais significatifs. [35]

Les différences potentielles entre le SBP et le RBP devraient être étudiées dans un modèle clinique sensible et de préférence bien établi. Par exemple, dans le cas de l'hormone de croissance (GH), les enfants indigents au traitement présentant une déficience en GH représentent habituellement la population d'étude la plus appropriée par opposition aux enfants atteints d'une faible taille de déficience en GH qui sont généralement moins sensibles aux effets de la GH. Bien que les patients adultes atteints de carence en GH puissent également être considérés comme une population "sensible", le point final utilisé pour mesurer les effets du traitement GH (c'est-à-dire la composition corporelle) est moins sensible que celui utilisé chez les enfants (c'est-à-dire la croissance longitudinale), la marge d'infériorité est plus difficile à définir. [35]

En principe, les modèles d'équivalence (nécessitant des marges de comparabilité inférieures et supérieures) sont clairement préférés pour la comparaison de l'efficacité et de la sécurité du SBP avec le RBP. Les modèles de non-infériorité (nécessitant une seule marge) peuvent être considérés si justifiés de manière appropriée. Bien que les deux modèles puissent être utilisés, leurs avantages et leurs inconvénients devraient être bien compris. Les modèles devraient être choisis en ce qui concerne les avantages et les inconvénients possibles de chacun. Les marges d'équivalence / non-infériorité doivent être pré-spécifiées et justifiées en fonction de la pertinence clinique; C'est-à-dire que la marge sélectionnée devrait représenter la plus grande différence d'efficacité qui ne serait pas importante dans la pratique clinique. Les différences de traitement au sein de cette marge seraient donc, par définition, acceptables car elles n'ont aucune pertinence clinique. [35]

Une efficacité similaire implique que des effets de traitement similaires peuvent être obtenus lorsque l'on utilise le (s) même (s) dosage (s); Dans le (s) essai (s) comparatif (s) en tête-à-tête, le (s) même (s) dosage (s) devrait être utilisé à la fois pour le SBP et le RBP. Dans les cas où le médicament est titré en fonction de la réponse au traitement (p. Ex., Époétine, insuline) plutôt que d'être administré à un dosage fixe (par exemple, la somatropine chez les enfants souffrant de GH), l'équivalence / non-infériorité doit être démontrée non seulement en ce qui concerne la réponse au traitement mais également en ce qui concerne le dosage. Ceci est mieux réalisé en définissant les paramètres finaux co-primaires qui incluent également le dosage. [35]

Généralement, les essais d'équivalence sont clairement préférables pour s'assurer que la PAS n'est pas moins efficace cliniquement que la RBP lorsqu'elle est utilisée au même dosage. Pour les médicaments à large marge de sécurité, les essais de non-infériorité peuvent également être acceptables. Il convient toutefois de considérer que l'efficacité non inférieure, par définition, n'exclut pas la possibilité d'une efficacité supérieure du SBP par rapport à la RBP qui, si elle était cliniquement pertinente, contredirait le principe de similarité. [35]

Par conséquent, avant de lancer l'essai clinique confirmatoire, toutes les données comparatives générées entre la PAS et la RBP jusqu'à ce point devraient être soigneusement examinées et analysées afin de déterminer la similitude de la PAS et de la RBP. L'essai de confirmation marque la dernière étape de l'exercice de comparabilité et la démonstration préalable de caractéristiques physico-chimiques similaires, la puissance et les profils PK / PD rendent une efficacité supérieure de la PAS par rapport à la RBP hautement improbable. Cependant, dans le cas rare, après l'achèvement de l'étude, les résultats indiqueraient bien une efficacité statistiquement supérieure, il faut exclure que cette supériorité soit cliniquement significative et pourrait être associée à des effets indésirables accrus si la PAS est prescrite au même dosage que le RBP. Dans le cas d'un essai d'équivalence, les différences cliniquement significatives, y compris une efficacité supérieure, entre le SBP et le RBP sont exclues si l'intervalle de confiance de 95% de la différence de traitement est entièrement contenu dans la comparabilité pré-spécifiée à double face (supérieure et inférieure) marges. Dans le cas d'un essai de non-infériorité, une justification post-hoc que l'efficacité supérieure, si elle est observée, n'est pas cliniquement significative peut être plus difficile. [35]

Quelle que soit la conception de l'étude prédéfinie, les résultats réels obtenus à partir des essais cliniques détermineront si la PAS et la RBP peuvent être considérées cliniquement similaires. Si des différences cliniquement pertinentes sont trouvées, le nouveau produit ne devrait pas être considéré comme similaire à la RBP et devrait être développé comme un produit autonome. [35]

Alors que plusieurs exemples existent pour l'octroi de licences de SBP sur la base d'essais d'équivalence (par exemple GH humain recombinant, epoetine et G-CSF dans l'UE), l'expérience avec des essais de non-infériorité à cet effet est limitée et repose principalement sur des considérations théoriques. Un avantage supplémentaire de la démonstration d'une efficacité équivalente (plutôt qu'une efficacité non inférieure) est que cela donnerait une raison plus forte pour la possibilité d'extrapolation de données d'efficacité à d'autres indications de la RBP, en particulier si celles-ci incluent des dosages différents Testé dans l'essai clinique. [35]

- **Avantages et inconvénients des conceptions d'équivalence / non-infériorité pour les PAS :**

Un essai d'équivalence est conçu pour confirmer l'absence d'une différence cliniquement significative entre la PAS et la RBP. C'est la conception la plus appropriée pour confirmer que SBP est équivalent à la RBP qui est conforme au principe de similarité car un essai de non-infériorité n'exclut pas la possibilité que le SBP soit statistiquement et cliniquement supérieur au RBP qui Contredit le principe de la similitude. Le tableau suivant met en évidence les avantages et les inconvénients de chaque conception. [36]

Conception	Avantages	Désavantages
Équivalence	La démonstration de l'équivalence fournit une justification solide pour la possibilité d'extrapolation de l'efficacité à d'autres indications de la RBP. L'expérience actuelle pour	Un essai d'équivalence tend à avoir une taille d'échantillon plus grande pour obtenir le même pouvoir d'étude qu'un essai de non-infériorité Une constatation de supériorité entraînerait

	l'octroi de licences aux SBP repose sur des essais d'équivalence [36]	l'échec du procès d'équivalence. Il n'y aurait aucune option pour montrer que la supériorité observée n'est pas cliniquement pertinente. Cependant, une application autonome pourrait toujours être une option soumise à une exigence d'études supplémentaires [36]
Non-infériorité	<p>Un essai de non-infériorité nécessite une taille d'échantillon plus petite pour obtenir le même pouvoir d'étude qu'un essai d'équivalence.</p> <p>Une constatation de la supériorité de la PAS par rapport à la RBP n'entraînerait pas l'échec d'un essai de non-infidélité, à condition qu'il puisse être démontré que la supériorité observée n'est pas cliniquement pertinente. [36]</p>	<p>La justification post-hoc selon laquelle une constatation d'efficacité statistiquement supérieure n'est pas cliniquement pertinente est difficile. Si la supériorité observée est considérée comme cliniquement pertinente, alors la PAS ne serait pas considérée comme similaire à la RBP et devrait être développée comme un produit autonome.</p> <p>Démontrer que l'efficacité supérieure de la PAS n'est pas associée à des effets indésirables accrus si le SBP est prescrit au même dosage que le RBP dans tous les cas.</p> <p>La démonstration de non-infériorité ne fournit pas une justification solide pour la possibilité d'extrapolation à d'autres indications de la RBP.</p> <p>Il n'existe actuellement aucune expérience de l'octroi de licences sur les SBP en fonction des essais de non-qualité. [36]</p>

Considérations statistiques pour la conception et l'analyse des essais d'équivalence / non-médiation pour les PAS :

Comme indiqué ci-dessus, les études d'équivalence ou de non-infériorité peuvent être acceptables pour la comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la PAS avec le RBP. Le choix de la conception des essais cliniques dépendra du produit en question, de son utilisation prévue, de la prévalence de la maladie et de la population cible. La conception spécifique choisie pour une étude particulière devrait être clairement indiquée dans le protocole d'essai et justifiée. Les problèmes statistiques impliqués dans la conception, l'analyse et l'interprétation des essais d'équivalence et de non-infériorité sont complexes et souvent très subtils. Cette section vise à souligner l'importance des points qui doivent être pris en compte dans la conception et l'analyse des essais d'équivalence et de non-infériorité et ne fournit pas un aperçu complet de toutes les considérations statistiques. En particulier, une bonne compréhension des intervalles de confiance statistique et de leur application aux essais cliniques d'équivalence et de non-infériorité est essentielle. [36]

Indépendamment de la conception d'essai sélectionnée, une marge de comparabilité devrait être spécifiée lors de la conception de l'essai et clairement documentée dans le protocole d'étude. Pour un essai d'équivalence, les marges d'équivalence inférieure et supérieure sont requises, alors qu'une seule marge est requise pour un essai de non-infériorité. Le choix de la marge devrait faire l'objet d'un examen minutieux et devrait être justifié à la fois statistiquement et cliniquement. Une preuve adéquate de la taille de l'effet de la RBP devrait être fournie pour soutenir la marge proposée. L'ampleur et la variabilité de la taille de l'effet de la RBP à partir d'essais historiques devraient également être prises en compte dans la détermination de la marge de comparabilité en termes de point final choisi et de population à étudier. Il faut raisonnablement assurer que, si une différence entre la RBP et la PAS existe, l'étude est capable de montrer cette différence (c'est ce qu'on appelle la «sensibilité au dosage»). [36]

L'analyse statistique pour les modèles d'équivalence et de non-infériorité est généralement basée sur l'utilisation d'intervalles de confiance à deux faces (typiquement au niveau de 95%) pour la différence entre les traitements. Pour les essais d'équivalence, l'équivalence est démontrée lorsque tout l'intervalle de confiance se situe dans les marges d'équivalence inférieure et supérieure. Les évaluations de non-infériorité sont unilatérales et l'inférence statistique repose uniquement sur la limite de confiance inférieure ou supérieure, selon le cas approprié pour une étude donnée. Par exemple, si une marge inférieure est définie, la non-intégrité est démontrée lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à la marge de non-différenciation. L'analyse des essais de non-infériorité peut également être basée sur un intervalle de confiance unilatéral au niveau de 97,5%.

Les détails des calculs de la taille de l'échantillon devraient être fournis dans le protocole d'étude. La base des estimations de toutes les quantités utilisées dans le calcul de la taille de l'échantillon devrait également être clairement expliquée, et ces estimations seront généralement basées sur les résultats des essais antérieurs avec la RBP ou la littérature publiée. Étant donné que les formules pour les calculs de la taille de l'échantillon sont légèrement différentes entre les essais d'équivalence et de non-infériorité, et que l'essai d'équivalence en double face a besoin d'une taille d'échantillon plus grande qu'un essai unilatéral de non-infériorité, les calculs de taille d'échantillon devraient être basés sur des méthodes spécifiquement conçues pour des essais d'équivalence ou de non-infériorité. Lors de l'estimation de la taille de l'échantillon pour les essais d'équivalence ou de non-infériorité, on suppose généralement qu'il n'y a pas de différence entre la PAS et la RBP. Un essai d'équivalence pourrait être insuffisant si la vraie différence n'est pas nulle. De même, un essai de non-infériorité pourrait être insuffisant si le SBP est effectivement moins efficace que le RBP. La détermination de la taille d'échantillon appropriée dépend de différents facteurs, y compris: le type de paramètre principal (p. Ex., Binaire, quantitatif, time-toevent, etc.), la

marge de comparabilité prédéfinie, la probabilité d'une erreur de type I (rejetant faussement le null hypothèse) et la probabilité d'une erreur de type II (faussement erroné en rejetant l'hypothèse nulle). Garder la probabilité d'une erreur de type II diminue augmentera la capacité de l'étude à montrer l'équivalence ou la non-infériorité de la PAS à la RBP. Les taux attendus de décrochage et de retrait de patients devraient également être pris en compte dans la détermination de la taille de l'échantillon [36]

6. sécurité

Les données de sécurité préalables à la délivrance de permis devraient être obtenues dans un nombre suffisant de patients pour caractériser le profil de sécurité de la PAS. En fonction de leur taille et leur durée, les essais d'efficacité peuvent être suffisants ou peuvent être étendus pour fournir une base de données de sécurité adéquate. La comparaison avec la RBP devrait inclure le type, la fréquence et la gravité des effets / réactions indésirables. Pour les cas où une efficacité similaire est démontrée dans les études confirmantes de PK / PD, les données de sécurité pertinentes pour la population cible ne peuvent être déduites de ces études, les données de sécurité dans la population cible sont encore nécessaires. Par exemple, pour deux insulines solubles, l'étude de la pince euglycémique est considérée comme la méthode la plus sensible pour détecter les différences d'efficacité. Cependant, l'immunogénicité et la tolérance locale de la PAS administrée par voie sous-cutanée ne peuvent être évaluées dans une telle étude et devraient donc être évaluées dans la population cible.

Les données de sécurité devraient de préférence être comparatives. La comparaison avec un groupe de contrôle externe est généralement entravée par les différences dans la population de patients étudiés et le traitement concomitant, la période d'observation et / ou le rapport.

On peut s'attendre à ce que les données de sécurité obtenues à partir des essais cliniques détectent principalement des événements / réactions adverses fréquentes et à court terme. De telles données sont généralement des pré-licences suffisantes, mais une surveillance étroite de la sécurité clinique de la PAS est habituellement nécessaire dans la phase post-commercialisation.

7. Immunogénicité :

L'immunogénicité des produits biothérapeutiques doit toujours faire l'objet d'une enquête pré autorisée. Même si l'efficacité et la sécurité d'une PAS et d'une RBP se sont révélées similaires, l'immunogénicité peut encore être différente.

La réponse immunitaire contre un biothérapeutique est influencée par de nombreux facteurs tels que la nature de la substance médicamenteuse, les impuretés liées aux produits et aux procédés, les excipients et la stabilité du produit, la voie d'administration, le dosage et le patient, la maladie et / ou des facteurs liés à la thérapie.

Les conséquences de l'immunogénicité indésirable peuvent varier considérablement, allant de cliniquement non pertinent à grave et mettant la vie en danger. Bien que les anticorps neutralisants altèrent directement l'effet pharmacodynamique d'un produit (c'est-à-dire en bloquant directement le site actif de la protéine), les anticorps de liaison affectent souvent la

pharmacocinétique et influencent ainsi la pharmacodynamie. Ainsi, un effet altéré du produit en raison de la formation d'anticorps anti-produit pourrait être un composé d'effets pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de sécurité.

L'immunogénicité d'un biothérapeutique doit toujours être étudiée chez les humains, car les données sur les animaux ne sont généralement pas prédictives de la réponse immunitaire chez l'homme. La fréquence et le type d'anticorps induits aussi bien que possible des conséquences cliniques de la réponse immunitaire devraient être comparés pour la PAS et la RBP.

La comparaison avec un groupe de contrôle externe n'est pas considérée comme appropriée, car cela est généralement entravé par les différences dans la population de patients étudiés, la période d'observation, les points de temps d'échantillonnage, les tests utilisés et l'interprétation des résultats. [36]

Généralement, la quantité de données d'immunogénicité obtenues à partir des essais d'efficacité comparatifs (c'est-à-dire des essais alimentés pour leur critère d'efficacité primaire) permettra de détecter une augmentation marquée de l'immunogénicité de la PAS par rapport à la RBP et sera suffisamment pré-licences. Lorsqu'un développement d'anticorps cliniquement significatif ou même sérieux a été rencontré avec le RBP ou la classe de substance, mais est trop rare pour être pris en charge avant la délivrance de licences (par exemple, des anticorps anti-époxydes neutralisants à réaction croisée provoquant une aplasie de globules rouges pur), un plan de gestion de risque spécifique (RMP) pour la PAS peut être nécessaire pour évaluer ce risque spécifique post-commercialisation. Dans le cas où une efficacité similaire est démontrée dans les études confirmant PK / PD (s), les données d'immunogénicité dans la population cible sont encore nécessaires. Si le fabricant a l'intention d'extrapoler l'efficacité et les données de sécurité à d'autres indications approuvées de la RBP, il faut veiller à ce que l'immunogénicité soit étudiée dans la population de patients présentant le plus grand risque de réponse immunitaire et d'effets indésirables liés à l'immunité. [36]

Le fabricant devra justifier sa stratégie de test d'anticorps, y compris la sélection, l'évaluation et la caractérisation des essais, l'identification de points de temps d'échantillonnage appropriés, y compris la ligne de base, les volumes d'échantillons et le traitement / stockage des échantillons, ainsi que la sélection de méthodes statistiques pour l'analyse des données. Les analyses d'anticorps doivent être validées dans le but recherché. Un test de dépistage d'une sensibilité suffisante devrait être utilisé pour la détection d'anticorps et un dosage de neutralisation devrait être disponible pour une autre caractérisation des anticorps, si présent. On devrait tenir compte de l'interférence possible de l'antigène circulant avec le (s) dosage (s) d'anticorps. Les anticorps détectés doivent encore être caractérisés et leurs implications cliniques potentielles concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique sont évaluées. Par exemple, l'isotype des anticorps doit être déterminé si elles peuvent prédire la sécurité (par exemple, le développement d'anticorps IgE est en corrélation avec le développement de réponses allergiques et anaphylactiques). Si l'incidence de l'anticorps est plus élevée avec l'utilisation du SBP par rapport à la RBP, la raison de la différence doit être étudiée. Une attention particulière devrait être accordée à la possibilité que la réponse immunitaire affecte sérieusement la protéine endogène et sa fonction biologique unique. [36]

La période d'observation requise pour les tests d'immunogénicité dépendra de la durée prévue de la thérapie et du temps prévu de développement de l'anticorps et devrait être justifiée par le fabricant. Dans le cas d'une administration chronique, les données d'un an seront habituellement des pré-licences appropriées pour évaluer l'incidence des anticorps et les implications cliniques possibles. Ceci est, par exemple, le cas pour les produits contenant de la somatropine, où le développement d'anticorps se produit habituellement au cours des 6-9 premiers mois de traitement, mais les effets potentiels sur la croissance ne seront observés que

par la suite. Dans certains cas, des périodes plus courtes d'observation avant la délivrance des permis peuvent être suffisantes; par exemple. Pour les insulines, où les patients les plus sensibles développent des anticorps au cours des six premiers mois de traitement et les conséquences cliniques, le cas échéant, seraient habituellement observées en même temps que le développement d'anticorps. Si on les considère comme cliniquement pertinents, le développement de titres d'anticorps, leur persistance dans le temps, les changements potentiels dans le caractère de la réponse des anticorps et les implications cliniques possibles devraient être évalués avant et après la commercialisation. [36]

Étant donné que les données d'immunogénicité pré-autorisant sont souvent limitées, une caractérisation supplémentaire du profil d'immunogénicité peut être nécessaire après la commercialisation, en particulier si des événements indésirables graves liés aux anticorps peuvent apparaître et qui ne sont probablement pas détectés lors de la phase de pré-commercialisation. [36]

8. Extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications cliniques :

Si une efficacité et une sécurité similaires de la PAS et de la RBP ont été démontrées pour une indication clinique particulière, une extrapolation de ces données à d'autres indications de la RBP (non étudiée dans des études cliniques indépendantes avec la PAS) peut être possible si toutes les conditions suivantes sont remplies:

- Un modèle de test clinique sensible a été utilisé qui permet de détecter les différences potentielles entre le SBP et le RBP; [37]
- Le mécanisme d'action cliniquement pertinent et / ou le (s) récepteur (s) impliqué (s) sont identiques; par exemple. GH dans différentes conditions de faible taille chez les enfants; Action stimulant l'érythropoïèse des époétines dans différentes conditions associées à une anémie ou à des fins de don de sang autologue. Si le mécanisme d'action est différent ou n'est pas connu, il faudra une solide explication scientifique et des données supplémentaires (par exemple, "empreinte digitale PD", données cliniques supplémentaires); [37]
- La sécurité et l'immunogénicité de la PAS ont été suffisamment caractérisées et il n'y a pas de problème de sécurité unique / supplémentaire attendu pour l'indication extrapolée, pour laquelle les données cliniques sur la PAS ne sont pas fournies; par exemple. Les données d'immunogénicité chez les patients immunodéprimés n'autorisent pas l'extrapolation à une indication chez des sujets sains ou des patients atteints de maladies auto-immunes alors que l'inverse serait valide; [37]
- Si l'essai d'efficacité a utilisé une conception de l'étude de non-infériorité et démontré une sécurité et une efficacité acceptables de la PAS par rapport à la RBP, le candidat devrait fournir des arguments convaincants selon lesquels cette découverte peut être appliquée aux indications extrapolées; par exemple. Les résultats d'un essai de non-infériorité dans une indication où une faible dose est utilisée peuvent être difficiles à extrapoler à une indication où une dose plus élevée est utilisée, tant du point de vue de l'efficacité que du point de vue de la sécurité. [37]

Si ces conditions préalables à l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité de la SBP

à d'autres indications de la RBP ne sont pas remplies, le fabricant devra soumettre ses propres données cliniques pour prendre en charge les indications souhaitées.

Si l'on veut extrapoler les résultats des études cliniques pour une indication à une ou plusieurs indications différentes, une discussion scientifique détaillée sur le bénéfice / risque d'une telle proposition devrait être fournie en fonction des critères ci-dessus. [37]

XIV. Pharmacovigilance :

En ce qui concerne la plupart des médicaments de biotechnologie (biosimilaires), les données des études cliniques pré autorisées sont généralement trop limitées pour identifier tous les effets indésirables potentiels d'une PAS. En particulier, il est peu probable que des événements indésirables rares soient rencontrés dans les populations d'essais cliniques limitées testées avec la PAS. Par conséquent, un suivi approfondi de la sécurité clinique de ces produits dans toutes les indications approuvées et une évaluation continue des risques et avantages est nécessaire dans la phase post-commercialisation. [38]

Le fabricant devrait soumettre une spécification de sécurité et un plan de pharmacovigilance au moment de la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les principes de la planification de la pharmacovigilance peuvent être trouvés dans les directives pertinentes telles qu'ICH E2E. La spécification de sécurité devrait décrire des problèmes de sécurité identifiés ou potentiels importants pour la RBP, la classe de substances et / ou celles qui sont spécifiques à la PAS. Le plan de pharmacovigilance devrait décrire les activités et les méthodes de post-commercialisation prévues en fonction de la spécification de sécurité. Dans certains cas, des mesures de minimisation des risques, telles que le matériel éducatif pour les patients et / ou les médecins traitants, peuvent améliorer l'utilisation sécuritaire de la PAS. [38]

Toute surveillance de sécurité spécifique imposée à la RBP ou à la classe de produit devrait être incorporée dans le plan de pharmacovigilance pour la PAS, sauf si une justification convaincante peut être fournie pour montrer que cela n'est pas nécessaire. En outre, les risques potentiels supplémentaires identifiés lors de l'examen des données obtenues avec le SBP devraient être soumis à une surveillance de sécurité supplémentaire (par exemple, une immunogénicité accrue qui pourrait résulter d'une différence dans le profil de glycosylation). [38]

Les rapports de sécurité post-commercialisation devraient inclure toutes les informations sur la tolérance du produit reçues par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. L'information sur la sécurité doit être évaluée de manière scientifique et devrait inclure l'évaluation de la fréquence et de la causalité des événements indésirables. [38]

Les fabricants devraient veiller à ce que, au moment de l'autorisation de mise sur le marché, ils disposent d'un système de pharmacovigilance approprié, y compris les services d'une personne qualifiée responsable du suivi de la pharmacovigilance et des moyens nécessaires à la notification des effets indésirables qui se produisent dans l'un des pays où le produit est commercialisé [38]

Une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, il incombe à la NRA de suivre de près la conformité des fabricants avec leurs engagements de marketing, le cas échéant, et en particulier avec leurs obligations de pharmacovigilance. [38]

En outre, comme pour toutes les biothérapies, un système adéquat est nécessaire pour assurer une identification spécifique des PAS (c'est-à-dire la traçabilité). La NRA doit fournir un cadre juridique pour une surveillance appropriée de la pharmacovigilance et assurer la capacité d'identifier tout biothérapeutique commercialisé sur son territoire qui fait l'objet de rapports de réaction indésirable. Cela implique qu'un rapport de réaction indésirable pour tout biothérapeutique devrait inclure, en plus des noms internationaux à propriétaire privé (INN), d'autres indicateurs importants tels que le nom de marque (marque), le nom du fabricant, le numéro de lot et le pays d'origine. [38]

XV. Le plan de gestion de risque :

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) est requis pour tous les médicaments contenant une nouvelle substance active.

Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché. [39]

Il permet :

- de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament,
- de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché,
- de surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Il implique, lorsque nécessaire, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme :

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR,
- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation,
- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients). [39]

Le PGR a été mis en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne et fait partie du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le Plan de Gestion des Risques constitue un progrès en termes de surveillance, car il permet d'évaluer de façon continue, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, le rapport bénéfice/risque de ce dernier. Il détaille également le cas échéant les actions concrètes mises en œuvre pour minimiser les risques (distribution de carnets de suivi, livrets d'information, programme d'accompagnement, etc.). [39]

La mise en place d'un PGR pour un médicament ne signifie pas qu'il présente plus de risques qu'un médicament plus ancien, qui n'aurait pas eu à se conformer à cette réglementation à l'époque de sa commercialisation. [39]

Le PGR est une procédure qui sécurise le médicament : il doit être compris comme une protection supplémentaire du patient en termes de pharmacovigilance. Faire l'objet d'un PGR, c'est, pour un médicament, la garantie de faire l'objet d'un suivi « sur mesure ». [39]

Il est nécessaire d'avoir un plan de gestion des risques (PGR), pour les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) comme pour les produits biologiques. Nous avons l'expérience de la sécurité d'utilisation du produit de référence. C'est sur cette expérience qu'on se fonde, le biosimilaire étant similaire en termes de caractéristiques, comme cela a été démontré au cours du programme de développement. On se fonde sur les risques potentiels et les risques qui ont

déjà été identifiés pour le produit de référence, afin de mettre en place ce PGR. Cela inclut parfois des registres de patients. Mais on peut aussi prendre des mesures additionnelles de réduction des risques, comme des informations au patient, des questionnaires, *etc.* [39]

Dans ce contexte, toute l'importance doit être donnée aux études de phase IV destinées à détecter tout effet secondaire, interaction médicamenteuse ou particularité de population qui n'a pas été détecté avant la commercialisation des produits. [39]

Intérêt de la phase IV :

*déduire les populations à risque :

- les enfants et toutes tranches d'âge inclus

-les femmes en âge de procréation, grossesse, allaitement

* étude de la faisabilité de l'interchangeabilité

* évaluation de l'efficacité des médicaments de biotechnologie [39]

XVI. L'approvisionnement, stockage et la distribution des médicaments de biotechnologie :

Dans le cadre de la politique nationale de santé, la PCH a pour mission, l'approvisionnement et la distribution des biosimilaires aux établissements de santé implanté au niveau de l'ensemble du territoire national. La PCH est également investie des missions de service public liées à la constitution d'un stock stratégique et d'un stock ORSEC. [39]

La pharmacie centrale des Hôpitaux de par son statut s'inscrit dans une démarche commerciale, industrielle et de missions de service public, appelé en conséquence à garantir la disponibilité de produit pharmaceutique dans les meilleures conditions de livraison, de stockage et de coût pour plus de 1000 références clients. [39]

- la passation des commandes des biosimilaires

La DTR intervient pour s'assurer que les produits de biotechnologie commandés sont enregistrés et autorisés à être mis sur le marché national. Ils doivent aussi répondre à la réglementation fixée dans le cahier des conditions techniques pour l'importation des produits de biotechnologie. La DTR peut exiger une expertise avant l'acquisition des produits nouveaux pour s'assurer de leur qualité. [39]

- Au dédouanement :

La DTR intervient pour demander aux autorités les autorisations et les documents technico-administratifs servant au dédouanement des produits de biotechnologie. [39]

- A la réception :

La DTR, œuvre en étroite collaboration avec les autorités sanitaires de contrôle (le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques et l'Agence Nationale du Sang), pour libérer la commercialisation des produits de biotechnologie sur le territoire national. A ce titre, des analyses systématiques sont effectuées, lot par lot, à la réception de

chaque produit. Un autre aspect non négligeable est le respect de la chaîne du froid durant l'expédition des produits thermosensibles est également vérifiée à l'aide d'enregistreurs de température qui sont exigés aux fournisseurs dans des dispositions contractuelles. [39]

- Au stockage, à la distribution et au transport :
La DTR intervient pour veiller au respect des conditions de conservation et des bonnes pratiques de stockage et distribution des médicaments de biotechnologie. [39]
- A la livraison :
La DTR veille aussi pour une parfaite traçabilité des lots produits livrés.
- Après la vente :
La DTR assure une pharmacovigilance. A cet effet, elle reste à l'écoute des clients pour prendre en charge, en collaboration avec les autorités sanitaires, toute réclamation sur la qualité des produits ou tout cas signalé sur les effets indésirables qui lui serait rapporté suite à l'utilisation des médicaments de biotechnologie. Selon le cas, la DTR intervient pour la mise en quarantaine ou le rappel des produits. [39]

a) Approvisionnement :

La PCH est dotée de plusieurs directions d'approvisionnement

-Les Sous-directions Produits, assurent le suivi de leurs produits respectifs notamment les biosimilaires depuis le lancement des commandes jusqu'à leur réception. [39]

- Les Sous-directions de Gestions des contrats quant à elles, veillent à l'élaboration, la validation, la notification des contrats, en plus travaillent sur les aspects bancaires, le contentieux, l'ordonnancement des règlements factures ainsi que l'opération d'archivage des dossiers d'achat. [39]

L'approvisionnement se fait par appel d'offre pour les produits fabriqués localement dédiés aux fabricants locaux. En cas d'absence de réponse, on passe un à un appel d'offre international pour les produits qui ne sont pas fabriqués localement. [39]

L'appel d'offre se fait par DCI et non pas par marque.

Concernant le programme d'importation, il y'a un programme particulier lorsque l'appel d'offre se fait par DCI, il y'a ceux qui proposent produits références et d'autres produits biosimilaires, la plupart du temps, il y'aura un partage. [39]

b) Commerciale :

Une Direction Commerciale forte de plusieurs substructures assure ensemble cette mission. L'activité commerciale est intrinsèquement liée aux autres activités telles que l'approvisionnement, la distribution, le stockage et la régulation. Elle est liée fonctionnellement entre ces différentes activités dans le but de satisfaire les besoins exprimés par les clients. [39]

En vue des bons de commandes, on aura soit :

- Achats spécifiques des médicaments de biotechnologie pour ceux qui sont de faible rotation.
- Médicaments de biotechnologies de forte rotation importés sans bon de commande. [39]

c) *Stockage :*

L'activité gestion des stocks est un métier essentiel voire indispensable dans le schéma opérationnel de la PCH. La gestion des stocks est importante pour diverses raisons car elle permet de garantir à travers une rotation des stocks, le maintien des biosimilaires en bon état et d'optimiser l'espace d'entreposage. Par conséquent, cela permet de savoir quand s'approvisionner et les quantités à acheter, tout en évitant la rupture de stock ou le sur-stockage, donc aller vers une meilleure maîtrise des espaces et contrôler les coûts liés au stockage. Cela permet aussi à la PCH de bien planifier et constituer un stock ORSEC et un stock stratégique. [39]

XVII. L'évaluation de la qualité des médicaments de biotechnologie :

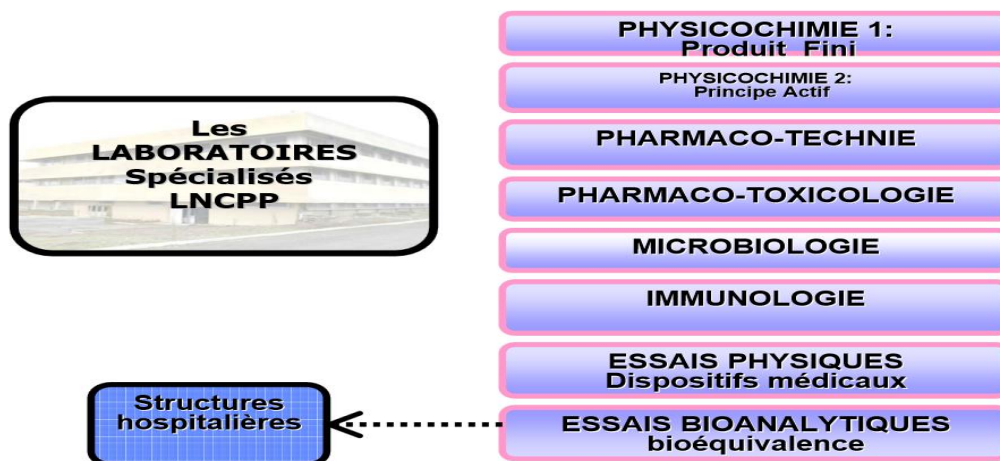
L'évaluation de la qualité des médicaments de biotechnologie est assurée par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP, qui *est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.* [41]

Il a pour mission principale le contrôle de la qualité et expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits galéniques, et tout autre produits nécessaires à la médecine humaine (article 169 de la loi N° 85°-05 du 16/02/1985). [41]



[51]

Parmi ces activités :



Le contrôle de la qualité des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) est un exercice difficile. En effet, la substance active biologique n'est pas une simple entité chimique bien définie mais plutôt un ensemble hétérogène de molécules complexes. Cette complexité moléculaire est appelée micro-hétérogénéité intrinsèque. La substance active biologique contient la substance désirée mais aussi des isoformes et des variants ou produits de structure proche non éliminés lors de la purification, pouvant être dotés également d'une activité biologique équivalente ou proche du produit désiré. Elle contient également des impuretés de

dégradation qui sont liées au produit et des impuretés liées au procédé de fabrication. [41]

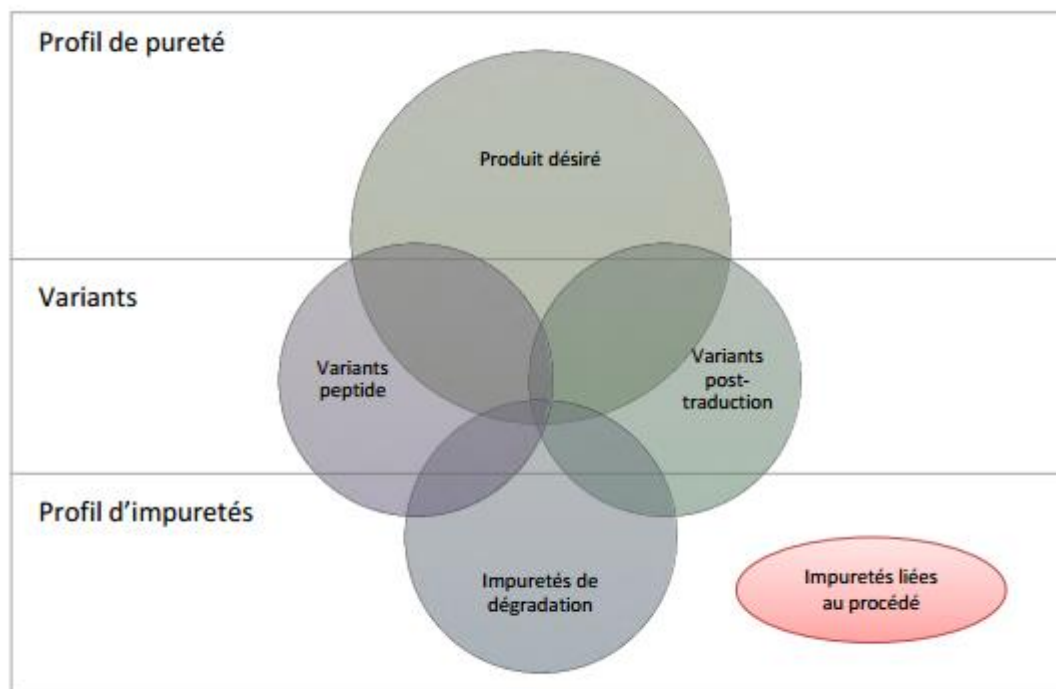


Figure 19: Hétérogénéité du mélange produit [41]

La substance active biologique est soumise à des variabilités suivant le mode de production utilisé qui apporte des différences en termes de profil de pureté et d'impuretés d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire). Du fait de la production dans des systèmes vivants et selon la nature de la cellule hôte utilisée, la substance active subit des réactions biochimiques différentes. Ainsi, la séquence peptidique peut être soumise à des variations suite à diverses réactions comme des oxydations, des substitutions, des déamidations ou des troncations. La structure spatiale peut également faire l'objet de modifications de conformation ou bien les molécules peuvent s'agréger/se dissocier. De plus, les modifications post-traductionnelles apportées ne sont par exemple pas les mêmes entre les bactéries et les cellules de mammifères. Il existe différents types de modifications post traductionnelles, comme les glycosylations, méthylations, acétylations, acylations, phosphorylations ou sulfatations, contribuant aussi à la variabilité de la substance active biologique. [41]

La caractérisation et le contrôle de la qualité de ce type de mélange moléculaire est donc particulièrement difficile et requiert la combinaison de plusieurs méthodes analytiques appropriées. L'EMA dans ses guidelines évoque l'utilisation de "l'état de l'art" des méthodes analytiques pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament qui sera administré au patient. Ainsi, la principale mission du Contrôle Qualité est de vérifier que les médicaments fabriqués correspondent à ce qui est attendu et qu'ils sont conformes aux spécifications définies. Le contrôle de la qualité des médicaments de biotechnologie repose, comme pour tout médicament, sur les contrôles des matières premières, du procédé de fabrication, de la substance active et du produit fini. Après une caractérisation extensive du produit biologique, qui permettra d'apporter des connaissances indispensables sur la façon de procéder, la qualité sera garantie par le contrôle de l'identité, de la pureté et de la sécurité. [41]

a) *Contrôle des matières premières :*

Le contrôle de la qualité des matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments biologiques repose principalement sur les contrôles du vecteur d'expression, de la cellule hôte, des banques cellulaires et des milieux de culture.

(1) *Cellule hôte et vecteur d'expression :*

L'identité du gène d'intérêt codé dans le vecteur d'expression, la structure du vecteur d'expression, la combinaison hôte-vecteur ainsi que la stabilité génétique doivent être analysées.

Le fabricant doit également contrôler le phénotype et le génotype de la cellule hôte afin de s'assurer de l'identité de la cellule utilisée pour la production.

(2) *Banque cellulaire :*

La guideline ICH Q5D "Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products" définit trois principes clés pour le contrôle de la qualité des banques cellulaires que sont l'identité, la pureté et la stabilité.

L'identité de la banque cellulaire maîtresse et de la banque cellulaire de travail est confirmée à partir de l'étude des caractéristiques phénotypiques et/ou génotypiques. De plus, il est nécessaire de s'assurer de l'expression de la protéine recombinante et/ou de la présence de la construction dans la cellule hôte.

Les banques cellulaires doivent être exemptes d'agents étrangers potentiellement oncogènes ou infectieux de types viraux, bactériens, fongiques ou mycoplasmiques. Une attention particulière doit être portée aux virus contaminant couramment les espèces dont est issue la lignée cellulaire. En effet, certaines lignées cellulaires contiennent des virus endogènes, par exemple des rétrovirus, ou peuvent faire l'objet d'une infection virale latente ou persistante (Herpesvirus) suite à l'utilisation d'animaux infectés. Les banques cellulaires peuvent également être contaminées accidentellement lors de la manipulation, de la fabrication ou de l'utilisation de réactifs contaminés et être vecteurs d'organismes exogènes (étrangers) tels que des mycoplasmes ou des virus "adventices" (potentiellement infectieux). Ces organismes sont donc à rechercher et à éliminer pour éviter tout problème de sécurité vis-à-vis du patient.

La succession des crises sanitaires de ces dernières années, liées à la contamination (VIH, SRAS, ATNC, etc.) des produits biologiques, ont mis en évidence la nécessité de maîtriser la contamination virale. La sécurité virale des médicaments biologiques repose aujourd'hui sur deux éléments clés : la sélection des matières premières pour leur absence de virus et la capacité du procédé de production à éliminer et/ou inactiver les virus. Il existe différents tests pour détecter les virus dans les banques cellulaires. Les rétrovirus et autres virus endogènes peuvent être détectés par des tests d'infectiosité d'une culture cellulaire sensible ou par microscopie électronique ainsi que par d'autres tests spécifiques. Les virus exogènes et "adventices" peuvent, quant à eux, être détectés par des essais in vitro ou in vivo, par un test de production d'anticorps (inoculation d'un animal naïf et analyse du taux d'anticorps dans le sérum) ou par d'autres tests spécifiques. L'étude de la stabilité des banques cellulaires consiste à évaluer la viabilité des cellules et déterminer une limite d'âge in vitro pour la production. Les tests effectués dépendent de la cellule hôte, du procédé de fabrication et du

produit. Il est possible de vérifier l'intégrité de la séquence codant la protéine d'intérêt ainsi que d'analyser des caractéristiques spécifiques de la cellule telles que la morphologie, la croissance ou la productivité.

(3) Milieux de culture et autres matières premières :

En dehors des contrôles de qualité classiques à effectuer pour chaque matière première utilisée dans le procédé de fabrication, une attention particulière au risque d'Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) doit être accordée pour les produits biologiques et notamment les matières premières d'origine animale utilisées. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont des maladies neurodégénératives du système nerveux central. Elles sont provoquées par des Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) ou prions. Il existe différents types d'EST, pouvant affecter aussi bien l'homme que l'animal, tels que la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme ou l'encéphalopathie spongiforme bovine et la tremblante des ovins et caprins chez les animaux, etc. Les EST sont des maladies fatales et il n'existe actuellement aucun traitement thérapeutique. [42]

Selon le Chapitre 5.2.8 "Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire" de la Pharmacopée Européenne, les mesures mises en place pour réduire le risque de transmission des EST consistent à réduire le risque au minimum plutôt que de l'éliminer. En effet, à l'heure actuelle les ATCN sont résistants à la plupart des procédés courants d'inactivation physique et chimique. Il n'existe pas non plus de tests diagnostiques fiables pour déterminer l'infectiosité EST. Le diagnostic se base sur la confirmation postmortem de lésions cérébrales caractéristiques (histopathologie, western blot, immunodosage de la protéine prion), il est également possible d'inoculer des tissus suspects chez un animal mais compte tenu de la période d'incubation importante, les résultats ne seront disponibles que dans plusieurs années. Bien que ces essais puissent permettre d'empêcher l'utilisation d'animaux contaminés au dernier stade d'incubation de la maladie, ils ne peuvent pas garantir l'absence d'infectiosité d'un animal. Par conséquent, lorsque l'utilisation de matières dérivées d'"espèces animales concernées par les EST" est inévitable, une analyse de risque doit être fournie aux autorités.

La détermination du risque de transmission des EST se basera principalement sur :

- Les animaux sources et leur origine géographique (animaux déclarés propres à la consommation humaine, classification des pays ou régions selon le risque : négligeable, contrôlé, indéterminé) [42]
- La nature de la matière animale utilisée et le risque de contamination croisée avec des matières à haut risque (classement des parties d'animaux, liquides corporels et sécrétions utilisés selon l'infectiosité : élevée, faible, indécélable ; âge des animaux ; contamination croisée possible selon les circonstances d'abattage des animaux et de prélèvement).

L'analyse de risque doit montrer que tous les facteurs de risque liés aux EST ont été pris en compte et que le risque a été réduit au minimum dans la mesure du possible . [42]

Par ailleurs, le système d'Assurance Qualité mis en place doit garantir la traçabilité et le contrôle de l'approvisionnement par les fournisseurs. Les fabricants sont également incités par les autorités à rechercher des méthodes d'inactivation et/ou d'élimination des agents des EST et à développer des procédures de nettoyage spécifiques dans le cas d'utilisation de matières potentiellement contaminées.[42]

b) Contrôle du procédé de fabrication :

Le contrôle du procédé de fabrication d'une protéine recombinante consiste d'une part à surveiller in situ les paramètres liés au pilotage de la culture cellulaire tels que le pH, la température, la concentration en oxygène dissous et CO₂ dissous ou l'agitation. Et d'autre part à réaliser des échantillonnages pour réaliser divers contrôles comme la concentration en produit, substrats et métabolites ou la densité cellulaire. Une perturbation, même légère, de ces paramètres peut avoir des conséquences négatives sur la productivité et la qualité du produit désiré. La croissance cellulaire et la viabilité des cellules sont des éléments clé de la productivité, il est donc primordial d'instaurer des contrôles en ligne (monitoring) et horsligne (échantillonnage) pour maintenir des conditions optimales de production et vérifier le bon déroulement du procédé. [43]

(1) Contrôle en ligne ou in situ/in-line monitoring :

Le contrôle in situ implique l'utilisation de capteurs directement placés dans la cuve ou les lignes de flux périphériques pour la surveillance du procédé.

Le pH d'une culture de cellules de mammifère se situe dans une gamme étroite, entre 6,8 et 7,4. Une faible perturbation du pH peut impacter la croissance cellulaire et être responsable d'une baisse du taux de production de la protéine ou même de mort cellulaire dans le cas de perturbation plus importante. La température doit être contrôlée car elle influence la multiplication cellulaire, elle se situe généralement autour de 37°C avec une marge de manœuvre étroite de +/- 0,5 °C voire moins pour les cellules de mammifères. Le pourcentage de saturation en oxygène dissous doit se situer entre 20 et 100 %, une baisse de celui-ci peut influencer la viabilité des cellules et perturber notamment la glycosylation. Une concentration élevée en dioxyde de carbone dissous peut inhiber la croissance cellulaire, le métabolisme cellulaire et perturber la glycosylation de la protéine. Généralement le degré de saturation en dioxyde de carbone dissous est maintenu entre 5 % et 10 %. Contrairement aux bactéries, les cellules de mammifère sont très sensibles au cisaillement, un système d'agitation adapté à faible tour par minute (généralement 150 tour/minute maximum) est nécessaire pour éviter de les détruire. La formation de mousse peut également être problématique selon les cultures (due à l'introduction de gaz, la présence de protéines et l'agitation) et impose d'être contrôlée selon les besoins à l'aide d'ajout d'anti mousse. [43]

(2) Contrôle hors-ligne ou off-line monitoring :

En parallèle de ces contrôles en ligne, des échantillonnages sont réalisés quotidiennement pour vérifier le bon déroulement de la production. Les nutriments comme le glucose et la glutamine sont essentiels pour l'apport en énergie et la culture cellulaire. Les cellules produisent également des métabolites ou déchets tels que l'ammonium et le lactate qui peuvent avoir des impacts négatifs en termes d'inhibition de la culture cellulaire et de rendement. Les concentrations en nutriments et en métabolites doivent donc être surveillées via leur dosage à travers des techniques comme l'HPLC ou un immunoessai. La densité cellulaire est un contrôle important car elle est également impliquée dans la croissance cellulaire et le rendement. Enfin, le dosage de la concentration en protéine produite est effectué pour contrôler le rendement de la production, celle-ci est déterminée par chromatographie ou immunoessai par exemple. [43]

Par ailleurs, pour pallier aux inconvénients du contrôle hors-ligne qui est déconnecté du temps réel de la production (les résultats sont obtenus en retard car il est nécessaire de faire un prélèvement et de préparer l'échantillon pour l'analyse), il est possible grâce à des instruments innovants d'effectuer ces contrôles en ligne. Ces contrôles appelés également online monitoring consistent en une combinaison des systèmes in situ et hors-ligne : un échantillon in situ est prélevé automatiquement puis analysé par un capteur ex situ. [43]

c) Contrôle de la substance active biologique et du produit fini :

(1) Caractérisation :

La caractérisation complète de la protéine recombinante est principalement effectuée lors du développement d'un nouveau biomédicament mais aussi lors du développement d'un médicament de biotechnologie à une référence choisie pour la soumettre à comparaison auprès des autorités compétentes. A la chute du brevet du médicament de biotechnologie, le procédé de production n'est généralement pas révélé. Il est alors indispensable pour le fabricant de médicament de biotechnologie de multiplier les étapes de séquençage moléculaire et de caractérisation analytique du biomédicament afin d'établir un procédé de production le plus proche possible et d'obtenir un produit hautement similaire. La caractérisation permet également de confirmer la qualité du produit lors d'un changement dans le procédé de fabrication et de déterminer les spécifications employées pour la libération des produits en routine. [44]

Les propriétés physicochimiques, l'activité biologique, les propriétés immunochimiques et le profil de pureté/impuretés font partis des caractéristiques à étudier de manière approfondie afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. [44]

(a) Caractéristiques physicochimiques :

Les principales caractéristiques physicochimiques analysées sont la séquence peptidique, le poids moléculaire, la conformation spatiale et les éventuelles modifications post traductionnelles. D'autres spécificités peuvent être évaluées comme la charge, le point isoélectrique ou l'hydrophobicité de la protéine par exemple. [44]

La séquence peptidique ou structure primaire est obtenue grâce à l'identification des fragments peptidiques par des méthodes de spectrométrie de masse (par exemple ionisation électrospray, MALDI-TOF5) ou par des méthodes de fragmentation enzymatique/chimique de la protéine suivie d'une analyse par chromatographie HPLC. Il peut être nécessaire de coupler diverses méthodes pour obtenir une analyse détaillée du fait de la complexité moléculaire de la protéine recombinante. [44]

La cartographie peptidique par spectrométrie de masse permet également de déterminer le poids moléculaire de la protéine recombinante. [44]

Après avoir déterminé la structure primaire de la protéine, il est nécessaire d'étudier les modifications post-traductionnelles et la conformation tridimensionnelle de la protéine dans l'espace indispensables à son activité biologique. Les modifications post-traductionnelles de type glycosylation sont les plus fréquentes, elles sont analysées par exemple par une combinaison de clivages enzymatiques ou chimiques suivis de méthodes séparatives comme l'HPLC ou l'électrophorèse et, d'une identification par des méthodes de détection telles que la

spectrométrie de masse, la spectroscopie d'absorbance UV-visible ou la spectroscopie de fluorescence. Il est important d'analyser les profils de glycosylation car ils peuvent influencer le profil immunogène de la protéine et être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves chez le patient. [44]

Les structures d'ordre supérieur (secondaire, tertiaire et quaternaire) de la protéine peuvent être analysées par diffraction des rayons X ou par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Mais ces techniques donnent des résultats assez approximatifs, il est préférable d'employer des techniques comme le dichroïsme circulaire, la spectroscopie FT-IR, ou la fluorescence. Quoiqu'il en soit, du fait de la complexité et de l'importance des structures d'ordre supérieur dans l'activité thérapeutique d'une protéine, l'utilisation seule de techniques physicochimiques ne suffit pas pour la caractérisation. L'étude de la conformation spatiale doit être complétée par des tests biologiques afin de confirmer l'activité biologique. [44]

(b) Activité biologique ;

L'activité biologique décrit la capacité d'un produit à réaliser un effet biologique déterminé. Elle est quantifiée au travers de la mesure de la puissance sur la base d'un attribut du produit lié à des propriétés biologiques pertinentes et s'exprime par exemple en Unité Internationale (UI). [44]

La puissance peut être évaluée par des essais biologiques in vivo chez l'animal qui consistent à mesurer la réponse de l'organisme suite à l'administration du produit, par des essais biologiques in vitro qui consistent à mesurer la réponse au niveau cellulaire ou encore par des essais biochimiques tels que des réactions ligands-récepteurs, etc. [44]

(c) Propriétés immunochimiques :

La caractérisation des propriétés immunochimiques concerne notamment les anticorps monoclonaux. Il est nécessaire de réaliser des tests de liaisons antigène-anticorps afin de déterminer l'affinité, l'avidité et l'immunoréactivité de ces anticorps. [44]

Les fonctions effectrices des anticorps et la structure de l'épitope de la molécule cible de l'anticorps monoclonal doivent être également caractérisées dans la mesure du possible. [44]

(d) Pureté, impuretés et contaminant :

Le profil de pureté et d'impuretés d'un médicament biologique est complexe. En effet, il existe de nombreux variants qui sont dépourvus d'activité biologique et donc considérés comme des impuretés, associés à des impuretés de dégradation et à des impuretés liées au procédé de fabrication. Il est important d'évaluer ces impuretés, en s'aidant de la combinaison de plusieurs méthodes analytiques, pour définir des normes d'acceptation lors des contrôles en vue de la commercialisation du produit. [44]

(i) Impuretés liées au produit :

Les impuretés liées au produit peuvent apparaître lors de la production mais aussi lors de la conservation de la substance active, il s'agit des impuretés de dégradation. [44]

Il est important d'identifier et de caractériser les variantes de la substance active biologique afin de déterminer dans quel profil les classer. Si des variantes sont dotés de propriétés comparables à la substance active en termes de sécurité et d'efficacité, ils peuvent alors être classés dans le profil de pureté et appartiennent au produit désiré. Dans le cas contraire, il s'agit d'impuretés dont la présence doit alors être limitée. Il existe différents types de variantes que l'on peut regrouper sous les appellations de variantes de masse, variantes de charge, variantes conformationnels et variantes du profil glycosidique. [44]

Parmi les variantes de charge, peuvent être retrouvées les formes tronquées et/ou les modifications d'acides aminés (substitution, déamidation, oxydation, etc.) qui influencent nettement la charge de la protéine. Ils peuvent être analysés par des méthodes électrophorétiques couplées à la spectrométrie de masse. [44]

Les variantes de masse, tels que les agrégats et les fragments, peuvent être analysés par des techniques séparatives (chromatographie A4F15, SEC16) couplées à une détection par diffusion de la lumière. Les variantes conformationnels sont analysés comme pour l'étude de la conformation spatiale de la protéine, par dichroïsme circulaire, spectroscopie FT-IR, spectrométrie de masse ou de fluorescence. [44]

Les variantes du profil glycosidique peuvent être analysées par des techniques séparatives de type HPLC, électrophorèse capillaire ou HPAEC couplées à une détection par fluorescence ou par diffusion de la lumière. Enfin, il existe également, dans le cadre des anticorps monoclonaux notamment, des mésappariements des ponts disulfures qui peuvent être détectés par fluorescence par exemple. [44]

(ii) *Impuretés et contaminants liés au procédé de fabrication :*

Les impuretés liées au procédé de fabrication peuvent provenir des substrats cellulaires ainsi que du procédé de culture cellulaire, d'extraction et de purification. Il est possible de retrouver également des contaminants dans le produit tels que des virus exogènes et "adventices" qui ont été introduits de manière non intentionnelle lors de la fabrication. [44]

Les impuretés dérivées des substrats cellulaires peuvent être des protéines issues de la cellule hôte ou des acides nucléiques issus par exemple du vecteur d'expression ou de la cellule hôte. Des immunoessais sont généralement employés pour détecter les protéines issues de la cellule hôte (ELISA), l'ADN résiduel issu de la cellule hôte et du vecteur est quant à lui détecté par des méthodes d'hybridation de l'ADN ou d'autres techniques appropriées (par exemple par détection des groupements de cytosine ou de l'ADN simple brin à l'aide d'anticorps). [44]

Les impuretés provenant du procédé de culture cellulaire (agents de sélection comme les antibiotiques ou le méthotrexate, composants bioactifs des milieux de culture comme les facteurs de croissance, etc.) sont à évaluer au cas par cas en se basant sur une analyse de risque pour la sécurité du patient. Ces impuretés sont fréquemment analysées par chromatographie liquide et/ou ELISA. [44]

Enfin, les impuretés dérivées du procédé de purification (agents chaotropiques, détergents, media utilisés lors de la chromatographie, etc.) sont également à évaluer au cas par cas. [44]

Caractérisation	Critère	Méthode
Caractéristiques physicochimiques	Séquence peptidique	MALDI-TOF MS, LC-MS
	Poids moléculaire	Spectrométrie de masse
	Conformation spatiale	Dichroïsme circulaire, FT-IR, fluorescence
	Modifications post-traductionnelles	HPLC, HPAEC-PAD, CE
	Charge	CE, IEC, IEF
	Hydrophobicité	RP-HPLC
Activité biologique	Puissance	Tests <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> et/ou biochimique (liaison agoniste/récepteur)
Propriétés immunochimiques	Affinité, avidité, immunoréactivité, fonctions effectrices des anticorps	Test liaison Ag/Ac, Western Blot, immunoprécipitation
Profil de pureté/impuretés	Variants de masse	SEC-MALS, A4F-MALS, SM
	Variants de charge	CE, IEC, IEF, SM, cartographie peptidique
	Variants conformationnels	Dichroïsme circulaire, FT-IR, fluorescence
	Variants glycosidiques	HPLC, HPAEC-PAD, CE
	Variants ponts disulfures	TPM, fluorescence
	Protéines cellule hôte	ELISA
	ADN résiduel	Hybridation
Autres impuretés liées au procédé de fabrication	Chromatographie liquide, ELISA, etc.	

Tableau 9 : Principaux paramètres à évaluer et exemples de méthodes utilisées pour la caractérisation des produits biologiques [44]

(2) Contrôle de routine :

Le contrôle de routine ne reprend pas toutes les études effectuées lors de la caractérisation, il s'agit en fait d'une sélection de tests appropriés qui permettront de confirmer la qualité de la substance active et du produit fini en vue de la commercialisation. Les tests retenus dépendront de la substance active et de la forme pharmaceutique utilisée. [44]

Par exemple dans le cas d'un anticorps monoclonal typique, il est possible de réaliser les tests suivants :

- Identité

L'identité et l'intégrité structurale de l'anticorps monoclonal sont vérifiées par exemple par un peptide mapping et une électrophorèse SDS-PAGE. [44]

- Pureté et impuretés :

L'analyse des impuretés en routine pour la commercialisation du médicament consiste à contrôler certaines impuretés liées au procédé de fabrication et au produit, dont l'élimination par le process n'a pas été démontrée.

Concernant les impuretés liées au procédé de fabrication, il s'agit de contrôler les protéines résiduelles de la cellule hôte, qui peuvent être analysées par ELISA, et l'ADN résiduel, qui est évalué par qPCR. [44]

Pour les impuretés liées au produit, il est recommandé de contrôler les variants de masse, de charge et du profil glycosidique si ce dernier intervient dans l'activité biologique du produit. Les agrégats solubles sont contrôlés par exemple par une chromatographie d'exclusion de taille couplée à une détection UV (SEC-UV). Les fragments sont analysés par des techniques électrophorétiques comme le SDS-PAGE ou l'électrophorèse capillaire et/ou chromatographiques comme la SEC-UV. Les variants de charge sont contrôlés par exemple par électrophorèse capillaire IEF, et/ou par chromatographie d'échange ionique. Enfin, les variants du profil glycosidique peuvent être contrôlés par des techniques chromatographiques comme l'HPLC ou l'HPAEC et/ou électrophorétiques couplées à une détection par fluorescence ou diffusion de la lumière. [44]

- Puissance :

La puissance d'un anticorps monoclonal peut être évaluée par un test de liaison à l'antigène.

- Tests généraux :

La monographie des Anticorps monoclonaux pour usage humain de la Pharmacopée Européenne décrit des tests généraux comme le contrôle de l'apparence (préparation liquide ou cryodesséchées), du pH, de l'osmolalité, de la solubilité (dans le cas des préparations cryodesséchées), du volume extractible, des protéines totales, de la distribution de taille moléculaire, des stabilisants et de l'eau. Des contrôles portant sur la sécurité sont également requis avec l'analyse des endotoxines bactériennes, de la charge microbienne (pour la substance active) et de la stérilité (pour le produit fini), et des particules visibles. [44]

- Dosage :

Il est nécessaire de doser la concentration de la substance active dans le produit fini en utilisant une méthode appropriée comme l'HPLC ou l'absorbance UV à 280 nm. Le Tableau ci-dessous résume les principaux contrôles à effectuer pour la libération de la substance active biologique et du produit fini. [44]

Attributs	Critère	Méthode	Substance active	Produit fini
Général	Apparence		Oui	Oui
	Volume	Monographie	Non	Oui
	pH	Pharmacopée	Oui	Oui
	Osmolalité		Non	Oui
	Particules visibles		Non	Oui
Identité	Structure	Cartographie peptidique	Oui	Non
	Taille	SDS-PAGE, HP-SEC	Oui	Oui
	Charge	IEC, HIC, IEF, CZE	Oui	Oui
Pureté/ Impuretés	Protéines cellule hôte	ELISA	Oui	Non
	ADN résiduel	Q-PCR	Oui	Non
	Variants	SDS-PAGE, SEC-UV, CGE, IEF, HPLC, HPAC	Oui	Non
Contaminants	Endotoxines		Oui	Oui
	Charge microbienne	Monographies	Oui	Non
	Stérilité	Pharmacopée	Non	Oui
Puissance	Activité biologique	Liaison au récepteur	Oui	Oui
Dosage	Concentration	HPLC, Absorbance A ₂₈₀	Oui	Oui

Tableau 10 : contrôle de routine les plus fréquents des produits biologiques [44]

Comme nous avons pu le voir précédemment, la fabrication des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) est une étape difficile de par l'utilisation du système du vivant et la complexité de ce mélange hétérogène qu'est la substance active. Compte tenu de cette complexité et de l'importance des caractéristiques évoquées pour l'activité thérapeutique, l'établissement de la stratégie de contrôle n'en est que plus difficile. Pour répondre à ce challenge, le fabriquant devra maîtriser son process pour assurer la reproductibilité et utiliser "l'état de l'art" des méthodes analytiques pour démontrer la biosimilarité et commercialiser un produit sûr et efficace. [44]

Il est alors compréhensible que les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) ne puissent être assimilés à de simples génériques et qu'un cadre réglementaire particulier doive être mis en place pour évaluer la biosimilarité et contrôler la mise sur le marché de tels produits.[44]

XVIII.Réglementation des médicaments de biotechnologie (biosimilaires) en dehors de l'Union Européenne :

Certains pays dans le monde sont confrontés à des difficultés dans le cadre de l'évaluation réglementaire des produits biologiques non innovants où ceux-ci s'apparentent plus à des "biogenerics" qu'à des médicaments de biotechnologie. En Asie-Pacifique et Amérique latine notamment, des "copies" du médicament biologique novateur Epogen® ont été approuvées. Cependant ces "copies" ne peuvent être qualifiées de médicaments de biotechnologie car elles ne répondent pas aux exigences strictes de comparabilité telles que définies en Europe. En effet, des études ont mis en évidence un certain degré d'hétérogénéité avec des variations de l'activité, de la concentration et des isoformes de ces produits.

A. World Health Organization :

La World Health Organization (ou Organisation Mondiale de la Santé - OMS) a publié en 2009 une guideline sur les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) afin de faciliter l'harmonisation mondiale de la réglementation des médicaments de biotechnologie. Dans le cadre de son mandat pour assurer la standardisation de la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits biothérapeutiques à l'échelle mondiale, la WHO, via son comité d'experts nommé Expert Committee on Biological Standardization (ECBS), fournit des principes concernant l'évaluation de produits revendiquant la similarité à un produit biothérapeutique [50]. Cette guideline peut être adoptée dans son ensemble ou servir de base à un pays pour l'implémentation de sa propre réglementation sur l'évaluation des médicaments de biotechnologie. L'approche de la WHO est identique à celle de l'Agence Européenne des Médicament.

B. Etats-Unis :

Les Etats-Unis ont pris du retard par rapport à l'Europe dans l'élaboration d'un cadre réglementaire spécifique aux médicaments de biotechnologie, appelés follow-on biologics.

Il existe à l'origine deux voies de demande d'autorisation de commercialisation pour les médicaments :

→ United States Food, Drug, and Cosmetic Act (US FD&C)

Aux Etats-Unis, les molécules chimiques sont normalement réglementées par le Food, Drug, and Cosmetic Act (le terme utilisé pour l'autorisation de commercialisation est approved) tandis que les molécules biologiques sont réglementées par le Public Health Service Act (le terme utilisé pour l'autorisation de commercialisation est licensed). Mais, historiquement, quelques petites molécules biologiques comme la somatropine, l'insuline ou le glucagon ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) sous la section 505 du FD&C Act . La section 505 propose deux principales voies d'approbation : la voie New Drug Application (NDA) de la section 505(a) pour les médicaments novateurs (soumission de rapports complets d'enquêtes sur la sécurité et l'efficacité) et la voie Abbreviated New Drug Application (ANDA) de la section 505(j) pour les médicaments génériques. Il existe également une autre voie, définie par la section 505(b) (2), pour des médicaments suffisamment similaires à des médicaments approuvés par le FD&C Act (soumission de rapports complets d'enquêtes sur la sécurité et l'efficacité dans lesquels au moins une partie des études requises pour l'approbation n'ont pas été réalisées par le demandeur et dans le cas où le demandeur n'a pas obtenu le droit de référence) [72]. L'Omnitrope® et d'autres follow-on protéins de médicaments biologiques approuvés sous le FD&C Act ont par exemple été autorisés sous cette dernière section.

C. Japon :

Au Japon, les médicaments biologiques sont approuvés par le Ministry for Health Labour and Welfare (MHLW). Le MHLW a publié en 2009 une guideline, basée sur la même approche que l'EMA, pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments

de biotechnologie. Il est à noter que le Japon emploie le même terme que les Etats-Unis pour désigner les médicaments de biotechnologie à savoir les follow-on biologics

Comme l'Europe, le Japon demande l'établissement d'un procédé de production robuste pour assurer l'uniformité du produit, des données complètes sur la caractérisation des attributs qualité du produit ainsi qu'un exercice de comparabilité avec notamment la possibilité de fournir des données précliniques et cliniques réduites. Malgré un concept général similaire, quelques différences peuvent être relevées dans la réglementation japonaise des follow-on biologics. La comparaison des études de stabilité en condition de stress et en condition accélérée sont obligatoires pour l'Europe tandis qu'elles sont optionnelles pour le Japon. De plus, l'évaluation de la sécurité des impuretés liées au procédé de fabrication dans l'exercice de comparabilité non clinique n'est pas toujours requise.

Enfin, le MHLW permet généralement l'interchangeabilité entre la référence et le médicament de biotechnologie mais recommande fortement d'éviter la substitution automatique.

D. Canada :

Au Canada, Health Canada ou Santé Canada est l'autorité réglementaire qui évalue la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments. Elle a publié en 2010 une guidance spécifique aux médicaments de biotechnologie désignés par le terme "Subsequent Entry Biologics" (SEBs) ou Produits Biologiques Ultérieurs (PBU).

Santé Canada définit le produit biologique ultérieur comme un "médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada, et dont la similarité a été établie avec un médicament biologique de référence" et précise que de par sa complexité il ne peut être approuvé par la voie abrégée destinée aux médicaments génériques (Abbreviated New Drug Submission, ANDS) [84]. Les principes de ces lignes directrices sont très similaires à celles de l'OMS et de l'EMA.

Le Canada a en effet pour objectif d'harmoniser ses pratiques avec l'international.

E. Corée :

Le Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), anciennement la Korean Food and Drug Administration, est responsable de l'approbation des médicaments en Corée du Sud. En 2009, le MFDS a publié une guideline intitulée Guideline on Evaluation of Biosimilar Products inspirée du modèle européen et de la WHO pour l'évaluation des produits médicaments de biotechnologie.

En Corée, les médicaments biologiques et médicaments de biotechnologie sont réglementés par un système à trois niveaux :

- Loi sur les affaires pharmaceutiques, texte réglementaire de haut niveau, dont le but est de contribuer à améliorer la santé publique, qui régit notamment l'approbation des médicaments,
- La Notification du règlement sur l'examen et l'autorisation des produits biologiques, à un plus faible niveau,
- La Ligne directrice sur l'évaluation des produits biosimilaires, qui définit le médicament de biotechnologie comme un "produit biotechnologique prouvé comparable à un produit de référence déjà approuvé, en termes de qualité, d'évaluation non clinique et clinique".

D'autres guidelines ont également été publiées par le MFDS et notamment des guidelines spécifiques à des produits comme l'érythropoïétine, la somatropine, le G-CSF ou les anticorps monoclonaux.

F. Inde :

L'Inde a publié en 2012 une guideline inspirée de celles de l'EMA et de la FDA, intitulée *Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India*, élaborée par l'India's Department of Biotechnology (DBT) et la Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO). Elle définit le médicament de biotechnologie comme un Produit biologique / médicament produit par des techniques d'ingénierie génétique et prétendu être «similaire» en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité à un biologiste de référence, qui a reçu une autorisation de mise sur le marché en Inde par le Drug Controller General of India (DCGI) Base d'un dossier complet, et avec une histoire d'utilisation sûre en Inde et propose une démarche abrégée pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire . Comme l'Europe, l'Inde demande un exercice de comparabilité entre le biosimilaire et sa référence, et si la similarité est fortement démontrée en termes de qualité et de process de fabrication, les études précliniques et cliniques pourront être réduites. Le médicament de référence doit être approuvé en Inde avec un dossier complet mais il est possible, dans le cas où la référence n'est pas disponible en Inde, d'avoir recours à une référence approuvée dans un pays avec un cadre réglementaire établi et commercialisée depuis au moins quatre ans avec des données de sécurité et d'efficacité significatives.

G. Autres pays :

Tandis que de nombreux autres pays ont pris pour modèle la législation européenne comme Singapour, la Malaisie, la Turquie, l'Australie ou l'Afrique du Sud ; d'autres encore, comme le Brésil ou Cuba, ont choisi de s'appuyer sur les guidelines issues de la World Health Organization et du Canada pour élaborer leur propre cadre réglementaire. L'Australie a par exemple adopté les guidelines de l'EMA sans aucune modification.

Concernant la Chine et la Russie, ces deux pays n'ont pas encore de réglementation spécifique pour les médicaments de biotechnologie, ils considèrent généralement que le développement d'un médicament de biotechnologie équivaut à celui d'un nouveau médicament biologique. Les médicaments de biotechnologie doivent donc répondre aux mêmes exigences que les médicaments biologiques afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation. La Russie s'est engagée, après la conférence internationale "Biotherapeutic medicines: regulatory challenges and current practices - approaches for harmonization³⁹" qui s'est tenue à Moscou le 15 mai 2013, à intégrer dans sa législation la définition du médicament de biotechnologie. Un cadre réglementaire est également en cours de discussion, une attention particulière sera accordée au choix du médicament de référence et à la question de l'interchangeabilité.

XIX. Conclusion :

Il y a des produits que l'Algérie ne peut pas fabriquer dans un proche avenir. Selon des producteurs, il y a des nouveaux produits, en particulier ceux issus de la biotechnologie, que l'Algérie ne peut pas produire dans un proche avenir. Les médicaments de biotechnologie sont des médicaments très complexes, et qui ne peuvent être traités comme les médicaments conventionnels. Ils sont donc fondamentalement différents des produits innovateurs en ce qui concerne la complexité de structure et l'hétérogénéité, ainsi que la sensibilité aux différences de processus de fabrication. D'ailleurs, selon certains, atteindre 70% de nos besoins en valeur relève de « l'impossible » en raison du coût des produits biotechnologiques. Ces produits coûtent, en effet, très cher et nécessitent une technologie de pointe et un savoir-faire dont l'Algérie ne dispose pas encore. Selon le ministère de la Santé, certains laboratoires sont en train de tenter des expériences dans ce domaine, notamment concernant l'hépatite.

Le médicament de biotechnologie (biosimilaire) a un rôle majeur dans la politique de santé de notre pays notamment en garantissant un accès à des soins innovants à moindre coût et va permettre de réduire la facture d'importation de 30 à 40%. Un dossier d'enregistrement solide avec des preuves d'équivalence étayées par des données de qualité, sécurité et d'efficacité, un système de vigilance et de traçabilité post-autorisation, permettant un suivi de leur tolérance à long terme et une évaluation de l'impact des « Interchangeabilités », sont les facteurs clés de l'introduction et de succès des médicaments de biotechnologie. Jusqu'à aujourd'hui quelques dizaines de médicaments de biotechnologie ont été autorisés sur le marché qui cible des pathologies lourdes et chroniques tels que les cancers et les maladies inflammatoires chroniques. Une avancée qui va certainement stimuler nos industriels locaux à réussir le challenge et adopter une vision des biosimilaires afin de tourner l'industrie pharmaceutique d'une culture de production des médicaments chimiques à un processus de production biologique.

Demande au gouvernement:

1. de soutenir une information des professionnels de la santé en faveur de l'utilisation de ces médicaments moins onéreux et de faire en sorte de rectifier les informations trompeuses qui sont diffusées à ce sujet, le cas échéant. À ce titre, assurer une distribution active et précise d'une information objective par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), et destinée à confirmer aux patients et aux professionnels de la santé la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments de biotechnologie, sans laisser planer le moindre doute qui prêterait le flanc à la désinformation;
2. d'établir au niveau national une procédure spécifique pour le remboursement des biosimilaires, en tenant compte de la biosimilarité avec le produit de référence établie préalablement par les autorités sanitaires;
3. de définir pour les médicaments de biotechnologie des règles, mécanismes et incitants spécifiquement adaptés à la nature des médicaments de biotechnologie et aux différentes situations (hôpital, hôpital de jour, officine publique), afin d'inciter à utiliser chaque fois que possible un médicament de biotechnologie;

4. qu'à cette fin, le gouvernement:

a) veille à ôter les freins qui existent actuellement à l'hôpital à l'utilisation des médicaments moins chers, dont les médicaments de biotechnologie (biosimilaires), permettant de stimuler l'utilisation des médicaments de biotechnologie et donc en permettant une meilleure allocation du budget de la Santé.

b) propose des objectifs de prescription minimum spécifiques pour les médicaments de biotechnologie, non seulement pour ceux utilisés en officine publique mais aussi à l'hôpital, suivant les spécialités qui sont concernées; à ce titre sensibiliser et responsabiliser les prescripteurs à la maîtrise du budget de l'assurance maladie, en les incitant à utiliser les médicaments de biotechnologie meilleur marché;

Si seuls les industries pharmaceutiques ou les génériqueurs de taille suffisamment importante peuvent supporter aujourd'hui les coûts de développement et de production des biosimilaires, les sociétés de biotechnologies ont leur place en proposant des innovations concernant la caractérisation (physique, chimique, biologique). L'évaluation et l'optimisation des procédés de fabrication de ces molécules, La détermination des profils patients et l'adaptation personnalisée des traitements thérapeutiques constituent un axe de recherche et développement prometteur.

XX. Références Bibliographiques :

[1]- http://www.mepha.ch/Documents/Biosimilars/Laienbrosch_F.pdf

[2]- WHO/PAC for BTPs_DRAFT/3 Oct 2016

[3]- la loi de Santé algérienne n° 85 – 05 du février 1985

[4]- l'article 4 du décret exécutif N° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine

[5]- World Health Organisation (WHO), 1995

[6]- L'article 297 du projet de la loi de santé

[7]- Biosimilars : Current Scientific and Regulatory Considerations ; Current Clinical Pharmacology;

[8]http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500011064.pdf

[9]- ; The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes ; kidney International ; 2005

[10]- Biosimilarsepoetins : how similar are they ? ; Eur J Hosp Pharm ; 2004 ; 3 ; 8-12

[11]- : sandoz .Teva . Lonza

[12]http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250

[13]- État des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016

- [14]- État des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016
- [16]://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
- [17] :ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
- [18]- Biosimilars: an overview ; Dove Medical Press Ltd ; Mars 2011 ; 1-5 89 International Market Analysis Research and Consulting (IMARC)
- [19]- Rovira J, Espin J., Garcia L., Olry de Labry A. : The impact of biosimilars's entry in the EU market ; Eminent ; Janvier 2011 ;
- [20]- Le soir d'Algerie 24 avr 2017
- [21]-] F. M Wurm, Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells, 2004.
- [22]- Thèse // "production, controle de la qualite et reglementation des medicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique". - Toulouse : Université de Toulouse III Paul Sabatier. - 2014.
- [25]- ICH, ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin, 1997.
- [26]- ICH, ICH Topic Q 5 B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products, 1996.
- [27]- ICH, ICH Topic Q 5 C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1996.
- [28]- ICH, ICH Topic Q 5 D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1998.
- [29]- ICH, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005.
- [30]- ICH, ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999.
- [31]- ICH quality guidelines. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E), 2004. 8
- [32]- ICH quality guidelines. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E), 2004. 8
- [33]- ICH quality guidelines. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E), 2004. 8
- [34]- ICH efficacy guidelines. Choice of control group and related issues in clinical trials (E10), 2000. 9
- [35]- ICH efficacy guidelines. Choice of control group and related issues in clinical trials (E10), 2000.

- [36]- ICH efficacy guidelines. Statistical principles for clinical trials (E9), 1998.
- [37]- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London, European Medicine Evaluation Agency, 2007 (CHMP/BMWP/14327).
- [38]- ICH efficacy guidelines. Pharmacovigilance planning (E2E), 2004.
- [39]- www.pch.dz
- [40]- JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 67 8 Rabie El Aouel 1437 20 d'Écembre 2015
- [41]- -L. Prugnaud, J-H. Trouvin, Les biosimilaires, Springer, 2011.
- [42]- Pharmacopée Européenne, Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant, 2008.
- [43]- World Health Organization, Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, 2013.
- [44]- ICH, ICH Topic Q 5 D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, 1998.
- [45]- <http://www.ris.world/>
- [46]- <http://www.ema.europa.eu> - Immune-response and adverse reactions: PRCA case example : Nicole Casadevall
- [47] : <http://www.dhnet.be/>
- [48] : <http://unt-ori2.crihan.fr>
- [49] : <https://pimg.tradeindia.com>
- [50] : www.physiourospect-epe.com/
- [51] : <http://photos.wikimapia.org>

XXI. Annexes :

A. Annexe 1

Les catégories de rapports et les délais de révision suggérés

Il est recommandé que les organismes nationaux de réglementation (ARN) établissent des délais de révision pour permettre aux détenteurs de MA ou aux demandeurs de planifier la mise en œuvre des changements. Les temps d'examen sont établis en fonction de la capacité de la NRA, de l'impact de la modification et de la quantité de données requises pour supporter le changement. Par conséquent, les délais d'examen pour les changements majeurs devraient être plus longs que ceux pour des changements modérés. Les temps de révision proposés dans le tableau ci-dessous sont présentés comme exemples; Ils sont basés sur l'expérience de plusieurs ARN et s'appliquent à des situations où la NRA effectue un examen complet ou une évaluation du supplément. L'heure de l'examen commencerait lorsque le supplément a été

accepté pour examen et qu'il est complété et se termine au moment où l'évaluation initiale est partagée avec le titulaire de la MA soit par la délivrance d'une notification d'approbation, soit par une notification de non-conformité avec une liste Des commentaires et des lacunes. Dans le cas de ce dernier, le titulaire de la MA peut demander l'approbation du changement en soumettant un amendement au supplément avec des réponses à tous les commentaires dans la notification de non-conformité. La NRA devrait également établir des échéances pour le cycle d'examen secondaire suite à la réception des réponses du titulaire de l'AM. Si des lacunes mineures sont identifiées au cours du cycle d'examen initial, la NRA peut les communiquer au titulaire de la MA sans arrêter l'horloge pour essayer de finaliser l'évaluation dans le calendrier établi. Pour les changements d'information sur l'étiquetage des produits qui traitent des problèmes de sécurité urgents, des procédures devraient être mises en place pour permettre la mise en œuvre accélérée de ces changements.

Les ARN qui achètent des biothérapies de pays autres que la leur sont encouragés à établir des échéanciers accélérés alternatifs pour les changements qui ont déjà été approuvés par les ARN des licences. Sur la base des options de voie réglementaire prévues à la section 8, les exemples suivants de délais accélérés pourraient être établis:

- La NRA reconnaît la décision d'autres autorités réglementaires et n'effectue pas de revue des données à l'appui, mais elle est informée de la modification. À l'aide de cette approche, les ARN pourraient permettre que des modifications soient mises en œuvre immédiatement après la réception de la notification de modification.
- La NRA effectue une évaluation de la décision de la NRA du pays de délivrance des permis afin de déterminer si la reconnaissance de la décision de cette dernière NRA est appropriée. À l'aide de cette approche, les ARN pourraient établir des délais de révision abrégés, comme deux mois pour des changements majeurs de qualité, quatre mois pour des changements de sécurité et d'efficacité et une mise en œuvre immédiate lors de la réception de la notification de modification pour des changements de qualité modérés et des changements d'informations sur l'étiquetage du produit.
- La NRA procède à un examen partiel et à l'évaluation d'un ensemble complet de données de soutien, tel qu'il a été initialement soumis au pays des licences. À l'aide de cette approche, les délais peuvent aller de ceux présentés dans le tableau ou pourraient être abrégés comme décrit ci-dessus.

B. Annexe 2 :

Modifications apportées à la substance médicamenteuse

Les exemples présentés dans cette annexe visent à faciliter la classification des modifications apportées à l'information de qualité pour la substance médicamenteuse. L'information résumée dans le tableau fournit des recommandations pour:

- les conditions à remplir pour un changement donné sont classées comme majeures, modérées ou mineures (si l'une des conditions décrites pour un changement donné n'est pas remplie, la modification est automatiquement considérée comme étant à la prochaine catégorie de rapport plus élevée - par exemple, si Les conditions recommandées pour un changement de qualité modéré ne sont pas remplies, le changement est considéré comme un changement de qualité majeur);
- les données de soutien pour un changement donné, soit pour être soumises à la NRA, soit conservées par le titulaire de la MA (si aucune des données de soutien décrites pour un changement donné ne sont pas fournies, sont différentes ou ne sont pas considérées comme applicables, une justification scientifique adéquate devrait fournir); et

- la catégorie de rapport (par exemple, changement de qualité majeur, modéré ou mineur).

Il est important de noter que l'ARN se réserve le droit de demander des informations supplémentaires ou des éléments appropriés, ou de définir des conditions non spécifiquement décrites dans ce document afin de permettre une évaluation adéquate de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une biotechnologique. Les détenteurs de MA doivent contacter la NRA si une modification n'est pas incluse dans le tableau et si elle peut avoir un impact sur la qualité du produit. Les détenteurs de MA devraient également communiquer avec la NRA lorsqu'une modification est considérée à la prochaine catégorie de reporting plus élevée car aucune des conditions décrites n'est remplie et les données de support ne sont pas décrites. Les données de support devraient être fournies selon le format de soumission accepté par la NRA. Pour plus d'informations sur les exigences en matière de données pour soutenir les changements de qualité, il faut tenir compte des directives de l'OMS sur les exigences en matière de BPF et sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits protéiques biotechnologiques préparés par la technologie de l'ADN recombinant, ainsi que des directives pertinentes de l'ICH.

Changements de qualité pour se conformer aux compendies mises à jour et / ou à la pharmacopée Les ARN devraient dresser une liste des compendia / pharmacopées reconnues disponibles pour les détenteurs de MA. Les fabricants sont tenus de se conformer aux versions actuelles de compendia / pharmacopeia comme indiqué dans la MA approuvée. Les modifications liées à une modification des méthodes ou des spécifications compactives / pharmacocéférénces référencées par une NRA particulière n'ont pas besoin d'être soumises pour examen, mais devraient être disponibles pour inspection. Dans certains cas, les modifications apportées pour se conformer à la comptabilité reconnue / la pharmacopée peuvent nécessiter l'approbation de la NRA avant la mise en œuvre quel que soit le moment de la modification par rapport à la date à laquelle la pharmacopée a été mise à jour. Par exemple, la soumission et l'approbation des compléments par la NRA peuvent être nécessaires pour certains changements aux tests de contrôle de qualité effectués pour la publication du produit (par exemple, la puissance), pour les changements qui ont un impact sur les éléments de l'information sur l'étiquetage du produit et les changements susceptibles d'affecter La qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit. Changements de qualité affectant la libération du lot Bien que l'OMS reconnaisse que la libération du lot est requise pour les vaccins, dans certains pays, le système de libération des lots s'applique à d'autres types de produits, tels que les produits fractionnés au plasma. Lorsque l'approbation post-approbation de la substance médicamenteuse affecte le protocole de publication du lot (par exemple, les modifications apportées aux procédures de test, les normes de référence ou les sites de laboratoire) ou les exigences de test de l'échantillon pour la libération du lot, le titulaire de l'AM doit informer l'institution responsable de l'examen de la publication Lot de produits. Ces procédures s'appliquent aux modifications qui ont été autorisées par la NRA dans le cas de changements de qualité majeurs et modérés et aux modifications qui ont été mises en œuvre dans le cas de modifications mineures de la qualité. Par exemple, la qualification d'un nouveau lot de normes de référence par rapport à la norme de référence approuvée peut être considérée comme un changement de qualité mineur si la qualification d'une nouvelle norme est effectuée conformément à un protocole et une spécification approuvés. Néanmoins, ces changements doivent être signalés à la NRA ou au laboratoire national de contrôle, le cas échéant.

C. Annexe 3

Changements au produit médicamenteux

Les exemples présentés dans cette annexe sont destinés à aider à la classification des modifications apportées à l'information de qualité du produit médicamenteux. L'information résumée dans le tableau des médicaments offre des recommandations pour:

- les conditions à remplir pour qu'un changement donné soit classé comme majeur, modéré ou mineur (si aucune des conditions décrites pour un changement donné n'est pas remplie, la modification est automatiquement considérée comme étant à la prochaine catégorie de rapport la plus élevée - Par exemple, si aucune des conditions recommandées pour un changement de qualité modéré n'est pas remplie, la modification est considérée comme un changement de qualité majeur);
- les données de soutien pour un changement donné, soit pour être soumises à la NRA, soit maintenues par le titulaire de la MA (si aucune des données de soutien décrites pour un changement donné ne sont pas fournies, sont différentes ou ne sont pas considérées comme applicables, scientifiques adéquates La justification devrait être fournie); et
- la catégorie de rapport (changement de qualité majeur, modéré ou mineur).

Il est important de noter que l'ARN se réserve le droit de demander des informations ou des documents supplémentaires, selon les besoins, ou de définir des conditions non spécifiquement décrites dans ce document afin de permettre une évaluation adéquate de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'un produit biothérapeutique. Les détenteurs de MA doivent contacter la NRA, si une modification non incluse dans le tableau a et si elle peut avoir un impact sur la qualité du produit. Les détenteurs de MA devraient également communiquer avec la NRA lorsqu'une modification est considérée à la prochaine catégorie de reporting plus élevée car aucune des conditions décrites n'est remplie et les données de support ne sont pas décrites.

Les données de soutien devraient être fournies selon le format de soumission accepté par la NRA. Par exemple, pour les ARN qui acceptent le document technique commun ICH (CTD) et / ou ICH et CTD mises en forme, les données de support devraient être fournies dans les sections appropriées des modules CTD et non dans des documents distincts. Pour le placement des données dans la section appropriée du CTD, veuillez consulter les lignes directrices ICH.

Pour plus d'informations sur les exigences en matière de données pour appuyer les changements de qualité, il faut consulter les directives de l'OMS sur les exigences de BPF et sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de protéines biothérapeutiques préparés par la technologie de l'ADN recombinant (3, 4), ainsi que des directives ICH pertinentes. Changements de qualité pour se conformer aux compendies et / ou à la pharmacopée mises à jour. Les ARN devraient établir une liste des compendia reconnues et / ou de la pharmacopée disponibles pour les détenteurs de MA. Les fabricants devraient se conformer à la version actuelle de compendia / pharmacopea comme indiqué dans la MA approuvée. Les modifications apportées aux méthodes ou spécifications compactives / pharmacocéférences référencées par une NRA particulière ne doivent pas être soumises pour examen, mais devraient être disponibles pour inspection.

Dans certains cas, les modifications apportées à la comptabilité reconnue / la pharmacopée peuvent nécessiter l'approbation de la NRA avant la mise en œuvre quel que soit le moment de la modification par rapport à la date à laquelle la pharmacopée a été mise à jour. Par exemple, la soumission et l'approbation des compléments par la NRA peuvent être nécessaires pour certains changements aux tests de contrôle de qualité effectués pour la publication du produit (par exemple, la puissance), pour les changements qui ont un impact sur les éléments de l'information sur l'étiquetage du produit et les changements susceptibles d'affecter La qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit.

Changements de qualité affectant la libération du lot Alors que l'OMS reconnaît que la libération du lot est requise pour les vaccins, dans certains pays, le système de libération du lot s'applique à d'autres types de produits, tels que les produits fractionnés au plasma. Lorsque

L'approbation post-approbation du produit final affecte le protocole de publication du lot (par exemple, les modifications apportées aux procédures de test, les normes de référence ou les sites de laboratoire) ou des exemples de tests pour la libération du lot, le titulaire de l'AM doit informer l'institution responsable de l'examen de la publication de Beaucoup. Ces procédures s'appliquent aux modifications qui ont été autorisées par la NRA dans le cas de changements de qualité majeurs et modérés et aux modifications qui ont été mises en œuvre dans le cas de modifications mineures de la qualité. Par exemple, la qualification d'un nouveau lot de normes de référence par rapport à la norme de référence approuvée peut être considérée comme un changement de qualité mineure si la qualification d'une nouvelle norme est effectuée conformément à un protocole et à une spécification approuvés. Néanmoins, ces modifications doivent être signalées à la NRA ou à NCL, le cas échéant.

D. Annexe 4 :

Changements d'information sur l'innocuité, l'efficacité et l'étiquetage des produits

Les exemples de changements d'innocuité et d'efficacité, les modifications de l'information sur l'étiquetage des produits et les modifications administratives apportées à l'information sur l'étiquetage des produits dans cette annexe sont fournis pour obtenir des éclaircissements. Toutefois, ces modifications ne sont pas limitées à celles incluses dans cette annexe. Ils peuvent également entraîner des modifications de l'information sur l'étiquetage du produit pour les fournisseurs de soins de santé et les patients, ainsi que pour les étiquettes internes et externes. Étant donné que la quantité de données de sécurité et d'efficacité nécessaires pour supporter une modification peut varier en fonction de l'impact de la modification, des considérations relatives aux risques et des caractéristiques spécifiques du produit (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de "taille unique"), cette annexe fournit une liste D'exemples de changements dans les différentes catégories plutôt que d'un tableau détaillé reliant chaque changement aux données requises pour supporter cette modification (comme le prévoient les annexes 2 et 3 pour les changements de qualité). Les détenteurs de MA ou les demandeurs sont encouragés à contacter l'ARN pour obtenir des conseils sur les données nécessaires pour appuyer les changements majeurs si nécessaire.

Changements de sécurité et d'efficacité

Dans certains cas, des données de sécurité et d'efficacité comparant l'utilisation clinique approuvée (par exemple les indications, les schémas de dosage) d'un produit biothérapeutique avec un nouveau produit peuvent être nécessaires. De telles études, souvent appelées études de pontage clinique, sont nécessaires lorsque les données de qualité sont insuffisantes pour établir la comparabilité. La comparaison des réponses d'efficacité et des résultats de sécurité (par exemple PK / PD, taux d'événements indésirables communs et graves) est souvent l'objectif principal. Les suppléments de changement de sécurité et d'efficacité nécessitent une approbation avant la mise en œuvre du changement et sont généralement soumis à des modifications liées à la pratique clinique, à la sécurité et aux allégations. Voici des exemples de changements de sécurité et d'efficacité nécessitant des données provenant d'études cliniques, d'études d'observation post-commercialisation ou de données de sécurité post-commercialisation étendues:

1. Passez à l'indication:

A. Ajout d'une nouvelle indication (par exemple traitement d'une maladie précédemment non spécifiée).

B. Modification d'une indication approuvée (par exemple, l'expansion de l'âge d'utilisation ou la restriction d'une indication basée sur des études cliniques démontrant un manque d'efficacité).

2. Modification de la dose recommandée et / ou du calendrier de dosage.

3. Modifiez l'utilisation dans des groupes spécifiques à risque (par exemple, l'ajout d'informations sur l'utilisation chez les femmes enceintes ou les patients immunodéprimés).

4. Modifiez pour ajouter des informations sur la co-administration avec d'autres médicaments.

5. Modifiez pour ajouter une nouvelle voie d'administration.

6. Modifiez pour ajouter une nouvelle forme de dosage² (par exemple, le remplacement d'une suspension pour injection avec un gâteau lyophilisé).

7. Modifiez pour ajouter une nouvelle force.

8. Modifiez pour ajouter un nouveau périphérique de livraison (par exemple, ajouter une seringue prétraquée ou un stylo).

9. Modification des mesures de gestion des risques existantes:

A. Suppression d'une voie d'administration, d'une forme pharmaceutique et / ou d'une force existante pour des raisons de sécurité;

B. Suppression d'une contre-indication (par exemple, utilisation chez les femmes enceintes);

C. Changer une contre-indication à une précaution.

Modifications de l'information sur l'étiquetage du produit

Les suppléments sur les changements d'information sur l'étiquetage du produit devraient être soumis pour des changements qui ne nécessitent pas d'efficacité clinique, de données de sécurité ou de données exhaustives sur la pharmacovigilance (surveillance de sécurité). Les changements d'information sur l'étiquetage du produit nécessitent une approbation avant la mise en œuvre du changement. Voici des exemples de modifications de l'information sur l'étiquetage des produits qui sont associées à des changements qui ont un impact sur l'utilisation clinique:

1. Ajout d'un événement indésirable identifié comme compatible avec une association causale avec l'administration de la biothérapeutique concernée.

2. Changement dans la fréquence d'apparition d'une réaction indésirable donnée.

3. Ajout d'une contre-indication ou d'un avertissement (par exemple, l'identification d'une sous-population spécifique étant plus à risque, comme les personnes présentant un état concomitant ou la prise de médicaments concomitants ou un groupe d'âge spécifique). Ces changements peuvent inclure la fourniture d'actions recommandées de gestion des risques (par exemple, assurer la prise de conscience par les patients de certains risques).

4. Renforcement, clarification ou modification du texte de l'information sur l'étiquetage du produit concernant les contre-indications, les avertissements, les précautions et les réactions indésirables.

5. Révisions aux instructions d'utilisation, y compris le dosage, l'administration et la préparation à l'administration afin d'optimiser l'utilisation sûre du produit biothérapeutique.

Dans certains cas, les changements liés à la sécurité énumérés ci-dessus peuvent être urgents et peuvent nécessiter une mise en œuvre rapide (par exemple, ajout d'une contre-indication ou d'un avertissement). Pour permettre un traitement rapide de ces demandes, les suppléments pour ces modifications devraient être étiquetés comme «Changements urgents d'information sur l'étiquetage du produit» et doivent être soumis après accord préalable entre la NRA et le titulaire de la MA (voir la section 8.3, Procédures pour l'information d'étiquetage des produits urgents Changements: procédures accélérées et annexe 1, catégories de rapports et calendrier de révision suggéré).

L'information sur l'étiquetage des produits administratifs change

Les modifications administratives de l'information sur l'étiquetage des produits sont des modifications apportées à l'un des éléments d'étiquetage qui ne devraient pas avoir une incidence sur l'utilisation sûre et efficace du biothérapeutique. Dans certains cas, ces modifications peuvent nécessiter un rapport à la NRA et l'approbation avant la mise en œuvre, alors que dans d'autres cas, le rapport peut ne pas être nécessaire, comme décrit ci-dessous. Des exemples de changements qui nécessitent un rapport à la NRA et l'approbation avant la mise en œuvre par le titulaire de l'AM comprennent:

1. Modifiez le nom du titulaire de la MA et / ou du fabricant (par exemple, changement de nom en raison d'une fusion).
2. Modification du nom commercial de la biothérapeutique.

Des exemples de changements qui ne nécessitent pas l'approbation de la NRA avant la mise en œuvre comprennent:

1. Modifications mineures à la disposition des éléments d'information sur l'étiquetage du produit ou à la révision des erreurs typographiques sans modifier le contenu de l'étiquette.
2. Mise à jour des informations de contact du titulaire de la MA (par exemple, numéro de service à la clientèle ou adresse du site Web) ou le nom du distributeur.
3. Mise à jour des informations existantes pour la littérature référencée sans ajouter ou supprimer des références.
4. Modifications apportées pour se conformer à un compendium officiel (par exemple changement du nom commun).
5. Des modifications mineures apportées au texte pour ajouter de la clarté en ce qui concerne le maintien de la cohérence avec les normes communes de phrase d'étiquette (par exemple, de «non recommandé pour les enfants» à «ne pas être utilisé chez les enfants»).

Ces changements d'informations sur l'étiquetage des produits administratifs (c.-à-d. Les changements qui ont été mis en œuvre depuis le moment de la dernière information approuvée

sur l'étiquetage du produit non soumis à l'approbation préalable) devraient être inclus lors de la soumission des suppléments subséquents pour les changements de sécurité et d'efficacité ou pour les changements d'informations sur l'étiquetage du produit, Procédures pour les changements administratifs de l'information sur l'étiquetage des produits).

XXII. Mots clés :

-Les agents chaotropiques sont des agents dénaturants par leur capacité à rompre les interactions hydrophobes.

-Clarification primaire : séparation entre la production, les cellules et déchets

-Somatotropine : 'hormone de croissance chez l'homme, encore appelée somatotropine voire somatropine, est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse,

-Les anticorps chimériques

Les anticorps chimériques sont constitués par l'association des régions variables d'un anticorps « donneur » (ou parental) aux régions constantes d'un anticorps « accepteur » (typiquement provenant d'une espèce différente). Grâce à l'organisation des anticorps en domaines, la chimérisation constitue un processus simple et direct permettant de conserver l'affinité et la spécificité de l'anticorps parental. La combinaison des domaines variables murins et des domaines constants humains est la plus répandue mais d'autres combinaisons sont également réalisables.

-Autorisation de marché (MA):

Une autorisation formelle pour un médicament à commercialiser. Une fois qu'une NRA approuve une demande de MA pour un nouveau médicament, le médicament peut être commercialisé et peut être disponible pour les médecins à prescrire. Également appelé «licence de produit» ou «licence» dans ces lignes directrices et d'autres documents.

- Le test immuno-enzymatique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) permet la détection et le dosage d'une protéine par une réaction antigène-anticorps visualisée grâce à une réaction colorée produite par une enzyme préalablement fixée sur l'anticorps.

- La chromatographie A4F ou Assymmetric Flow Field Flow Fractionation est plus avantageuse que la SEC pour la caractérisation de produits à haut poids moléculaires ou sujets à des variations dues aux conditions expérimentales de la SEC (pertes de protéines dues à l'adsorption). Contrairement à la SEC il n'y a pas de phase stationnaire et les molécules sont séparées par un champ perpendiculaire au flux d'écoulement de l'échantillon.

- La chromatographie d'exclusion stérique ou SEC (Size Exclusion Chromatography) est une méthode de chromatographie liquide basée sur la séparation des molécules selon leur taille.
- La spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FT-IR) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par un échantillon. Elle permet la détection des vibrations caractéristiques des fonctions chimiques présentes. La FT-IR est employée notamment pour étudier la structure secondaire des protéines.
- L'avidité est la force de la liaison entre un anticorps et un antigène.
- La Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) est une technique séparative qui consiste à éluer un échantillon (phase liquide) à travers une colonne constituée d'une phase stationnaire solide. Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire. Il y a plusieurs types de phase stationnaire : la chromatographie par échanges d'ions, la chromatographie d'exclusion, la chromatographie de partage et la chromatographie d'affinité.
- L'électrophorèse est une technique séparative basée sur la migration des protéines sous l'effet d'un champ électrique selon leur taille et leur charge.
- La spectrophotométrie UV-visible est basée sur la propriété des molécules à absorber des radiations de certaines longueurs d'ondes du domaine de l'UV-visible. Un rayonnement est envoyé sur l'échantillon qui en absorbera une partie, on obtient un spectre d'absorption caractéristique de la molécule.
- La spectroscopie de fluorescence consiste à exciter un échantillon qui va émettre un rayonnement (fluorescence), on obtient un spectre d'émission caractéristique de la molécule.
- La diffraction des rayons X consiste à exposer un cristal de la molécule à un faisceau de rayons X puis enregistrer le spectre de diffraction (déviations des rayons suite à l'interaction avec les atomes).
- La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est une méthode de spectroscopie fondée sur les propriétés de certains noyaux atomiques à absorber de l'énergie (transition de niveaux) sous l'effet d'un champ magnétique et électromagnétique. On obtient un spectre caractéristique avec des raies de résonance.
- Le dichroïsme circulaire est une spectroscopie d'absorption dans l'UV proche et lointain basée sur la capacité d'un échantillon à absorber différemment la lumière polarisée circulaire droite et circulaire gauche
- La spectrométrie de masse consiste à séparer et identifier des molécules selon leur masse et leur charge. L'ionisation électrospray est un processus d'ionisation par la formation de gouttelettes chargées sous l'effet d'un champ électrique et permet la séparation des ions obtenus selon leur rapport masse/charge.
- Le spectromètre de masse MALDI-TOF utilise une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur à temps de vol. Les molécules sont ionisées et leur vitesse ou temps de vol (qui dépend du rapport masse/charge) est analysé.
- La biodisponibilité est la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation -générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.
- La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.
- La pharmacodynamie est l'étude de l'action du médicament sur l'organisme et en particulier de son mode d'action.

-Le peptide mapping ou cartographie peptidique est un test d'identité des protéines. Il implique la formation de fragments peptidiques, obtenus par un traitement chimique ou enzymatique, suivie de la séparation et de l'identification de ces fragments. Les données obtenues sont ensuite comparées à une substance de référence traitée de la même manière. Cette technique permet de détecter notamment des changements d'acides aminés dans la séquence primaire des protéines.

-SDS-PAGE : Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis. La particularité de cette électrophorèse est que les échantillons ont été soumis à un prétraitement dénaturant. Les protéines sont ainsi toutes chargées négativement et la migration se fera seulement sous l'influence de la masse moléculaire.

-La qPCR ou PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative en temps réel repose sur la possibilité de suivre en continu le processus d'amplification de PCR grâce à la fluorescence. La PCR est une technique d'amplification qui permet de détecter un échantillon peu abondant par réplication de l'ADN.-IEF : IsoElectric Focussing ou focalisation isoélectrique. Les molécules migrent selon un gradient de pH et s'arrêtent lorsque leur point isoélectrique est égal au pH.

-Le stock ORSEC : le stock ORSEC est composé de produits pharmaceutiques de première urgence et des produits de désinfection et de lutte contre la propagation d'épidémies et de maladies.

XXIII. Résumé et mots clés

Les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) sont un sujet complexe, compte tenu de leur procédé de fabrication, de l'incidence de nombreux facteurs sur leur profil physicochimique ainsi que sur leur activité biologique, les médicaments de biotechnologie devront faire l'objet d'une évaluation fiable, stricte et rigoureuse dans l'objectif de s'assurer, à long terme, des propriétés revendiquées en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité de ces médicaments.

En absence de réglementation, il est compliqué pour l'Algérie, voire impossible, de répondre aux demandes d'enregistrement des produits biosimilaires.

La partie majeure de ce travail a consisté à étudier les recommandations de chaque pays portant sur les médicaments de biotechnologie, ce qui en ressort, c'est la diversité des situations et l'adaptation des réglementations selon les cas. Malgré tout, le socle des réglementations est le même pour tous les pays : il s'agit de comparer à travers des caractérisations physicochimiques et des essais cliniques le biosimilaire à son produit de référence. La sécurité du produit et son efficacité doivent être démontrés, il ne s'agit pas réaliser simplement une étude de bioéquivalence comme c'est le cas pour le générique.

Le second volet de ce mémoire s'est résumé à collecter les informations relatives aux modalités, suivi et procédures d'enregistrement d'un médicament de biotechnologie (biosimilaire) en Algérie.

Notre travail s'est achevé par la proposition des recommandations relatives aux médicaments de biotechnologie propre à l'Algérie.

Mots clés : Médicaments de biotechnologie, biosimilaire, réglementation, enregistrement.

- **OUCHEFOUNE ANIS.**

- **Anis.khalifa@hotmail.com.**

- **RAMOUL ZAKARIA.**

- **Ramzaki@outlook.fr.**

- **Résumé**

Les médicaments de biotechnologie (biosimilaires) sont un sujet complexe, compte tenu de leur procédé de fabrication, de l'incidence de nombreux facteurs sur leur profil physicochimique ainsi que sur leur activité biologique, les médicaments de biotechnologie devront faire l'objet d'une évaluation fiable, stricte et rigoureuse dans l'objectif de s'assurer, à long terme, des propriétés revendiquées en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité de ces médicaments.

En absence de réglementation, il est compliqué pour l'Algérie, voire impossible, de répondre aux demandes d'enregistrement des produits biosimilaires.

La partie majeure de ce travail a consisté à étudier les recommandations de chaque pays portant sur les médicaments de biotechnologie, ce qui en ressort, c'est la diversité des situations et l'adaptation des réglementations selon les cas. Malgré tout, le socle des réglementations est le même pour tous les pays : il s'agit de comparer à travers des caractérisations physicochimiques et des essais cliniques le biosimilaire à son produit de référence. La sécurité du produit et son efficacité doivent être démontrés, il ne s'agit pas réaliser simplement une étude de bioéquivalence comme c'est le cas pour le générique.

Le second volet de ce mémoire s'est résumé à collecter les informations relatives aux modalités, suivi et procédures d'enregistrement d'un médicament de biotechnologie en Algérie.

Notre travail s'est achevé par la proposition des recommandations relatives aux médicaments de biotechnologie propre à l'Algérie.

Mots clés : Médicaments de biotechnologie, réglementation, enregistrement.

- **Abstract**

Biotechnology medicines are a complex subject, given their manufacturing process, the impact of many factors on their physicochemical profile and biological activity, biotechnology medicines will need to be evaluated reliably, Strict and rigorous in order to ensure, in the long term, the claimed properties in terms of quality, safety and efficacy of these medicines.

In the absence of regulations, it is complicated for Algeria, if not impossible, to respond to applications for registration of biosimilar products.

The major part of this work consisted of studying the recommendations of each country on biotechnology medicines. What emerges from this is the diversity of situations and the adaptation of regulations according to the case. Despite everything, the basis of regulations is the same for all countries: it is a question of comparing biosimilar to its reference product through physicochemical characterizations and clinical trials. The safety of the product and its efficacy must be demonstrated, it is not simply a bioequivalence study as is the case for the generic.

The second part of this brief summarized the collection of information concerning the modalities, follow-up and registration procedures of a biotechnology medicinal product in Algeria.

Our work ended with the proposal of recommendations on biotechnology medicines specific to Algeria.

Key words: Biotechnology medicines, regulation, registration.

• ملخص

تعد أدوية التكنولوجيا الحيوية موضوعا معقدا، نظرا إلى عملية التصنيع، وتأثير العديد من العوامل على خصائصها الفيزيائية والكيميائية والنشاط البيولوجي، فإن أدوية التكنولوجيا الحيوية تحتاج إلى تقييم موثوق، صارمة وصارمة من أجل ضمان، على المدى الطويل، من حيث جودة وسلامة وفعالية هذه الأدوية. وفي غياب اللوائح التنظيمية، من المعقد أن تستجيب الجزائر، إن لم يكن مستحيلا، لطلبات تسجيل المنتجات المماثلة. ويتألف الجزء الأكبر من هذا العمل من دراسة توصيات كل بلد بشأن أدوية التكنولوجيا الحيوية. ما ينبثق من هذا هو تنوع المواقف وتكييف اللوائح وفقا للقضية. على الرغم من كل شيء، وأساس اللوائح هو نفسه بالنسبة لجميع البلدان: هو مسألة مقارنة بيوسيميلد إلى المنتج المرجعي من خلال الخصائص الفيزيائية والكيميائية والتجارب السريرية. يجب إثبات سلامة المنتج وفاعليته، فإنه ليس مجرد دراسة التكافؤ الحيوي كما هو الحال بالنسبة للجينية. ووجز الجزء الثاني من هذا الموجز جمع المعلومات المتعلقة بطرائق وإجراءات المتابعة والتسجيل الخاصة بالمنتج الطبي للتكنولوجيا الحيوية في الجزائر. وانتهى عملنا باقتراح توصيات بشأن أدوية التكنولوجيا الحيوية الخاصة بالجزائر.

الكلمات الدالة: أدوية التكنولوجيا الحيوية، التنظيم، التسجيل.