UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2014** **THESE 2014 / TOU3 / 2116**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2014

par

Aurélie Laura ARGENTIN

Née le 21 février 1989 à Montauban

PRODUCTION, CONTROLE DE LA QUALITE ET REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : UN CHALLENGE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Directeur de thèse : Madame Vania BERNARDES-GENISSON

JURY

Président : Madame Florence TABOULET
1er assesseur : Madame Vania BERNARDES-GENISSON
2ème assesseur : Madame Isabelle LAJOIE-MAZENC
3ème assesseur : Madame Marie MARCHAND

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C (**)	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
M. PÉRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1er novembre 2014

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Vania BERNARDES-GENISSON, directeur de thèse, pour m'avoir fait découvrir les biosimilaires ainsi que pour son soutien et ses précieux conseils lors de la rédaction de cet ouvrage.

Je remercie Madame Florence TABOULET pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et pour m'avoir conseillée lors du choix du sujet.

Merci également à Madame Isabelle LAJOIE-MAZENC et Madame Marie MARCHAND qui m'ont fait le plaisir d'accepter de participer au jury de cette thèse.

Je remercie sincèrement mes parents et mon fiancé pour leur présence, leur soutien et leur patience tout au long de ces études prenantes ainsi que lors de l'élaboration et de la relecture de cet ouvrage. Merci également pour m'avoir permis de faire ces études et de devenir ce que je suis aujourd'hui.

Je remercie Anne-Laure, ma "bibi manuelle" et future témoin, avec qui nous nous sommes épaulées mutuellement durant toutes ces années. Je garderai un bon souvenir de nos rires en TP et nos discussions animées le midi ou en amphithéâtre. Je tiens à remercier chaleureusement mes camarades et notamment certains de la Série A qui sont aujourd'hui devenus des amis, je pense particulièrement à Bastien, Mayka et Fanny.

Enfin, j'ai une pensée pour ma famille, ma belle-famille ainsi que pour la Pharmacie Gauche de Saint- Jory où j'ai effectué mes stages d'officine.

A vous tous, merci.

TABLE DES MATIERES

Table des figures 7
Table des tableaux 8
Liste des abréviations 9
Introduction 11
I. Médicaments biologiques et biosimilaires : généralités 12
I.1. Définitions 12
I.2. Champ d'application 12
I.3. Marché des biomédicaments et des biosimilaires 13
I.4. Complexité des médicaments biologiques 21
II. Production des médicaments biologiques et biosimilaires 24
II.1. Développement d'une lignée cellulaire 25
II.2. Culture cellulaire ou *upstream process* : expansion cellulaire et production en bioréacteur 29
II.3. Purification ou *downstream process* 31
II.3.1. Récolte 31
II.3.2. Purification 32
II.4. Mise en forme pharmaceutique 33
III. Contrôle de la qualité des médicaments biologiques et biosimilaires 34
III.1. Contrôle des matières premières 35
III.1.1 Cellule hôte et vecteur d'expression 36
III.1.2. Banque cellulaire 36
III.1.3. Milieux de culture et autres matières premières 37
III.2. Contrôle du procédé de fabrication 39
III.2.1. Contrôle en ligne ou *in situ*/*in-line monitoring* 39
III.2.2. Contrôle hors-ligne ou *off-line monitoring* 40
III.3. Contrôle de la substance active biologique et du produit fini 41
III.3.1. Caractérisation 41
III.3.2. Contrôle de routine 46
IV. Réglementation des médicaments biosimilaires 50
IV.1. Lignes directrices internationales ICH 51

IV.2. Réglementation des médicaments biologiques similaires au sein de l'Union Européenne 54
IV.2.1. Contexte réglementaire 54
IV.2.2. Autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires 58
IV.2.3. Pharmacovigilance 73
IV.2.4. Interchangeabilité, substitution et traçabilité 74
IV.3. Réglementation des médicaments biosimilaires en dehors de l'Union Européenne . 76
IV.3.1. World Health Organization 78
IV.3.2. Etats-Unis 78
IV.3.3. Japon 82
IV.3.4. Canada 83
IV.3.5. Corée 83
IV.3.6. Inde 84
IV.3.7. Autres pays 85
Conclusion 88
Bibliographie 89

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Top 20 des meilleures ventes de médicaments pour l'année 2013 14
Figure 2. Prévision du marché des biosimilaires et des médicaments biologiques non originaux (NOBs)..... 14
Figure 3. Complexité des médicaments biologiques 21
Figure 4. Différences entre la synthèse de médicaments chimiques et celle de médicaments biologiques 22
Figure 5. Production des protéines recombinantes : sources de variation entre les fabricants 24
Figure 6. Système de banques cellulaires 28
Figure 7. Bioréacteurs 30
Figure 8. Hétérogénéité du mélange produit 34
Figure 9. Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication 53
Figure 10. Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire 60
Figure 11. Données nécessaires à la démonstration de la biosimilarité..... 61
Figure 12. Comparaison de la structure primaire du Zarzio® et du Neupogen® par peptide mapping..... 63
Figure 13. Comparaison de la structure d'ordre supérieur du Zarzio® et du Neupogen® par dichroïsme circulaire 64
Figure 14. Comparaison du point isoélectrique entre le filgrastim et le Neupogen® 64
Figure 15. Comparaison de l'activité biologique entre Zarzio® et Neupogen® 65
Figure 16. Profils des moyennes des concentrations de filgrastim dans le sérum après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains 69
Figure 17. Profils des moyennes du nombre absolu de neutrophiles (ANC) après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains 70
Figure 18. Profils des moyennes de cellules CD34+ après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains..... 70
Figure 19. Comparaison de l'incidence et de la durée des neutropénies sévères entre Zarzio® et Neupogen® 71
Figure 20. "Copies" de biomédicaments non comparables 76
Figure 21. Publication de guidelines spécifiques aux biosimilaires à travers le monde 77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Expiration des brevets du top des biomédicaments 16
Tableau 2. Biosimilaires approuvés par l'EMA 19
Tableau 3. Biosimilaires approuvés par l'EMA (suite) 20
Tableau 4. Différences entre les médicaments chimiques et les médicaments biologiques .. 22
Tableau 5. Choix du système hôte pour la production d'une protéine recombinante 27
Tableau 6. Principaux paramètres à évaluer et exemples de méthodes utilisées pour la caractérisation des produits biologiques 46
Tableau 7. Contrôles de routine les plus fréquents des produits biologiques 49
Tableau 8. Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire 54
Tableau 9. Guidelines de l'EMA concernant les biosimilaires 56
Tableau 10. Comparaison du concept de biosimilaire à travers les principaux acteurs du marché des biosimilaires 86
Tableau 11. Comparaison du concept de biosimilaire à travers les principaux acteurs du marché des biosimilaires (suite) 87

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament

A4F : Asymmetric Flow Field Flow Fractionation - Fractionnement par flux-force dans un canal asymétrique

ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels

AUC : Area Under the Curve – Aire sous la courbe

BPCI : Biologics Price Competition and Innovation Act - Loi américaine sur l'innovation et la concurrence dans le prix des produits biologiques

CGE : Capillary Gel Electrophoresis – Electrophorèse capillaire en gel

CTD : Common Technical Document – Document technique commun

DCI : Dénomination Commune Internationale ou INN (International Nonproprietary Name)

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay - Essai d'immuno-absorption enzymatique

EMA : European Medicines Agency – Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration – Agence américaine des médicaments et des produits alimentaires

FD&C : Food, Drug, and Cosmetic Act – Loi américaine sur les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

FT-IR : Fourier Transformed InfraRed spectroscopy - Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor - Facteur de croissance de la lignée granulocytaire

HER2 : Human Epidemal growth factor Receptor 2 protein - Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

HIC-HPLC : Hydrophobic Interaction Chromatography-High Performance Liquid Chromatography – Chromatographie liquide à haute performance par interaction hydrophobe

HPAEC-PAD : High Performance Anion Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection – Chromatographie échangeuse d'anions à haute performance couplée à une détection ampérométrique pulsée

HPLC : High Performance Liquid Chromatography – Chromatographie liquide à haute performance

ICH : International Conference on Harmonisation - Conférence internationale sur l'harmonisation

IEF : IsoelEctric Focusing – Focalisation isoélectrique

IV : Intra-Veineuse

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight

Q-PCR : Quantitative Polymerase Chain Reaction - Amplification en chaîne par polymérase en temps réel ou PCR quantitative

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SC : Sous-Cutanée

SDS-PAGE : Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis - Electrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du dodécysulfate de sodium

SEC : Size Exclusion Chromatography – Chromatographie par exclusion de taille

SPR : Surface Plasmon Resonance – Résonance plasmonique de surface

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

UI : Unité Internationale

UV : UltraViolet

WHO : World Health Organization - Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La biotechnologie moderne a permis de développer de nombreuses thérapies innovantes utilisées dans le traitement de pathologies lourdes et chroniques comme le cancer, la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde. Aujourd'hui, les médicaments biologiques occupent une part importante du marché global des médicaments. Les chutes de nombreux brevets de biomédicaments innovants dans le domaine public, à l'origine d'un chiffre d'affaires conséquent et attractif, ont entraîné le développement de versions non innovantes appelées biosimilaires. De plus, cette croissance des biosimilaires est motivée d'une part par les pressions des pays développés pour réduire les dépenses de santé et d'autre part par les pays émergents, comme l'Inde, pour faciliter l'accès aux soins à leur population souvent pauvre et non couverte par un régime de sécurité sociale.

Les biosimilaires sont définis comme des produits similaires, mais pas identiques, à un médicament biologique de référence déjà approuvé par les autorités, dont le brevet de protection a expiré. Les biosimilaires, de par leur nature intrinsèque, la complexité de leur production, de leurs contrôles de qualité et de leur évaluation réglementaire, ne peuvent pas être considérés comme des génériques de médicaments biologiques.

Cette thèse aura pour objectif, dans un premier temps, de présenter le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires. Les principales différences entre les médicaments chimiques et biologiques seront évoquées afin de comprendre les enjeux auxquels devront faire face les industriels et les organismes réglementaires. Puis cette thèse décrira la production des médicaments biologiques, leurs contrôles de qualité et enfin, la réglementation spécifique des biosimilaires mise en place en Europe ainsi que dans d'autres pays acteurs du marché.

I. MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES : GENERALITES

I.1. Définitions

Le Code de la Santé Publique définit par l'article L.5121-1 les médicaments biologiques ou biomédicaments comme *"tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle"*.

Enfin, sans préjudice des articles L.611-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle, le médicament biosimilaire est définit de la façon suivante *"médicament biologique similaire, 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".*

I.2. Champ d'application

Les médicaments biologiques appelés également biomédicaments sont des médicaments issus des biotechnologies. Ils englobent les protéines recombinantes produites grâce à la technologie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant (Cf. Chapitre II Production des médicaments biologiques et biosimilaires) telles que les hormones, les enzymes ou les anticorps monoclonaux qui peuvent aussi être produits à partir de la technologie des hybridomes. D'autres produits comme les dérivés du sang ou du plasma humain, les vaccins, les allergènes mais aussi les produits de thérapie génique et cellulaire appartiennent à cette même famille de médicaments.

D'après l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), en principe, le concept de biosimilaire est applicable à tout médicament biologique. Toutefois, en pratique, le succès du développement d'un biosimilaire dépend de la capacité à produire une copie hautement

similaire à la référence et à démontrer sa similarité. Par conséquent, cette approche est plus difficile pour les médicaments biologiques d'extraction qui sont plus difficiles à caractériser et ceux de thérapies innovantes pour lesquels il existe encore peu d'expérience [1].

I.3. Marché des biomédicaments et des biosimilaires

Le marché mondial des médicaments biologiques a représenté environ 169 milliards de dollars en valeur de ventes en 2012, soit une part de 18 % du marché pharmaceutique global. Les Etats-Unis sont les leaders de ce marché avec une part de 48,6 %, viennent ensuite l'Europe, le Japon et les pays émergents avec respectivement 21,6 %, 9,5 % et 7,5 % des parts de marché [2].

D'après l'*IMS Health*[1], le top 20 des ventes globales de produits pharmaceutiques en 2013 contient neuf médicaments biologiques (Cf. Figure 1). La première place du podium revient d'ailleurs à un médicament biologique, le blockbuster Humira®, immunosuppresseur utilisé dans des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn etc., a généré en 2013 plus de 9 milliards de dollars de chiffre d'affaires au laboratoire AbbVie [3].

[1] IMS Health est le leader mondial des études et du conseil pour les industries pharmaceutiques et les acteurs de santé

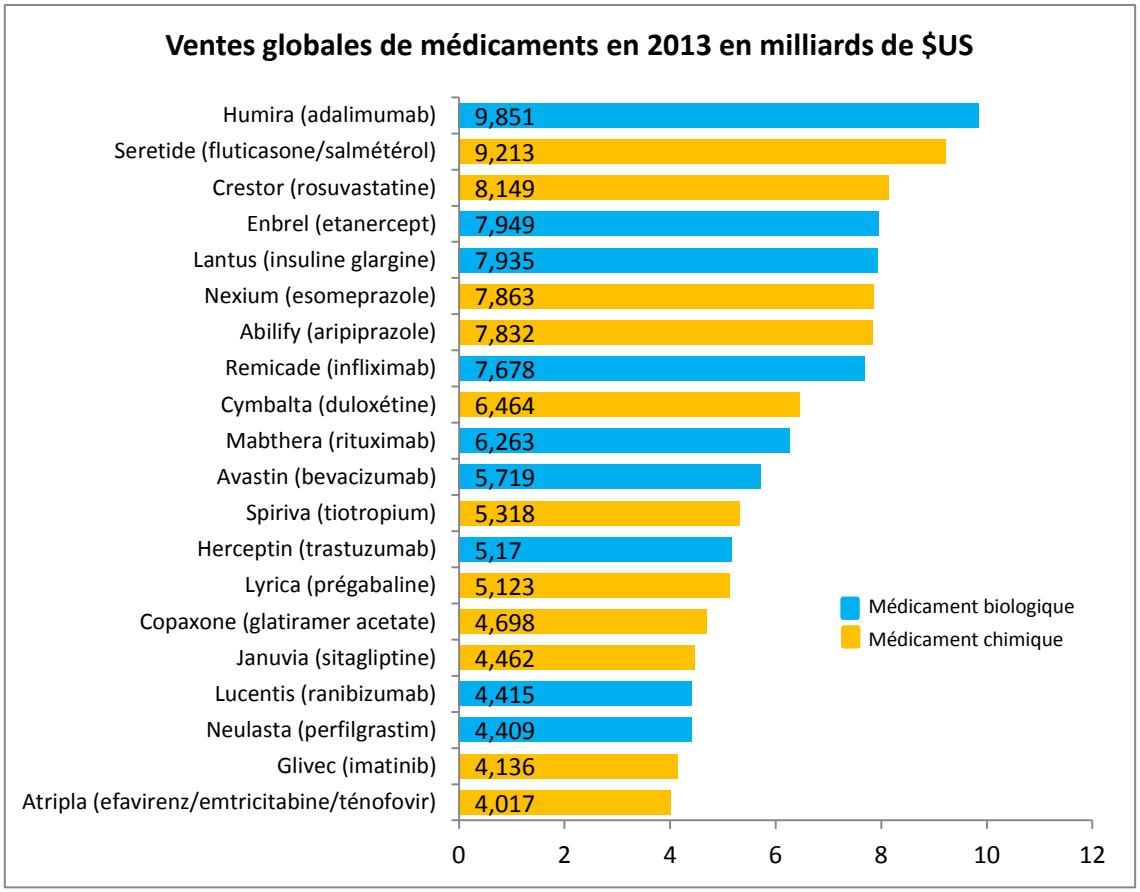

Figure 1. Top 20 des meilleures ventes de médicaments pour l'année 2013 **[3]**

L'*IMS Health* prévoit une augmentation du marché global des biomédicaments qui devrait atteindre 221 milliards de dollars en 2017 et jusqu'à 250 milliards de dollars en 2020 (Cf. Figure 2). Une forte augmentation de la part de marché des "copies" de médicament biologique est également attendue dans les prochaines années.

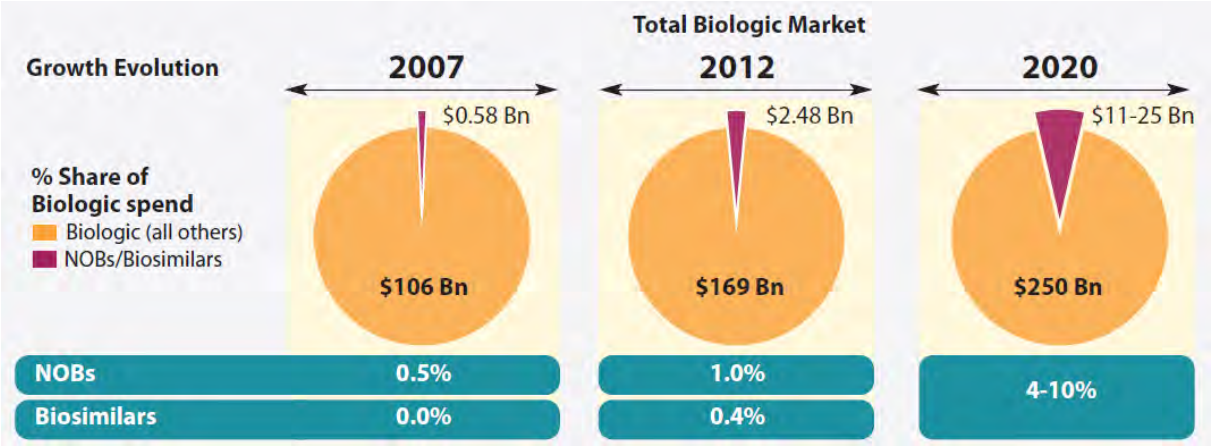

Figure 2. Prévision du marché des biosimilaires et des médicaments biologiques non originaux (NOBs)
(Source : S. Rickwood et S. Di Biase, Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market, IMS Health, 2013)

Pour fournir des analyses cohérentes, l'*IMS Health* classe ces "copies" de médicaments biologiques en deux groupes : les biosimilaires, approuvés selon une voie réglementaire spécifique telle que celle de l'Union Européenne, et les médicaments biologiques non originaux, non approuvés par une voie réglementaire dédiée et concernent en général les pays émergents. Les médicaments biosimilaires et les médicaments biologiques non originaux ont représenté en 2012 respectivement 0,4 % et 1 % des parts de marché global des biomédicaments soit environ 2,5 milliards de dollars. D'ici 2017, l'*IMS Health* estime que ces "copies" occuperont une place de 2 à 5 % pour attendre les 4 à 10 % en 2020 [2].

Cette forte croissance est expliquée par les prochaines chutes dans le domaine public de nombreux brevets de biomédicaments (Cf. Tableau 1). En effet, lors de ces six années à venir, neuf biomédicaments qui génèrent à eux seuls 72 milliards de dollars de vente soit 40 % du marché global actuel des médicaments biologiques, vont voir leur brevet de protection expirer. Ce marché potentiel représente une opportunité très attractive pour les industriels puisqu'il représente une somme estimée entre 11 et 25 milliards de dollars pour 2020 [2]. Des blockbusters tels que Enbrel® de Pfizer et Humira® de AbbVie perdront leur protection respectivement en 2015 et 2018 pour l'Europe et ouvrent la voie à la commercialisation de biosimilaires. Le blockbuster Remicade® de Janssen, à l'origine d'un chiffre d'affaires annuel de plus de 7,5 milliards de dollars, a d'ailleurs été le premier anticorps monoclonal à être copié. L'Europe a approuvé le 10 septembre 2013 les deux premiers biosimilaires du Remicade®, Inflectra® de l'américain Hospira et Remsima® du sud-coréen Celltrion [4].

Courant 2015, le premier biosimilaire d'une insuline et plus précisément du Lantus® de Sanofi, dont le brevet expire en 2015, devrait être commercialisé. En effet, l'EMA et la *Food and Drug Administration* (FDA) ont émis un avis favorable pour cette insuline glargine développée par le laboratoire Eli Lilly et son partenaire Boehringer Ingelheim sous les appellations Abasria® et Basaglar®. Le Lantus®, un des traitements du diabète le plus vendu au monde, a rapporté près de 8 milliards de dollars en 2013 à Sanofi. Cependant, Sanofi a déposé plainte devant la justice américaine pour contrefaçon et accuse le laboratoire américain Eli Lilly d'avoir enfreint sept de ses brevets [5]. Cette procédure judiciaire repousserait l'arrivée du biosimilaire à mi-2016 pour les Etats-Unis. De plus, pour faire face à cette concurrence, Sanofi développe une insuline glargine de nouvelle génération sous le nom de Toujeo® et espère une approbation pour le premier semestre 2015 [6].

Tableau 1. Expiration des brevets du top des biomédicaments [2]

Nom commercial	DCI	Aire thérapeutique	Titulaire AMM	Date expiration brevet UE	Date expiration brevet USA
Humira®	adalimumab	Rhumatologie, Gastro-Entérologie, Dermatologie	AbbVie	2018	2016
Enbrel®	etanercept	Rhumatologie, Dermatologie	Pfizer	2015	2028
Lantus®	insuline glargine	Endocrinologie	Sanofi	2015	2015
Remicade®	infliximab	Rhumatologie, Gastro-Entérologie, Dermatologie	Janssen (Johnson & Johnson)	2015	2018
Mabthera®	rituximab	Oncologie/ Hématologie, Rhumatologie	Roche	Expiré (2013)	2016
Avastin®	bevacizumab	Oncologie/ Hématologie	Genentech (Roche)	2022	2019
Herceptin®	trastuzumab	Oncologie/ Hématologie	Roche	Expiré (2014)	2019
Lucentis®	ranibizumab	Ophtalmologie	Novartis	2016	2016
Neulasta®	perfilgrastim	Oncologie/ Hématologie	Amgen	2017	2015

L'augmentation de la commercialisation des biosimilaires s'explique aussi par les pressions exercées par les organismes de santé dans les pays développés pour réaliser des économies et maîtriser les dépenses de santé. En effet, le coût d'un médicament biologique est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique et représente des dépenses importantes pour les organismes de santé. Le prix de vente d'un biosimilaire est en moyenne de 20 à 30 % moins cher que le prix du médicament biologique de référence [7] et permettrait donc de réaliser des économies. La France espère par exemple réaliser une économie de 500 millions à 1 milliard d'euros [8] en ouvrant la voie à la substitution en officine des médicaments biologiques par des biosimilaires sous certaines conditions (Cf. Chapitre IV Réglementation des médicaments biosimilaires).

Par ailleurs, cette ouverture à la concurrence permet de stimuler la performance, exemple concret le cas de Toujeo® de Sanofi, nouvelle insuline glargine développée pour faire face à la concurrence a montré une réduction significative des épisodes d'hypoglycémie diurne et nocturne, comparativement à Lantus® [9].

Les biosimilaires représentent également la possibilité d'accéder plus aisément à des thérapies excessivement coûteuses pour les pays en développement où les patients ne bénéficient pas forcément d'une couverture sociale et doivent payer eux-mêmes leurs traitements.

L'Europe, parmi les pays développés, représente le marché le plus important en termes d'approbation de médicaments biosimilaires. L'EMA a actuellement autorisé la commercialisation de vingt biosimilaires sur son territoire (Cf. Tableau 2 et 3) répartis autour de six classes de produits : l'hormone de croissance, l'érythropoïétine, le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), l'inhibiteur du TNFα[2], l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'insuline.

D'autres pays comme le Japon, le Canada, la Corée du Sud, les Etats-Unis et l'Inde font partis des principaux acteurs du marché des biosimilaires. Le Japon a pour sa part approuvé six biosimilaires (Epoétine alfa BS®, deux Filgrastim BS®, Remsima® et Somatropin BS®) [10]. La Corée du Sud, qui souhaite détenir d'ici 2020 22 % des parts de marché mondial des biosimilaires [11], est le premier pays à avoir autorisé, le 23 juillet 2012, la commercialisation d'un biosimilaire d'un anticorps monoclonal, le Remsima® (infliximab) du laboratoire Celltrion, biosimilaire du Remicade®. Elle a également autorisé deux autres biosimilaires, le Neulapeg® (pegfilgrastim) biosimilaire de Neulasta® de Amgen et le Herzuma®[3] (trastuzumab) biosimilaire de l'Herceptin® de Roche [12]. Concernant le Canada, celui-ci a approuvé trois biosimilaires dont deux anticorps monoclonaux (Omnitrope®, Inflectra® et Remsima®) [13]. Les Etats-Unis, plus en retard dans la mise en place d'une réglementation spécifique, ont approuvé leur premier biosimilaire sous le BPCI Act le 24 juillet 2014 (Cf. Chapitre IV Réglementation des médicaments biosimilaires). Il s'agit du Zarzio® du laboratoire Sandoz, biosimilaire du Neupogen® (filgrastim) [14]. La FDA a reçu également sa première demande d'approbation pour un biosimilaire d'un anticorps monoclonal, le Remsima® de Celltrion. De plus, elle a approuvé provisoirement, dans l'attente de la résolution du litige entre Eli Lilly et Sanofi, le Basaglar® (insuline glargine) biosimilaire du Lantus®.

[2] TNFα : Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale
[3] Traitement du cancer du sein HER2 positif au stade précoce et avancé (métastatique) et traitement du cancer de l'estomac avancé

Enfin, l'Inde est de loin le pays qui a le plus octroyé d'autorisations de commercialisation de biosimilaires. Une cinquantaine de produits biopharmaceutiques sont disponibles sur le marché indien dont plus de la moitié seraient des "*similar biologics*". Toutefois la plupart de ces produits ne sont pas considérés comme des biosimilaires dans les pays développés où les exigences réglementaires sont plus rigoureuses. D'autant plus que l'Inde n'a instauré une réglementation spécifique aux biosimilaires qu'en 2012 (Cf. Chapitre IV Réglementation des médicaments biosimilaires). Depuis 2012, l'Inde a approuvé plusieurs autres biosimilaires dont l'Infimab® (infliximab) du laboratoire Epirus Biopharmaceuticals, biosimilaire du Remicade®, le 15 septembre 2014 [15]. L'Inde va devenir un des acteurs majeurs du marché des biosimilaires mais elle se doit de trouver un compromis entre le coût/bénéfice pour faciliter l'accès aux soins à sa population pauvre et élevée tout en assurant l'autorisation de produit de qualité par rapport aux exigences réglementaires des pays développés.

Tableau 2. Biosimilaires approuvés par l'EMA **[4]**

Biosimilaire	DCI	Référence	Classe pharmaco-thérapeutique	Aire thérapeutique	Souche	Laboratoire	Date d'obtention de l'AMM	Forme pharmaceutique
Omnitrope®	somatropine	Genotropin®	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues, hormones de l'antéhypophyse et analogues (hormone de croissance)	Endocrinologie	Escherichia coli	Sandoz	12/04/2006	Poudre et solvant pour préparation injectable
Somatropin Biopartners®					Saccharomyces cerevisiae / E. coli pour la référence	BioPartners	05/08/2013	
Valtropin®		Humatrope®				BioPartners	24/04/2006 Retiré le 10/05/2012	
Abseamed®	époétine alfa	Eprex®	Antianémiques (facteur de croissance hématopoïétique : érythropoïétine)	Oncologie/ Hématologie	Cellules d'ovaires de hamster chinois	Pütter Medice Arzneimittel	28/08/2007	Solution injectable en seringue préremplie
Binocrit®						Sandoz	28/08/2007	
Epoetin alfa Hexal®						Hexal	28/08/2007	
Retacrit®	époétine zeta					Hospira	18/12/2007	
Silapo®						Stada	18/12/2007	

Tableau 3. Biosimilaires approuvés par l'EMA (suite) **[4]**

Biosimilaire	DCI	Référence	Classe pharmaco-thérapeutique	Aire thérapeutique	Souche	Laboratoire	Date d'obtention de l'AMM	Forme pharmaceutique
Accofil®	filgrastim	Neupogen®	Immunostimulants, facteur de croissance leucocytaire (G-CSF)	Oncologie/ Hématologie	Escherichia coli	Accord Healthcare	Avis positif du CHMP 25/07/2014	Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie ou non
Biograstim®						CT Arzneimittel	15/09/2008	
Filgrastim Hexal®						Hexal	06/02/2009	
Filgrastim Ratiopharm®						Ratiopharm	15/09/2008 Retiré le 20/04/2011	
Grastofil®						Apotex	10/10/2013	
Nivestim®						Hospira	08/06/2010	
Ratiograstim®						Ratiopharm	15/09/2008	
Tevagrastim®						Teva Generics	15/09/2008	
Zarzio®						Sandoz	06/02/2009	
Inflectra®	infliximab	Remicade®	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFα)	Rhumatologie, Gastro-Entérologie, Dermatologie	Cellules hybridomes murines	Hospira	10/09/2013	Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Remsima®						Celltrion	10/09/2013	
Bemfola®	follitropin alfa	Gonal-f®	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, gonadotrophines (FSH)	Gynécologie	Cellules d'ovaires de hamster chinois	Finox Biotech	24/03/2014	Solution injectable en stylo prérempli
Ovaleap®						Teva Pharma	27/09/2013	
Abasria®	insuline glargine	Lantus®	Médicaments du diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action	Diabétologie	Escherichia coli	Eli Lilly	09/09/14	Solution injectable en cartouche et stylo prérempli jetable

I.4. Complexité des médicaments biologiques

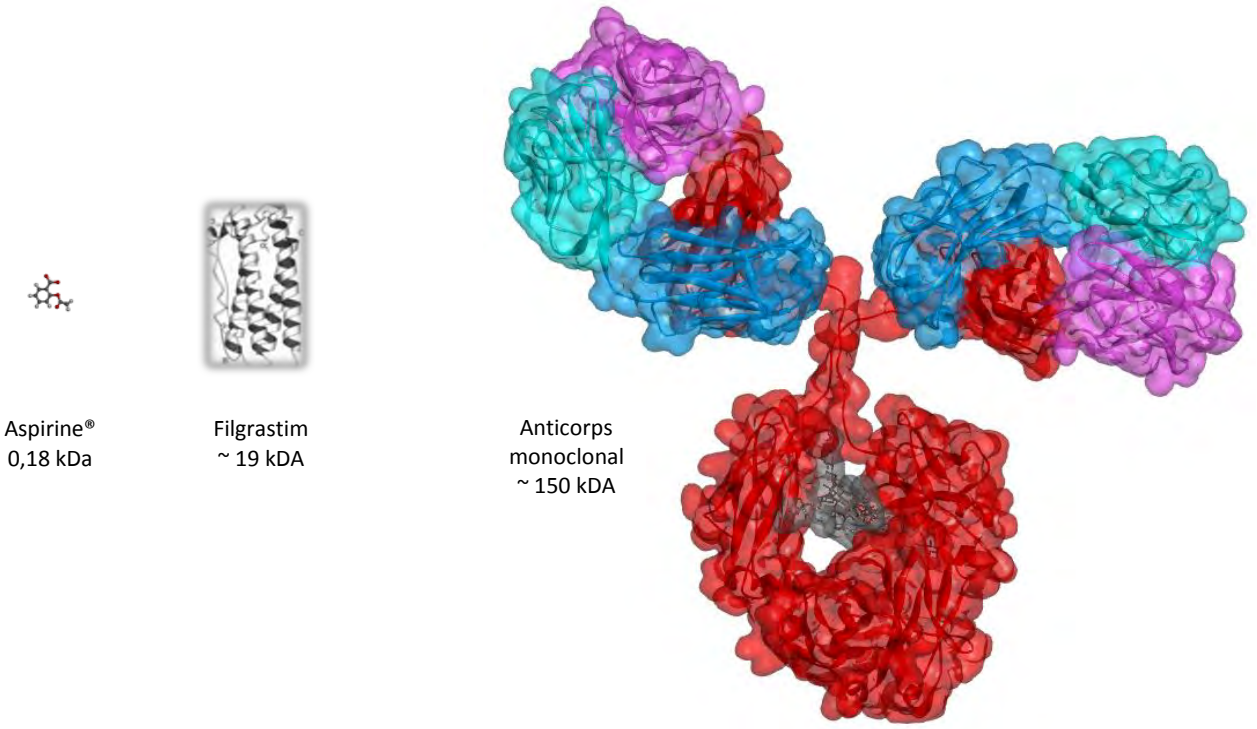

Figure 3. Complexité des médicaments biologiques
(Source : J-F Boe, A. Beck et al, L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique : le cas des anticorps monoclonaux, STP pharma pratiques, 2014 et J-E Allain, Leviers et innovations en achats hospitaliers, Hospira, 2012)

Les médicaments biologiques sont des molécules complexes et de taille importante comme le montre la Figure 3. Le poids moléculaire de l'Aspirine® est de seulement 180 Dalton, il s'agit d'une toute petite molécule comparée à un anticorps monoclonal dont le poids moléculaire atteint environ les 150 000 Dalton.

Contrairement aux molécules chimiques, les médicaments biologiques sont des molécules très complexes, difficiles à caractériser, avec une variabilité importante et un procédé de production complexe (Cf. Tableau 4).

Tableau 4. Différences entre les médicaments chimiques et les médicaments biologiques

(Source : ASHP Advantage, A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations, www.ashpadvantagemedia.com, 2013)

Caractéristiques	Médicaments chimiques	Médicaments biologiques
Structure	Simple	Complexe
Taille	Petite, bas poids moléculaire	Grande, haut poids moléculaire
Facilité de caractérisation	Facilement caractérisé	Caractérisation complète difficile
Procédé de fabrication	Simple, prédictible, contrôlé, réactions chimiques organiques connues	Complexe, impliquant des systèmes vivants
Pureté et stabilité du produit	Haute pureté et stabilité	Produit hétérogène avec de nombreuses impuretés, vulnérable aux facteurs environnementaux et impropre à la manipulation
Immunogénicité	Faible	Haute

La complexité de la production réside dans le fait que les médicaments biologiques sont produits à partir de systèmes biologiques vivants, comme par exemple des cellules, tissus ou animaux et qu'elle utilise la technologie de l'ADN recombinant consistant à manipuler le génome.

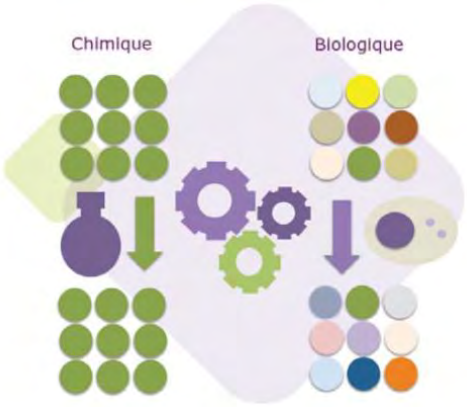

Figure 4. Différences entre la synthèse de médicaments chimiques et celle de médicaments biologiques

(Source : ANSM, Les biosimilaires : état des lieux 2013)

La Figure 4 nous présente une vision schématique pour comprendre la complexité de la production de molécules biologiques. En effet, la synthèse chimique permet d'obtenir facilement une population homogène et reproductible contrairement à un système de production biologique. Les molécules obtenues à partir du système du vivant sont hétérogènes, le procédé n'est pas facilement reproductible et apporte de nombreuses impuretés. Les matières premières ainsi obtenues sont de composition et de qualité plus variables. Aujourd'hui, les techniques issues des biotechnologies ne sont pas aussi bien

connues et maîtrisées que la chimie classique à l'origine de la plupart de nos médicaments, comme l'Aspirine®.

De plus, lors de la levée du brevet du médicament biologique de référence, le procédé de fabrication n'est souvent pas rendu public par la firme pharmaceutique et reste confidentiel, ce qui rajoute une difficulté à la complexité de cette étape. Les fabricants de biosimilaires sont alors obligés d'identifier eux-mêmes les modalités de fabrication et de contrôle de leur produit qui revendique le statut de similaire à un produit de référence. Il est alors plus compliqué de créer une "copie" de haute qualité lorsque le procédé de fabrication n'est pas connu.

Par ailleurs, les connaissances actuelles en analyse physico-chimique et biologique ne permettent pas non plus de caractériser aussi facilement et précisément les molécules biologiques que les molécules thérapeutiques chimiques, plusieurs méthodes doivent souvent être combinées pour analyser un même critère qualité.

Par conséquent, du fait de la complexité des produits biologiques et de leur procédé de fabrication, de la variabilité des matières premières et de la difficulté d'analyse, il est "impossible" pour un fabricant de produire une "copie identique" à un médicament biologique de référence comme l'est un générique à sa référence. Les médicaments biosimilaires ne peuvent donc être assimilés à de simples génériques et requièrent une réglementation spécifique que nous aborderons par la suite.

Afin de pouvoir identifier clairement les enjeux d'une réglementation spécifique aux médicaments biologiques similaires, intéressons-nous premièrement à leurs méthodes de production et de contrôle de la qualité.

II. PRODUCTION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

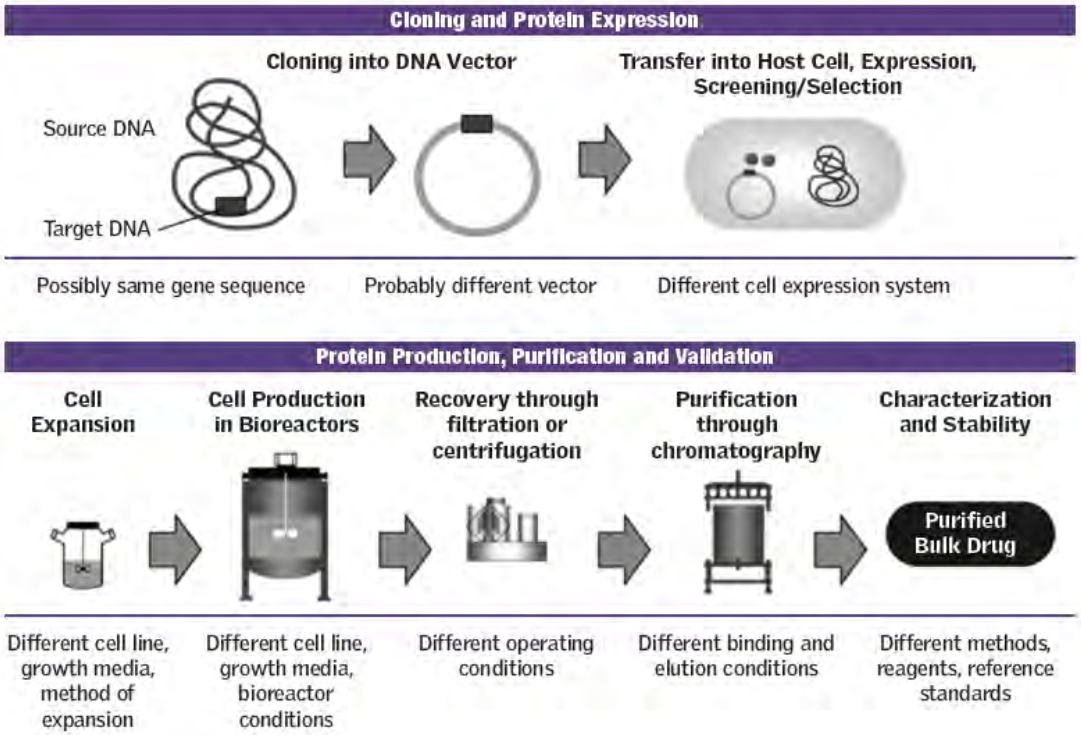

Figure 5. Production des protéines recombinantes : sources de variation entre les fabricants
(Source : H. Mellstedt, D. Niederwieser et al, The challenge of biosimilars, Annals of Oncology, 2007)

Comme nous le montre la Figure 5, il existe de nombreuses sources possibles de variation dans le procédé de production entre les fabricants que ce soient par exemple au niveau du clonage, de la culture cellulaire, de la récolte ou de la purification, celui-ci ne peut donc pas être reproduit à l'identique par un autre fabricant. Les médicaments dérivés du génie génétique ne sont pas fabriqués avec des matières premières standards mais utilisent des systèmes vivants modifiés génétiquement. Les lignées cellulaires obtenues sont donc uniques pour chaque fabricant. De plus, ces cellules sont très influencées par les conditions environnementales, les conditions de fabrication pouvant être différentes selon les laboratoires, la protéine d'intérêt produite présentera donc des caractéristiques plus ou moins différentes. L'étape de mise en forme pharmaceutique est également primordiale car l'association substance active et excipients peut influencer la stabilité du produit fini et donc sa sûreté et son efficacité thérapeutique.

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.

Les médicaments dérivés du génie génétique sont fabriqués selon les étapes suivantes (Cf. Figure 5). Une lignée cellulaire de clone est développée puis s'en suit une étape d'expansion cellulaire. Les cellules sont ensuite cultivées à grande échelle dans un bioréacteur et la protéine d'intérêt est récoltée. Plusieurs étapes de purification sont alors nécessaires pour éliminer les impuretés. Enfin, le produit est mis sous forme pharmaceutique pour permettre sa conservation et son administration au patient.

II.1. Développement d'une lignée cellulaire

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

Le gène d'intérêt issu de l'ADN humain est isolé et inséré dans un vecteur d'expression. Le vecteur d'expression est un système qui sert de "véhicule" pour le clonage génétique, il a la capacité de transférer un gène et de le faire exprimer dans une cellule hôte. L'insertion s'effectue grâce à des enzymes, la séquence du gène et le vecteur sont digérés par une enzyme de restriction, qui permet de "couper" l'ADN, puis ils sont "collés" ensemble par une enzyme appelée ADN ligase. Le vecteur recombinant obtenu est ensuite transféré dans la cellule hôte [16]. Différents termes existent, le transfert dans une bactérie s'appelle transformation tandis que celui dans une cellule de mammifère est appelé transfection.

Les cellules génétiquement modifiées sont ensuite mises en culture. Le milieu de culture utilisé est un milieu sélectif contenant un agent de sélection, par exemple un antibiotique pour les bactéries. En plus du gène thérapeutique, le vecteur contient un gène de résistance à l'antibiotique qui confère un avantage sélectif à la cellule. Seules les cellules recombinantes, c'est-à-dire celles qui auront intégré le vecteur et donc le gène de

résistance, pourront survivre dans ce milieu sélectif. Dans le cas des cellules de mammifère, la sélection s'effectue le plus couramment par la présence du gène de la DiHydroFolate Réductase (DHFR) ou de la Glutamine Synthétase (GS) dans les cellules recombinantes. En effet, les cellules hôtes utilisées sont déficientes pour cette activité enzymatique et ne peuvent donc pas pousser sur un milieu exempt des métabolites appropriés (hypoxanthine, thymidine pour DHFR et glutamine pour GS) en l'absence de ce gène [17].

Les cellules recombinantes ainsi sélectionnées sont analysées pour leurs propriétés en termes de croissance, de productivité et de viabilité notamment. Un seul clone sera choisi pour initier la production de la protéine recombinante à l'échelle industrielle.

Le Tableau 5 résume les avantages et inconvénients des principaux organismes hôtes utilisés pour la production d'une protéine recombinante. Il existe deux grandes familles de cellules hôtes : les procaryotes dont font parties les bactéries et les eucaryotes qui regroupent les levures, les cellules de mammifère, les cellules d'insecte et, les plantes et animaux transgéniques. Le choix de l'hôte dépend avant tout de la nature de la protéine d'intérêt, de sa complexité. Puis le système possédant le meilleur rendement et le moindre coût sera retenu. Si la protéine d'intérêt est complexe et nécessite des modifications post-traductionnelles pour son activité thérapeutique alors le choix se portera principalement sur des cellules de mammifère tandis que si la protéine a une structure simple, les bactéries seront préférentiellement utilisées pour leur simplicité et leur bon rendement.

Tableau 5. Choix du système hôte pour la production d'une protéine recombinante **[18]**

Organismes procaryotes			
Hôte producteur	Avantages	Inconvénients	Exemples
Bactéries (*Escherichia coli, Bacillus, …*)	Génétique maîtrisée Possibilité de sécrétion Faible coût de production Haut rendement Simplicité des conditions de culture	Pas de modifications post-traductionnelles Production de protéines simples Production sous forme de corps d'inclusion Présence d'endotoxines	Insuline Somatostatine Hormone de croissance
Organismes eucaryotes			
Hôte producteur	Avantages	Inconvénients	Exemples
Levures/ Champignons (*Saccharomyces cerevisiae, Pichia pastoris, Aspergillus niger…*)	Génétique maîtrisée Faible coût de production Haut rendement Simplicité des conditions de culture Pas d'endotoxines Présence de modifications post-traductionnelles simples	Glycoprotéines simples Glycosylation incorrecte Mauvaise sécrétion	Antigène de surface de l'hépatite B Insuline GM-CSF Hirudine
Cellules de mammifère (cellules d'ovaires d'hamster chinois, cellules de myélome murin, cellules humaines, …)	Maturation proche de la protéine native Synthèse de protéines complexes	Culture cellulaire difficile Haut coût de production Cellules modifiées instables Faible rendement	Nombreux anticorps monoclonaux EPO tPA
Cellules d'insecte (*Spodoptera frugiperda, …*)	Rendement élevé Présence de modifications post-traductionnelles Culture cellulaire plus facile Virus non contaminant	Manque d'information sur certains mécanismes (glycosylation) Non utilisé à l'échelle industrielle	Vaccins
Animaux transgéniques	Facilité de recueil des protéines (lait, urine,…) Synthèse de protéines complexes	Génération des individus producteurs longue Haut coût de production Non utilisé à l'échelle industrielle	Anticoagulants Hormone de croissance
Plantes transgéniques	Synthèse de protéines complexes Virus non contaminant Culture simple Faible coût de production	Contaminants de type pesticide, herbicide, … Non utilisé à l'échelle industrielle	Avidine β-glucuronidase Anticorps monoclonaux

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

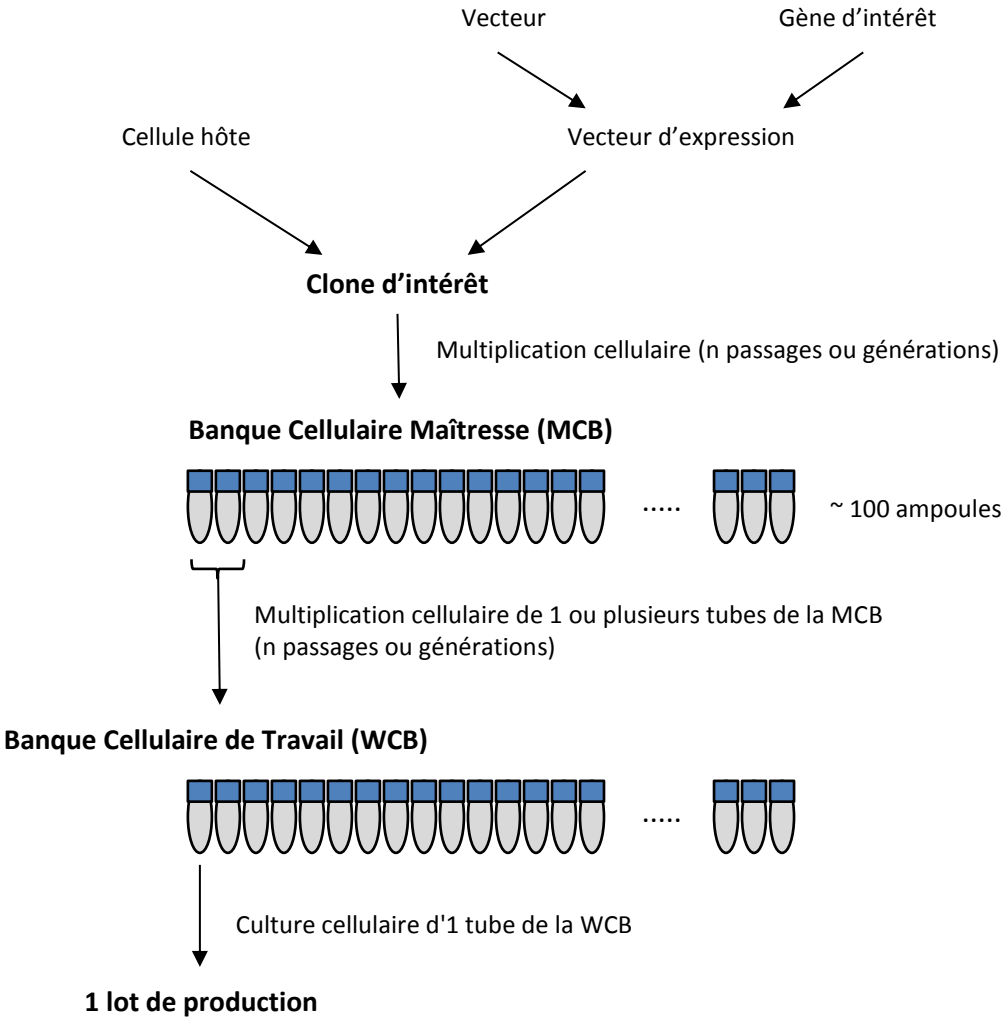

Figure 6. Système de banques cellulaires **[19]**

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 10^6 cellules par tube) et cryo-conservée dans de l'azote liquide généralement.

La banque cellulaire de travail est ensuite préparée à partir de cette MCB. Un ou plusieurs tubes de la MCB sont amplifiés par sous culture en série puis 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. 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 [19].

Si par malheur le fabricant perdait sa MCB, il serait contraint d'arrêter définitivement la production et la commercialisation de sa protéine recombinante [20]. Le fabricant doit donc veiller à avoir une quantité suffisante dans sa MCB et la stocker dans différents endroits sécurisés.

II.2. Culture cellulaire ou *upstream process* : expansion cellulaire et production en bioréacteur

La production d'un lot à l'échelle industrielle commence réellement à cette étape. Un tube de la banque cellulaire de travail est décongelé et mis en culture dans un milieu de culture approprié contenant des nutriments essentiels (sels inorganiques, acides aminés, oligo-éléments, vitamines, sources de carbone, oxygène, agents tampons, lipides, etc.). La première étape de la culture cellulaire correspond à une étape appelée expansion cellulaire ou *scale up* (mise à l'échelle). Il s'agit d'amplifier la culture cellulaire par des passages successifs dans des contenants ou des bioréacteurs de taille croissante (quelques millilitres à une cinquantaine de litres). Une fois la concentration cellulaire optimale obtenue, la culture est inoculée dans un bioréacteur dit industriel généralement en inox pour assurer la production à l'échelle industrielle [20]. Ce bioréacteur, doté d'une capacité de volume pouvant atteindre les 20 000 litres, permet d'augmenter la croissance cellulaire et donc la production de la protéine recombinante.

Un bioréacteur, appelé également fermenteur ou cytoculteur, est une enceinte qui permet la production de micro-organismes via un pilotage des paramètres physico-chimiques tels que la température, le pH, la pression ou l'agitation.

Figure 7. Bioréacteurs
(Source : www.pierreguerin.fr)

Il existe trois modes de culture dans les bioréacteurs, le *batch* (ou culture discontinue), le *fed-batch* (ou culture semi-continue alimentée) et la perfusion (ou culture continue). Les deux modes les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour la production des protéines recombinantes sont les modes *fed-batch* et perfusion [21].

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

Dans l'industrie pharmaceutique, le mode *fed-batch* est préféré au mode continu en raison de ses nombreux avantages comme sa simplicité d'utilisation et son rendement élevé. Un des seuls inconvénients relevés par rapport à la perfusion est la taille très importante du bioréacteur industriel. Bien que la perfusion offre d'autres avantages intéressants, elle présente un risque d'engendrer des modifications post-traductionnelles et glycosylations variables du fait du changement continu du milieu et de la durée importante de la culture [22].

Il existe également des bioréacteurs jetables qui ont l'avantage d'être nettement moins onéreux et permettent d'éviter des contraintes comme la stérilisation et la validation du nettoyage. Ces bioréacteurs à poche jetable de petit et moyen volumes sont principalement utilisés pour l'étape d'expansion cellulaire [23].

II.3. Purification ou *downstream process*

Le *downstream process* consiste à récolter la protéine d'intérêt puis à la purifier grâce à diverses étapes de chromatographies afin d'éliminer les impuretés potentiellement dangereuses qu'elle contient et de proposer un produit pur et sûr pour le patient.

II.3.1. Récolte

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

Les techniques de récolte dépendent du type de système d'expression de la protéine. Dans le cas d'un système d'expression intracellulaire, la protéine se trouve à l'intérieur de la cellule. Il faut alors séparer les cellules du milieu de culture afin de les récupérer, puis les lyser par choc osmotique par exemple, pour libérer la protéine.

Dans le cas d'un système d'expression extracellulaire, la protéine est sécrétée à l'extérieur de la cellule dans le milieu de culture. Les cellules sont donc éliminées et le milieu de culture qui contient la protéine est recueilli.

La récolte s'effectue généralement par filtration et/ou centrifugation pour séparer la protéine d'intérêt des différents constituants indésirables tels que le milieu et les débris cellulaires. De plus, les fabricants cherchent fréquemment à concentrer le mélange contenant la protéine afin de réduire le volume à purifier [20].

II.3.2. Purification

Quel que soit le système d'expression utilisé, intracellulaire ou extracellulaire, la protéine se retrouve mélangée à de nombreuses impuretés, il est donc nécessaire d'avoir recours à différentes étapes de purification pour éliminer ces impuretés et obtenir une protéine d'une pureté optimale pour la commercialisation.

Une des premières étapes de purification consiste à réaliser une chromatographie d'affinité, appelée également chromatographie de capture dans le cas des anticorps monoclonaux. Il s'agit d'isoler spécifiquement la protéine d'intérêt par rétention de celle-ci sur un support (colonne chromatographique dont la phase stationnaire est à base de protéine A). Cette chromatographie est très efficace pour éliminer la plupart des impuretés notamment les protéines de la cellule hôte et permet d'obtenir une pureté supérieure à 98% [21].

En parallèle, le produit est soumis à une inactivation virale à pH acide pour détruire les virus, potentiellement dangereux pour le patient, qui pourraient avoir contaminé la protéine.

Le procédé de purification se poursuit avec d'autres étapes de chromatographie ou étapes dites de polissage qui consistent à éliminer les impuretés restantes comme les impuretés liées au procédé (protéines de la cellule hôte, ADN résiduel, protéine A, etc.) et les impuretés liées au produit (agrégats, produits de dégradation). Les deux principales chromatographies utilisées pour le polissage sont la chromatographie par échanges d'ions et la chromatographie par interactions hydrophobes [21] [24].

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

II.4. Mise en forme pharmaceutique

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

La formulation est une étape critique dans la fabrication des médicaments et particulièrement celle des médicaments issus des biotechnologies. En effet, le choix des excipients est très important, ils ne doivent pas être incompatibles avec la substance active, sous peine de la dénaturer et de perdre son activité thérapeutique ou de voir apparaître des effets indésirables graves chez le patient dus à une immunisation. Leur rôle est de permettre une bonne solubilisation de la protéine et de garantir la stabilité du produit afin d'administrer au patient un produit sûr et efficace.

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

La production d'une protéine recombinante est donc une étape complexe et multi-étagée où de 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*. Tous ces éléments occupent donc une place capitale et doivent être maîtrisés pour garantir la production d'une "copie" hautement similaire et de qualité ainsi que la reproductibilité du procédé.

III. CONTROLE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

Le contrôle de la qualité des produits biologiques 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 [19]. 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.

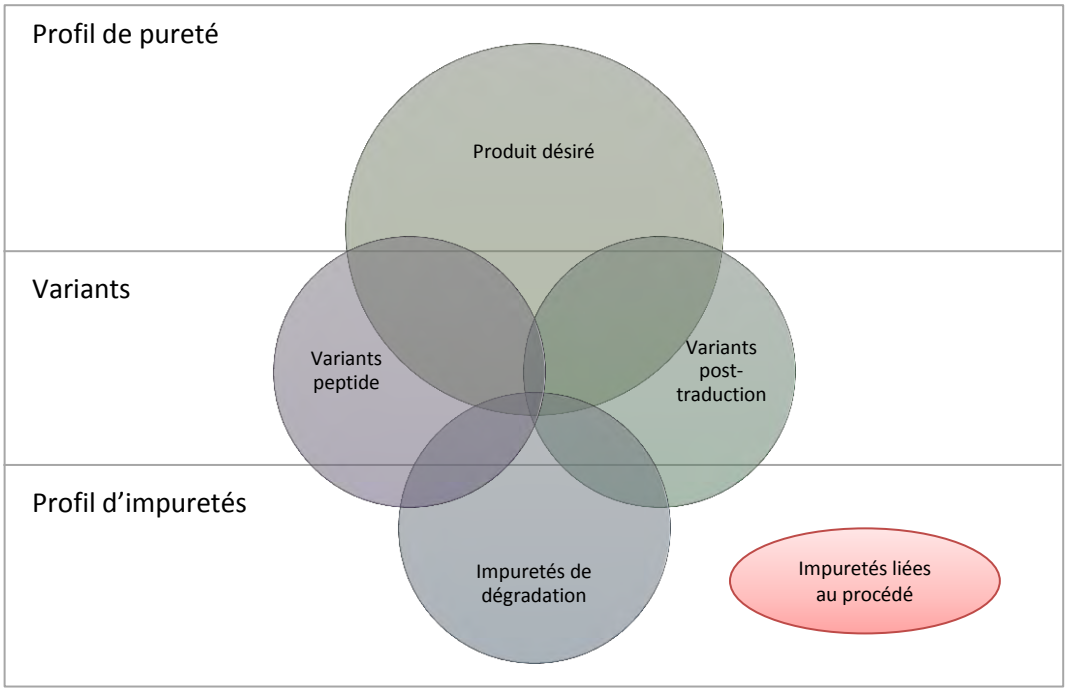

Figure 8. Hétérogénéité du mélange produit **[19]**

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 biologique ou 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 type de modifications post-traductionnelles, comme les glycosylations, méthylations, acétylations, acylations, phosphorylations ou sulfatations, contribuant aussi à la variabilité de la substance active biologique.

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 biologiques et biosimilaires 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.

III.1. 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.

III.1.1 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 [25].

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.

III.1.2. 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 [26]. 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 [27] [28].

III.1.3. 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.

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 *post-mortem* 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 [29]. 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)
- 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, indécelable ; 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.

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 [29].

III.2. 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 CO_2 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 hors-ligne (échantillonnage) pour maintenir des conditions optimales de production et vérifier le bon déroulement du procédé.

III.2.1. 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 [22] 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 [30]. 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 [21]. 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 % [30]. 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 [22]. 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'antimousse.

III.2.2. 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 [30]. 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 [22]. 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.

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* [31].

III.3. Contrôle de la substance active biologique et du produit fini

III.3.1. 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 biosimilaire à une référence choisie pour la soumettre à comparaison auprès des autorités compétentes. A la chute du brevet du médicament biologique, le procédé de production n'est généralement pas révélé. Il est alors indispensable pour le fabricant de biosimilaires 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 [32]. 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 [27].

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.

- **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.

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[4], MALDI-TOF[5]) ou par des méthodes de fragmentation

[4] 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.

[5] 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.

enzymatique/chimique de la protéine suivie d'une analyse par chromatographie HPLC[6]. Il peut être nécessaire de coupler diverses méthodes pour obtenir une analyse détaillée du fait de la complexité moléculaire de la protéine recombinante.

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

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[7] et, d'une identification par des méthodes de détection telles que la spectrométrie de masse, la spectroscopie d'absorbance UV-visible[8] ou la spectroscopie de fluorescence[9]. Il est important d'analyser les profils de glycosylation car ils peuvent influencer le profil immunogène de la protéine [27] et être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves chez le patient.

Les structures d'ordre supérieur (secondaire, tertiaire et quaternaire) de la protéine peuvent être analysées par diffraction des rayons X[10] ou par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)[11]. Mais ces techniques donnent des résultats assez approximatifs, il est préférable d'employer des techniques comme le dichroïsme circulaire[12], la spectroscopie FT-IR[13], ou la

[6] 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 plusieurs types de phase stationnaire : la chromatographie par échanges d'ions, la chromatographie d'exclusion, la chromatographie de partage et la chromatographie d'affinité.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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).

[11] 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 résonnance.

[12] 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.

fluorescence [27]. Quoi qu'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.

- **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) [27].

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.

- **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[14] et l'immunoréactivité de ces anticorps.

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.

- **Pureté, impuretés et contaminant**

Comme il a été détaillé dans la Figure 8, 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

[13] 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.
[14] L'avidité est la force de la liaison entre un anticorps et un antigène.

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.

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.

Il est important d'identifier et de caractériser les variants de la substance active biologique afin de déterminer dans quel profil les classer. Si des variants 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 variants que l'on peut regrouper sous les appellations de variants de masse, variants de charge, variants conformationnels et variants du profil glycosidique.

Parmi les variants 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.

Les variants de masse, tels que les agrégats et les fragments, peuvent être analysés par des techniques séparatives (chromatographie A4F[15], SEC[16]) couplées à une détection par diffusion de la lumière.

Les variants 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.

[15] 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.

[16] 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.

Les variants du profil glycosidique peuvent être analysés par des techniques séparatives de type HPLC, électrophorèse capillaire ou HPAEC[17] couplées à une détection par fluorescence ou par diffusion de la lumière [24].

Enfin, il existe également, dans le cadre des anticorps monoclonaux notamment, des mésappariements des ponts disulfures qui peuvent être détectés par fluorescence par exemple.

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 [27].

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[18]), 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).

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.

[17] High-performance Anion Exchange Chromatography ou chromatographie d'échange d'anions haute performance

[18] 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.

Enfin, les impuretés dérivées du procédé de purification (agents chaotropiques[19], détergents, media utilisés lors de la chromatographie, etc.) sont également à évaluer au cas par cas.

Tableau 6. Principaux paramètres à évaluer et exemples de méthodes utilisées pour la caractérisation des produits biologiques **[33]**

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 *in vivo*, *in vitro* 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.

III.3.2. 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.

[19] Les agents chaotropiques sont des agents dénaturants par leur capacité à rompre les interactions hydrophobes.

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

- **Identité**

L'identité et l'intégrité structurelle de l'anticorps monoclonal sont vérifiées par exemple par un peptide mapping[20] et une électrophorèse SDS-PAGE[21].

- **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[22].

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[23], et/ou par chromatographie d'échange ionique. Enfin, les variants du profil glycosidique peuvent être contrôlés par des techniques

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

chromatographiques comme l'HPLC ou l'HPAEC et/ou électrophorétiques couplées à une détection par fluorescence ou diffusion de la lumière [24].

- **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 [27] [34].

- **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 7 ci-dessous résume les principaux contrôles à effectuer pour la libération de la substance active biologique et du produit fini.

Tableau 7. Contrôles de routine les plus fréquents des produits biologiques **[35] [36]**

Attributs	Critère	Méthode	Substance active	Produit fini
Général	Apparence	Monographie Pharmacopée	Oui	Oui
	Volume		Non	Oui
	pH		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	Monographies Pharmacopée	Oui	Oui
	Charge microbienne		Oui	Non
	Stérilité		Non	Oui
Puissance	Activité biologique	Liaison au récepteur	Oui	Oui
Dosage	Concentration	HPLC, Absorbance A_{280}	Oui	Oui

Comme nous avons pu le voir précédemment, la fabrication des médicaments biologiques et 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.

Il est alors compréhensible que les médicaments 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.

IV. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

La spécialité générique est définie par l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique comme "*celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité*[24] *appropriées. […] Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité".*

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. 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 biosimilaires. En effet, cette procédure est adaptée à des molécules chimiques bien définies dont la science est maitrisée et facilement reproductible, mais dans le cas des biomédicaments, elle induirait le risque de voir apparaitre 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 biosimilaires, 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.

[24] La biodisponibilité est la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

IV.1. 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).

- ***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 [37].

- ***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 [38].

- ***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 [39].

- ***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 [40].

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

Cette ligne directrice a établit 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 [41].

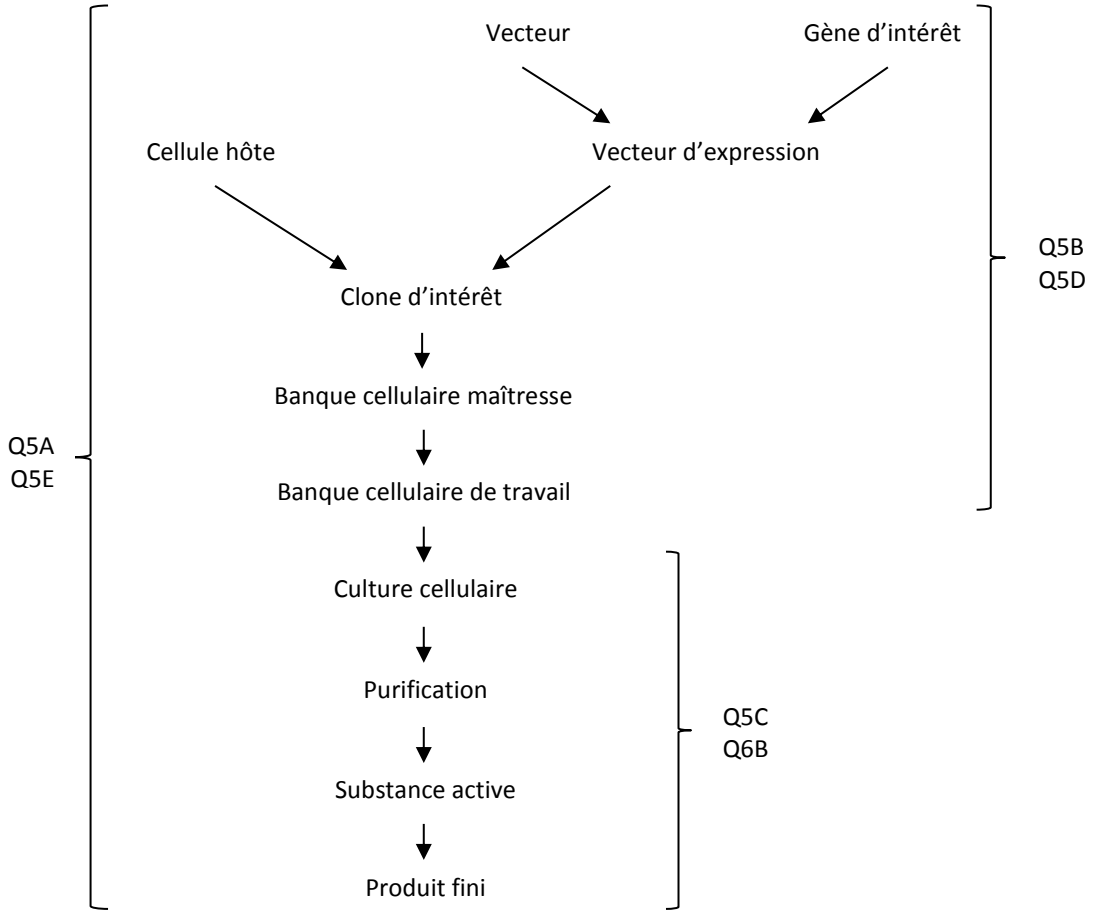

Figure 9. Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication

IV.2. Réglementation des médicaments biologiques similaires au sein de l'Union Européenne

IV.2.1. Contexte réglementaire

Directive 2001/83/EC amendée par la Directive 2004/27/EC

L'Europe a été la première dans le monde à élaborer un cadre réglementaire pour les "*similar biological medicinal products*" ou médicaments biologiques similaires appelés plus communément biosimilaires [42]. C'est la Directive 2001/83/EC, amendée par la Directive 2004/27/EC, qui introduit le concept de médicament biologique similaire à un médicament de référence. Elle donne une définition importante du médicament biosimilaire le différenciant du médicament générique.

"Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux".

Cette directive européenne a ensuite été transposée en droit français dans le Code de la Santé Publique (Cf. définition Chapitre I Médicaments biologiques et biosimilaires : généralités).

	Générique	**Biosimilaire**
CMC – Information standard	**x**	**x**
CMC – Comparabilité		**x**
Données non cliniques		**x**
Bioéquivalence clinique	**x**	**x**
Efficacité clinique		**x**
Sécurité clinique		**x**

Tableau 8. Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire
(Source : ANSM, Les biosimilaires : état des lieux 2013)
CMC : Chemistry, Manufacturing, Control

Le Tableau 8 résume les données attendues par l'Agence Européenne des Médicament (EMA) pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique et d'un biosimilaire. Par rapport à un générique, le laboratoire pharmaceutique souhaitant commercialiser un biosimilaire devra fournir des données supplémentaires en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'EMA demande en effet, un exercice de comparabilité entre le biosimilaire et sa référence ainsi que des études de toxicologie et des essais cliniques en général.

Cette directive est appuyée par des notes explicatives, appelées également guidelines, spécifiques aux biosimilaires afin de définir les attentes de l'EMA et d'aider les firmes pharmaceutiques dans la démarche d'obtention de l'AMM.

Guidelines de l'EMA

C'est en octobre 2005 que prend effet la première guideline concernant les biosimilaires en Europe intitulée "*Similar biological medicinal products"*. L'objectif de cette guideline est d'introduire le concept de médicament biologique similaire et de définir les principes généraux à appliquer pour l'enregistrement de ces médicaments. Elle traite notamment de la revendication de la biosimilarité, du choix du médicament innovateur de référence et des principes de l'établissement de la biosimilarité [1].

Elle est suivie ensuite en 2006 par des guidelines portant sur la qualité et les données non cliniques et cliniques des biosimilaires. La guideline "*Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues"* a pour objectif d'établir les exigences en termes de qualité pour les médicaments biologiques similaires concernant l'exercice de comparabilité à un médicament biologique de référence [43]. Quant à la guideline "*Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues",* elle établit les exigences cliniques et non cliniques pour un médicament revendiquant le statut de biosimilaire. Elle

aborde l'évaluation de la pharmacotoxicologie et les exigences en termes de pharmacocinétique[25], de pharmacodynamie[26], d'efficacité et de sécurité clinique [44].

En 2008 entre en application la guideline "*Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins"* pour fixer des recommandations générales à appliquer pour la réalisation de l'évaluation de l'immunogénicité des biosimilaires en vue de l'obtention de l'AMM [45].

L'EMA a publié également des annexes spécifiques à ces guidelines concernant des produits comme la somatropine, le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), l'érythropoïétine et l'insuline. Enfin, plus récemment, elle a élaboré des guidelines spécifiques à des produits tels que l'interféron alpha, les héparines à bas poids moléculaires et les anticorps monoclonaux.

Tableau 9. Guidelines de l'EMA concernant les biosimilaires **[46]**

Nom	Statut	Date d'application
Guidelines générales		
Similar biological medicinal products	Nouvelle version bientôt applicable	Avril 2015 (ancienne version applicable en octobre 2005)
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	Nouvelle version en cours révision (brouillon)	Juin 2006
Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	Nouvelle version en cours de révision (concept)	Avril 2008
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	Nouvelle version applicable	Décembre 2014 (ancienne version applicable en juin 2006)
Guidelines spécifiques		
Annex to guideline on guideline Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins	Adoptée	Juin 2006
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor	Adoptée	Juin 2006

[25] La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.
[26] La pharmacodynamie est l'étude de l'action du médicament sur l'organisme et en particulier de son mode d'action.

Nom	Statut	Date d'application
Guidelines spécifiques		
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin	Adoptée	Juin 2006
Annex to guideline on Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin	Adoptée	Juin 2006
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	Nouvelle version en cours de révision (brouillon)	Novembre 2006
Similar medicinal products containing recombinant interferon alpha	Adoptée	Avril 2009
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	Nouvelle version en cours de révision (brouillon)	Octobre 2009
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	Adoptée	Décembre 2012
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	Adoptée	Septembre 2010
Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone	Adoptée	Septembre 2013
Similar biological medicinal products containing interferon beta	Adoptée	Septembre 2013
Autres guidelines		
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues	Adoptée	Décembre 2003
Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance: non-clinical and clinical issues	Adoptée	Juin 2004
Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	Adoptée	Novembre 2007
Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	Adoptée	Décembre 2012
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products guideline on comparability of biotechnology-derived products	En cours de création (concept)	

IV.2.2. Autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires

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),
- La procédure centralisée.

En Europe, les médicaments biosimilaires 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.

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 [47].

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.

D’après la Directive 2004/27/EC, le dossier de demande d'AMM doit comprendre des données dans les domaines de la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique. L'enregistrement du médicament 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 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.

Concept de biosimilarité et exercice de comparabilité :

Le concept de biosimilarité s’applique à un produit thérapeutique qui revendique des caractéristiques similaires à celles d’un produit déjà commercialisé dont le brevet de protection est arrivé à échéance. Il repose sur le principe de comparaison entre un produit souhaitant obtenir le statut de biosimilaire et un médicament biologique novateur, pris comme référence, approuvé par l'EMA. Le médicament biologique de référence doit déjà être commercialisé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne et approuvé avec un dossier d'AMM complet (modules Qualité, Non clinique et Clinique complets). De plus, la commercialisation d'un biosimilaire ne peut se faire avant les dix ans d'exclusivité accordés au médicament novateur de référence. La période d'exclusivité peut être allongée d'un an si le laboratoire du médicament de référence obtient une nouvelle indication importante au cours de cette période [48].

La substance active du biosimilaire doit être similaire à celle du médicament de référence, il est également fortement recommandé que la forme pharmaceutique, le dosage et la voie d'administration soient les mêmes pour le produit biosimilaire et la référence.

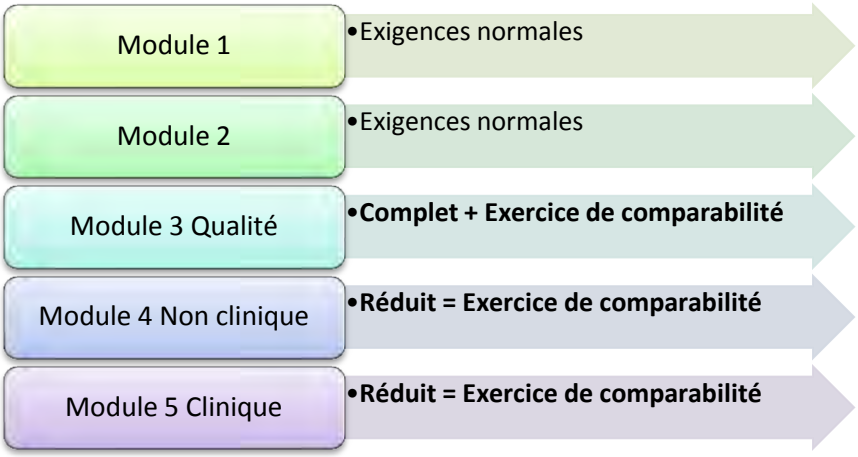

Figure 10. Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire

D'après la Figure 10, l'EMA demande que le module Qualité du dossier d'AMM d'un 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.

A l'origine l'exercice de comparabilité, dont la conduite est dictée dans la guideline ICH Q5E "*Comparability of Biotechnological/Biological Products*", a été instauré pour évaluer les impacts d'un changement dans le processus de fabrication d'un médicament biologique et prouver la similarité du produit avant changement et après changement. En effet, tout changement dans le processus peut être source de variabilité et impose donc la réalisation de cet exercice de comparabilité afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de modifications dans la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Le but de cette guideline est de prévenir notamment l'apparition de certains effets indésirables graves comme par exemple les cas d'érythroblastopénies survenues chez des patients insuffisants rénaux dialysés au début des années 2000 suite à l'administration d'époétine alfa [49]. Un changement "mineur" de formulation réalisé par le fabricant avait provoqué chez les patients la formation d'anticorps anti-érythropoïétine, rendant alors inactif le médicament et provoquant de graves anémies.

En raison de la complexité des médicaments biologiques, il est impossible pour deux fabricants de produire deux produits identiques, d'autant plus que le procédé de fabrication reste confidentiel malgré la chute du brevet du médicament de référence dans le domaine public. L'EMA exige donc de réaliser un exercice de comparabilité poussé, en plus de la soumission d'un dossier Qualité complet, pour démontrer la biosimilarité.

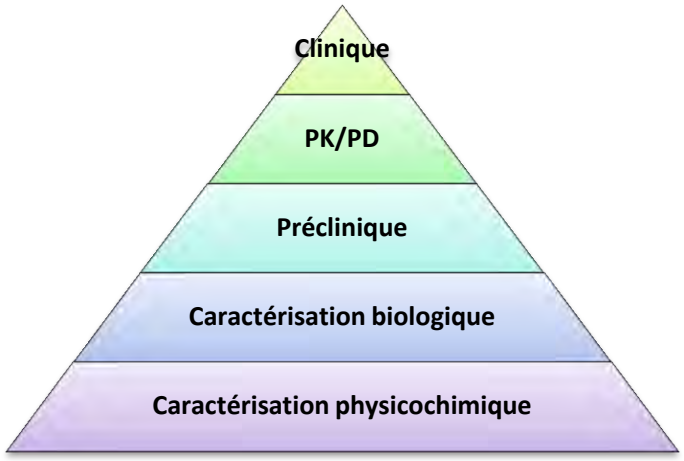

Figure 11. Données nécessaires à la démonstration de la biosimilarité
(Source : M. McCamish, Harmonizing Global Biosimilar Development, Sandoz, 2013)

Cet exercice de comparabilité consiste en une comparaison effectuée pas à pas entre les deux produits pour démontrer la biosimilarité à tous les niveaux. La démonstration de la biosimilarité débute avec une comparabilité de la qualité qui repose principalement sur la caractérisation physicochimique et biologique suivie d'une comparabilité préclinique et clinique avec des études de pharmacodynamie/pharmacocinétique plus un essai clinique de phase III (cf. Figure 11). L'exercice de comparabilité, décrit également dans la guideline "*Evaluation of similar biotherapeutic products*" de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), se déroule de la façon suivante [50] [51] :

- **Comparabilité de la qualité :**

o Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication doit répondre aux exigences réglementaires en vigueur et utiliser des technologies de pointe. Le fabricant doit faire en sorte que le procédé de production du produit biosimilaire soit le plus proche possible de celui de la référence et qu'il soit optimisé afin de réduire au maximum l'apparition de différences entre le biosimilaire et le produit de référence pour garantir la sécurité et l'efficacité du médicament. Il est dans l'intérêt de la firme pharmaceutique d'obtenir une grande similarité entre ces deux produits, en termes de qualité, qui leur permettra de fournir des données cliniques moins importantes. Certaines différences sont certes attendues et acceptables sous justifications, en revanche toute différence significative pouvant impacter la sécurité et l'efficacité devra faire l'objet d'études cliniques plus poussées.

o Techniques analytiques

Etant donné la difficulté de caractériser complétement les produits biologiques, l'EMA précise que l'utilisation de l'"état de l'art" des méthodes analytiques et d'une batterie de tests sont nécessaires pour maximiser les chances de détecter, sur le plan de la qualité, des différences significatives entre le biosimilaire et la référence qui pourraient avoir des conséquences néfastes sur la sécurité et l'efficacité. Les limites de chaque technique, telles que la précision, la spécificité et la limite de détection, doivent être prises en compte dans le choix des méthodes analytiques. De plus, il est conseillé de combiner plusieurs méthodes analytiques avec des principes physicochimiques ou biologiques différents pour évaluer un même critère de qualité comme la structure secondaire/tertiaire ou les impuretés. Une deuxième méthode pourrait, en effet, détecter une variation passée inaperçue pour la première. Ainsi, les chances de détecter des différences entre le médicament biosimilaire et la référence sont augmentées.

- **Caractérisation**

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

- Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques telles que la structure primaire, secondaire et tertiaire, le poids moléculaire, la charge et l'hydrophobicité doivent être analysées et comparées entre les deux produits grâce à des méthodes analytiques appropriées.

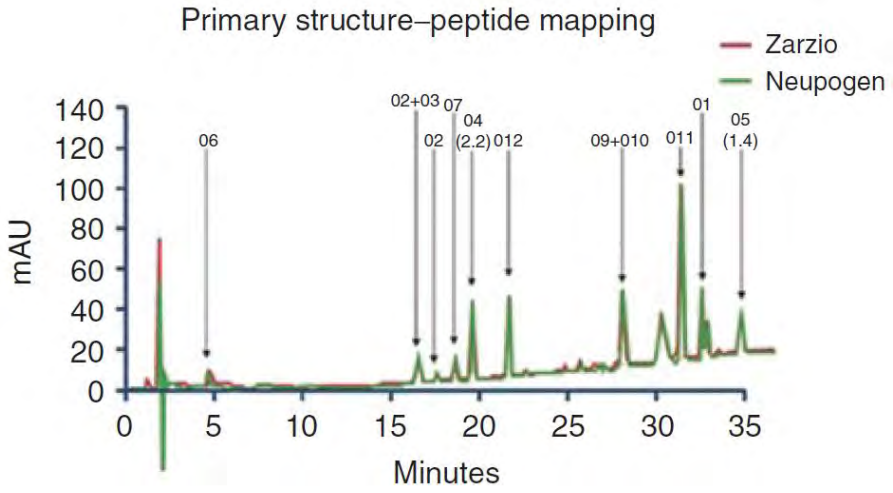

Figure 12. Comparaison de la structure primaire du Zarzio® et du Neupogen® par peptide mapping
(Source : M. McCamish and G. Woollett, The State of the Art in the Development of Biosimilars, Nature, 2011)

La Figure 12 illustre une étude de comparaison de la structure primaire entre le Zarzio®, biosimilaire de Sandoz, et le Neupogen®, médicament novateur de Amgen, pris comme référence. Le filgrastim, Dénomination Commune Internationale (DCI) de ces médicaments, est une version méthionylé recombinante humaine du facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire (r-metHuG-CSF) produit dans des bactéries (E. coli). D'après la Figure 12, le peptide mapping met en évidence un profil similaire et la présence de mêmes pics caractéristiques, la structure primaire entre ces deux produits est donc similaire [52].

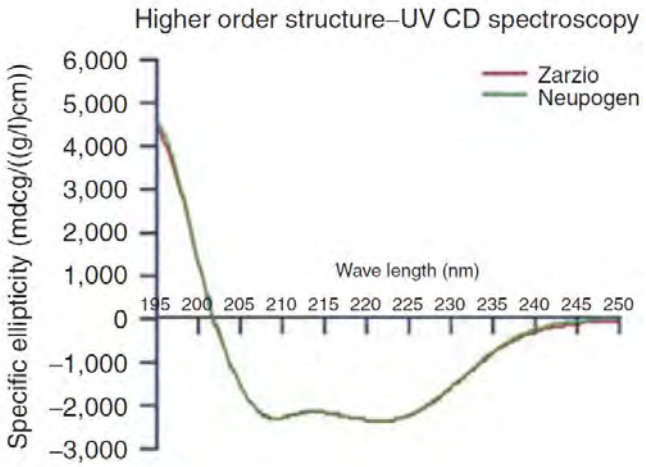

Figure 13. Comparaison de la structure d'ordre supérieur du Zarzio® et du Neupogen® par dichroïsme circulaire
(Source : M. McCamish and G. Woollett, The State of the Art in the Development of Biosimilars, Nature, 2011)

Après avoir démontré la similarité de la structure primaire entre le Zarzio® (biosimilaire) et le Neupogen®, le dichroïsme circulaire (CD) permet d'étudier les structures secondaires et le repliement des protéines. La Figure 13 montre un profil identique avec le chevauchement des deux spectres de CD, la structure spatiale est donc similaire entre ces deux produits [52].

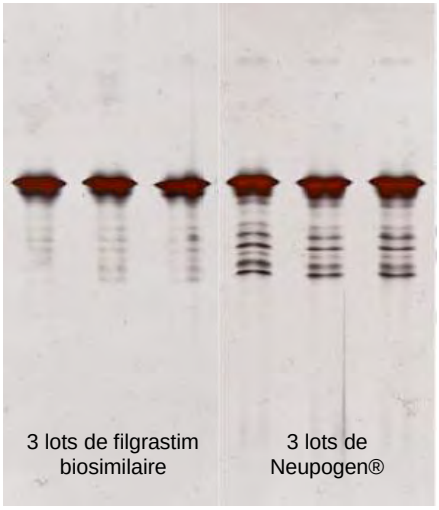

Figure 14. Comparaison du point isoélectrique entre le filgrastim et le Neupogen®
(Source : K. Graumann, Manufacturing and Quality Aspects for Biosimilars, Sandoz, 2011)

La Figure 14 illustre un autre exemple d'étude de comparabilité qui peut être fournie pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire. La caractérisation physicochimique d'une protéine comprend généralement l'analyse du point isoélectrique. Ce gel d'isoélectrofocalisation (IEF), après migration et séparation des protéines selon leur charge, démontre un même point isoélectrique pour le filgrastim et le Neupogen® [53].

Ces exemples d'études de comparabilité entre le Zarzio® et le Neupogen® concourent à démontrer une biosimilarité des propriétés physicochimiques. Le demandeur doit ensuite poursuivre sa démonstration à travers une comparaison de l'activité biologique.

- Activité biologique

L'activité biologique, capacité d'un produit à réaliser un effet biologique donné, doit être comparée entre le biosimilaire et la référence. Le demandeur peut également l'utiliser pour confirmer la structure d'ordre supérieur de son produit. Lorsque le produit possède plusieurs activités biologiques, il est nécessaire de réaliser plusieurs tests afin d'évaluer ces différentes activités.

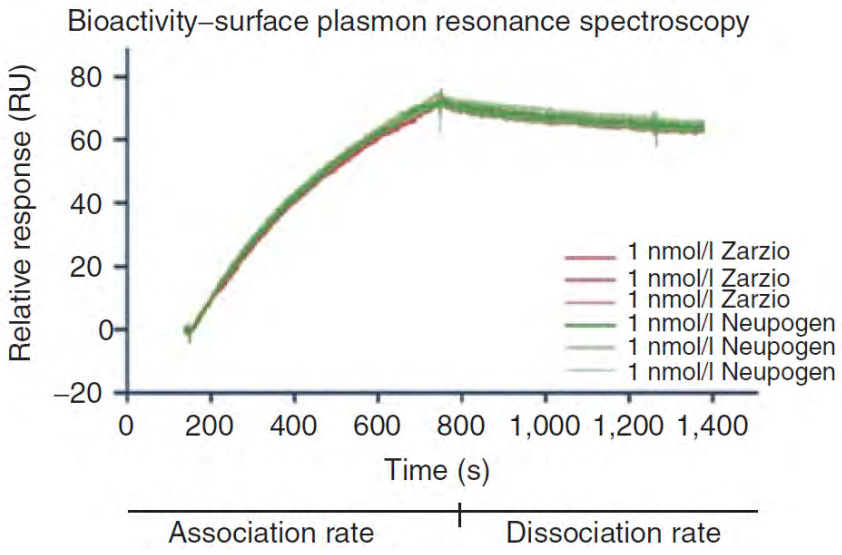

Figure 15. Comparaison de l'activité biologique entre Zarzio® et Neupogen®
(Source : M. McCamish and G. Woollett, The State of the Art in the Development of Biosimilars, Nature, 2011)

La Figure 15 présente une comparaison de l'activité biologique entre le Zarzio® et le Neupogen® à travers une analyse par résonance plasmonique de surface (SPR). La spectroscopie SPR permet la détection de la liaison d'un ligand à un récepteur immobilisé à la surface d'une couche métallique. Les courbes se superposent, l'activité biologique est donc similaire entre le Zarzio® et le Neupogen® [52]. Cette étude apporte une preuve supplémentaire quant à la biosimilarité entre ces deux produits.

- Propriétés immunochimiques

Dans le cas des anticorps monoclonaux notamment, les propriétés immunochimiques doivent être étudiées lors de la caractérisation et elles doivent être comparables, entre le biosimilaire et la référence, en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle du fragment Fc (cristallisable).

- Impuretés

Les impuretés liées au produit et au procédé de fabrication, bien que le procédé de fabrication du médicament biologique de référence ne soit pas connu, doivent être identifiées, quantifiées et comparées entre le biosimilaire et la référence. Etant donné la différence de procédé de fabrication, des différences significatives au niveau du profil d'impuretés peuvent être attendues et doivent faire l'objet d'une évaluation de l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité. Des études non cliniques et cliniques seront peut être nécessaires pour confirmer l'absence d'impact.

Dans le cadre de l'exemple de l'exercice de comparabilité entre le Zarzio® et le Neupogen®, des méthodes analytiques telles que la RP-HPLC et autres ont montré que le profil de pureté était hautement similaire entre les deux produits [54].

- **Spécifications**

Les spécifications ne sont pas adéquates pour caractériser complétement le produit, elles sont utilisées pour vérifier la qualité en routine. Contrairement aux méthodes utilisées pour la caractérisation, les autorités imposent que les méthodes analytiques employées pour les spécifications soient validées. De plus, il faut démontrer que les limites fixées pour les spécifications du biosimilaire ne sont pas plus larges que la variabilité de la référence, sauf justification.

- **Stabilité**

Les études de stabilité, notamment en conditions accélérées et de stress, permettent de déterminer le profil de dégradation qui devra être comparé entre le biosimilaire et le médicament de référence. Elles pourraient permettre également l'identification de subtiles différences entre les deux produits qui n'auraient pas été détectées précédemment lors des études de caractérisation. Les résultats obtenus pourraient donc entraîner l'ajout de nouvelles méthodes de contrôles.

➢ Comparabilité non clinique

La comparabilité non clinique est évaluée grâce à des études comparatives utilisant des technologies de pointe, sur la forme finale, *in vitro* et *in vivo*. Pour les études *in vitro*, il est possible d'utiliser les données obtenues à partir de l'analyse de l'activité biologique réalisée pour la comparabilité de la qualité. Concernant les études *in vivo*, les espèces animales utilisées doivent être pertinentes, c'est-à-dire une espèce dans laquelle le médicament biologique de référence a montré une activité pharmacodynamique et/ou toxicologique. La toxicité non clinique est déterminée par au moins une étude toxicologique à doses répétées.

Les études de génotoxicité, cancérogénicité et de toxicologie de reproduction ne sont normalement pas exigées du fait de la démonstration de la similarité par l'exercice de comparabilité et de la connaissance des résultats de ces études pour le médicament biologique de référence, sauf si elles sont indiquées par les résultats de toxicologie à doses répétées.

Dans le cas de la démonstration de la biosimilarité entre Zarzio® et Neupogen®, le programme de tests précliniques de Sandoz a comporté une étude *in vitro* sur la capacité à interagir avec le récepteur G-CSF ainsi que quatre études *in vivo* pour évaluer les propriétés pharmacodynamiques, la toxicité, la toxicocinétique, et la tolérance locale. Le Zarzio® et le Neupogen® ont montré une capacité d'interaction avec le récepteur G-CSF comparable (essai de prolifération de cellules NFS-60[27]) et des profils pharmacodynamiques similaires chez le rat (augmentation dose-dépendante du nombre de neutrophiles absolu (ANC) chez

[27] Lignée cellulaire provenant de cellules leucémiques murines.

des rats normaux et neutropéniques). Les deux produits ont également montré un profil toxicologique et une tolérance locale similaire malgré une différence de tampon utilisé dans la formulation (glutamate pour Zarzio® et acétate pour Neupogen®). Aucun anticorps anti filgrastim n'a été révélé lors de ces études. Le programme préclinique conclut donc à une biosimilarité des caractéristiques pharmacodynamiques et toxicologiques entre le Zarzio® et le Neupogen® [55]. Sandoz doit maintenant poursuivre cet exercice de comparabilité avec des essais cliniques chez l'homme pour confirmer la biosimilarité des deux produits.

- **Comparabilité clinique :**

Les études cliniques permettent de démontrer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. Pour ce faire, des études de pharmacocinétique, pharmacodynamie suivies d'un essai clinique de phase III seront réalisés. Les conditions de tests doivent être suffisamment sensibles pour pouvoir mettre en évidence d'éventuelles différences pertinentes entre les deux produits.

Les études de pharmacocinétique sont comparatives, effectuées en dose unique généralement (dose où la sensibilité de détecter une différence est la plus grande) et en cross-over[28] dans une population homogène de volontaires sains, si l'éthique le permet. Les études de pharmacodynamie sont souvent effectuées en combinaison avec celles de pharmacocinétique et permettent d'évaluer la relation entre la dose/exposition et l'effet. Enfin, la similarité de l'efficacité et de la sécurité est évaluée grâce à un essai clinique de phase III randomisé[29], en double aveugle[30] de préférence et sur une population sensible. Il est possible de faire une étude d'équivalence thérapeutique, de préférence, ou une étude de non-infériorité pour évaluer la biosimilarité, sachant qu'avec l'essai de non-infériorité la possibilité que le biosimilaire soit cliniquement supérieur à la référence n'est pas exclue. Or un biosimilaire doté d'une activité thérapeutique supérieure à la référence serait

[28] L'essai cross-over ou croisé utilise le patient comme son propre témoin. Le patient recevra dans un certain ordre les différents traitements étudiés.
[29] Dans un essai randomisé, la répartition des malades dans des groupes recevant des traitements différents est effectuée par tirage au sort.
[30] En double aveugle, le patient et le médecin ignore quel traitement est administré.

contradictoire avec le principe de biosimilarité, il ne s'agit pas de produire un médicament plus efficace mais un médicament hautement similaire.

Dans le cas de la démonstration de la comparabilité clinique entre le Zarzio® et le Neupogen®, Sandoz a réalisé quatre études cliniques comparatives de phase I (randomisées, double aveugle, cross-over, dose unique ou multiple) chez 146 volontaires sains pour évaluer la bioéquivalence pharmacocinétique et pharmacodynamique en parallèle de la sécurité/tolérance. Le laboratoire a également mené un essai clinique de phase III (en ouvert[31], simple bras[32], multicentrique[33]) chez 170 patientes atteintes du cancer du sein traitées par une chimiothérapie cytotoxique pour évaluer la sécurité et l'efficacité du Zarzio® en prophylaxie primaire de neutropénie sévère [56].

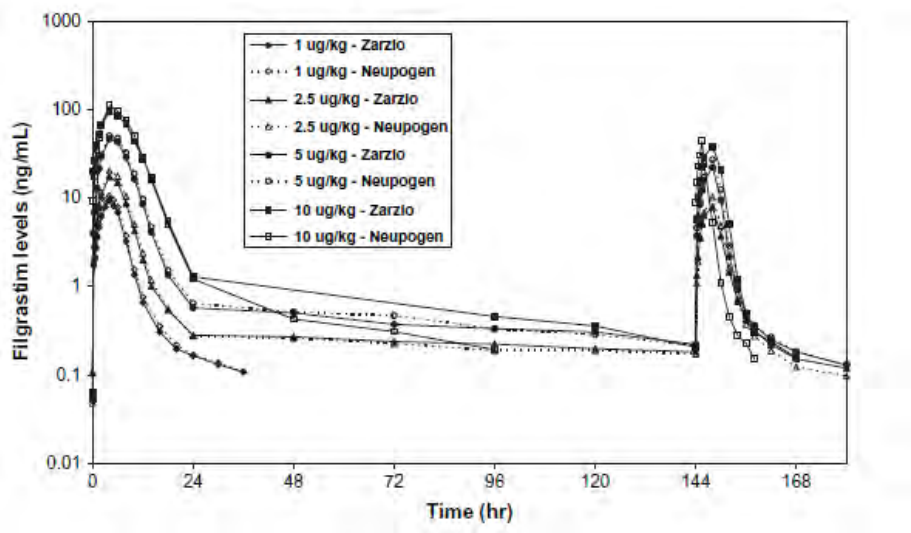

Figure 16. Profils des moyennes des concentrations de filgrastim dans le sérum après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains

(Source : P. Gascon, U. Fuhr et al, Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment, Annals of Oncology, 2010)

La Figure 16 représente les concentrations de filgrastim dans le sérum après injection sous-cutanée (SC) de Zarzio® et Neupogen®, on observe une superposition et une forte similarité des courbes de cinétique. En fournissant une étude de bioéquivalence à dose unique en intraveineuse (IV) et une étude à doses multiples en sous-cutané, Sandoz a pu démontrer que les caractéristiques pharmacocinétiques telles que l'aire sous la courbe (AUC) et la

[31] Dans l'essai clinique en ouvert, contrairement en double aveugle, le patient et le médecin connaissent les traitements administrés.

[32] Dans un essai simple bras, tous les patients reçoivent le même traitement étudié.

[33] Un essai clinique multicentrique est réalisé simultanément dans différents endroits par plusieurs investigateurs selon un même protocole.

concentration maximale (C_{max}) avec un intervalle de confiance à 90 % sont comprises dans la limite de l'intervalle 80 – 125 % [52] [56]. Un intervalle de limite de 80 à 125 % étant nécessaire à la démonstration de la bioéquivalence, le Zarzio® et le Neupogen® sont donc bioéquivalents.

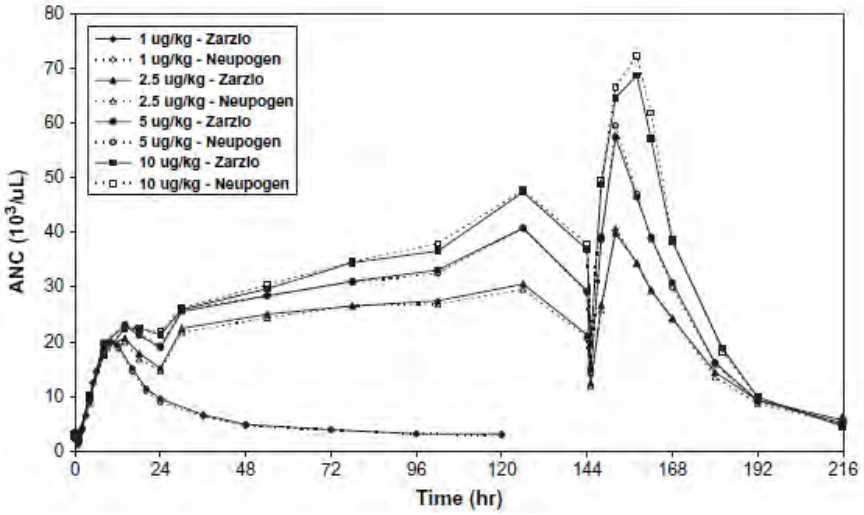

Figure 17. Profils des moyennes du nombre absolu de neutrophiles (ANC) après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains

(Source : P. Gascon, U. Fuhr et al, Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment, Annals of Oncology, 2010)

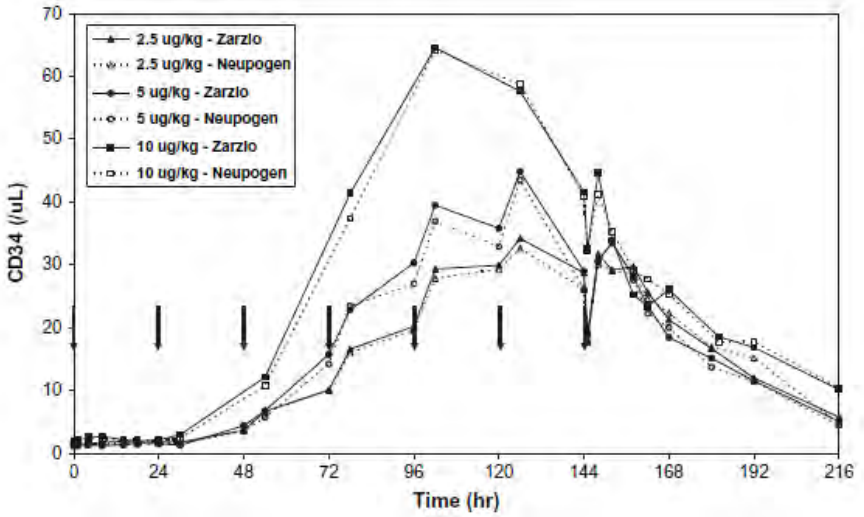

Figure 18. Profils des moyennes de cellules CD34+ après administration SC de Zarzio® et Neupogen® à des volontaires sains

(Source : P. Gascon, U. Fuhr et al, Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment, Annals of Oncology, 2010)

Deux autres études de phase I ont été réalisées pour comparer les propriétés pharmacodynamiques de Zarzio® et Neupogen®. La Figure 17 et la Figure 18 montrent un profil de réponse superposable entre ces deux produits concernant le nombre de

neutrophiles dans le sang et le nombre de cellules souches hématopoïétiques (cellules CD34+ à l'origine des cellules sanguines et notamment les neutrophiles) suite à l'administration répétée par voie sous-cutanée de Zarzio® et Neupogen® [56].

Après des essais cliniques de phase I concluants, démontrant une remarquable similarité entre le Zarzio® et le Neupogen®, Sandoz a pu bénéficier d'un programme d'essai clinique de phase III allégé : un essai ouvert et en simple bras a été jugé suffisant par l'EMA pour confirmer la biosimilarité [52].

	Incidence				Duration (days)			
	EP2006		Neupogen		EP2006		Neupogen	
	N = 170		Holmes N=151	Green N=75	(1)	(2)	Holmes	Green
Cycle	N	n (%)	n (%)	%	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
1	170	80 (47%)	116 (79%)	83%	2.2 ± 0.9	1.8 ± 1.4	1.8 ± 1.4	1.6 ± 1.1
2	162	25 (15%)	81 (56%)	54%	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.5	1.1 ± 1.1	0.9 ± 1.0
3	159	33 (21%)	86 (60%)	53%	1.9 ± 0.9	1.4 ± 0.6	1.2 ± 1.4	0.9 ± 1.1
4	154	27 (18%)	78 (55%)	49%	2.1 ± 0.8	1.7 ± 0.6	1.3 ± 1.5	1.0 ± 1.3

Figure 19. Comparaison de l'incidence et de la durée des neutropénies sévères entre Zarzio® et Neupogen®
(1) Recovery to ANC ≥ 1.0x10^9/L. (2) Consecutive days
(Source : EMA, CHMP assessment report for Zarzio, 2008)

La durée de neutropénie sévère, analysée chez des patientes atteintes de cancer du sein traitées par chimiothérapie myélosuppressive, s'est révélée comparable entre le Zarzio® et les données historiques de Neupogen® [57] [58] malgré une incidence plus faible pour le Zarzio® (cf. Figure 19). Cette différence a été justifiée par l'hétérogénéité des caractéristiques des patients étudiés et l'absence d'essai clinique comparatif avec le Neupogen® (comparaison avec des données de la littérature seulement). Le profil de sécurité, que ce soit pour les volontaires sains ou les patients en administration IV ou SC, a également été jugé similaire entre le Zarzio® et le Neupogen®.

L'EMA impose que l'immunogénicité du médicament biosimilaire soit étudiée chez l'homme et comparée à la référence avant la mise sur le marché. Celle-ci peut en effet être à l'origine de graves effets indésirables. Le potentiel immunogénique est influencé par différents facteurs comme la nature de la substance active, les impuretés, les excipients, le procédé de fabrication, la voie d'administration et la population cible. La production d'anticorps contre la substance active peut provoquer une perte de l'efficacité thérapeutique du médicament

et avoir de lourdes conséquences pour le patient. Le profil immunogénique du biosimilaire doit être au moins comparable ou amélioré par rapport au médicament de référence. Les données obtenues étant limitées, ces essais cliniques seront suivis d'un plan de pharmacovigilance après la mise sur le marché du médicament biosimilaire. Dans le cas de la comparaison entre Zarzio® et Neupogen®, les essais cliniques chez l'homme n'ont pas mis en évidence la formation d'anticorps anti-Zarzio® pouvant neutraliser l'efficacité du produit [56]. Suite à la démonstration de la biosimilarité conformément à l'*Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor*, l'EMA a alors octroyé au Zarzio® le statut de biosimilaire du Neupogen® le 6 février 2009.

Par ailleurs, l'extrapolation à d'autres indications thérapeutiques du médicament biologique de référence, n'ayant pas été étudiées lors du développement du biosimilaire, peut être possible sous certaines conditions. En effet, seule la première indication est généralement étudiée dans un essai clinique. Cette extrapolation est basée sur la preuve de la biosimilarité et une justification appropriée. Le médicament biosimilaire doit avoir notamment le même mécanisme d'action et/ou le(s) même(s) récepteur(s) impliqué(s) ainsi qu'un profil de sécurité et d'immunogénicité comparable et suffisamment caractérisé. Le mécanisme d'action du Zarzio® et du Neupogen® étant le même, les données cliniques obtenues dans la réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles induites par les chimiothérapies cytotoxiques ont été évaluées suffisantes par l'EMA pour l'extrapolation aux autres indications du Neupogen® (réduction de la durée des neutropénies dans le cas d'une thérapie myélosuppressive pour une greffe de moelle osseuse, mobilisation des cellules souches dans le sang, administration à long terme chez les patients atteints de neutropénie sévère, traitement des neutropénies persistantes chez les patients atteints du VIH) [55] [59].

IV.2.3. Pharmacovigilance

Après le développement et l'autorisation de commercialisation, le biosimilaire, comme pour tout autre médicament, doit être surveillé grâce à la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est définie comme suivant dans le Code la Santé Publique (article R. 5121-150) : "L*a pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain*". Elle repose sur le signalement des effets indésirables, l'enregistrement et l'évaluation des informations recueillies dans un but de prévention et sur la réalisation d'études concernant la sécurité d'emploi des médicaments. D'après les Bonnes Pratiques Européenne de Pharmacovigilance, l'objectif de la pharmacovigilance est de prévenir les dommages chez l'homme dus à des effets indésirables liés à l'administration de médicaments et de promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments au travers notamment de la communication et de la diffusion aux professionnels de santé et aux patients d'informations relatives à la sécurité d'emploi des médicaments.

Au moment du dépôt de la demande d'AMM d'un médicament biosimilaire, la firme pharmaceutique doit présenter un plan de pharmacovigilance et de gestion des risques. En effet, les données recueillies lors des essais cliniques réalisés pendant le développement du médicament biosimilaire sont trop limitées pour appréhender le risque d'effets indésirables. Le nombre de patients étudiés est faible et n'est pas assez représentatif de la population réelle, certains effets indésirables rares et potentiellement graves ont pu ne pas être observés. Une surveillance rigoureuse post-enregistrement est donc nécessaire afin d'évaluer le risque d'effets indésirables et de déterminer si des précautions ou restrictions d'emploi, des contre-indications voire un retrait du marché du médicament doivent être mis en place. Le plan de gestion des risques doit comprendre notamment les risques identifiés au cours du développement ainsi que les risques potentiels liés au médicament et les mesures à prendre en compte pour prévenir ou minimiser la survenue de ces risques. Il devra également accorder une attention particulière au suivi de l'apparition de phénomènes immunogènes [60] [61].

IV.2.4. Interchangeabilité, substitution et traçabilité

D'après l'article L.5125-23 du Code la Santé Publique, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité.

Le médicament biosimilaire ne répond pas à la définition d'un médicament générique, il n'est donc pas inscriptible sur le répertoire des génériques et de ce fait ne peut pas être substitué automatiquement comme un générique par un pharmacien. Dans l'Union Européenne, l'EMA n'a pas émis d'avis concernant la substitution d'un médicament biologique par un biosimilaire. La décision de l'autorisation ou de l'interdiction de la substitution est prise à l'échelle nationale par chaque Etat membre. Jusqu'à récemment, la France avait choisi de ne pas autoriser la substitution d'un médicament biologique de référence par un biosimilaire. Seule l'interchangeabilité entre un biosimilaire et un médicament de référence était autorisée par une prescription du médecin traitant sous sa seule responsabilité. Mais depuis le 1er janvier 2014, date d'entrée en vigueur de l'Article 47 de la loi du 23 Décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, la France autorise explicitement la substitution sous certaines conditions précises [62].

Désormais, d'après l'Article L5125-23-3 du Code de la Santé Publique, "*le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :*

- *Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire […] ;*
- *La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;*
- *Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution […]*"

Pour ce faire, le prescripteur mentionne sur l'ordonnance du patient, sous forme manuscrite, "*en initiation de traitement*" lorsqu'il initie un traitement par un médicament biologique. Le pharmacien devra alors écrire sur l'ordonnance le nom du médicament délivré et informer le prescripteur de la substitution. Un répertoire des groupes biologiques similaires devrait être prochainement établit par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour encadrer cette pratique. Lors du renouvellement du traitement,

le même traitement est prescrit sauf dans l'intérêt du patient, le prescripteur mentionne alors de la même façon "*non substituable, en continuité de traitement*". Le pharmacien est donc tenu de délivrer le même médicament qu'à l'initiation [63] [64].

La France devient ainsi le premier et unique pays de l'Europe, ainsi que le deuxième pays avec la Colombie dans le monde, à autoriser explicitement la substitution [62] [65]. D'autres pays comme l'Espagne, l'Irlande, la Norvège, la Suède, la Finlande, la Roumanie, la Hongrie, et la Slovénie ont opté pour une législation contre la substitution automatique. Les guidelines des pays comme le Royaume Uni, le Danemark, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas, la Suisse, la Belgique, la Grèce, la Croatie et la République Tchèque interdisent également la substitution automatique. La Belgique et le Royaume Uni recommandent même une prescription par nom commercial (au lieu de la DCI) pour éviter la substitution. Enfin, les autres pays comme le Portugal ou la Pologne par exemple n'ont pas de position claire quant à la substitution et la réglementation de ces biosimilaires [61] [66].

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 biosimilaire doit être identifiable par le nom de marque et non pas par la DCI ou *International Non-proprietary Name* (INN) [61]. La question de la dénomination des biosimilaires est sujette à débat, l'OMS a proposé que des noms uniques composés d'un code à quatre lettres soient attribués aux biosimilaires [67]. 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 biosimilaires 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 biosimilaires. Une des raisons mise en avant en faveur de l'utilisation d'un nom unique pour chaque biosimilaire 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 [68].

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 [7].

IV.3. Réglementation des médicaments biosimilaires en dehors de l'Union Européenne

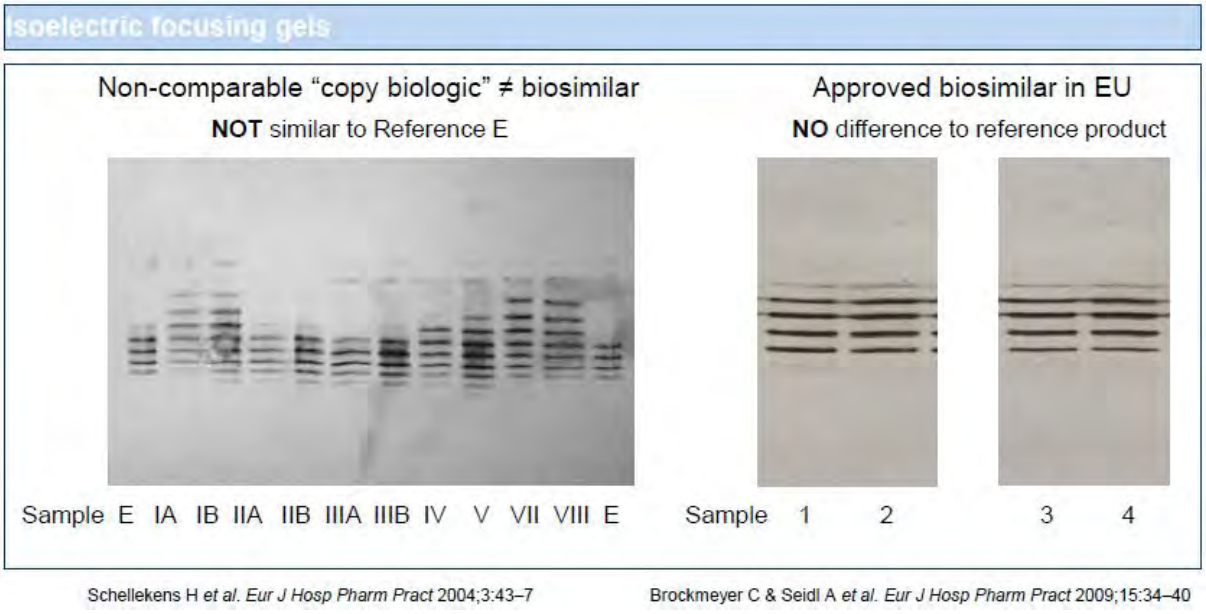

Figure 20. "Copies" de biomédicaments non comparables
(Source : M. McCamish, Harmonizing Global Biosimilar Development, Sandoz 2013)

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 biosimilaires. 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 biosimilaires 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 [69]. D'après la Figure 20, la focalisation isoélectrique réalisée sur différentes "copies" montre par exemple que deux produits coréens non innovants (IA, IB) présentent des isoformes supplémentaires par rapport à la référence (E) [70]. Deux produits de la Chine (VII, VIII) sont également non comparables à la référence (E). Une réglementation spécifique pour encadrer les biosimilaires doit donc être mise en place dans ces pays. Les "copies" de médicaments biologiques innovants ne peuvent être évaluées selon la voie dédiée aux génériques qui n'analyse pas suffisamment les caractéristiques de ces produits complexes et peut aboutir à la commercialisation de produits différents. Certes la réglementation doit permettre une demande allégée pour pouvoir espérer réduire le coût du développement mais elle doit également garantir par des études appropriées l'autorisation de produits comparables à la référence, sûrs et efficaces.

La Figure 21 présente une chronologie de l'approbation de guidelines au sein de différents pays dans le monde.

Figure 21. Publication de guidelines spécifiques aux biosimilaires à travers le monde

Comme nous avons pu le voir, l'Europe a été la première dans le monde à élaborer un cadre réglementaire spécifique aux médicaments biosimilaires en proposant aux firmes pharmaceutiques une voie d'approbation adaptée et simplifiée. D'autres pays, que nous aborderons par la suite, comme le Japon, la Corée du Sud, le Canada et les Etats-Unis ont implémenté des guidelines spécifiques en 2009, 2010 et 2012 respectivement.

IV.3.1. World Health Organization

La *World Health Organization* (ou Organisation Mondiale de la Santé - OMS) a publié en 2009 une guideline sur les biosimilaires intitulée *WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* afin de faciliter l'harmonisation mondiale de la réglementation des biosimilaires. 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 biosimilaires. L'approche de la WHO est identique à celle de l'Agence Européenne des Médicament.

IV.3.2. Etats-Unis

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

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

- **Le *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 [71]. 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, définit 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 réalisée 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 proteins* de médicaments biologiques approuvés sous le FD&C Act ont par exemple été autorisés sous cette dernière section [71].

- **Le *United States Public Health Service Act* (US PHS) amendé par le *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCI)**

Le Président des Etats-Unis a signé le 23 mars 2010 le projet de loi *Patient Protection and Affordable Care Act* issu du *Biologics Price Competition and Innovation Act* de 2009. Cette loi propose une voie d'approbation simplifiée pour les produits biologiques qui sont démontrés comme "*highly similar*" (biosimilaire) ou "*interchangeable*" à un produit biologique approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA). Le médicament biologique de référence doit être approuvé sous la section 351(a) du PHS Act, qui consiste en une demande complète d'autorisation de commercialisation ou "*full*" BLA (*Biological License Application*), tandis que les biosimilaires sont autorisés sous la section abrégée 351(k) du PHS Act ou "*abbreviated*" BLA [73].

Suite à l'adoption de l'*Affordable Care Act*, une période de transition a été instaurée. Les produits biologiques relèvent du PHS Act mais une exception est possible jusqu'au 23 mars 2020. Une demande d'approbation pourra en effet être octroyée en vertu du FD&C Act dans le cas où le produit appartient à une classe de produit déjà autorisée par le FD&C Act sauf si un autre produit pouvant être utilisé comme référence a été autorisé sous le PHS Act [74]. Toutefois, à partir du 23 mars 2020, une autorisation de produit biologique sous le FD&C Act deviendra une autorisation BLA sous le PHS Act [75].

D'après le PHS Act le terme biosimilaire signifie que "*the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components*" et "*there are no clinically meaningful differences between the biological product and the*

reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product[34]" [76] [77]. Les produits biologiques relevant du PHS Act sont des "*virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product,* ***protein (except any chemically synthesized polypeptide)****, or analogous product […] applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human being* [35]" [77] [78].

La demande de licence sous la section 351(k) doit inclure les informations démontrant que le produit biologique :

- Est biosimilaire au produit biologique de référence,
- Utilise le(s) même(s) mode(s) d'action pour les conditions d'utilisation proposées,
- Les conditions d'utilisation proposées ont déjà été approuvées pour le produit de référence,
- A la même voie d'administration, forme galénique et force que la référence,
- Est fabriqué, traité, conditionné et stocké dans un établissement répondant aux standards visant à assurer la sécurité, la pureté et la puissance du produit biologique [75] [79].

La démonstration de la biosimilarité doit être basée sur des données issues d' :

- Etudes analytiques démontrant que le produit est hautement similaire au produit biologique de référence,
- Etudes animales (incluant l'évaluation de la toxicité),
- Etude(s) clinique(s) (incluant l'évaluation de l'immunogénicité et de la pharmacocinétique ou pharmacodynamie) suffisante(s) pour démontrer la sécurité, la pureté et la puissance dans une ou plusieurs conditions d'utilisation du produit de référence [75] [79].

En 2012, la *Food and Drug Administration* publia trois drafts de guidelines pour encourager le développement des biosimilaires aux Etats-Unis :

- *Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product,*

[34] Produit biologique hautement similaire malgré une différence mineure de composants cliniquement inactifs (excipients) et n'ayant pas de différences cliniquement significatives en termes de sécurité, pureté et puissance.

[35] Virus, sérum thérapeutique, toxine, antitoxine, vaccin, sang, composant ou dérivé du sang, produit allergénique, protéine (à l'exception de tout polypeptide synthétisé chimiquement), ou produit analogue […] applicables à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie ou d'un état de l'être humain.

- *Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product,*
- *Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009.*

Puis elle publia en 2013 et 2014 trois autres drafts de guidelines :

- *Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants,*
- *Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product,*
- *Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act.*

Comme l'EMA, la FDA recommande au promoteur d'utiliser une approche étape par étape pour démontrer la biosimilarité. Les guidelines de la FDA mentionnent également que l'évaluation de la biosimilarité sera faite selon une approche "*totality-of-the-evidence*", l'agence évaluera la totalité des preuves fournies lors de la demande incluant la caractérisation structurelle et fonctionnelle, l'évaluation non clinique, les données de pharmacocinétique et pharmacodynamie chez l'homme, l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité clinique [77].

Après avoir soigneusement analysé les données analytiques, la FDA peut fournir des recommandations sur la portée et l'étendue des données précliniques et cliniques requises pour compléter la démonstration de la biosimilarité. Le promoteur est donc fortement encouragé à communiquer avec l'agence. En effet, les données requises peuvent varier s'il persiste des incertitudes résiduelles quant à la biosimilarité des deux produits. Concernant les données cliniques, en général, la FDA attend au moins une étude clinique évaluant les propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques chez l'homme et l'immunogénicité. Des données cliniques comparatives supplémentaires, pour évaluer la sécurité et l'efficacité, peuvent être demandées pour lever les éventuelles dernières incertitudes [77].

Une des particularités de la réglementation des *follow-on biologics* est que la FDA, contrairement à l'Europe, accorde un an d'exclusivité pour le premier biosimilaire interchangeable approuvé. Pour être interchangeable, c'est-à-dire substituable sans l'autorisation du prescripteur, le produit biologique doit être biosimilaire au produit de

référence, produire le même résultat clinique quel que soit le patient et dans le cas où il est administré plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et de diminution de l'efficacité en alternant ou échangeant les deux produits ne doivent pas être supérieurs à l'utilisation répétée de la référence seule [80]. Par ailleurs, il est à souligner qu'une demande de licence pour un biosimilaire ne peut être soumise durant les quatre premières années ni approuvée durant les douze premières années suivant la première date d'approbation de la référence [80].

IV.3.3. Japon

Au Japon, les médicaments dont les médicaments biologiques sont approuvés par le *Ministry for Health Labour and Welfare*[36] (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 biosimilaires, intitulée *Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics*. Il est à noter que le Japon emploie le même terme que les Etats-Unis pour désigner les biosimilaires à savoir les *follow-on biologics*. Le Japon définit le *follow-on biologic* comme un "*biotechnological drug product developed to be comparable in regard to quality, safety and efficacy to an already approved biotechnology-derived product (hereinafter "original biologic") of a different company*[37]" [81].

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

[36] Ministère de la santé, du travail et de la protection sociale
[37] Médicament biologique développé pour être comparable en termes de qualité, sécurité et efficacité à un produit issu de la biotechnologie, d'une entreprise différente, déjà approuvé ("biologique original")

procédé de fabrication dans l'exercice de comparabilité non clinique n'est pas toujours requise [82] [83].

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

IV.3.4. 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 biosimilaires désignés par le terme "*Subsequent Entry Biologics"* (SEBs) ou Produits Biologiques Ultérieurs (PBU), intitulée *Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)* ou Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux 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 [83].

IV.3.5. 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 biosimilaires.

En Corée, les médicaments biologiques et biosimilaires sont réglementés par un système à trois niveaux [83] [85]:

- Le *Pharmaceutical Affairs Act,* 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 of the regulation on review and authorization of biological products,* à un plus faible niveau,
- La *Guideline on evaluation of biosimilar products,* qui définit le biosimilaire 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 [86].

IV.3.6. 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 biosimilaire comme un "*biological product/drug produced by genetic engineering techniques and claimed to be 'similar' in terms of safety, efficacy and quality to a reference biologic, which has been granted a marketing authorization in India by the Drug Controller General of India (DCGI) on the basis of a complete dossier, and with a history of safe use in India*[38]" et propose une démarche abrégée pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire [87]. 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 [11]. Le médicament de référence

[38] Produit/médicament biologique produit par des techniques de génie génétique et prétendant être similaire en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité à un produit biologique de référence qui a obtenu une autorisation de commercialisation en Inde par la DCGI sur la base d'un dossier complet et avec un historique de sécurité d'usage en Inde.

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 établit et commercialisée depuis au moins quatre ans avec des données de sécurité et d'efficacité significatives.

IV.3.7. 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 [61]. 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 biosimilaires, ils considèrent généralement que le développement d'un biosimilaire équivaut à celui d'un nouveau médicament biologique. Les biosimilaires doivent donc répondre aux mêmes exigences que les médicaments biologiques afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation [11]. La Russie s'est engagée, après la conférence internationale "*Biotherapeutic medicines: regulatory challenges and current practices - approaches for harmonization*[39]" qui s'est tenue à Moscou le 15 mai 2013, à intégrer dans sa législation la définition du médicament biosimilaire. 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 [88].

Enfin d'autres pays de l'Afrique ou de l'Amérique latine commencent à élaborer des guidelines pour les biosimilaires en suivant les modèles établis par l'Europe ou la WHO.

Les Tableaux 10 et 11 proposent un résumé et une comparaison des grandes lignes du concept de biosimilarité à travers les plus grands acteurs du marché mondial des biosimilaires.

[39] Médicaments biothérapeutiques : challenges réglementaires et pratiques actuelles – approches d'harmonisation

Tableau 10. Comparaison du concept de biosimilaire à travers les principaux acteurs du marché des biosimilaires **[48]**

	WHO	UE	USA	Canada	Japon	Corée	Inde
Désignation	SBPs (Similar Biotherapeutic Product)	Biosimilaires	FOBs (Follow-on biologics)	SEBs (Subsequent-Entry Biologics) ou PUB (Produits Biologiques Ultérieurs)	FOBs (Follow-on biologics)	Biosimilaires	FOBs (Follow-on biologics)
Champ d'application	Produits biothérapeutiques bien établis et bien caractérisés comme les protéines thérapeutiques dérivées de l'ADN	Protéines recombinantes principalement, vaccins, anticorps monoclonaux, produits dérivés du sang, produits de thérapie génique et cellulaire	Protéines biothérapeutiques principalement, virus, toxines, antitoxines, vaccins, produits dérivés du sang, produits allergéniques	Protéines dérivées de la biotechnologie moderne et bien caractérisée s	Protéines recombinantes et potentiellement protéines hautement purifiées et bien caractérisées	Protéines recombinantes bien caractérisées	Protéines dérivées de la biotechnologie moderne et bien caractérisées
Référence	Autorisée dans une juridiction où le cadre réglementaire est bien établi	Autorisée dans l'UE	Autorisée aux USA	Autorisée au Canada ou dans un pays avec un cadre réglementaire bien établi et selon certaines conditions	Autorisée au Japon	Autorisée en Corée ou dans un pays avec un cadre réglementaire bien établi	Autorisée en Inde ou autorisée et commercialisée depuis 4 ans avec des données de sécurité et d'efficacité satisfaisantes dans une juridiction où le cadre réglementaire est bien établi
Principes	L'approche générique n'est pas appropriée au biosimilaire. Le biosimilaire doit être similaire à la référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Une approche de comparabilité étape par étape est demandée : la similarité en termes de qualité est requise pour réduire les données précliniques et cliniques à fournir pour l'approbation. L'importance de la pharmacovigilance est mise en avant.						

Tableau 11. Comparaison du concept de biosimilaire à travers les principaux acteurs du marché des biosimilaires (suite)

	WHO	UE	USA	Canada	Japon	Corée	Inde
Extrapolation indications	Possible sous certaines conditions et justifications						
Exclusivité	-	-	1 an d'exclusivité pour le 1er biosimilaire interchangeable	-	-	-	-
Substitution	Pas de position	Autorisée uniquement en France sous certaines conditions. Décision prise par chaque Etat membre	Autorisation ou non de la substitution déterminée par chaque état	Santé Canada n'appuie pas la substitution automatique	Interchangeabilité acceptée, substitution non	Substitution automatique non autorisée	Substitution automatique pratiquée
Nom INN	Propose un nom unique avec un code à 4 lettres pour chaque biosimilaire	En faveur d'un INN commun pour le biosimilaire et la référence mais le nom de marque doit être précisé	Question de la dénomination très controversée, en cours de débat	Pas de position	Un court suffixe qualificatif est ajouté après l'INN	Position inconnue	En faveur d'une dénomination commune

CONCLUSION

Les brevets de nombreux biomédicaments tomberont dans le domaine public d'ici 2020, les biosimilaires représentent donc un enjeu important pour l'industrie pharmaceutique. Le marché des biosimilaires est à ce jour en pleine croissance mais reste encore incertain. Avec un coût en moyenne de 20 à 30 % moins cher que la référence, les économies engendrées pourraient cependant être inférieures à celles espérées. En effet, l'implantation des biosimilaires dépend de divers facteurs et il existe de nombreux freins tant technologiques, avec la complexité et le coût important de la production, que réglementaires avec le coût des études requises pour l'autorisation.

De plus, les laboratoires innovants anticipent souvent l'arrivée des biosimilaires et développent des biomédicaments dits de deuxième génération qui sont des versions améliorées de leur propre médicament. Amgen a par exemple développé Neulasta® pour succéder au Neupogen® et permet ainsi de réduire le nombre d'injections. De même, Sanofi a développé une nouvelle insuline glargine Toujeo® qui présente un meilleur profil pharmacocinétique/pharmacodynamique et un volume d'injection inférieur au Lantus®.

Par ailleurs, certains points réglementaires sont encore en cours de débats. La question de la substitution fait par exemple diverger les avis, la France s'est dotée d'une réglementation avant-gardiste et a choisi d'autoriser la substitution d'un biomédicament de référence par un biosimilaire sous certaines conditions. L'extrapolation des indications thérapeutiques et la dénomination des biosimilaires sont également controversées. Enfin, la pénétration des biosimilaires dans le marché dépendra fortement de l'accueil par les professionnels de santé et les patients.

Pour conclure, malgré ces freins, les biosimilaires ont le vent en poupe et représentent un enjeu important pour l'industrie pharmaceutique. Challenge qu'elle a choisi de relever et qui permettra d'accroître la compétitivité, l'innovation et l'accès aux soins.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Committee for Medicinal Products for Human Use, Draft Guideline on Similar Biological Medicinal Products, European Medicines Agency, 2013.

[2] S. Rickwood, S. Di Biase, Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market, IMS Health, 2013.

[3] IMS Health, "Top 20 Global Corporations 2013," 2014. [En ligne]. http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Global_2013/Top_20_Global_Corporations_2013.pdf. [Accès le 17 Novembre 2014].

[4] "Biosimilars approved in Europe," 17 Octobre 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe. [Accès le 20 Octobre 2014].

[5] "SANOFI : USA : Feu vert provisoire à un biosimilaire du Lantus de Sanofi," 19 Aout 2014. [En ligne]. http://bourse.lesechos.fr/infos-conseils-boursiers/infos-conseils-valeurs/infos/usa-feu-vert-provisoire-a-un-biosimilaire-du-lantus-de-sanofi-993655.php. [Accès le 20 Octobre 2014].

[6] "Sanofi attaque Eli Lilly pour défendre son Lantus," 31 Janvier 2014. [En ligne]. http://www.lefigaro.fr/societes/2014/01/31/20005-20140131ARTFIG00360-sanofi-attaque-eli-lilly-pour-defendre-son-lantus.php. [Accès le 20 Octobre 2014].

[7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Les médicaments biosimilaires - Etat des lieux, Septembre 2013.

[8] A. Haroche, "Les biosimilaires sont-ils des substituables comme les autres ?," 09 Avril 2014. [En ligne]. http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/les_biosimilaires_sont_ils_des_substituables_comme_les_autres__144682/document_actu_pro.phtml. [Accès le 04 Novembre 2014].

[9] Communiqué de presse de Sanofi, "Sanofi annonce des résultats positifs de phase 3 pour Toujeo," 14 Juin 2014. [En ligne]. http://www.sanofi.com/Images/36703_20140614_ADA-Toujeo_fr.pdf. [Accès le 27 Octobre 2014].

[10] "Biosimilars approved in Japan," 07 Mars 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Japan. [Accès le 20 Octobre 2014].

[11] Developing Biosimilars in Emerging Markets: Regulatory and Clinical Considerations, PPD, 2013.

[12] "Biosimilars approved in South Korea," 14 Mars 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-South-Korea. [Accès le 20 Octobre 2014].

[13] "Subsequent entry biologics approved in Canada," 31 Janvier 2014. [En ligne]. http://gabionline.net/Biosimilars/General/Subsequent-entry-biologics-approved-in-Canada.

[Accès le 20 Octobre 2014].

[14] "FDA accepts biosimilar filgrastim application," 01 Aout 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/FDA-accepts-biosimilar-filgrastim-application. [Accès le 20 Octobre 2014].

[15] "'Similar biologics' approved and marketed in India," 26 Septembre 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similar-biologics-approved-and-marketed-in-India. [Accès le 28 Octobre 2014].

[16] "Technologie de l'ADN recombinant," 2013. [En ligne]. http://www.amgen.be/french/science/about_biotechnologie_5183.htm. [Accès le 10 Septembre 2014].

[17] F. M Wurm, Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells, 2004.

[18] A. L. Demain et P. Vaishnav, "Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms," *Biotechnology Advances,* n° 127, p. 297–306, 2009.

[19] J-L. Prugnaud, J-H. Trouvin, Les biosimilaires, Springer, 2011.

[20] S. Latieule, "Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques," 2011. [En ligne]. www.industrie.com/pharma/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248. [Accès le 9 Septembre 2014].

[21] F. Li, J. X. Zhou, X. Yang et al, "Current Therapeutic Antibody Production and Process Optimization," *BioProcessing Journal,* vol. 4, no. 5, 2005.

[22] J. Zhang, "Mammalian Cell Culture for Biopharmaceutical Production," in *Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology*, ASM Press, 2010.

[23] R. Eibl, D. Eibl, "Disposable Bioreactors in Cell Culture-Based Upstream Processing," *BioProcess International,* vol. 7, 2009.

[24] J-F. Boe, A. Beck, A. Carrie et al, "L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique: le cas des anticorps monoclonaux = Analysis of impurities in biological active substances: a case study of monoclonal antibodies," *STP pharma pratiques,* vol. 24, no. 3, 2014.

[25] Pharmacopée Européenne, Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant, 2008.

[26] 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.

[27] World Health Organization, Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, 2013.

[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] Pharmacopée Européenne, 5.2.8 Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, 2011.

[30] S. Ozturk,W-S. Hu, Cell Culture Technology for Pharmaceutical and Cell-Based Therapies, Taylor & Francis Group, 2006.

[31] M. Pohlscheidt, S. Charaniya, C. Bork et al, Part V Process Analytical Technologies (PAT) - Bioprocess and fermentation monitoring, 2013.

[32] C. Fusi, "Les biosimilaires dans les moindres détails," *Le Moniteur des pharmacies,* n° 2974, Mars 2013.

[33] A.J. Chirino et A. Mire-Sluis, "Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes," *Nature biotechnology,* vol. 22, n° 111, 2004.

[34] Pharmacopée Européenne, Anticorps monoclonaux pour usage humain, 2008.

[35] M. A. Schenerman, B. R. Sunday, S. Kozlowski et al, "CMC Strategy Forum Report : Analysis and Structure Characterization of Monoclonal Antibodies," *BioProcess Technical,* 2004.

[36] P. Seymour, S. Dana Jones, H. L. Levine, "Technology Transfer of CMC Activities for MAb Manufacturing," *BioProcess International,* 2010.

[37] 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.

[38] ICH, ICH Topic Q 5 C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, 1996.

[39] ICH, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005.

[40] ICH, ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, 1999.

[41] ICH, Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 2011.

[42] European Commission, What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products, 2013.

[43] Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as, European Medicines Agency, 2006.

[44] Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as, European Medicines Agency, 2006.

[45] Committee for Human Medicinal Products, Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, European Medicines Agency, 2008.

[46] "European Medicines Agency," [En ligne]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp. [Accès le 17 Novembre 2014].

[47] P. Lechat, Procédures Européennes d'Autorisations de mise sur le marché des médicaments, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

[48] P. Bogaert, E. Lietzan, L. Sim et al, Biosimilar regulation: important considerations and global developments, Practical Law Company , 2011.

[49] G. Dranitsaris, E. Amir, K. Dorward, "Regulatory, Clinical and Commercial Considerations," in *Biosimilars of Biological Drug Therapies*, vol. 71, 2011.

[50] World Health Organization, Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009.

[51] European Medicines Agency, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005.

[52] M. McCamish, G. Woollett, "The State of the Art in the Development of Biosimilars," *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* vol. 91, 2012.

[53] K. Graumann, Manufacturing and Quality Aspects for Biosimilars, 2011.

[54] F. Sörgel, H. Lerch, T. Lauber, "Physicochemical and Biologic Comparability of a Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor with its Reference Product," *BioDrugs,* vol. 24, n° 6, p. 347-357, 2010.

[55] European Medicines Agency, "CHMP assessment report for Zarzio," 2008. [En ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000917/WC500046528.pdf. [Accès le 15 Octobre 2014].

[56] P. Gascon, U. Fuhr, F.Sorgel et al, "Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment," *Annals of Oncology,* n° 21, p. 1419–1429, 2010.

[57] MD. Green , H. Koelbl, J. Baselga et al, "A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy," *Annals of Oncology,* vol. 14, p. 29–35, 2003.

[58] FA. Holmes, JA. O'Shaughnessy, S. Vukelja et al, "Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer," *Journal of Clinical Oncology,* n° 20, p. 727–731, 2002.

[59] Commitee for Medicinal Products for Human use, Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant G-CSF, European Medicines Agency, 2006.

[60] WHO Expert Committee on Biological Standardization, Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009.

[61] Amgen, "Médicaments biologiques et biosimilaires - Aperçu général," [En ligne]. http://www.amgen.com/pdfs/misc/Biologics_and_Biosimilars_Overview_French.pdf. [Accès le 23 mars 2014].

[62] "France to allow biosimilars substitution," 2 Février 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Policies-Legislation/France-to-allow-biosimilars-substitution. [Accès le 14 Octobre 2014].

[63] Code de la Santé Publique, Article L5125-23-2 Créé par LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47.

[64] Code de la Santé Publique, Article L5125-23-3 Créé par LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47.

[65] "PLFSS : le G5 Santé regrette l'autorisation de la substitution des biosimilaires," 27 Novembre 2013. [En ligne]. http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/medicament/plfss-le-g5-sante-regrette-l-autorisation-de-la-substitution-des-biosimilaires. [Accès le 15 Octobre 2014].

[66] European Biopharmaceutical Enterprises, EBE Biosimilars Webinar on French Biosimilars Law, 2014.

[67] World Health Organization, Biological Qualifier An INN Proposal (Draft), 2014.

[68] "EU majority says same INNs for biosimilars," 2 Février 2014. [En ligne]. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/EU-majority-says-same-INNs-for-biosimilars. [Accès le 15 Octobre 2014].

[69] S. Park, K. Patel, J. Ko et al, Analytical comparisons of erythropoietin products from Korea and Amgen's Epogen (epoetin alfa) [abstract], 2006.

[70] H. Schellekens, Biosimilar therapeutics—what do we need to consider?, NDT Plus, 2009.

[71] J. A. Johnson, FDA Regulation of Follow-On Biologics, Congressional Research Service, 2010.

[72] Food and Drug Administration, Draft Guidance for Industry: Applications Covered by Section 505(b)(2), 1999.

[73] R. Hernández, Biosimilars Products, Food and Drug Administration, 2012.

[74] Section 7002(e) de l'Affordable Care Act.

[75] R. E. Sherman, Biosimilar Biological Products, Food and Drug Administration, 2012.

[76] Section 7002(b)(2) de l'Affordable Care Act, amendant la section 351(i)(1) du PHS Act.

[77] Food and Drug Administration, Draft Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product, 2012.

[78] Section 7002(b)(3) de l'Affordable Care Act, ajoutée à la section 351(i)(2) du PHS Act.

[79] L. Christl, Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009: FDA's Overview of the Regulatory Guidance for the Development and Approval of Biosimilar Products in the US, Food and Drug Administration, 2013.

[80] Section 7002(a) de l'Affordable Care Act, amendant la section 351(k) du PHS Act.

[81] Ministry of Health, Labour and Welfare, Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics, 2009.

[82] T. Yamaguchi, T. Arato, "Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan," n° 39, p. 328-332, 2011.

[83] J. Wang, S-C. Chow, "On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products," n° 5, p. 353-368, 2012.

[84] Santé Canada, Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 2010.

[85] S. K. Suh, Y. Park, "Regulatory guideline for biosimilar products in Korea," n° 39, p. 336-338, 2011.

[86] J. Joung, Biosimilar regulation in Republic of Korea and Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC) developments, 2014.

[87] India's Department of Biotechnology (DBT) and Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO), Guideline on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India, 2012.

[88] "Russia to harmonize biologicals regulations," 31 Mai 2013. [En ligne]. http://gabionline.net/Biosimilars/News/Russia-to-harmonize-biologicals-regulations. [Accès le 14 Octobre 2014].

[89] F. Ehmann, "Biosimilar Working Party European Medicines Agency (EMA) : Biosimilars – Regulation strategies and pathway in the EU (and US)," 2010.

[90] Amgen, "A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars:Regulatory, Scientific, and Practical Considerations," 2013. [Online]. www.biosimcentral.org. [Accès le 15 Octobre 2014].

Aurélie Laura ARGENTIN **THESE 2014 / TOU3 / 2116**

TITRE : Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique

---

RESUME en français

De nombreux brevets de biomédicaments ont ou vont expirer prochainement et ouvrent ainsi la voie au marché des médicaments non innovants ou "copies" appelés biosimilaires en Europe. Contrairement aux médicaments génériques, les biosimilaires sont des médicaments hétérogènes de haut poids moléculaire fabriqués dans des organismes vivants et soumis à une certaine variabilité. La caractérisation de tels produits est très complexe et insuffisante pour prouver la biosimilarité entre un biosimilaire et le médicament innovateur de référence. Par conséquent, pour évaluer la biosimilarité et octroyer une autorisation de mise sur le marché, les agences réglementaires demandent la soumission de données supplémentaires en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité clinique. Les biosimilaires soulèvent également de nouvelles problématiques comme l'apparition d'effets indésirables liés à l'immunogénicité, la question de l'autorisation de la substitution ou de la dénomination des biosimilaires.

Titre et résumé en Anglais : Production, quality control and biosimilar's regulation: a challenge for the pharmaceutical industry

Many patents of biopharmaceuticals have or will expire soon and thus open the way to non-innovative drugs market, also called "copies" or biosimilars in Europe.
Unlike generics, biosimilars are heterogeneous high molecular weight medicines produced in living organisms and subject to some variability. The characterization of such products is very complex and insufficient to prove biosimilarity between a biosimilar and the innovative reference product. Therefore, to assess biosimilarity and grant authorization to market, regulatory agencies require the submission of additional data in terms of quality, safety and clinical efficacy. Biosimilars also raise new issues such as the occurrence of adverse effects related to immunogenicity, the question of the approval of the substitution or the name of biosimilars.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Biosimilaire, biomédicament, production, qualité, réglementation

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des sciences pharmaceutiques
Université Paul Sabatier, Toulouse III
35 Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 04

Directeur de thèse : Madame Vania BERNARDES-GENISSON