

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 07 mai 2013**  
**Par M. Koussayla BOUKHALFA**

---

**Titre**

La réglementation européenne et américaine des médicaments  
biosimilaires

---

**Membres du jury :**

**Président :** (TARTAR, André, Professeur en chimie organique, Université Lille 2)

**Assesseur :** (PERROY-MAILLOLS, Anne Catherine, Professeur en Droit et déontologie pharmaceutique, Université Lille 2)

**Assesseur :** (SERGHERAERT, Eric, Maître de conférences en Droit et déontologie pharmaceutique, Université Lille 2)

**Membre extérieur :** (COUVREUR, Stéphane, Pharmacien Responsable de Bayer)



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Liste exhaustive du personnel enseignant

#### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

#### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

#### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

---

Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### **Remerciements**

Je remercie tout d'abord Madame Anne Catherine PERROY–MAILLOLS pour avoir pris la direction de cette thèse. C'est grâce à son enseignement et à ses conseils que j'ai pu bien mener ce travail.

Un grand merci à Monsieur André TARTAR d'avoir accepté de relire attentivement et minutieusement mon manuscrit et pour avoir accepté de faire partie des membres du Jury. J'ai beaucoup appris de lui durant les nombreux projets sur lesquels j'ai travaillé sous sa supervision.

Je remercie également Monsieur Stéphane COUVREUR d'avoir accepté de faire partie des membres du Jury et d'avoir consacré une partie de son temps précieux pour relire mon manuscrit.

Une pensée à mes amis de la faculté. Je garderai d'excellents souvenirs de ces années d'étude et de tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

Je remercie toute personne qui a contribué à ma formation que ce soit sur le plan social ou sur le plan professionnel.

Merci enfin à ma famille qui m'ont fait confiance dans mes choix professionnels et personnels.



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**« L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs. »**

## SOMMAIRE

Liste exhaustive du personnel enseignant.....	2
Remerciements.....	6
Introduction.....	11
I- Généralités.....	12
I.1- Contexte juridique.....	12
I.1.A- Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	12
I.1.B- Europe.....	12
I.1.C- Etats Unis d'Amérique.....	14
I.2- Définitions.....	14
I.2.A- Organisation Mondiale de la Santé.....	15
I.2.B- Europe.....	15
I.2.C- Etats-Unis.....	18
I.3- Le produit biologique de référence.....	19
I.3.A- Organisation Mondiale de la Santé.....	19
I.3.B- Europe.....	21
I.3.C- Etats-Unis.....	22
II- Les produits génériques et les produits biosimilaires.....	24
II.1- Les différences fondamentales entre médicaments chimiques et médicaments biologiques et limite du concept « générique ».....	24
II.1.A-Taille et structure.....	24
II.1.B- Stabilité.....	26
II.1.C- Différences pharmacocinétiques.....	26
II.1.D- Mécanismes pharmacologiques.....	27
II.1.E- Sécurité.....	28
II.1.F- Processus de fabrication.....	28
II.1.G- Limites du concept « générique ».....	31
II.2- Les principes clés pour l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires.....	31
III. Démonstration de la biosimilarité par l'exercice de comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence.....	33
III.1- Démonstration de la similarité des attributs de Qualité.....	35
III.1.A. Système d'expression.....	37
III.1.B. Processus de fabrication.....	38
III.1.C. Évaluation des propriétés physico-chimiques.....	38



III.1.D. Activités fonctionnelles.....	40
III.1.E. Propriétés immunochimiques et propriétés ligand-récepteur.....	41
III.1.F. Impuretés.....	42
III.1.G. Le produit de référence et normes de référence (reference standards) .....	43
III.1.H. Le produit fini .....	44
III.1.I. Stabilité.....	45
III.1.J. Spécifications .....	46
III.2- La comparabilité non-clinique et clinique.....	47
III.2.A- Les recommandations de l'OMS .....	47
III.2.B- En Europe .....	64
III.2.C- Aux Etats Unis.....	71
III.3- Immunogénicité .....	78
III.3.A- Facteurs qui peuvent provoquer le développement d'une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique .....	78
III.3.B- L'évaluation non-clinique de l'immunogénicité.....	83
III.3.C- L'évaluation de l'immunogénicité clinique.....	84
III.3.D- Conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité .....	86
IV- Pharmacovigilance .....	90
IV.1- La surveillance post-marketing selon l'OMS .....	90
IV.2- La surveillance post-marketing selon l'EMA .....	91
IV.3- La surveillance post-marketing selon la FDA .....	92
V- Evaluation en procédure centralisée en Europe .....	93
VI- Exclusivité du produit de référence.....	95
VI.1- Europe .....	95
VI.1.A- La période d'exclusivité des données et du marché .....	95
VI.1.B- Extension de la période d'exclusivité dans le cas de nouvelles indications thérapeutiques.....	97
VI.2- Etats-Unis.....	98
VI.2.A- Entrée en vigueur de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit biosimilaire (Exclusivité du marché) .....	98
VI.2.B- Date de dépôt de demande de l'autorisation de mise sur le marché (Exclusivité des données) .....	98
VII- Interchangeabilité ou substitution .....	100
VII.1- Europe .....	100
VII.2- Etats-Unis.....	101
Conclusion .....	103

## **La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

---

Glossaire .....	104
Références bibliographiques .....	107

## Introduction

Les médicaments biologiques ont eu un grand succès dans le traitement de nombreuses maladies chroniques et aiguës. Cependant, leur coût est souvent très élevé, ce qui limite l'accès des patients à ces traitements, en particulier dans les pays en voie de développement. Récemment, l'expiration des brevets et/ou de la protection des données pour le premier grand groupe de produits biologiques a marqué le début d'une ère de produits qui sont conçus pour être «similaires» à un produit d'origine enregistré. Ces produits reposent, en partie, pour leur enregistrement, sur l'information préalable concernant la sécurité et l'efficacité obtenue avec les produits princeps. L'expérience clinique et le profil de sécurité établi des produits princeps devraient contribuer au développement des produits biosimilaires. Un nombre croissant de pays ont adopté des dispositions législatives, réglementaires régissant l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires. Par exemple, à partir de septembre 2012, l'hormone de croissance humaine biosimilaire a été autorisée au Canada, aux États-Unis, en Australie et en Europe. Au total, la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché de 14 biosimilaires.

La réglementation des biosimilaires évolue rapidement, en raison de:

- L'augmentation de la demande en médicaments moins coûteux.
- La technologie scientifique (en particulier les technologies d'analyse) continue à s'améliorer.
- Les régulateurs et les différentes parties prenantes acquièrent de plus en plus d'expérience avec ces molécules complexes au fil des années.

Cette thèse a pour objectif d'explorer le concept même de médicament biosimilaire, s'attachant au cadre réglementaire et aux aspects scientifiques. Ces thèmes seront abordés à l'échelle européenne et américaine.

Dans un premier temps nous allons aborder quelques généralités concernant la réglementation européenne et américaine des biosimilaires, avant de rentrer plus dans le détail du sujet en abordant les différences fondamentales entre un produit biosimilaire et un produit générique, exercice de comparabilité, immunogénicité, surveillance post marketing, exclusivité et substitution.

### **I- Généralités**

Nous abordons dans cette partie le contexte juridique, les définitions et la notion du produit biologique de référence en Europe et aux Etats-Unis.

#### **I.1- Contexte juridique**

Comme tout médicament, les biosimilaires sont soumis à un cadre réglementaire spécifique émanant de la réglementation locale pour chaque partie dans le monde. Nous allons aborder le contexte juridique sur le plan mondial régi par l'Organisation Mondiale de la Santé, sur le plan européen et américain.

##### **I.1.A- Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

Pour assurer la qualité globale, la sécurité et l'efficacité des médicaments biologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit des normes mondialement reconnues pour l'évaluation de ces produits. Ces normes sont établies par le Comité d'experts de la standardisation biologique (CESB). Ils peuvent servir de base pour fixer les exigences nationales de chaque pays pour la production, le contrôle de la qualité et de la réglementation générale des médicaments biologiques. En outre, les normes internationales sont des outils essentiels pour l'évaluation de l'activité pour les médicaments biologiques dans le monde.

Le Comité d'Experts de la Standardisation Biologique (CESB) a élaboré des guidelines pour l'évaluation des médicaments biosimilaires<sup>1</sup>.

##### **I.1.B- Europe**

L'Union Européenne (UE) a été la première à développer un cadre réglementaire solide pour l'autorisation des biosimilaires. En 2001, la législation concernant la réglementation des médicaments a été codifiée par le biais de la directive

---

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO), Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60<sup>ème</sup> réunion de WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Octobre 2009

2001/83/CE<sup>2</sup>. En 2003, la Commission européenne a conclu que les procédures existantes pour l'autorisation des médicaments basés sur les applications allégées (connues sous le nom des applications abrégées et les applications bibliographiques), ne seraient pas appropriées pour les médicaments biologiques. Ceci est dû à la difficulté de déterminer si des ingrédients biologiques actifs sont les mêmes que ceux du produit de référence ou ceux des produits décrits dans la littérature établie (dans le cas des applications bibliographiques).

La Commission a donc modifié l'annexe I de la directive 2001/83/CE et a créé une procédure d'autorisation pour la commercialisation des biosimilaires. La procédure, qui s'applique aux médicaments issus de la biotechnologie et de certains autres produits biologiques tels que les héparines de bas poids moléculaire, impose aux agences du médicament de demander des données de sécurité et d'efficacité, en plus des études de bioéquivalence qui sont exigées pour les génériques. Les modifications apportées à l'annexe I sont entrées en vigueur en octobre 2003 et ont ensuite été renforcées par un amendement au corps principal de la directive 2001/83/CE<sup>2</sup>. Cette dernière a été modifiée par la directive 2004/27/CE<sup>3</sup>, la directive 2010/84/UE<sup>4</sup> et la directive 2011/62/UE<sup>5</sup>.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a mis au point le système de réglementation pour l'autorisation des biosimilaires. L'EMA a publié des documents de conception et des guidelines. Ces lignes directrices décrivent les principes généraux et fournissent un cadre général pour l'autorisation des biosimilaires. Le Comité de l'EMA pour des médicaments à usage humain (CHMP) a également établi plusieurs guidelines spécifiques pour certaines classes. Le CHMP a émis des lignes directrices pour l'érythropoïétine recombinante, granulocyte-colony stimulating factor, l'insuline humaine recombinante soluble, les héparines de bas poids moléculaire, la

---

<sup>2</sup> Directive 2001/83/EC du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128)

<sup>3</sup> Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 136, 30/04/2004, p. 34 – 57)

<sup>4</sup> Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 348, 31/12/2010, p. 74 – 99)

<sup>5</sup> Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (JO de l'UE L 174, 1/7/2011, p. 74 – 87)

somatropine, l'interféron alfa recombinant, l'interféron bêta et l'hormone folliculo-stimulante..

### **I.1.C- Etats-Unis d'Amérique**

La Food and Drug Administration (FDA) a élaboré des guidelines qui décrivent la réflexion actuelle de l'Agence sur les facteurs à considérer lors de la démonstration qu'un produit biologique est très similaire à un produit de référence autorisé en vertu de l'article 351 (a) de la Public Health Service Act (PHS Loi) <sup>6</sup> afin de soumettre une demande de mise sur le marché sous l'article 351 (k) de PHS Act.

La loi 2009 de la concurrence des prix des produits biologiques et de l'innovation (Loi BPCIA : The Biologics Price Competition and Innovation Act)<sup>7</sup> modifie la Loi PHS Act afin de créer une procédure abrégée dans la section 351 (k) de la Loi PHS Act pour les produits biologiques biosimilaires ou interchangeableables avec un médicament biologique de référence autorisé par la FDA (voir les sections 7001 à 7003 de la protection du patient et la loi sur les soins accessibles (Affordable Care Act) (Pub. L. 111-148)) <sup>7</sup>. La Loi BPCIA a également modifié la définition des produits biologiques afin d'inclure "protéine (à l'exception des polypeptides synthétisés chimiquement)" (voir l'article 351 (i) (1) de la Loi PHS Act).

### **I.2- Définitions**

Dans cette partie, nous allons énoncer les différentes définitions des produits biologiques et biosimilaires décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé, par la réglementation européenne et américaine. Pour bien comprendre les définitions d'un produit biosimilaire nous allons également énoncer les définitions d'un médicament générique.

---

<sup>6</sup> Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

<sup>7</sup> Sections 7001-7003 (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009) of the Patient Protection and Affordable Care Act (Public Law No. 111-148)

### I.2.A- Organisation Mondiale de la Santé

L'OMS définit un médicament biosimilaire comme « *un produit biologique qui est similaire en terme de qualité, de sécurité et d'efficacité à un produit biologique de référence déjà autorisé* »<sup>1</sup>.

### I.2.B- Europe

#### **Un médicament générique**

Selon la Directive 2001/83/CE (modifiée par la directive 2004/27/CE), « *le médicament générique est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.* »<sup>8</sup>

Selon le code de la santé publique du droit français modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, on entend par « *spécialité générique d'une spécialité de référence, 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 appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions*

---

<sup>8</sup> Article 10 (2)(b) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128)

## **La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

*fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, 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. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché »<sup>9</sup>*

### **Un médicament biologique**

Un médicament biologique est un médicament dont le principe actif est constitué ou dérivé d'un organisme vivant. L'insuline, par exemple, peut être produite par un organisme vivant (comme une bactérie ou une levure), auquel on a transféré le gène qui lui permet de produire de l'insuline.<sup>10</sup>

Selon le code de la santé publique du droit français modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, on entend par « *médicament biologique, 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* »<sup>9</sup>

### **Un médicament biosimilaire**

Selon la Directive 2001/83/CE (modifié par la directive 2004/27/CE), « *lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en*

---

<sup>9</sup> Article L5121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1. Londres, 22 Octobre 2008.



*raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis. »<sup>11</sup>*

Selon le code de la santé publique du droit français modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, on entend par « *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 au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* »<sup>9</sup>

Deux documents de référence traitent ce type particulier de produit pharmaceutique sur l'échelle européenne :

- L'article 10(4) et l'annexe I de la Directive 2001/83/CE (modifié par la directive 2004/27/CE) et
- Les guidelines sur les Biosimilaires du Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) siégeant à L'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Un médicament biosimilaire, dans la compréhension de l'Union Européenne, est un médicament développé sur la base d'un exercice de comparabilité par rapport à un médicament biologique déjà autorisé (appelé produit de référence). Cet exercice de comparabilité en terme de caractéristiques physico-chimiques et biologiques, vise à montrer la similarité du produit biosimilaire au produit de référence et à justifier ou non la nécessité d'études de sécurité et d'efficacité complémentaires.

---

<sup>11</sup> Article 10 (4) de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128)

### **I.2.C- Etats-Unis**

#### **Un médicament biologique**<sup>12</sup>

Le terme « produit biologique » correspond à : virus, sérum thérapeutique, toxine, antitoxine, vaccins, sang, composants sanguins ou dérivés du sang, produits allergènes, les protéines (à l'exception des polypeptides synthétisés chimiquement), ou un produit analogue, ou arsphénamine ou un dérivé de arsphénamine (ou tout autre composé organique de l'arsenic trivalent), applicable à la prévention, au traitement ou la guérison d'une maladie chez l'Homme.

« Protéine » correspond à tout polymère d'acide alpha-aminé avec une séquence spécifique définie qui est supérieure à 40 acides aminés.

« Polypeptide synthétisé chimiquement » correspond à tout polymère d'acide alpha-aminé qui est (a) entièrement fabriqué par synthèse chimique, et (b) est contient moins de 100 acides aminés ».

#### **Un médicament biosimilaire** :<sup>13</sup>

Le terme « biosimilaire » ou « biosimilarité », en référence à un produit biologique qui fait l'objet d'une demande en vertu de la section 351 (k), signifie :

- Que le produit biologique est très similaire au produit de référence, malgré des différences mineures des composants cliniquement inactifs ET
- Il n'existe pas de différence cliniquement significative entre le produit biologique et le produit de référence en termes de sécurité, la pureté et l'efficacité du produit.

Pour qu'un produit biologique soit enregistré autant que biosimilaire d'un produit de référence, il doit répondre aux conditions suivantes :

- Le produit biologique est biosimilaire du produit de référence sur la base des données suivantes :

---

<sup>12</sup> Section 351 (i) de Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

<sup>13</sup> Section 351 (k) de Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

- Des études analytiques qui démontrent que le produit biologique est très similaire au produit de référence, malgré des différences mineures des composants cliniquement inactifs;
- Des études animales (y compris l'évaluation de la toxicité), et
- Des études cliniques (y compris l'évaluation de l'immunogénicité, de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie) qui sont appropriées pour démontrer la sécurité, la pureté et l'efficacité dans une ou plusieurs conditions appropriées d'utilisation pour lesquelles le produit de référence est autorisé et destiné à être utilisé;
- Le produit biosimilaire et le produit de référence possèdent le(s) même(s) mécanisme(s) d'action dans la ou les conditions d'utilisation prescrites, recommandées ou définies sur l'étiquetage, mais seulement dans la mesure où le(s) mécanisme(s) d'action sont connus pour le produit de référence;
- La ou les conditions d'utilisation prescrites, recommandées ou définies sur l'étiquetage, proposées pour le produit biosimilaire ont été préalablement approuvées pour le produit de référence;
- La voie d'administration, la forme pharmaceutique, et le dosage du produit biosimilaire sont les mêmes que ceux du produit de référence, et
- L'établissement dans lequel le produit biosimilaire est fabriqué, transformé, emballé, ou stocké répond aux normes assurant que le produit biosimilaire est sûr, pur et efficace.

### **I.3- Le produit biologique de référence**

Le produit biologique de référence est le produit avec lequel le produit biosimilaire est comparé afin de démontrer la similarité entre les deux produits. Le choix de ce produit est différent selon les différentes réglementations (OMS, Europe et Etats-Unis).

#### **I.3.A- Organisation Mondiale de la Santé <sup>11</sup>**

Un produit biologique de référence est utilisé comme comparateur pour des études de comparabilité en tête-à-tête avec le produit biosimilaire afin de démontrer la

similarité en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Seul un produit d'origine qui a été enregistré sur la base d'un dossier complet d'enregistrement peut servir de produit de référence.

### **Les considérations de l'OMS pour le choix du produit biologique de référence**

Des informations sur le produit de référence permettent d'établir le profil de la sécurité, la qualité et l'efficacité auquel le produit biosimilaire est comparé. Le produit de référence constitue également la base pour la sélection de dose et la voie d'administration, et est utilisé dans les études de comparabilité nécessaires pour appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché. La démonstration d'un niveau acceptable de similarité entre le produit de référence et le produit biosimilaire justifie l'utilisation de données non-cliniques et cliniques allégées à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit biosimilaire.

Pour appuyer la demande de mise sur le marché du produit biosimilaire, la similarité du biosimilaire au produit de référence doit être démontrée par une étude clinique du type tête-à-tête qui évalue la similarité entre le profil d'efficacité et de sécurité du biosimilaire et celui du produit de référence.

Le choix d'un produit de référence est d'une importance critique pour l'évaluation du médicament biosimilaire. La justification du choix du produit de référence doit être fournie par le fabricant du biosimilaire. L'utilisation de produits de référence avec une efficacité et une sécurité démontrées dans une population donnée sera l'un des facteurs à prendre en considération. Un autre paramètre important est la durée de la commercialisation du produit.

Le choix d'un produit biologique de référence est essentiel pour le développement d'un produit biologique similaire. Les éléments suivants doivent être pris en considération :

- ✓ Le produit de référence doit être commercialisé pour une durée appropriée et avoir un volume d'utilisation important et disposer d'un nombre important de données concernant la sécurité et l'efficacité pour que la démonstration de similarité soit pertinente.
- ✓ Le fabricant doit démontrer que le produit de référence choisi est adapté pour appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire.

- ✓ Le produit de référence doit être autorisé sur la base d'un dossier complet en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Par conséquent, un produit biosimilaire ne peut pas être pris comme produit de référence.
- ✓ Le produit de référence doit être utilisé tout au long du développement du biosimilaire (Qualité, études non-cliniques et cliniques).
- ✓ Il faut démontrer la similarité entre la substance active du produit de référence et celle du produit biosimilaire.
- ✓ La forme pharmaceutique, la posologie et la voie d'administration du biosimilaire doivent être les mêmes que celles du produit de référence.
- ✓ Les facteurs suivants devraient être pris en compte dans le choix d'un produit de référence qui est commercialisé par le biais d'une autre réglementation.
  - Le produit de référence doit être autorisé et largement commercialisé dans un autre pays qui a bien établi le cadre réglementaire et les principes, ainsi que l'expérience dans l'évaluation des produits biologiques et les activités de surveillance post-commercialisation sont assez longues pour avoir des données fiables.
  - L'autorisation de mise sur le marché d'un produit biosimilaire comparé à un produit de référence non-enregistré dans le pays où le biosimilaire est autorisé, n'implique pas l'approbation de l'utilisation du produit de référence dans ce pays.

### I.3.B- Europe <sup>14 15 16</sup>

Le médicament de référence est un médicament qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans un état membre ou via la procédure centralisée sur la base d'un dossier complet de demande d'autorisation de mise sur le marché, avec les

---

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications : Questions and Answers. Londres, Septembre 2012. EMA/940451/2011.

<sup>15</sup> Article 10 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128).

<sup>16</sup> Les règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, Notice To Applicants, volume 2A: Procédures pour l'autorisation de mise sur le marché, chapitre 1 (section 6) : Autorisation de Mise sur le Marché. Commission Européenne. Révision 3 du novembre 2005, Bruxelles, ENTR/F2/BL D(2002)

dispositions de l'article 8 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée <sup>17</sup>. Les fabricants devront identifier le médicament de référence (nom du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le titulaire de l'AMM, la première autorisation) dans le formulaire de demande pour le médicament biosimilaire, comme suit:

- Le médicament qui est ou a été autorisé dans l'espace économique européen (EEE), utilisé comme base pour démontrer que la période de protection des données définie dans la législation pharmaceutique européenne a expiré.

Ce médicament de référence, identifié pour le calcul de la date d'expiration de la période de protection des données, peut avoir un dosage différent, une forme pharmaceutique différente, une voie d'administration différente ou une présentation pharmaceutique différente de ceux du médicament biosimilaire.

- Le médicament de référence avec lequel le médicament proposé est sensé être similaire (nom du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le titulaire de l'AMM et le numéro d'AMM) peut avoir été autorisé par une procédure différente et sous un nom différent que celui identifié pour le calcul de la date d'expiration de la période de protection des données. Les informations de ce produit de référence serviront de base pour « les informations produit » revendiquées pour le produit biosimilaire.

### **I.3.C- Etats-Unis**

Pour obtenir l'approbation d'un produit biosimilaire en vertu de l'article 351 (k) de la Loi PHS, le promoteur doit démontrer que le produit proposé est biosimilaire avec un produit de référence unique qui a déjà été autorisé par la FDA. En général, un fabricant doit fournir des informations pour démontrer la biosimilarité basée sur les données comparant directement le produit proposé avec le produit de référence. Par exemple, des études analytiques et au moins une étude clinique pharmacocinétique (PC) et/ou pharmacodynamique (PD) destinée à soutenir la démonstration de la biosimilarité, notamment une comparaison adéquate par rapport à un produit de référence enregistré en vertu de l'article 351(a).<sup>12</sup>

Contrairement à l'Europe, pour l'enregistrement d'un biosimilaire aux Etats-Unis le fabricant peut réaliser l'exercice de comparabilité avec des lots de produit de

---

<sup>17</sup> Article 8 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128).

## **La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

référence fabriqués en dehors du territoire américain à condition que le produit et le site de fabrication soient enregistrés par la FDA. Le fabricant peut également réaliser l'exercice de comparabilité avec des lots d'un produit biologique non-enregistré aux Etats-Unis à condition de faire le lien (the bridge) entre le produit de référence enregistré aux Etats-Unis et le produit biologique non-enregistré aux Etats-Unis. Toutefois, les exigences sont plus lourdes si le fabricant choisi un comparateurs non-enregistré aux Etats-Unis.

### **II- Les produits génériques et les produits biosimilaires**

Nous allons aborder dans cette partie les différences fondamentales entre un médicament générique et un médicament biosimilaire, et les principes clés de l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires.

#### **II.1- Les différences fondamentales entre médicaments chimiques et médicaments biologiques et limite du concept « générique »**<sup>18</sup>

Contrairement aux petites molécules dont la composition et la structure sont claires et bien définies, les médicaments biologiques sont composés d'ingrédients beaucoup plus complexes, qui sont généralement des biomacromolécules contenant des protéines, des acides nucléiques (ADN, ARN, oligonucléotides anti-sens) ou des micro-organismes vivants tels que les virus et les bactéries. Parmi ces médicaments, les protéines recombinantes sont les plus fréquentes à ce jour. Les classes des protéines recombinantes approuvées comprennent des hormones, des cytokines, des facteurs de coagulation, des anticorps monoclonaux, des vaccins et des enzymes. Les produits biologiques ont de nombreuses différences fondamentales par rapport aux composés chimiques.

Les produits biologiques sont différents des produits chimiques en termes de taille, structure, stabilité, pharmacocinétique, mécanismes pharmacologiques, sécurité et en terme de procédés de fabrication. Nous allons aborder dans le détail ces différences fondamentales entre les deux types de produits.

##### **II.1.A-Taille et structure**

Les médicaments chimiques sont des composés de faible poids moléculaire (<1000 Da) ayant des structures chimiques simples et précises. Les produits biologiques ont de plus grandes tailles et des structures plus complexes. Le poids moléculaire moyen des produits biologiques varie de 4000 Da pour les protéines non glycosylées à 150.000 Da pour les anticorps monoclonaux (cf. figure 1 : Différence dans la taille

---

<sup>18</sup> Shein-Chung Chow, JunWang, Laszlo Endrenyi et Peter A. Lachenbruch. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Stat Med.* Févr. 2013. 10;32(3):370-81



des substances actives entre les produits chimiques (aspirine) et les produits biologiques).<sup>19</sup>

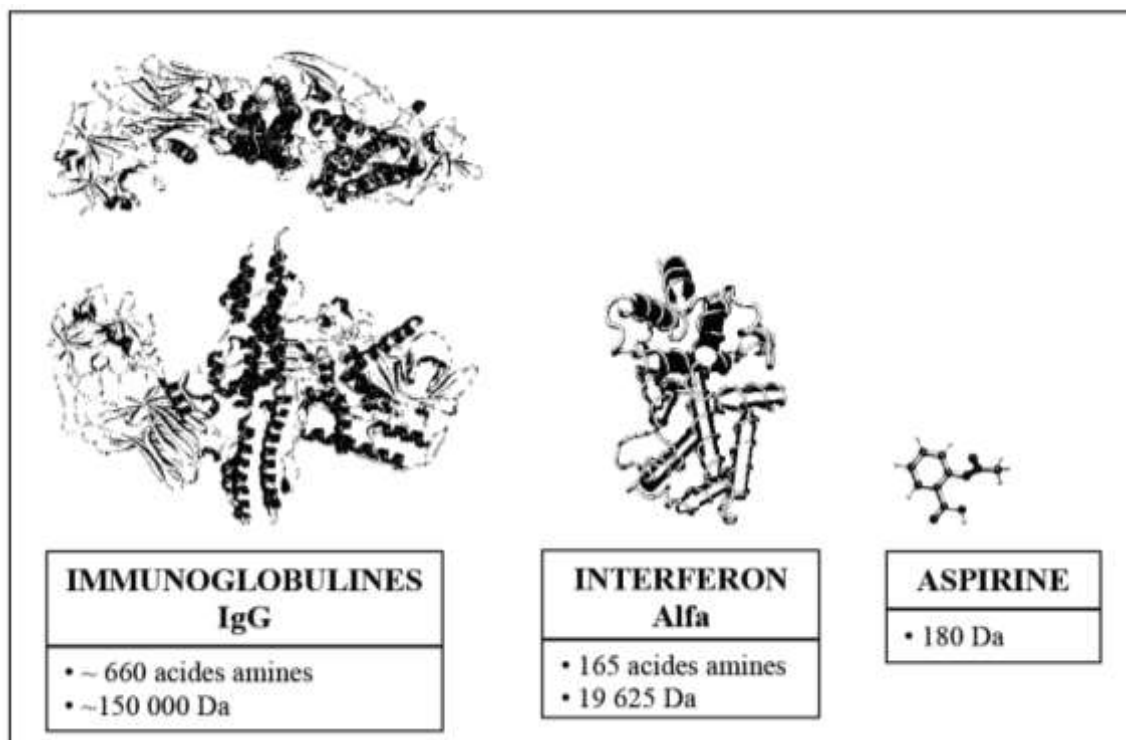


Figure 1 : Différence dans la taille des substances actives entre les produits chimiques (aspirine) et les produits biologiques<sup>19</sup>

Les protéines recombinantes sont en structures tridimensionnelles qui ont quatre niveaux distincts. Les acides aminés sont polymérisés en une chaîne linéaire par la formation d'une liaison amide entre le groupe carboxyle d'un acide aminé et le groupe amine de l'autre, ce qui est considéré comme la structure primaire des protéines. Les polypeptides se plient pour former des sous-structures comme l'hélice alpha et bêta, formant les structures secondaires. La relation spatiale des structures secondaires forme une structure tertiaire, qui est stabilisée par des interactions telles que les liaisons hydrophobes, ponts salins, des liaisons hydrogène, des liaisons disulfure, et des modifications post-traductionnelles comme la glycosylation. De nombreuses protéines se composent de deux ou plusieurs chaînes polypeptidiques, et la manière dont ces sous-unités de protéine sont associées est appelée la structure quaternaire.

<sup>19</sup> Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C. Economic issues with follow-on protein products. *Nature Reviews. Drug Discov* 2008; 7:733–737.

### II.1.B- Stabilité

Les petites molécules ont tendance à suivre le comportement Arrhenius (mouvement moléculaire dépendant de la température) et ainsi avoir une stabilité prévisible fondée sur des études accélérées.<sup>20</sup>

En revanche, l'activité et la fonction biologique des protéines sont très dépendantes de leur conformation spatiale unique. Les produits biologiques sont beaucoup moins stables que les petites molécules car, les protéines peuvent changer de structure ce qui est lié à des changements de conformation, généralement provoqués par la liaison d'une molécule de substrat au site actif d'une enzyme ou de la région physique de la protéine qui participe à la catalyse chimique. Deuxièmement, de nombreux facteurs environnementaux tels que la température, le pH, la pression, les sels inorganiques, ou les solvants organiques peuvent entraîner la perte de leurs structures tertiaires et secondaires via un processus appelé la dénaturation suivie de la formation d'agrégats qui peuvent être immunogènes. Troisièmement, l'enzymolyse et l'hydrolyse conduisent à la dégradation des protéines et la perte de leurs fonctions. En conséquence, de légères variations dans le processus de fabrication peuvent affecter la stabilité des protéines et l'efficacité des produits biopharmaceutiques.

### II.1.C- Différences pharmacocinétiques

En raison de la faible masse moléculaire, il est beaucoup plus facile pour des composés chimiques de diffuser rapidement à travers les membranes cellulaires et d'atteindre des sites d'action intracellulaire, par rapport aux produits biologiques. En outre, les médicaments chimiques ont une biodisponibilité orale généralement beaucoup plus élevée. Les produits biologiques, qui sont habituellement des protéines, seront dégradés par les protéases dans le tractus gastro-intestinal après administration orale. Ainsi, les médicaments biologiques sont habituellement injectés dans le corps humain et nécessitent une grande pureté. Une autre différence pharmacocinétique (PC) est lorsque les médicaments chimiques se trouvent dans l'organisme, ils sont habituellement soumis aux processus du métabolisme des médicaments, une série de modifications biochimiques spécialisées réalisées par

---

<sup>20</sup> Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the next generation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20 Suppl 4**: iv31–36

des systèmes enzymatiques tels que la superfamille du cytochrome P450. Le procédé convertit généralement un médicament chimique en métabolites plus hydrosolubles et facilement éliminés dans les urines. Elle peut également contribuer à l'activité et la toxicité des métabolites. Mais les produits biologiques ne sont généralement pas soumis à ce type de métabolisme car ils sont généralement des molécules biologiques actives initialement synthétisés par le corps humain lui-même.

### **II.1.D- Mécanismes pharmacologiques**

Les médicaments chimiques ont généralement des fonctions pharmacologiques en se liant avec des cibles, tels que les récepteurs ou les enzymes, pour modifier l'activité ou la fonction de ces cibles. Par exemple, le tamoxifène est une petite molécule qui est utilisée comme un traitement hormonal du cancer du sein de type hormone stéroïde récepteur-positif. Il peut compétitivement se lier aux récepteurs d'œstrogènes sur les tumeurs, ce qui génère la production d'un complexe nucléaire qui diminue la synthèse de l'ADN et inhibe les effets des œstrogènes c'est à dire la prolifération des cellules tumorales. Les mécanismes pharmacologiques des produits biologiques sont différents de ceux des composés chimiques. Les hormones ont des fonctions pharmacologiques majoritairement en remplaçant les hormones déficitaires. Par exemple, l'insuline humaine biosynthétique est utilisée pour traiter le diabète provoqué par un déficit de sécrétion d'insuline, l'hormone de croissance humaine est utilisée pour le traitement de troubles de la croissance de l'enfant et l'adulte qui ont une carence en hormone de croissance. Les cytokines telles que l'interféron peuvent améliorer les réponses immunitaires cellulaires et ont des effets antiviraux et anti-néoplasiques. Il y a aussi des interférons qui diminuent la réponse immunitaire comme les interférons bêta indiqués dans le traitement de la sclérose en plaques. Une autre classe importante de produits biologiques, sont les anticorps monoclonaux. Ils peuvent inhiber spécifiquement l'activité de leurs cibles. Par exemple, le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé utilisé pour traiter diverses formes de cancer en inhibant le facteur de croissance endothélial vasculaire A et en bloquant l'angiogenèse<sup>21</sup> Par conséquent, les mécanismes

---

<sup>21</sup> Los M, Roodhart JM, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *Oncologist* 2007; **12**:443–450.

pharmacologiques sont différents entre les médicaments biologiques et les médicaments à petites molécules chimiques.

### **II.1.E- Sécurité**

Les médicaments chimiques classiques sont généralement considérés comme ayant une toxicité plus élevée que les produits biologiques en raison des aspects suivants: ils peuvent se lier à d'autres cibles et générer des effets toxiques hors-cible; certains médicaments anticancéreux sont toxique et peuvent affecter la croissance et les fonctions des cellules normales, ils peuvent être transformés en métabolites toxiques, ils peuvent conduire à la cancérogenèse et mutagenèse. En revanche, les produits biologiques ont une toxicité moindre, mais un autre problème de sécurité qui doit être considéré, c'est l'immunogénicité. Comme on le verra plus tard, l'immunogénicité se réfère à la capacité d'un médicament à induire une réponse immunitaire. Les polypeptides et les protéines ayant un poids moléculaire de plus de 10.000 Da sont généralement immunogènes lorsqu'ils sont administrés à l'homme. Par exemple, il ya une augmentation du nombre de cas des érythroblastopénies liées à la présence d'anticorps associées à une formulation spécifique de l'érythropoïétine distribués en dehors des États-Unis <sup>22</sup>. Cette forme d'érythroblastopénie immunologique est associée à la production des anticorps érythropoïétine-neutralisants qui est provoquée par une réponse immunitaire contre l'époétine exogène <sup>23</sup>. Ainsi, les médicaments chimiques et les produits biologiques devraient avoir des critères d'évaluation de la sécurité différents en fonction de leurs propres caractéristiques.

### **II.1.F- Processus de fabrication**

Contrairement aux médicaments chimiques, qui sont produits par des procédés de synthèse chimiques, les produits biologiques sont souvent des protéines recombinantes fabriquées dans des cellules vivantes. Les procédés de fabrication de

---

<sup>22</sup> Schellekens H. Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetinalfa and pure red cell aplasia. *Curr Med Res Opin* 2003; **19**:433–434.

<sup>23</sup> Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17 Suppl** 5:42–47

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

protéines recombinantes (cf. figure 2 : Production des protéines recombinantes et sources de variation entre les fabricants) sont très complexes, y compris l'obtention et l'expression de gènes cibles, l'optimisation et la fermentation des cellules issues de la génie génétique, la clarification et la purification des produits, la formulation et les tests, le remplissage aseptique et le conditionnement. Chacune de ces procédures contient plusieurs étapes et nécessite des conditions strictes et contrôlées afin de garantir l'efficacité et la sécurité des produits biologiques, tels que le design du bioréacteur, le pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, la température et la concentration...etc.

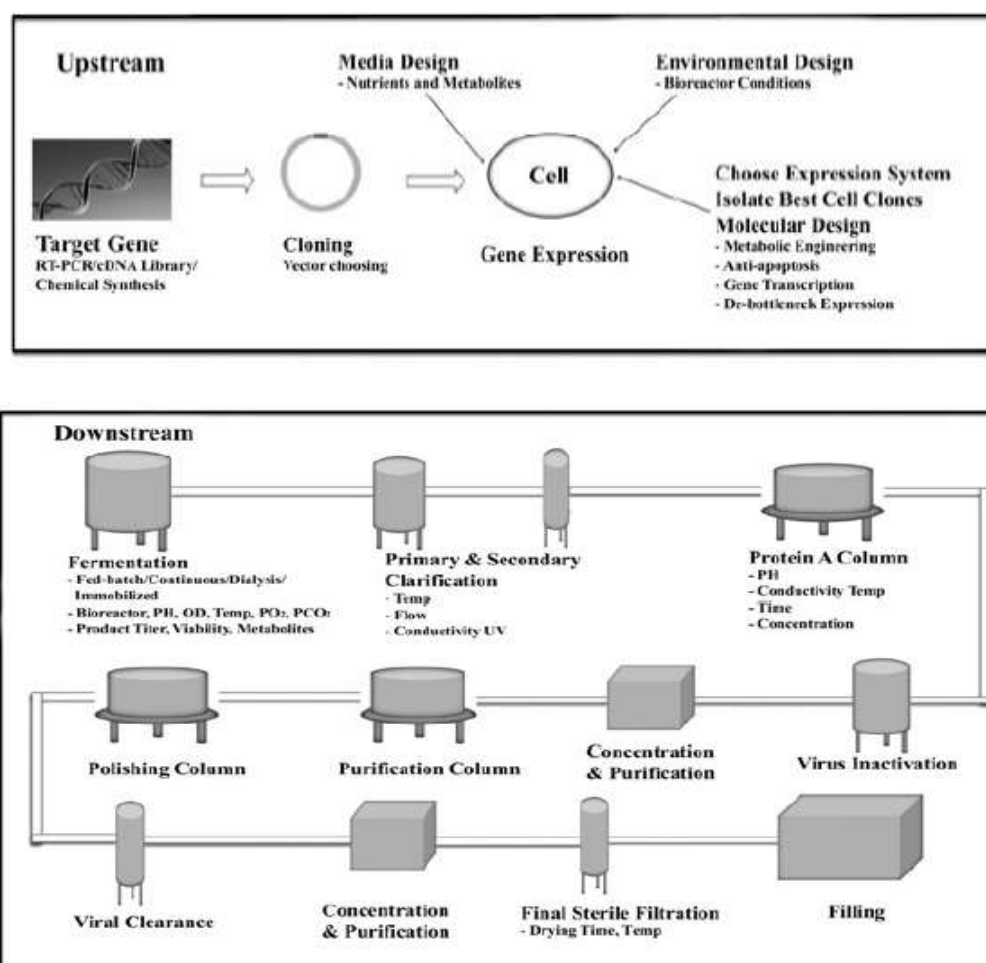


Figure 2. Production des protéines recombinantes et sources de variation entre les fabricants. <sup>18</sup>

En effet, ces processus ne peuvent généralement pas être dupliqués. Les détails de fabrication en amont et en aval ainsi que les méthodes et critères retenus pour les contrôles en cours (*in-process controls*) relèvent eux aussi des données confidentielles du laboratoire, protégées par le droit de la propriété intellectuelle, et non disponibles pour le laboratoire désireux de créer un biosimilaire. Les différences

de chaque étape peuvent entraîner des variations cliniques de certains paramètres importants, tels que la structure tridimensionnelle de la protéine, les quantités d'acide-base, et les modifications post-traductionnelles. Ainsi, en pratique, il est difficile de produire une copie identique d'un produit biologique (cf. *figure 3 : Etapes du procédé de fabrication sources de variabilité*). La micro-hétérogénéité des protéines dépend indéniablement de la manière dont la protéine est fabriquée. Des variations, même apparemment mineures, introduites lors du développement du produit, peuvent avoir un impact sur le profil qualité, sécurité et efficacité du produit. Il est illogique de supposer que des protéines qui sont fabriquées par des procédés différents ont des propriétés identiques. Il faut aussi souligner que les variations inter-lots sont inévitables et fréquentes en raison de la complexité du procédé de production, même si par ailleurs ces procédés sont contrôlés minutieusement. Ces variations doivent être comprises dans les limites définies par les spécifications. Cependant, les différences sont généralement beaucoup moins importantes que celles que l'on peut observer entre les produits fabriqués en utilisant des procédés de fabrications totalement différents.

La plus grande complexité dans la fabrication de produits biopharmaceutiques par rapport aux médicaments classiques est illustrée en outre par la comparaison du nombre de tests requis pour l'analyse de l'interféron  $\alpha$ -2b (n = 244 tests) et l'hormone de croissance synthétique lévothyroxine (n = 67 essais)<sup>24</sup>. Pour les médicaments chimiques, le développement et la production du générique requiert seulement de démontrer que la composition chimique du produit innovant et générique sont les mêmes et qu'ils ont des propriétés pharmacocinétiques similaires. En revanche, les produits biosimilaires ne sont pas l'équivalent des génériques des produits biologiques innovants.

---

<sup>24</sup> Raines LJ. Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigm is inapplicable to biotechnology products. *Biolaw Bus* 2002; 5:6-13.

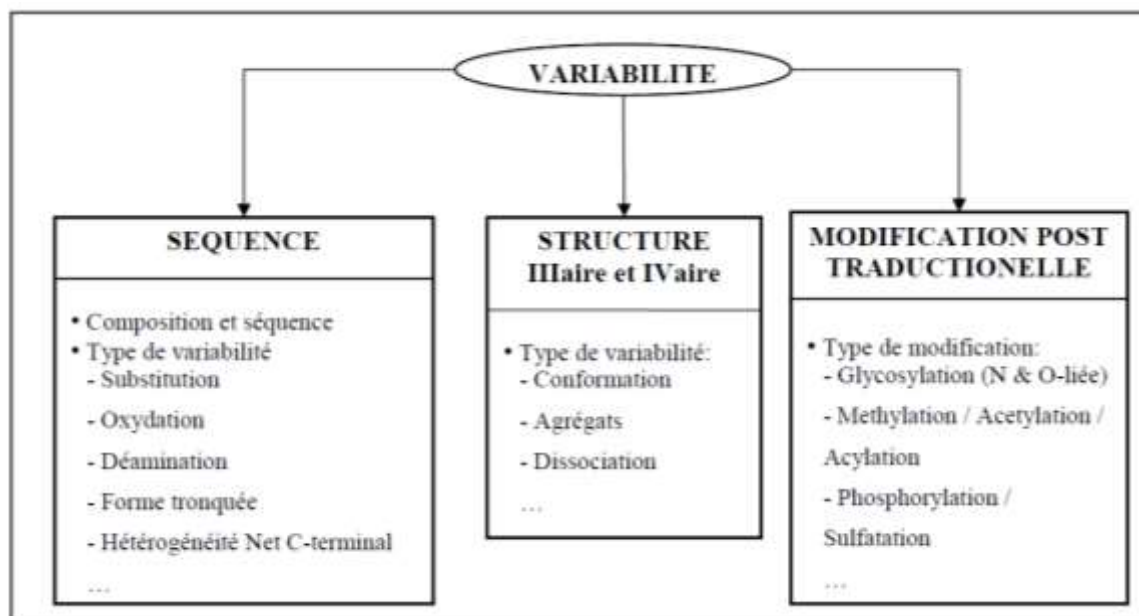


Figure 3: Etapes du procédé de fabrication sources de variabilité

### II.1.G- Limites du concept « générique »

En raison de ces différences fondamentales entre les médicaments chimiques et les produits biologiques, l'approche standard « générique » n'est pas appropriée pour les produits biopharmaceutiques. Ainsi, une réglementation plus complexe et une voie d'approbation spécifique sont nécessaires pour les produits biosimilaires.

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

### II.2- Les principes clés pour l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires<sup>1</sup>

- Le développement d'un biosimilaire implique l'exercice de la comparabilité « étape par étape » à partir de la comparaison des caractéristiques du biosimilaire et du produit de référence. La démonstration de la similarité d'un biosimilaire avec un produit de référence en termes de qualité est une condition préalable pour la réduction des données non-cliniques et cliniques requises pour obtenir une

approbation. Après chaque étape de l'exercice de comparabilité, la décision d'aller plus loin dans le développement du biosimilaire doit être évaluée.

- La base de l'approbation d'un produit comme biosimilaire dépend de sa similarité avec un produit de référence approprié en termes de qualité et en termes de données non-cliniques et cliniques. La décision d'autoriser un produit comme biosimilaire devrait être basée sur l'évaluation de l'ensemble de données pour chacun de ces paramètres.

- Si des différences importantes se trouvent dans la qualité, dans les études non-cliniques ou les études cliniques, le produit ne sera probablement pas considéré comme un biosimilaire. Dans ce cas, des données non-cliniques et cliniques supplémentaires seront probablement nécessaires pour appuyer sa demande d'autorisation de mise sur le marché. Un tel produit ne doit pas être considéré comme un biosimilaire.

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

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

- Les biosimilaires, comme d'autres produits biologiques, nécessitent une surveillance réglementaire efficace pour la gestion de leurs risques potentiels et afin de maximiser leurs bénéfices.



### III. Démonstration de la biosimilarité par l'exercice de comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence<sup>1 25 26</sup>

Un exercice de comparabilité sera nécessaire pour démontrer que le médicament biosimilaire a un profil de qualité très similaire par rapport au médicament de référence. Cela devrait inclure des analyses en tête-à-tête entre le biosimilaire proposé et le médicament de référence en utilisant des méthodes sensibles pour déterminer non seulement des similarités mais aussi des différences potentielles dans les paramètres de la qualité. Les différences constatées dans ces paramètres devront être dûment justifiées, au regard de leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité. Si des différences significatives de la qualité au niveau de la substance active et/ou du produit fini sont confirmées (par exemple une structure post-traductionnelle atypique pour laquelle un impact sur la sécurité ou l'efficacité ne peut être exclu), il serait très difficile de prétendre la similarité avec le produit de référence, et donc, une demande complète d'autorisation de mise sur le marché peut être plus appropriée. Alternativement, le demandeur pourrait envisager une révision adéquate du processus de fabrication afin de minimiser ces différences.

Le but de l'exercice de comparabilité est de démontrer que le produit biosimilaire en cours de développement et le médicament de référence choisi par le demandeur sont similaires au niveau du produit fini, c'est à dire le produit qui sera utilisé pour traiter le patient. Il n'est pas prévu que tous les attributs de la qualité seront identiques, des différences mineures peuvent être acceptables, si elles sont justifiées. Une attention particulière devrait être accordée aux paramètres de qualité qui pourraient avoir une incidence sur la sécurité ou l'efficacité (par exemple l'impact sur l'immunogénicité ou l'efficacité).

Le demandeur doit démontrer que la substance active désirée et les substances apparentées présentes dans le produit fini sont très similaires à celles présentes dans le médicament de référence.

---

<sup>25</sup> Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (*Draft Guidance*). February 2012

<sup>26</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (*Draft*). May 2012. EMA/CHMP/BWP/247713/2012

Lorsque des différences quantitatives sont détectés, ces différences devraient être démontrées ne pas avoir d'impact sur la performance clinique du produit. Les différences qualitatives (présence ou absence de certaines substances apparentées et/ou des impuretés) nécessitent une justification approfondie, qui peut inclure des données non-cliniques et/ou cliniques. Il est cependant préférable de s'appuyer sur des procédés de purification pour éliminer les impuretés, plutôt que de mettre en place un programme d'essais précliniques pour leur qualification.

Les critères d'acceptation cibles utilisées dans l'exercice de comparabilité doivent être justifiées. Les limites quantitatives doivent être établies, lorsque cela est possible. La pertinence de ces limites doit être examinée, en tenant compte du nombre de lots du produit de référence testés, et du paramètre de qualité et de la méthode d'essai utilisée. Ces limites ne doivent pas être plus larges que l'intervalle de variabilité des lots représentatifs du produit de référence, sauf si l'exception est justifiée. Une approche statistique descriptive pour établir les critères d'acceptation cibles pour les paramètres de la qualité pourrait être utilisée.

Il convient de noter que les critères d'acceptation utilisés pour l'exercice de la comparabilité par rapport au médicament de référence doivent être traités séparément par rapport aux spécifications de libération de lots.

Il est conseillé de générer les données requises de qualité, de sécurité et d'efficacité pour l'exercice de comparabilité de la biosimilarité avec le produit fabriqué selon le procédé de fabrication finale. Bien que des changements de fabrication puissent se produire au cours du développement du produit, il peut être difficile de faire une comparaison robuste entre le médicament de référence et les divers lots du biosimilaire fabriqué à partir des différents processus évolutifs.

Il est reconnu que le processus de fabrication du médicament de référence peut évoluer à travers son cycle de vie, et peut conduire à des différences détectables dans certains paramètres de qualité. De tels événements pourraient se produire au cours du développement d'un médicament biosimilaire. Les gammes identifiées avant et après le changement observé dans le profil de la qualité pourrait normalement être utilisés pour soutenir l'exercice de la comparabilité. Les valeurs des paramètres de qualité qui sont hors de l'intervalle de la variabilité mesurée dans les différents lots du médicament de référence doivent être dûment justifiées, au regard de leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité.

Il convient également de noter qu'il n'y a aucune exigence réglementaire pour une nouvelle démonstration de biosimilarité une fois l'AMM est accordée.

Une vue d'ensemble de l'exercice de comparabilité effectuée au niveau de la qualité doit être fournie, et devrait inclure une description adéquate des matières testées, des critères d'acceptation cibles et des méthodes d'analyse utilisées.

Les produits utilisés dans l'exercice de comparabilité (c'est-à-dire le biosimilaire et le médicament de référence) doivent être clairement identifiées (par exemple, le nom de marque, la forme pharmaceutique, la formulation, l'origine du médicament de référence, le nombre de lots, numéro de lot, les dates de la fabrication des lots...).

La comparaison directe du biosimilaire avec des normes accessibles au public, par exemple, la Ph. Eur, USP, L'OMS, n'est pas suffisante pour atteindre les objectifs de l'exercice de la comparabilité. La comparabilité entre le biosimilaire et le médicament de référence devrait être démontrée avec un profil de sécurité et d'efficacité bien établi.

L'exercice de comparabilité se fait en trois étapes, la première étape consiste en la démonstration de la similarité des attributs de qualité, la deuxième étape consiste en la démonstration de la similarité en termes de données non-cliniques, et enfin la dernière étape consiste en la démonstration de la similarité en termes de données cliniques. Ces différentes étapes sont abordées ci-dessous.

### **III.1- Démonstration de la similarité des attributs de Qualité**

Le développement et la documentation des produits biosimilaires devraient couvrir deux aspects distincts mais complémentaires:

- Les caractéristiques moléculaires et les paramètres de la qualité (QA : Quality attributes) du produit biosimilaire devraient être comparables à celles du médicament de référence;
- La performance et la cohérence du processus de fabrication du produit biosimilaire.

Le profil de qualité du produit biosimilaire doit être fondé sur des données du produit de référence choisi, y compris les informations publiquement disponibles et les

données obtenues à partir de la caractérisation approfondie du médicament de référence. Le profil de qualité du produit biosimilaire doit être détaillé à un stade précoce de développement et va constituer la base pour le développement du produit biosimilaire et son procédé de fabrication. Il est important d'identifier les paramètres critiques de qualité qui peuvent avoir une incidence sur la sécurité et l'efficacité du produit.

Un biosimilaire est fabriqué et contrôlé selon son propre développement, en tenant compte des connaissances récentes sur les procédés de fabrication et leurs conséquences sur les caractéristiques du produit. Comme pour tout médicament biologique, le médicament biosimilaire est défini par la composition moléculaire de la substance active, ce qui peut inclure ses propres variants moléculaires, les isoformes ou d'autres substances liées au produit ainsi que des d'impuretés liées aux procédés de fabrication. Les risques potentiels introduits par le processus de fabrication proposé, par rapport au produit de référence, devraient être pris en compte lors de l'élaboration d'un biosimilaire. Par exemple, l'utilisation de nouveaux systèmes d'expression doit être attentivement examinée, car ils peuvent présenter un risque supplémentaire et une plus grande variabilité ou même un profil d'impureté différent, par rapport au produit de référence.

La formulation du biosimilaire n'a pas besoin d'être identique à celle du produit de référence. Le demandeur doit tenir compte de la technologie récente et, quelle que soit la formulation retenue, de la conformité de la formulation proposée en ce qui concerne la stabilité, la compatibilité entre les différents composants (l'interaction des excipients, des diluants et des matériaux du conditionnement), l'intégrité, l'activité et l'efficacité de la substance. Si une formulation différente et/ou un contenant/système de fermeture différent par rapport au produit de référence est sélectionné (y compris toute matière qui est en contact direct avec le médicament), son impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité doit être dûment justifié.

La stabilité du produit biosimilaire doit être déterminée en fonction de la guideline ICH Q5C <sup>27</sup>. Toute information en ce qui concerne la stabilité et la compatibilité doit

---

<sup>27</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Of Biotechnological Products : Stability Testing Of Biotechnological/Biological Products. Q5C. Current Step 4 version. 30 Novembre 1995.

être étayée par des données et ne peuvent pas être extrapolées à partir du médicament de référence.

Il est reconnu que le biosimilaire aura son propre cycle de vie. Lorsque des modifications du processus de fabrication (substance active et/ou produit fini) sont introduites au cours du développement, une évaluation de la comparabilité (comme décrit dans la guideline ICH Q5E)<sup>28</sup> doit être effectuée. Pour des raisons de clarté, tout exercice de comparabilité concernant des changements de procédés introduits au cours du développement doit être clairement identifié dans le dossier.

Pour l'exercice de la comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence plusieurs facteurs doivent être évalués. Nous allons aborder les facteurs suivants : Système d'expression, processus de fabrication, évaluation des propriétés physico-chimiques, activités fonctionnelles, propriétés immunochimiques et propriétés ligand-récepteur, impureté, produit de référence et normes de référence (reference standards), stabilité et spécifications.

### **III.1.A. Système d'expression**

Les produits biologiques peuvent être produits par des cellules microbiennes (procaryote, eucaryote), par des lignées cellulaires d'origine humaine ou animale (mammifères, oiseaux, insectes), ou par des tissus animaux ou végétaux. Le système d'expression d'un produit biosimilaire devrait produire la même séquence primaire d'acides aminés que le produit de référence. Toutefois, des modifications mineures peuvent se produire, telles que des troncations N ou C terminal qui n'auront pas d'effet sur la sécurité, la pureté, ou l'efficacité, et qui pourront être justifiées par le demandeur. Les différences entre le système d'expression choisi du produit biosimilaire et celui du produit de référence devrait être examinées avec soin car le type de système d'expression et la cellule hôte affectera considérablement les types de processus, les produits liés aux substances et les impuretés (y compris les éventuels agents contaminants) qui peuvent être présents dans le produit protéique. Par exemple, le système d'expression peut avoir un effet significatif sur les types et

---

<sup>28</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability Of Biotechnological/Biological Products Subject To Changes In Their Manufacturing Process Q5E. Current Step 4 version. 18 Novembre 2004.

l'étendue des modifications traductionnelles et post-traductionnelle, ce qui peut compliquer la démonstration de la biosimilarité entre le produit biosimilaire et le produit de référence (par exemple, affecter le type et l'étendue des données cliniques et non-cliniques qui sont nécessaires pour démontrer la biosimilarité).

La minimisation des différences entre le système d'expression proposé et le système d'expression de référence dans la mesure du possible peut accroître la probabilité de produire un produit protéique fortement similaire. La caractérisation du système d'expression, y compris sa stabilité génétique, doit être démontrée conformément aux principes recommandés par la guideline ICH Q5B.<sup>29</sup>

### **III.1.B. Processus de fabrication**

Une compréhension complète de toutes les étapes du processus de fabrication du produit biosimilaire proposé devrait être établie au cours du développement du produit. Les essais de caractérisation, le contrôle des procédés et les spécifications qui proviennent des connaissances acquises au cours du processus de développement doivent être spécifiques à un produit biosimilaire et un procédé de fabrication. L'utilisation de l'approche Quality-By-Design dans le développement pharmaceutique, ainsi que la qualité dans la gestion du risque (Quality Risk Management) et de systèmes « qualité » efficaces, faciliteront la fabrication d'un produit de haute qualité.

### **III.1.C. Évaluation des propriétés physico-chimiques**

L'évaluation physico-chimique du produit biosimilaire et du produit de référence devrait prendre en compte toutes les caractéristiques pertinentes du produit protéique (par exemple, la structure primaire, la structure secondaire, la structure tertiaire, la structure quaternaire, les modifications post-traductionnelles, et l'activité fonctionnelle). L'objectif de cette évaluation est de maximiser le potentiel de détecter

---

<sup>29</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Of Biotechnological Products : Analysis Of The Expression Construct In Cells Used For Production Of R-DNA Derived Protein Products Q5B. Current Step 4 version. 30 Novembre 1995.

des différences dans les attributs de qualité entre le produit biosimilaire et le produit de référence.

Le fabricant doit aborder le concept du produit souhaité (et ses variantes) tel que défini dans la guideline ICH Q6B<sup>30</sup> lors de la conception et de la réalisation des études de caractérisation. Ainsi, il sera important de comprendre l'hétérogénéité du produit biosimilaire et le produit de référence (par exemple, la nature, l'emplacement et l'importance de la glycosylation), et la variabilité des différents isoformes, y compris ceux qui résultent des modifications post-traductionnelles.

Des méthodes analytiques particulières peuvent être utilisées pour évaluer les caractéristiques physico-chimiques spécifiques des protéines. Ces méthodes sont décrites dans les documents publiés, y compris la littérature scientifique, les directives réglementaires et pharmacopées. Certaines techniques peuvent fournir des informations sur des caractéristiques multiples. Des méthodes analytiques appropriées seront choisies en fonction de la nature de la protéine à caractériser et les connaissances sur la structure et l'hétérogénéité du produit de référence et du produit biosimilaire. Pour élucider l'ensemble des propriétés physico-chimiques et les propriétés biologiques de manière adéquate, il est souvent nécessaire d'appliquer plus d'une procédure analytique pour évaluer la même propriété. Les méthodes qui utilisent différents principes physico-chimiques ou biologiques pour évaluer le même attribut sont particulièrement utiles car ils fournissent des données indépendantes pour assurer la qualité de cet attribut (par exemple, la chromatographie d'exclusion stérique et l'ultracentrifugation analytique, ou le fractionnement par couplage flux-force par flux croisés pour la mise en évidence des agrégats). En outre, l'utilisation de techniques analytiques complémentaires en série, telles que la cartographie peptidique ou électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse des molécules séparées, devrait fournir une méthode efficace et sensible pour comparer les produits.

Les tests utilisés pour la caractérisation du produit ne doivent pas nécessairement être validés en routine, mais devraient être scientifiquement solides, adaptés à leur usage prévu, et fournissent des résultats reproductibles et fiables. Pour choisir ces

---

<sup>30</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Specifications : Test Procedures And Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products Q6B. Current Step 4 version. 10 mars 1999.

tests, il est important de tenir compte des caractéristiques du produit protéique, y compris les impuretés connues et les impuretés potentielles. Les informations relatives à la capacité d'une méthode à discerner les différences pertinentes entre un produit biosimilaire et un produit de référence doivent être soumises dans le cadre de l'étude de comparabilité.

Les tests choisis pour détecter et caractériser les modifications post-traductionnelles doivent être sensibles et spécifiques pour fournir des informations fiables.

### **III.1.D. Activités fonctionnelles**

Les tests fonctionnels servent à des fins multiples dans la caractérisation des produits protéiques. Ils servent à compléter les analyses physico-chimiques et sont indispensables pour la mesure de la qualité de la fonction de la protéine produite.

En fonction de la complexité structurelle de la protéine et des technologies analytiques disponibles, l'analyse physico-chimique peut être incapable de confirmer l'intégrité des structures d'ordre très complexes. L'intégrité de ces structures peut être déduite de l'activité biologique du produit. Si le mécanisme d'action est connu pour le produit de référence ou peut être établie, un ou plusieurs de ces tests fonctionnels devraient démontrer ces mécanismes d'action dans la mesure du possible. L'évaluation de l'activité fonctionnelle est également utile pour fournir une estimation de l'activité spécifique d'un produit, comme un indicateur de la cohérence des processus de fabrication, ainsi que la pureté du produit et sa stabilité.

Dans certains cas, Les études d'immunogénicité in vivo peuvent détecter des différences subtiles dans la structure ou au niveau des impuretés non détectées par d'autres méthodes.

Si un produit de référence présente plusieurs activités fonctionnelles, le fabricant doit effectuer une série de tests pertinents visant à évaluer l'ensemble des activités. Par exemple, avec des protéines qui possèdent plusieurs domaines fonctionnels qui expriment des activités enzymatiques, le fabricant doit évaluer chacune de ces activités. Pour les produits qui possèdent une seule activité fonctionnelle qui peut être mesurée par plusieurs paramètres (par exemple, la cinétique enzymatique et les interactions avec les facteurs de coagulation du sang), une caractérisation



comparative entre les produits de chaque paramètre doit être utilisée pour fournir des informations supplémentaires utiles.

Le fabricant doit tenir compte des limites éventuelles de certains types de tests fonctionnels, tels que la variabilité élevée, qui pourrait empêcher la détection de différences faibles mais significatives entre le produit biosimilaire et le produit de référence. Comme un dosage très variable peut ne pas fournir une évaluation significative pour savoir si le produit biosimilaire est très similaire au produit de référence, les fabricants sont encouragés à développer des tests qui sont sensibles aux changements des activités fonctionnelles du produit. En outre, les essais de bioactivité in vitro peuvent ne pas entièrement refléter l'activité clinique de la protéine. Par exemple, ces tests ne peuvent pas prévoir la biodisponibilité (la pharmacocinétique et la biodistribution) du produit. Ces facteurs peuvent influencer sur la pharmacodynamie et l'efficacité clinique. En outre, la biodisponibilité peut être considérablement altérée par de très faibles différences dans la distribution glycoforme ou d'autres modifications post-traductionnelles. Ainsi, ces limitations doivent être prises en compte lors de l'évaluation de la robustesse de la qualité des données à l'appui de la biosimilarité. Enfin, les tests fonctionnels sont essentiels pour évaluer la présence d'anticorps neutralisants dans les études cliniques et non-cliniques.

### **III.1.E. Propriétés immunochimiques et propriétés ligand-récepteur**

Lorsque les propriétés immunochimiques et propriétés ligand-récepteur font partie de l'activité attribuée au produit protéique, les tests d'analyse doivent être effectués pour caractériser le produit en fonction de ces propriétés spécifiques (par exemple, si la liaison à un récepteur est inhérente à la fonction de la protéine, cette propriété doit être mesurée et utilisée dans les études comparatives, voir la guideline ICH Q6B <sup>30</sup> pour plus de détails). Diverses méthodes telles que la résonance plasmonique de surface, microcalorimétrie, ou l'analyse de Scatchard peuvent fournir des informations sur la cinétique et la thermodynamique de la liaison. Ces informations peuvent être liées à l'activité fonctionnelle et la caractérisation de la structure du produit biosimilaire.

### III.1.F. Impuretés

Le demandeur doit caractériser, identifier et quantifier les impuretés (produit ou processus dépendantes comme il a été défini dans la guideline ICH Q6B)<sup>30</sup> dans le produit biosimilaire et le produit de référence. Si l'analyse physico-chimique comparative révèle des impuretés comparables liés aux produits à des niveaux similaires entre les deux produits, les études pharmacologiques/toxicologiques visant à caractériser les effets biologiques potentiels des impuretés spécifiques peuvent ne pas être nécessaires. Toutefois, si le procédé de fabrication utilisé pour fabriquer le produit biosimilaire introduit des impuretés différentes ou des niveaux plus élevés d'impuretés, d'autres études pharmacologiques / toxicologiques pourraient être nécessaires. Comme on trouve dans l'ICH S6<sup>31</sup>, «Il est préférable de s'appuyer sur des procédés de purification pour éliminer les impuretés plutôt que d'établir un programme d'essais précliniques pour leur qualification ».

Les impuretés liées au processus découlant des substrats cellulaires (par exemple, l'ADN de la cellule hôte, les protéines de la cellule hôte), les composants de culture cellulaire (par exemple, les antibiotiques, les composants des milieux), et les étapes de traitement en aval (par exemple, les réactifs, les solvants résiduels, les endotoxines) doivent être évalués. L'impact potentiel des différences dans le profil d'impuretés sur la sécurité devrait être envisagé et soutenu par des données appropriées. Dans tous les cas, les procédures analytiques choisies doivent être en mesure de détecter, d'identifier et de quantifier avec précision les niveaux d'impuretés (cf. Guideline ICH Q2B<sup>32</sup>). En particulier, les résultats des méthodes immunologiques utilisés pour détecter les protéines de la cellule hôte dépendent des réactifs de dosage et des substrats cellulaires utilisés. De tels tests devraient être validés en utilisant le substrat cellulaire des produits et des méthodes orthogonales pour assurer l'exactitude et la sensibilité requises.

La sécurité du produit biosimilaire, comme pour tout produit biologique, en ce qui concerne les agents incidents ou la contamination virale endogène doit être assurée

---

<sup>31</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation Of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). Current Step 4 version. juin 2011.

<sup>32</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation Of Analytical Procedures : Text And Methodology. Q2(R1). Current Step 4 version. Novembre 2005.

par criblage des matières premières critiques et la confirmation d'élimination des virus (Cf. Guideline ICH Q5A)<sup>33</sup>.

### **III.1.G. Le produit de référence et normes de référence (reference standards)**

Une évaluation physico-chimique et biologique approfondie du produit de référence devrait fournir une base d'information à partir de laquelle le fabricant pourra développer le produit biosimilaire à enregistrer. Une preuve suffisante que le produit biosimilaire proposé est très similaire au produit de référence doit être démontrée dans un délai approprié pour soutenir une approche sélective et ciblée dans le développement du produit (par exemple, la réduction d'études non-cliniques et/ou des études cliniques pour la recherche de dose). Cf. Guideline ICH Q7.<sup>34</sup>

Pour justifier une approche sélective et ciblée à un programme d'études cliniques, une comparaison exhaustive physico-chimique et fonctionnelle au produit de référence doit être effectuée au cours du développement du produit. Une évaluation de similarité d'analyse devrait soutenir l'utilisation des lots qui démontrent la similarité du produit biosimilaire proposée utilisé dans l'essai clinique principal avec le produit de référence. La demande d'enregistrement du biosimilaire doit inclure une comparaison analytique approfondie entre le produit biosimilaire et le produit de référence. En outre, même lorsque plusieurs produits sont approuvés, un promoteur doit démontrer que le produit proposé est biosimilaire à un seul produit de référence qui a déjà été autorisé (par la FDA aux Etats Unis ou par un état européen en Europe).

Si la substance active a été extraite du produit de référence afin d'évaluer la similarité, le fabricant doit décrire la procédure d'extraction et doit fournir un justificatif que la procédure elle-même ne modifie pas la qualité du produit. Il devrait inclure des contrôles appropriés visant à assurer que les caractéristiques du produit de référence ne sont pas significativement modifiées par la procédure d'extraction. Si les normes de référence sont accessibles au public et bien établies pour la protéine, une

---

<sup>33</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Viral Safety Evaluation Of Biotechnology Products Derived From Cell Lines Of Human Or Animal Origin. Q5A(R1). Q2(R1). Current Step 4 version. 23 septembre 1999.

<sup>34</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Current Step 4 version. 10 novembre 2000.

comparaison physico-chimique et/ou fonctionnelle du produit biosimilaire avec ces normes doit également être effectuée. Comme il est recommandé dans la guideline ICH Q6B<sup>30</sup>, une norme de référence en interne doit toujours être qualifiée et utilisée pour le contrôle du produit et du processus de fabrication.

En résumé, les études analytiques menées pour appuyer la demande d'enregistrement d'un produit biosimilaire ne devraient pas se concentrer uniquement sur la caractérisation du produit biosimilaire indépendamment du produit de référence. Au contraire, ces études devraient faire partie d'une comparaison qui inclut le produit biosimilaire proposé, le produit de référence, les normes de référence applicables, et l'examen des informations pertinentes disponibles.

### **III.1.H. Le produit fini**

Les études de caractérisation du produit doivent être effectuées tout au long du processus de fabrication avec des méthodes analytiques appropriées. Les paramètres évalués devraient être stables à travers toutes les étapes de traitements ultérieures. Pour ces raisons, les études de caractérisation sont souvent effectuées sur des substances actives (Cf. Guideline ICH Q8)<sup>35</sup>

Toutefois si la substance active en vrac est reformulée et/ou exposée à de nouveaux matériaux dans la forme pharmaceutique finale, l'impact de ces changements devrait être pris en considération.

Si le produit fini est mieux adapté pour une analyse particulière, la caractérisation devrait comparer ce produit fini biosimilaire et le produit fini de référence. Si une méthode d'analyse plus sensible détecte des paramètres spécifiques de la substance active, mais ces paramètres peuvent changer pendant la fabrication du produit pharmaceutique fini, la caractérisation comparative peut être appliquée à la fois sur la substance active isolée et sur le produit fini.

L'acceptabilité du type, de la nature et de l'envergure des différences entre le produit fini biosimilaire et le produit fini de référence devrait être évaluée et étayée par des données appropriées. En outre, des excipients différents dans le produit biosimilaire

---

<sup>35</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). Current Step 4 version. Août 2009.

doivent être étayés par des données toxicologiques existantes ou par d'autres études de toxicité avec la formulation du produit biosimilaire proposé. Les interactions entre les excipients ainsi que la toxicité directe doivent être évaluées. Les protéines sont très sensibles à leur environnement. Par conséquent, les différences dans la composition des excipients ou du conditionnement primaire peuvent avoir un impact sur la dégradation du produit et/ou l'efficacité clinique. Les différences de formulation entre le produit biosimilaire proposé et le produit de référence sont parmi les facteurs qui peuvent dicter si les études cliniques ultérieures peuvent adopter une approche sélective et ciblée.

### **III.1.I. Stabilité**

Une comparaison physico-chimique et fonctionnelle appropriée de la stabilité du produit biosimilaire avec celle du produit de référence doit être réalisée. Des études de stabilité accélérée, ou des études de dégradation forcée, doivent être réalisées pour établir les profils de dégradation et pour fournir une comparaison directe du produit biosimilaire proposée avec le produit de référence. Ces études comparatives devraient être menées dans des conditions dégradantes multiples (par exemple, à haute température, gel-dégel, exposition à la lumière, et agitation) qui peuvent causer la dégradation du produit pendant une période de temps définie. Les résultats de ces études peuvent révéler des différences entre les produits qui exigent une évaluation supplémentaire et aussi l'identification des conditions dans lesquelles des contrôles supplémentaires doivent être réalisées au cours de la fabrication et du stockage (Cf. Guideline ICH Q5C <sup>27</sup> et Guideline Q1A (R) <sup>36</sup>). Des données de stabilité à temps réel et dans des conditions réelles doivent être fournies à l'appui de la durée de stabilité définie.

---

<sup>36</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing Of New Drug Substances And Products Q1A(R2). Current Step 4 version. 6 février 2003.

### III.1.J. Spécifications

Des spécifications sont utilisées pour vérifier la qualité de la substance active et du produit pharmaceutique. Comme pour tout produit biologique, les spécifications pour un biosimilaire doivent être définies comme décrit dans les guidelines établies et les monographies. Il convient de noter que les monographies des pharmacopées ne peuvent fournir qu'une partie restreinte des contrôles exigés pour un produit particulier. Des paramètres supplémentaires peuvent être nécessaires. Les méthodes d'analyse et les limites d'acceptation pour chaque paramètre du contrôle du biosimilaire doivent être fournies et justifiées. Toutes les méthodes analytiques mentionnées dans les spécifications doivent être validées et documentées.

Les spécifications d'un biosimilaire ne seront pas les mêmes que pour le produit biologique de référence étant donné que les procédés de fabrication et les procédures analytiques sont différents. Cependant, les spécifications doivent contrôler les paramètres connus du produit de référence (par exemple, l'identification; la pureté, l'activité, l'hétérogénéité moléculaire en terme de taille, la charge, l'hydrophobicité et, le cas échéant, le degré de sialylation, le nombre de chaînes polypeptidiques individuelles; la glycosylation d'un domaine fonctionnel; le niveau d'agrégation; les impuretés telles que les protéines de la cellule hôte et l'ADN). L'établissement des spécifications devrait être fondé sur l'expérience du fabricant et les résultats expérimentaux obtenus en testant et comparant le biosimilaire et le produit de référence. Un nombre suffisant de lots du biosimilaire doit être utilisé dans la détermination des spécifications. Le fabricant doit démontrer, dans la mesure du possible, que les limites fixées pour une spécification donnée ne sont pas significativement plus large que l'intervalle de la variabilité du produit de référence pendant toute sa durée de vie.

### **III.2- La comparabilité non-clinique et clinique**

Nous allons aborder ci-dessous les recommandations de l'OMS en terme de l'exercice de comparabilité non-cliniques et cliniques, et le cas de l'Europe et les Etats-Unis.

#### **III.2.A- Les recommandations de l'OMS 1**

L'OMS a émis des recommandations pour aider les autorités de santé et les entreprises a bien mener leur exercice de comparabilité clinique et non-clinique entre un produit biosimilaire et un produit de référence. Nous abordons ci-dessous ces différentes recommandations.

##### **III.2.A.1- Évaluation non-clinique**

L'évaluation non-clinique correspond à l'évaluation pharmaco-toxicologique du biosimilaire. La démonstration de la sécurité et de l'efficacité d'un biosimilaire nécessite généralement la génération de certaines données non-cliniques.

###### **1. Considérations générales**

La démonstration d'un degré élevé de similarité moléculaire entre le produit biosimilaire et le produit de référence devrait réduire considérablement le besoin d'études non-cliniques puisque des données cliniques significatives sont déjà disponibles concernant le produit de référence. Les études non-cliniques, devraient être menées avec la formulation finale du biosimilaire destiné à un usage clinique, sauf justification contraire.

La conception d'un programme d'études non-cliniques appropriées nécessite une bonne compréhension des caractéristiques du produit. Les résultats des études de caractérisation physico-chimiques et biologiques devraient être examinés du point de vue de l'impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité. Lors de l'élaboration d'un biosimilaire certaines lignes directrices existantes peuvent être pertinentes et devraient donc être prises en compte, par exemple la note « pour l'évaluation

préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie » (Cf. Guideline ICH S6 <sup>31</sup>).

Les produits biosimilaires nécessitent souvent l'application d'approches uniques pour l'évaluation de leur sécurité dans des études non-cliniques. Le problème dans l'évaluation non-clinique des produits biosimilaires contenant des protéines recombinantes dérivées de la biotechnologie comme substance médicamenteuse sont souvent liés au fait que ces produits:

- Peuvent montrer une activité pharmacodynamique spécifique à une espèce ce qui fait parfois qu'il est difficile d'identifier une espèce appropriée pour l'évaluation pharmacodynamique et toxicologique, et / ou ;
- Se comportent comme « antigènes exogènes », ils peuvent induire des réponses humorales (anticorps) au cours des études animales de longue durée. Ainsi, les résultats des études de toxicité subchronique ou chronique à doses répétées peuvent être difficiles à interpréter en raison de la formation de complexes anticorps-substance médicamenteuse.

### 2. Considérations spéciales

L'évaluation non-clinique d'une nouvelle entité biologique comprend normalement un large éventail d'études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (Cf. Guideline ICH S6 <sup>31</sup>). La quantité des données non-cliniques supplémentaires nécessaires pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un biosimilaire est très dépendante du produit et des facteurs liés à la classe du produit. Parmi les facteurs qui nécessitent la réalisation d'études non-cliniques supplémentaires, on a :

- Les facteurs liés à la qualité:

- Des différences significatives entre les systèmes d'expression du biosimilaire et du produit de référence.
- Des différences significatives dans les méthodes de purification utilisées.
- La présence d'un mélange complexe de substances mal caractérisés et/ou des impuretés liées aux procédés de fabrication.

- Les facteurs liés aux propriétés toxico-pharmacologiques de la substance active :

- Le(s) mécanisme(s) d'action du produit sont inconnus ou mal compris.



- La substance active est associée à une toxicité significative et/ou à un index thérapeutique étroit.
- Une expérience clinique limitée avec le produit de référence.

En fonction de ces facteurs, le programme des études requises pour établir l'innocuité et l'efficacité du produit biosimilaire peut varier considérablement et devrait être défini au cas par cas. Par exemple, dans le cas d'une substance active hautement complexe qui est difficile à caractériser par des techniques analytiques et qui possède un index thérapeutique étroit, le programme de développement non-clinique peut englober une partie importante des études décrites dans les lignes directrices appropriées, telles que la guideline ICH S6<sup>31</sup>. D'autre part, pour les produits pour lesquels la substance active et le profil d'impureté sont bien caractérisés par des moyens analytiques, qui possèdent une marge thérapeutique large et pour lesquels une vaste expérience clinique est disponible, le programme de développement non-clinique sera probablement plus limité. Cependant, une étude de toxicité en tête-à-tête à doses répétées devrait normalement constituer une exigence minimale pour les études non-cliniques pour un biosimilaire. Les études non-cliniques constituent une partie de l'exercice de comparabilité globale. Par conséquent, les études devraient être de nature comparative et conçues pour détecter les différences de réponse entre produit biosimilaire et produit de référence. Tout écart par rapport à cette approche devrait être dûment justifié.

### Les études in vitro:

Les études de liaison au récepteur et les méthodes de dosage cellulaire (par exemple la prolifération cellulaire et les essais de cytotoxicité) doivent normalement être effectués afin d'établir la comparabilité de l'activité biologique/pharmacodynamique du produit biosimilaire avec les produit de référence. Ces données sont généralement déjà disponibles dans les dosages biologiques décrits dans la partie qualité. Les données de ces études peuvent être jointes dans la partie non-clinique du dossier.

### Les études in vivo:

Les études animales doivent être conçues d'une manière à pouvoir maximiser l'information obtenue en termes de quantité et de pertinence. De telles études devraient être effectuées sur des espèces appropriées pour que les informations soient pertinentes (c'est-à-dire une espèce dans laquelle le produit de référence a démontré une activité pharmacodynamique et/ou toxicologique) et emploient une technologie récente. Lorsque le modèle le permet, il faudrait envisager de surveiller un certain nombre de paramètres tels que:

- L'activité biologique/pharmacodynamique appropriée à l'application clinique. Ces données devraient être disponibles à partir des tests biologiques décrits dans la partie qualité du dossier et ces études peuvent être documentées dans la partie non-clinique du dossier. Si cela est possible, l'activité biologique peut être évaluée dans le cadre des études non-clinique de toxicité à doses répétées (décrit ci-dessous). L'évaluation in vivo de l'activité biologique/pharmacodynamique peut ne pas être indispensable si les essais in vitro sont disponibles, et ont été validés d'une manière fiable reflétant l'activité pharmacodynamique cliniquement significative du produit de référence.

- La toxicité non-clinique tel qu'elle a été déterminée dans au moins une étude de toxicité à doses répétées chez une espèce appropriée et notamment les mesures toxico-cinétiques. Ces tests doivent inclure la détermination et la caractérisation des réponses humorales (anticorps), y compris les titres d'anticorps anti-produits, la réactivité croisée avec les protéines endogènes homologues, et la capacité de la neutralisation du produit. La durée des études doit être suffisamment longue pour permettre la détection de différences possibles dans la toxicité et les réponses d'anticorps entre le produit biosimilaire et le produit de référence.

En plus d'être une partie de l'exercice de comparabilité, les études comparatives de toxicité à doses répétées servent à s'assurer qu'aucune toxicité imprévue ne se produise lors des études cliniques du produit biosimilaire. Si elles sont effectuées avec la formulation finale destinée à une utilisation clinique, les études de toxicité à doses répétées, peuvent permettre la détection de la toxicité potentielle associée à la fois à la substance active, au produit pharmaceutique final et aux impuretés liées aux procédés de fabrication.

Bien que la valeur prédictive des modèles animaux de l'immunogénicité chez l'homme est considérée comme étant faible, les dosages d'anticorps, le cas échéant, devraient être inclus dans l'étude de toxicité à doses répétées afin d'aider à l'interprétation des données sur la toxico-cinétique et pour aider à évaluer, dans le cadre de l'exercice de comparabilité, si les différences importantes dans la structure ou les impuretés immunogènes existent entre le biosimilaire et le produit de référence (la réponse immunologique peut être sensible aux différences non détectées par les méthodes d'analyse en laboratoire).

En fonction de la voie d'administration, l'évaluation de la tolérance locale peut être nécessaire. Si possible, cette évaluation peut être effectuée dans le cadre de l'étude de toxicité à doses répétées décrites.

Les autres études toxicologiques de routine telles que la pharmacologie de sécurité, la reprotoxicité, la génotoxicité et la cancérogenèse ne sont généralement pas exigées, sauf si elles sont générées par les résultats des études de toxicité à doses répétées ou des études de tolérance locale avec le produit de référence (par exemple, les effets indésirables connus du produit de référence sur la fonction de reproduction).

### **III.2.A.2- Évaluation clinique**

Les principales données cliniques devraient être générées en utilisant le produit issu du procédé de fabrication finale et donc correspond au produit pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée. Tout écart par rapport à cette recommandation doit être justifiée et des données supplémentaires peuvent être nécessaires, telles que les études de pharmacocinétique comparant les profils pharmacocinétiques des produits issus de la formulation précédente et la formulation finale. Pour les changements dans le processus de fabrication la guideline ICH Q5E<sup>28</sup> devrait être suivie.

Les études cliniques doivent être conçues pour démontrer la sécurité et l'efficacité comparable du produit biosimilaire et le produit de référence et doivent donc employer des tests suffisamment sensibles pour détecter les différences significatives entre les produits.

L'exercice de comparabilité clinique est une procédure qui se fait étape par étape et qui devrait commencer par des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suivies par des essais cliniques pivots. Si, à n'importe quelle étape des différences significatives entre le produit biosimilaire et le produit de référence sont détectées, les causes doivent être explorées et justifiées. Si cela n'est pas possible, le nouveau produit ne peut pas être considéré comme un biosimilaire et une procédure d'enregistrement complète devrait être suivie.

### 1- Les études pharmacocinétiques (PC)

Le profil pharmacocinétique est un élément essentiel de la description de base d'un médicament et doit toujours être bien renseigné. Les études de pharmacocinétique devraient généralement être effectuées en utilisant les voies d'administration et les doses recommandées pour le produit de référence.

Les études de pharmacocinétique doivent être de nature comparative et doivent être conçues pour permettre la détection des différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence choisi. Ceci est habituellement réalisé en effectuant des études pharmacocinétiques croisées à dose unique sur une population homogène, et en utilisant une dose où la sensibilité de détecter des différences est la plus élevée. Par exemple, pour un médicament à absorption saturable (saturation cinétique), la plus faible dose thérapeutique serait la plus appropriée, à condition que le test utilisé puisse mesurer les concentrations plasmatiques du médicament avec une précision suffisante. Afin de réduire la variabilité qui n'est pas liée à des différences entre les produits, les études pharmacocinétiques peuvent être effectuées chez des volontaires sains, si cela est jugé éthiquement et scientifiquement correct. Si la substance médicamenteuse étudiée est connue pour avoir des effets néfastes et les effets pharmacologiques ou les risques sont jugés inacceptables pour les volontaires sains, il peut être nécessaire d'effectuer des études de pharmacocinétique dans une population malade.

En général, seules des études de pharmacocinétique à dose unique suffisent. Toutefois, en cas de pharmacocinétique dose ou temps dépendante, résultant des concentrations nettement plus élevées que prévu à l'état d'équilibre à partir des données d'une étude à dose unique, une différence potentielle dans le degré

d'absorption du biosimilaire et du produit de référence peut être supérieure à l'état d'équilibre qu'après l'administration d'une dose unique. Dans de tels cas, il est souhaitable d'effectuer une étude comparative supplémentaire à doses multiples pour assurer des profils pharmacocinétiques semblables aussi à l'état d'équilibre avant de commencer les études clinique pivots. Dans les études pharmacocinétiques à l'état stationnaire, le schéma d'administration doit de préférence utiliser la dose recommandée la plus élevée pour le produit de référence.

Le choix des études à dose unique et des études à l'état d'équilibre, la détermination des paramètres pharmacocinétiques et la population d'étude doivent être justifiés par le fabricant. La conception d'une étude croisée élimine la variabilité interindividuelle en comparaison à une étude parallèle, et on peut réduire la taille de l'échantillon nécessaire pour démontrer que les profils pharmacocinétiques du biosimilaire et du produit de référence sont équivalents. Les phases de traitement doivent être séparées par une phase de wash-out (phase sans traitement) pour éviter un effet contagieux. Les études croisées peuvent ne pas être appropriées pour des médicaments biologiques avec une longue demi-vie ou des protéines pour lesquelles la formation des anti-anticorps est probable. Dans les études parallèles, des précautions doivent être prises pour éviter les déséquilibres dans les variables pronostiques qui peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique de la substance active (par exemple, l'origine ethnique, le statut tabagique, le statut de métaboliseur rapide/lent de la population étudiée).

La comparaison pharmacocinétique entre le produit biosimilaire et le produit de référence devrait non seulement inclure des données sur l'absorption/la biodisponibilité, mais également des données sur l'élimination; c'est-à-dire la clairance et/ou la demi-vie, car des différences dans l'élimination du produit biosimilaire et du produit de référence peuvent exister.

Les critères d'acceptation pour la démonstration de similarité pharmacocinétique entre le biosimilaire et le produit de référence doivent être prédéfinis et justifiés d'une manière appropriée. Il est à noter que les critères utilisés dans les études cliniques standards de comparabilité pharmacocinétique (études de bioéquivalence) ont été développés pour les produits chimiques et les produits administrés par voie orale et ne sont pas nécessairement applicables sur les médicaments biologiques. En raison de l'absence de critères d'acceptation établis conçus pour les produits biologiques,

l'intervalle de 80-125% d'équivalence est souvent utilisé. Toutefois, si l'intervalle de confiance à 90% du ratio de la moyenne géométrique de la population pour les principaux paramètres de l'étude (généralement le taux et le degré d'absorption) ne relevait pas de cet intervalle (80-125%), le produit biosimilaire peut encore être considéré comme similaire au produit de référence à condition qu'il y ait suffisamment de preuves de la similarité en termes de la qualité, d'aspects non-cliniques, de la pharmacodynamie, de l'efficacité et de sécurité.

D'autres études de pharmacocinétique, comme les études d'interaction (avec des médicaments susceptibles d'être utilisés simultanément) ou des études sur des populations particulières (par exemple les enfants, les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique) ne sont habituellement pas requises pour un médicament biosimilaire.

Historiquement, l'évaluation pharmacocinétique des produits peptidiques ou protéiques a beaucoup subi des limitations dans la méthodologie des essais. Une attention particulière doit donc être accordée à la méthode d'analyse choisie et sa capacité de détecter et à suivre l'évolution temporelle de la protéine (la molécule mère et/ou les produits de dégradation) dans une matrice biologique complexe qui contient de nombreuses autres protéines. Le procédé doit être optimisé pour avoir une spécificité et une sensibilité satisfaisantes, une fourchette de quantification, une exactitude et une précision suffisantes.

Dans certains cas, la présence de concentrations mesurables de protéines endogènes peut considérablement affecter la mesure du profil de concentration-temps de la protéine exogène administrée. Dans de tels cas, le fabricant doit décrire et justifier l'approche qui pourra minimiser l'influence de la protéine endogène sur les résultats.

### 2. Les études pharmacodynamiques (PD)

Bien que les essais cliniques comparatifs sont généralement nécessaires pour la démonstration de la similarité de l'efficacité et la sécurité du biosimilaire avec le produit de référence, il peut être souhaitable pour le fabricant d'assurer des profils pharmacodynamiques similaires avant de procéder à des essais cliniques pivots.

Dans de nombreux cas, les paramètres pharmacodynamiques sont étudiés dans le cadre des études PC/PD combinées. De telles études peuvent fournir des informations utiles sur la relation entre la dose/exposition et l'effet, en particulier si elles sont effectuées à des doses différentes. Dans les études pharmacodynamiques comparatives, des effets pharmacodynamiques doivent être étudiés dans une population appropriée (par exemple la courbe dose-réponse) pour mieux détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence. Des marqueurs pharmacodynamiques doivent être choisis en fonction de leur pertinence clinique.

### 3. Les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PC / PD)

Habituellement, les essais cliniques sont nécessaires pour démontrer une efficacité similaire entre le biosimilaire et le produit de référence. Dans certains cas, des études comparatives PC/PD peuvent être appropriées, à condition que :

- 1) les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit de référence sont bien caractérisés,
- 2) au moins un marqueur pharmacodynamique est un marqueur lié à l'efficacité (par exemple, un marqueur de substitution de l'efficacité), et
- 3) la relation entre la dose/exposition, le marqueur pharmacodynamique pertinent et la réponse/efficacité du produit de référence est bien établie.

Les études du clamp euglycémique serait un exemple d'un marqueur acceptable pour la comparaison de l'efficacité de deux insulines. En outre, le nombre absolu de neutrophiles et le nombre de cellules CD34+ sont des marqueurs PD pertinents pour l'activité du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et pourrait être utilisé dans des études PC/PD chez des volontaires sains afin de démontrer une efficacité similaire des deux médicaments contenant le G-CSF.

La population de l'étude et les tests devraient être sensibles pour détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence. Par exemple, dans le cas de l'insuline, la population de l'étude devrait être composée de volontaires sains non-obèses ou des patients atteints de diabète de type 1 insulino-résistants plutôt que des patients obèses avec un diabète de type 2. Dans le cas

contraire, il sera nécessaire d'étudier une gamme de doses pertinentes pour démontrer que les tests sont discriminants (Cf. Guideline ICH <sup>37</sup>). En outre, l'intervalle d'acceptation pour la démonstration de similarité des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques doit être prédéfini et justifié de manière appropriée. Si les études PC/PD sont bien conçues, elles sont souvent plus sensibles pour détecter des différences potentielles en termes d'efficacité que les essais utilisant des critères d'évaluation cliniques.

### 4. Les études d'efficacité

Les études de la détermination de la dose ne sont pas nécessaires pour un biosimilaire. La démonstration de l'activité similaire, des profils PC et PD permettent l'utilisation de la posologie du produit de référence dans les études cliniques de confirmation.

L'efficacité similaire du produit similaire et du produit de référence choisi devra généralement être démontrée dans des essais cliniques randomisés et contrôlés. Les principes de ces essais sont fixés par les guidelines ICH E10<sup>37</sup> et E9<sup>38</sup>. Les études cliniques doivent être de préférence en double aveugle ou au minimum en simple insu. Si les études ne sont pas réalisées en aveugle, une justification minutieuse sera nécessaire pour prouver que les résultats de l'essai sont exempts de biais significatifs.

Les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence devraient être étudiées dans un modèle sensible et de préférence dans un modèle clinique bien établie. Par exemple, dans le cas de l'hormone de croissance (GH), des enfants naïfs (treatment-naïve) présentant un déficit en hormone de croissance représentent généralement la population de l'étude la plus appropriée par rapport aux enfants non GH-déficients qui sont généralement moins sensibles aux effets de la GH. Bien que les patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance pourraient également être considérés comme une population «sensible», le critère utilisé pour

---

<sup>37</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10. Current Step 4 version. 20 juillet 2000.

<sup>38</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles For Clinical Trials E9. Current Step 4 version. 5 février 1998.



mesurer les effets du traitement GH (composition du corps) est moins sensible que celui utilisé chez l'enfant (la croissance longitudinale) ce qui rend difficile la démonstration de l'équivalence ou de la non- infériorité.

En principe, les designs des études d'équivalence (comparabilité nécessitant des marges inférieure et supérieure) sont plus adéquats pour la comparaison de l'efficacité et de la sécurité du biosimilaire par rapport au produit de référence. Les études de non-infériorité (ne nécessitant qu'une seule marge) peuvent être réalisées si elles sont justifiées d'une manière appropriée. Bien que les deux modèles puissent être utilisés, leurs avantages et leurs inconvénients doivent être bien compris. Les types doivent être choisis en ce qui concerne les avantages et les inconvénients.

Les marges d'équivalence/non-infériorité doivent être spécifiées à l'avance sur la base de leur pertinence clinique; c'est à dire la marge sélectionnée devrait représenter la plus grande différence dans l'efficacité qui n'aurait pas d'importance dans la pratique clinique. Les différences de traitement liées à ces marges seraient donc, par définition, acceptables, car elles n'ont pas d'impact clinique majeur.

Une efficacité similaire implique que des effets similaires peuvent être obtenus en utilisant la même posologie, dans les études cliniques comparatives en tête-à-tête, la même dose doit être utilisée à la fois pour le biosimilaire et le produit de référence. Dans les cas où le dosage du médicament est ajusté en fonction de la réponse au traitement (par exemple, l'insuline et l'époétine) plutôt que donné à une dose fixe (par exemple, la somatropine chez les enfants GH-déficient), l'équivalence/non-infériorité doit être démontrée non seulement en fonction de la réponse au traitement, mais également en ce qui concerne la posologie.

En général, les essais d'équivalence sont nettement préférables pour s'assurer que le biosimilaire n'est pas plus ou moins cliniquement efficace que le produit de référence lorsqu'il est utilisé à la même dose. Pour les médicaments présentant une grande marge de sécurité, les études de non-infériorité peuvent aussi être acceptables. Il convient toutefois de considérer que la non-infériorité, par définition, n'exclut pas la possibilité d'une efficacité supérieure du biosimilaire par rapport au produit de référence, si elle est cliniquement significative, ça serait en contradiction avec le principe de similarité.

Par conséquent, avant de lancer une étude clinique de confirmation, toutes les données comparatives produites entre le biosimilaire et le produit de référence doivent être soigneusement examinées et analysées afin de vérifier la similarité du biosimilaire au produit de référence. L'étude clinique de confirmation correspond à la dernière étape de l'exercice de comparabilité. Toutefois, dans des cas rares où, après la réalisation de l'étude, les résultats semblent en effet indiquer une efficacité statistiquement supérieure, cette supériorité pourrait être associée à une augmentation des effets indésirables si le biosimilaire est prescrit à la même posologie que le produit de référence. Dans le cas d'un essai d'équivalence, les différences cliniquement significatives, y compris une efficacité supérieure, entre le biosimilaire et le produit de référence sont exclues si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements est entièrement compris dans l'intervalle de comparabilité pré-spécifié (marge supérieure et marge inférieure). Dans le cas d'un essai de non-infériorité, une justification a posteriori que l'efficacité supérieure, si elle est observée, n'est pas cliniquement significative peut être plus difficile.

Quelle que soit le design de l'étude, les résultats réels obtenus à partir de l'essai clinique déterminera si le produit biosimilaire et le produit de référence peuvent être considérés comme cliniquement similaires. En cas de différences cliniquement significatives, le nouveau produit ne doit pas être considéré comme similaire au produit de référence et devrait être développé comme un produit à part.

Alors que plusieurs exemples existent pour les enregistrements des biosimilaires basés sur des essais d'équivalence (par exemple GH humaine recombinante, l'époétine et G-CSF dans l'UE), l'expérience des essais de non-infériorité est limitée et essentiellement basé sur des considérations théoriques. Un avantage supplémentaire de démonstration de l'efficacité équivalente (plutôt qu'une efficacité non inférieure) est que cela donnerait une plus grande justification de la possibilité d'extrapolation des données d'efficacité à d'autres indications du produit de référence, en particulier si ceux-ci comprennent des doses différentes de celle testés dans l'essai clinique.

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

### Avantages et inconvénients des études d'équivalence/ de non-infériorité pour les biosimilaires

Un essai d'équivalence est conçu pour confirmer l'absence d'une différence cliniquement significative entre le biosimilaire et le produit de référence. C'est le design le plus approprié pour confirmer que le produit biosimilaire est équivalent au produit de référence, qui va dans le même sens que le principe de similarité, puisque un essai de non-infériorité n'exclut pas la possibilité que le produit biosimilaire se révèle statistiquement et cliniquement supérieur au produit de référence, ce qui est en contradiction avec le principe de la similarité. Le tableau suivant met en évidence les avantages et les inconvénients de chaque modèle (Cf. Tableau 1).

<b>Etude</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Equivalence</b>	<p>La démonstration de l'équivalence fournit une justification solide pour la possibilité d'extrapolation de l'efficacité sur d'autres indications du produit de référence.</p> <p>L'expérience actuelle de l'approbation des biosimilaires est basée sur des essais d'équivalence.</p>	<p>Un essai d'équivalence a besoin d'un échantillon d'une plus grande taille pour atteindre la même puissance qu'une étude de non-infériorité.</p> <p>Un constat de la supériorité conduirait à l'échec de l'essai d'équivalence. Il n'y aurait pas de possibilité de montrer que la supériorité observée n'est pas cliniquement significative. Cependant, une procédure autonome peut-être encore une possibilité mais des études supplémentaires seront exigées.</p>
<b>Non-infériorité</b>	<p>Un essai de non-infériorité nécessite un échantillon plus petit pour atteindre la même puissance qu'une étude d'équivalence.</p> <p>Un constat de la supériorité du biosimilaire par rapport au produit de référence ne conduirait pas à l'échec d'un essai de non-infériorité, à condition qu'il puisse être démontré que la supériorité</p>	<p>Une justification à posteriori qu'une efficacité statistiquement supérieure n'est pas cliniquement significative est difficile. Si la supériorité observée est considérée comme cliniquement significative, le produit biosimilaire devrait pas être considéré comme étant similaire au produit de référence et devrait être développé comme un produit à part.</p> <p>La démonstration que la supériorité du biosimilaire n'est pas associée à une augmentation des effets indésirables si le</p>

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

	observée n'est pas cliniquement significative.	biosimilaire est prescrit à la même posologie que le produit de référence serait nécessaire dans tous les cas. La démonstration de la non-infériorité ne fournit pas une justification solide pour la possibilité d'extrapolation à d'autres indications du produit de référence. Il n'y a actuellement pas d'expérience avec les approbations des biosimilaires basées sur des essais de non-infériorité.
--	--	--

*Tableau 1 : Avantages et inconvénients des études d'équivalence/ de non-infériorité pour les biosimilaires<sup>1</sup>*

### Considérations statistiques pour le design et l'analyse des essais d'équivalence et de non-infériorité pour les biosimilaires :

Comme indiqué ci-dessus, les études d'équivalence ou de non-infériorité peuvent être acceptables pour la comparaison de l'efficacité et de la sécurité du produit biosimilaire avec le produit de référence. Le choix du design des essais cliniques dépendra du produit en question, de son utilisation prévue, la prévalence des maladies et de la population cible. Le design spécifique sélectionné pour une étude particulière devrait être clairement indiqué dans le protocole d'essai et justifié. Les problèmes statistiques liés à la conception, l'analyse et l'interprétation des essais d'équivalence et de non-infériorité sont complexes et souvent très délicat. Cette section a pour but de souligner l'importance des points qui doivent être pris en compte dans la conception et l'analyse des essais d'équivalence et de non-infériorité et ne fournit pas un aperçu complet de toutes les considérations statistiques. En particulier, une bonne compréhension des intervalles de confiance statistiques et leur application aux études d'équivalence et de non-infériorité.

Quelle que soit le design de l'essai sélectionné, une marge de comparabilité doit être spécifiée lors de la conception des essais et elle doit être clairement documentée dans le protocole de l'étude. Pour un essai d'équivalence, les marges inférieure et supérieure d'équivalence sont nécessaires, alors qu'une seule marge est nécessaire pour un essai de non-infériorité. La sélection de la marge devrait être examinée avec soin et doit être justifiée à la fois statistiquement et cliniquement. Une preuve suffisante de l'ampleur de l'activité du produit de référence doit être fournie à l'appui

de la marge proposée. L'ampleur et la variabilité de l'activité du produit de référence provenant d'essais réalisés précédemment devraient également être prises en considération dans la détermination de la marge de comparabilité, en termes de critères choisis et de la population à étudier. Il doit être raisonnablement assuré que si une différence entre le produit de référence et le biosimilaire existe, l'étude permet de démontrer cette la différence (la sensibilité du test).

L'analyse statistique des études d'équivalence et de non-infériorité est généralement basée sur l'utilisation de deux intervalles de confiance (généralement des intervalles de confiance de 95%) de la différence entre les traitements. Pour les essais d'équivalence, l'équivalence est démontrée lorsque l'intervalle de confiance est inclus dans les limites inférieure et supérieure d'équivalence. L'évaluation de non-infériorité est unilatérale et l'évaluation statistique ne repose que sur la limite de confiance inférieure ou supérieure, selon le design de l'étude. Par exemple, si une marge inférieure est définie, la non-infériorité est démontrée lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à la marge de non-infériorité. L'analyse des essais de non-infériorité peut également être basée sur un intervalle de confiance unilatéral de 97,5%.

Les détails des calculs de la taille d'échantillon devraient être fournis dans le protocole de l'étude. La base des estimations de toutes les valeurs utilisées dans le calcul de la taille de l'échantillon doit être clairement expliquée, et ces estimations sont généralement basées sur les résultats d'essais antérieurs ou de la littérature publiée avec le produit de référence. Puisque les formules pour les calculs de la taille d'échantillon sont légèrement différentes entre les essais d'équivalence et les essais de non-infériorité, les essais d'équivalence présentant deux limites (supérieure et inférieure) requièrent un plus grand échantillon par rapport aux essais de non-infériorité présentant une seule limite, les calculs de la taille d'échantillon doivent être fondés sur des méthodes spécialement conçues pour les essais d'équivalence ou de non infériorité. Lors de l'estimation de la taille de l'échantillon pour les essais d'équivalence ou de non-infériorité il est généralement admis qu'il n'existe pas de différence entre le produit biosimilaire et le produit de référence. Un essai d'équivalence pourrait présenter une faible puissance si la vraie différence est significative. De même, un essai de non-infériorité pourrait être de faible puissance si le produit biosimilaire est moins efficace que le produit de référence. La

détermination de la taille de l'échantillon dépend de divers facteurs, y compris le type de critère d'évaluation primaire (binaire, quantitatif...etc), la marge de comparabilité prédéfinie, la probabilité d'une erreur de type I (rejeter faussement l'hypothèse nulle) et la probabilité d'une erreur de type II (ne pas rejeter à tort l'hypothèse nulle). Garder la probabilité d'une faible erreur de type II augmente la capacité de l'étude de démontrer l'équivalence ou la non-infériorité du produit biosimilaire par rapport au produit de référence. Les taux attendus des patients qui pourraient être exclus après le début de l'étude et les retraits doivent également être pris en considération dans la détermination de la taille de l'échantillon.

### 5. Sécurité

Les données de sécurité pré-autorisation devraient être obtenues à partir d'un nombre suffisant de patients pour bien caractériser le profil de sécurité du produit biosimilaire. En fonction de leur taille et de leur durée, les essais d'efficacité peuvent être suffisants ou non pour fournir une base de données de sécurité appropriée. La comparaison avec le produit de référence doit nous renseigner sur le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables. Dans le cas où une efficacité similaire a été démontrée dans les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PC/PD), les données de sécurité ne peuvent pas être déduites de ces études. Les données de sécurité de la population cible sont encore nécessaires. Par exemple, pour deux insulines solubles, l'étude du clamp euglycémique est considérée comme la méthode la plus sensible pour détecter les différences d'efficacité. Toutefois, la tolérance et l'immunogénicité locale du biosimilaire administré par voie sous-cutanée ne peut pas être évaluée dans cette étude et devrait donc être évaluée dans la population cible.

Les données de sécurité doivent être de préférence comparatives. La comparaison avec un groupe témoin externe est généralement entravée par des différences dans la population et par des traitements concomitants.

Les données de sécurité obtenues à partir des essais cliniques peuvent détecter principalement des effets indésirables fréquents et à court terme. Ces données sont généralement suffisantes pour l'enregistrement, mais une surveillance plus étroite de

la tolérance clinique du produit biosimilaire est généralement nécessaire dans la phase post-commercialisation.

### 6. L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications cliniques

Si la similarité en terme de l'efficacité et la sécurité du biosimilaire avec le produit de référence ont été mises en évidence pour une indication clinique, l'extrapolation de ces données sur d'autres indications du produit de référence (non étudiées dans des études cliniques indépendantes avec le produit biosimilaire) est possible si toutes les conditions suivantes sont remplies:

- Un modèle d'essai clinique sensible a été utilisé, un modèle qui est capable de détecter des différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence.
- Le mécanisme d'action et/ou le récepteur impliqué sont les mêmes, par exemple l'action de l'hormone de croissance (GH) chez les enfants; l'action stimulant l'érythropoïèse des érythropoïétines chez des patient présentant une anémie. Si le mécanisme d'action est différent ou mal compris une forte justification scientifique et des données supplémentaires seront nécessaires (des données pharmacodynamiques et des données cliniques supplémentaires);
- La sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire ont été suffisamment caractérisées et il n'ya pas de problèmes de sécurité supplémentaires prévus pour l'indication extrapolée, pour lesquels des données cliniques sur le biosimilaire ne sont pas fournies, par exemple des données d'immunogénicité chez les patients immunodéprimés ne permettraient pas l'extrapolation à une indication chez des sujets sains ou des patients atteints de maladies auto-immunes alors que l'inverse serait valable;
- Si l'essai d'efficacité utilisé est une étude de non-infériorité et il a démontré l'innocuité et l'efficacité du biosimilaire par rapport au produit de référence, le fabricant doit fournir des arguments convaincants que cette constatation peut être appliquée sur les indications extrapolées, par exemple les résultats d'un essai de non infériorité dans une indication où une faible dose est utilisée peut être difficile d'extrapoler à une indication où une dose plus élevée doit être utilisée, à la fois en terme de l'efficacité et de la sécurité.

Si ces conditions préalables pour l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité du biosimilaire à d'autres indications du produit de référence ne sont pas remplies, le fabricant devra soumettre des données cliniques propres pour étayer l'indication souhaitée.

Si l'extrapolation des résultats d'études cliniques pour une indication à une ou plusieurs indications différentes est prévue, une discussion scientifique détaillée sur les risques/avantages d'une telle proposition devrait être fournie sur la base des critères ci-dessus.

### **III.2.B- En Europe**

La guideline sur les médicaments biologiques biosimilaires contenant des protéines provenant de la biotechnologie en tant que substance active,<sup>39</sup> définit les exigences cliniques et non cliniques pour un médicament biosimilaire. Cette guideline est entrée en vigueur en Juin 2006. Depuis cette date plusieurs produits biosimilaires ont été mis sur le marché en Europe, le nombre d'avis scientifiques donnés par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) sur le développement des produits biosimilaires a considérablement augmenté et le cadre réglementaire est devenu de plus en plus large. Le projet de la guideline sur les anticorps monoclonaux biosimilaires est en cours de finalisation.

Le BMWP (Biosimilar Medicinal Products Working) recommande la révision de la guideline<sup>39</sup> qui traite les aspects non-clinique et clinique des médicaments biologiques biosimilaires contenant des protéines issues de la biotechnologie en tant que substance active.

---

<sup>39</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Non-Clinical And Clinical Issues. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.



### 1- Produit de référence et autres comparateurs utilisés dans l'exercice de comparabilité<sup>40</sup>

Le médicament de référence doit être un médicament autorisé dans l'EEE (Espace Economique Européen), sur la base d'un dossier complet conformément aux dispositions de l'article 8 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Un médicament de référence unique doit être utilisé comme comparateur dans tout le programme de comparabilité pour les études de Qualité, d'efficacité et de sécurité au cours du développement d'un biosimilaire afin de permettre la production de données cohérentes.

En ce qui concerne la source du médicament de référence (le site de libération de lot), il est obligatoire que les lots de médicament de référence utilisés tout au long de l'exercice de comparabilité soient libérés dans un site situé dans l'EEE.<sup>41</sup>

Dans le but de faciliter le développement global des biosimilaires et d'éviter la répétition inutile d'essais cliniques, la Commission européenne a confirmé son intention d'accepter des lots de médicaments de référence provenant de l'extérieur de l'EEE dans certaines études précliniques et cliniques pour l'exercice de comparabilité.

En vertu de cette approche, il sera de la responsabilité du demandeur d'établir que les lots provenant de l'extérieur de l'EEE sont représentatifs du médicament de référence autorisé dans l'EEE via une étude analytique comparative.

Une approche au cas par cas sera nécessaire pour déterminer la conformité des lots provenant de l'extérieur de l'EEE et des données comparatives pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être exigées.

#### Comparateur non autorisé en Europe :

Dans le but de faciliter le développement global des biosimilaires, il peut être possible pour le demandeur de comparer le biosimilaire dans certaines études cliniques et non cliniques in vivo avec un produit non autorisé en Europe (soit une version non autorisée en Europe du médicament de référence) qui devra être

---

<sup>40</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products (Draft). London, 02 mai 2013. CHMP/437/04 Rev1

<sup>41</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. Londres, Mars 2013. EMA/940451/2011.

autorisé par une autorité de santé qui utilise des normes scientifiques et réglementaires similaires à celles de l'EMA (Pays ICH). En outre, il sera de la responsabilité du demandeur de démontrer que le comparateur autorisé en dehors de l'EEE est représentatif du produit de référence autorisé dans l'EEE.

Si certaines études sont réalisées avec seulement le comparateur non autorisé en Europe, le demandeur doit fournir des données suffisantes pour justifier scientifiquement la pertinence de ces données comparatives et d'établir un lien acceptable avec le produit de référence autorisé en Europe. Les données complémentaires nécessaires pour établir le lien incluent des données analytiques (par exemple, les données structurelles et fonctionnelles) qui comparent les trois produits (le biosimilaire proposé, le produit de référence autorisé en Europe et le comparateur non autorisé en Europe), et peut également inclure des données pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Toutes les données doivent répondre aux critères d'acceptation cibles qui seront déterminés cas par cas en fonction du type du produit.

### 2- Aspect non-clinique

Cette partie est focalisée sur les risques pour la conception d'un programme d'étude non clinique approprié.

Pour décider dans quelle mesure les études pharmacodynamiques et/ou toxicologiques non cliniques in vivo devraient faire partie de l'exercice de comparabilité, une version révisée de la guideline présente une approche fondée sur le risque qui prend en compte :

- Les résultats spécifiques de l'exercice de comparabilité de la qualité du produit biosimilaire ;
- Les propriétés toxico-pharmacologiques spécifiques de la substance active (telles que rapportées par les données sur le médicament de référence)
- La disponibilité des tests fonctionnels prédictifs sensibles in vitro pour la pharmacodynamie/toxicité in vivo du produit biosimilaire ;
- La faisabilité et la pertinence des essais de comparabilité in vivo chez une espèce appropriée.

### 3- Aspect clinique

La guideline devrait être plus claire quant à la nécessité de marqueurs pharmacodynamiques en plus des paramètres pharmacocinétiques dans les études de phase I. La guideline devrait préciser dans le cas où des marqueurs pertinents ne sont pas disponibles et la similarité a été démontrée avec des paramètres pharmacocinétiques, si le développement d'un produit biosimilaire peut nécessiter à des études pivots de phase III.

En ce qui concerne la conception des études de phase III, la guideline devrait inclure des exemples de critères de substitution qui sont déjà recommandés dans diverses guidelines sur les biosimilaires, par exemple dans le projet de la guideline sur les biosimilaires contenant des anticorps monoclonaux. La guideline devrait définir les considérations autour de l'acceptation des marqueurs pharmacodynamiques pour la démonstration de la similarité clinique et la manière de générer des données de sécurité suffisantes.

La guideline devrait également définir :

- La possibilité d'utiliser des études de non-infériorité dans les études pivots de phase III.
- L'extrapolation à d'autres indications qui ne sont pas étudiées au cours du programme de développement clinique du produit biosimilaire.
- Les études nécessaires pour tester l'immunogénicité, aussi la question de savoir si un produit biosimilaire peut montrer moins d'immunogénicité que le produit de référence.

### 4- Listes des guidelines ou des guidelines projets spécifiques pour chaque type de biosimilaires

Contrairement à la FDA, L'EMA a élaboré des guidelines spécifiques concernant les études non-cliniques et cliniques pour chaque type de biosimilaires. Nous citons ci-dessous la liste de ces guidelines ou guidelines projet pour celles qui ne sont pas encore finalisées :

- Médicaments biosimilaires contenant des anticorps monoclonaux -aspects non-clinique et clinique.<sup>42</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant de l'érythropoïétine recombinante - aspects non-clinique et clinique.<sup>43</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant des héparines de bas poids moléculaire - aspects non-clinique et clinique.<sup>44</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant l'interféron alpha- aspects non-clinique et clinique.<sup>45</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant l'interféron bêta recombinant.<sup>46</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant hormone folliculo-stimulante humaine recombinante.<sup>47</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant le facteur granulocyte-colony-stimulating recombinant - aspects non-clinique et clinique<sup>48</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant de la somatropine - aspects non-clinique et clinique.<sup>49</sup>
- Médicaments biosimilaires contenant de l'insuline humaine recombinante et de l'insuline analogue - aspects non-clinique et clinique.<sup>50 51</sup>

---

<sup>42</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies. Londres, 30 mai 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.

<sup>43</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). Londres, 18 mars 2010. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.

<sup>44</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (Draft). Londres, 17 January 2013. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1.

<sup>45</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper : Non-Clinical And Clinical Development Of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa. Londres, 23 avril 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006.

<sup>46</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. Londres, 21 février 2013. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010.

<sup>47</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 21 février 2013. EMA/CHMP/BMWP/671292/2010.

<sup>48</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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 Granulocyte-Colony Stimulating Factor. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005.

<sup>49</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005

### [5- Liste des résultats de comparabilité pour certains biosimilaires approuvés par l'EMA](#) <sup>52</sup>

Les biosimilaires doivent être entièrement caractérisés par leurs attributs physico-chimiques et biophysiques. Les lignes directrices générales pour les biosimilaires suggèrent que des tests récents doivent être utilisés pour évaluer ces caractéristiques de qualité. Suite à la démonstration de la similarité physico-chimique, les études chez l'animal et l'homme peuvent être menées pour comparer l'efficacité et la sécurité du biosimilaire in vivo avec le médicament de référence.

Dans le tableau 2 ci-dessous on observe des produits biosimilaires approuvés par l'EMA malgré quelques différences et variations avec le produit de référence. Par exemple le produit biosimilaire « Omnitrope<sup>®</sup> » présente des variations significatives en terme des caractéristiques biophysiques (attributs Qualité), de la pharmacologie clinique et de la tolérance avec le produit de référence « Genotropin<sup>®</sup> ». Cependant le fabricant a démontré que ce produit ne présente pas des différences significatives en terme de l'efficacité avec le produit de référence ce qui a amené l'agence européenne à lui attribuer une autorisation de mise sur le marché. On peut aussi donner l'exemple de toutes les érythropoïétines approuvées par l'EMA (Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin Alfa Hexal<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>, and Silapo<sup>®</sup>), malgré le fait qu'elles présentent toutes des différences significatives en termes de caractéristiques biophysiques en comparaison avec le produit de référence (Eprex<sup>®</sup>, Epogel<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>, and Erypo<sup>®</sup>), elle ont été approuvées par l'EMA puisqu'elles ne présentent pas de différences significatives en terme de la pharmacologie clinique, de l'efficacité et de la tolérance .

---

<sup>50</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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 Recombinant Human Soluble Insulin. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005.

<sup>51</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (Draft). Londres, 13 december 2012. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1.

<sup>52</sup> Islah Ahmed, Ben Kaspar; et Uma Sharma. Biosimilars : Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States, *Clinical Therapeutics*. 2012. Volume 34, Number 2.

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

Marque de référence / Marque de biosimilaire	Différences biophysiques significatives	Variations cliniques significatives		
		Pharmacologie clinique	Efficacité	Tolérance
Somatotropine (ADNr origin) injection				
Genotropin <sup>®a</sup> (référence) Omnitrope <sup>®b</sup>	OUI	OUI	NON	OUI
Humatrope <sup>®c</sup> (référence) Valtropin <sup>®d</sup>	NON	NON	NON	NON
Filgrastim : Neupogen <sup>®e</sup> (référence)				
NivestimTM <sup>f</sup>	NON	NON	NON	NON
Zarzio <sup>®b</sup> et FilgrastimHexal <sup>®g</sup>	NON	NON	NON	NON
XM02 (TevaGrastim <sup>®h</sup> , Biograstim <sup>®i</sup> , FilgrastimRatiopharm <sup>®j</sup> , et Ratiograstim <sup>®j</sup> )	NON	NON	NON	NON
Epoetin Epoetin alfa (Eprex <sup>®k</sup> , Epogel <sup>®e</sup> , Procrit <sup>®e</sup> , et Erypo <sup>®l</sup> ) (référence)				
HX575 (Binocrit <sup>®b</sup> , Epoetine Alfa Hexal <sup>®g</sup> , Abseamed <sup>®m</sup> )	OUI	NON	NON	NON
Epoetinzeta (Retacrit <sup>®f</sup> et Silapo <sup>®n</sup> )	OUI	NON	NON	NON

<sup>a</sup>Nom de marque de Pfizer Inc., New York, New York.

<sup>b</sup>Nom de marque de Sandoz, Holzkirchen, Allemagne; une entreprise de Novartis.

<sup>c</sup>Nom de marque de Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana.

<sup>d</sup>Nom de marque de BiopartnersGmbH, Baar, Suisse, et LG Life Sciences Ltd., Seoul, Corée.

<sup>e</sup>Nom de marque de Amgen Inc., ThousandOaks, Californie.

<sup>f</sup>Nom de marque de Hospira, Inc., Lake Forest, Illinois.

<sup>g</sup>Nom de marque de Sandoz, Kundl, Autriche.

<sup>h</sup>Nom de marque de Teva, GmbHRadebeul, Allemagne.

<sup>i</sup>Nom de marque de CT ArzneimittelGmbH, Berlin, Allemagne.

<sup>j</sup>Nom de marque de ratiopharm, Ulm, Allemagne.

<sup>k</sup>Nom de marque de Janssen-Ortho, Inc., Toronto, Ontario, Canada.

<sup>l</sup>Nom de marque de Janssen-Cilag SA de CV, Mexico City, Mexico.

<sup>m</sup>Nom de marque de MediceArzneimittelPütterGmbH& Co. KG, Iserlohn, Allemagne.

<sup>n</sup>Nom de marque de StadaArzneimittel, Bad Vilbel, Allemagne.

Tableau 2. Liste des résultats de comparabilité pour certains biosimilaires approuvés  
par l'EMA<sup>52</sup>

### III.2.C- Aux Etats Unis<sup>53</sup>

En plus de la guideline projet qui traite l'aspect Qualité (Février 2012)<sup>25</sup> de l'exercice de comparabilité, la FDA a établi une autre guideline projet (Février 2012) qui traite l'aspect scientifique de l'exercice<sup>53</sup>. La FDA prévoit d'examiner la totalité des preuves (Totality of the evidence) fournies par un fabricant pour appuyer une démonstration de la biosimilarité, et recommande que les promoteurs ont recours à une approche « étape par étape » (stepwise) dans le développement de leurs produits biosimilaires. Cette guideline aborde d'importantes considérations scientifiques pour démontrer la biosimilarité, y compris:

- Une approche « étape par étape » pour démontrer la biosimilarité, ce qui peut inclure une comparaison du produit proposé et le produit de référence par rapport à la structure, la fonction, les études de toxicité animale, la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamique (PD) cliniques, l'immunogénicité clinique et l'efficacité clinique.
- L'approche de « la totalité des preuves » que la FDA utilise pour examiner les demandes d'enregistrement des produits biosimilaires.
- Les principes scientifiques généraux pour la conduite de l'analyse comparative structurelle et fonctionnelle, l'expérimentation animale, les études cliniques PC et PD, l'évaluation de l'immunogénicité clinique et les études clinique de sécurité et d'efficacité (y compris les problèmes de réalisation des schémas d'études cliniques)

D'autres thèmes ont été abordés dans cette guideline :

- La prise en compte de la complexité des produits thérapeutiques protéiques lors de la conception d'un programme de développement d'un biosimilaire, y compris les considérations du processus de fabrication.
- L'utilisation des données issues d'études comparant un produit proposé avec un produit non-enregistré aux Etats Unis (non US licenced product)
- L'extrapolation à d'autres indications qui ne sont pas étudiées au cours du programme de développement clinique du produit biosimilaire.
- La surveillance de la sécurité post-marketing

---

<sup>53</sup> Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (*Draft Guidance*). February 2012

Cette guideline s'applique aux demandes présentées en vertu de l'article 351 (k)<sup>13</sup> de la Loi PHS. Cependant, quelques principes scientifiques décrits dans la présente guideline peuvent être informatifs pour le développement de certains produits biologiques en vertu de l'article 505(b)(2) de la loi FD&C<sup>54</sup>. L'article 505(b)(2) de la loi FD&C et l'article 351 (k) de la Loi PHS font partie de deux régimes légaux indépendants.

Une demande présentée en vertu de l'article 351 (k) de la Loi PHS doit contenir, entre autres, les informations démontrant que le produit biologique est biosimilaire au produit de référence basées sur des données provenant de :

- Des études analytiques qui démontrent que le produit biologique est très similaire au produit de référence, malgré des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs;
- Des études non-cliniques animales (y compris l'évaluation de la toxicité) ;
- Une ou plusieurs études cliniques (l'immunogénicité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie) suffisantes pour démontrer l'innocuité, la pureté et l'activité dans une ou plusieurs conditions appropriées de l'utilisation pour lesquelles le produit de référence est autorisé.

La FDA a le pouvoir discrétionnaire de déterminer si un élément décrit ci-dessus n'est pas nécessaire dans l'application 351 (k). La FDA conseille les fabricants qui développent des produits biosimilaires de consulter la FDA pour présenter leurs plans de développement de leurs produits et d'établir un planning des étapes à suivre qui serviront comme point de repère pour les futures discussions avec l'Agence. La FDA prévoit que les premières discussions au sujet des plans de développement des produits et au sujet des justifications scientifiques appropriées faciliteront le développement biosimilaire.

---

<sup>54</sup> Sec. 505B. Title : Sec. 355c - Research into pediatric uses for drugs and biological products. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V: Drugs and Devices (Part A :sections 351 - 360n). United States Government Printing Office Federal Digital System (FDsys). Version of the United States Code, 2006 Edition, Supplement 3 current. January 5, 2010.



### 1. Produit de référence enregistré aux Etats-Unis et autres comparateurs<sup>53</sup>

Pour obtenir l'approbation d'un produit biosimilaire en vertu de l'article 351 (k) de la Loi PHS, le promoteur doit démontrer que le produit proposé est biosimilaire avec un produit de référence unique qui a déjà été autorisé par la FDA. En général, un fabricant doit fournir des informations pour démontrer la biosimilarité basée sur les données comparant directement le produit proposé avec le produit de référence. Par exemple, des études analytiques et au moins une étude clinique PC et/ou PD destinée à soutenir la démonstration de la biosimilarité, notamment une comparaison adéquate par rapport à un produit de référence enregistré en vertu de l'article 351(a)<sup>55</sup>. Toutefois, dans certaines circonstances, le fabricant peut utiliser des données provenant d'études animales ou cliniques comparant un produit proposé avec un produit non autorisé aux États-Unis pour répondre, en partie, aux exigences prévues à l'article 351(k)(2)(A)<sup>13</sup> de la Loi PHS. Dans un tel cas, le promoteur doit fournir des données adéquates ou des informations pour justifier scientifiquement la pertinence de ces données comparatives pour l'évaluation de la biosimilarité et pour établir un lien acceptable (a bridge) avec un produit de référence enregistré aux États-Unis. Les promoteurs sont encouragés à discuter avec la FDA durant le programme de développement si la justification scientifique et le lien (a bridge) avec un produit de référence enregistré aux États-Unis sont appropriés.

Pour d'autres considérations scientifiques relatives aux études, il faut se référer à la guideline ICH E5 « Acceptabilité des données cliniques étrangères et facteurs ethniques » (Guideline ICH E5 *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data*)<sup>56</sup>.

Parmi les problèmes auxquels le promoteur devrait y porter une grande attention pour utiliser un comparateur non enregistré aux USA dans un programme de développement biosimilaire on a:

---

<sup>55</sup> Section 351 (A) de Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

<sup>56</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign Clinical Data E5(R1). Current Step 4 version. 5 février 1998.

- La pertinence du programme clinique pour étayer une démonstration de biosimilarité au produit de référence enregistré aux États-Unis dans les bonnes conditions d'utilisation et dans la population pour laquelle le produit est destiné;
- La relation entre le titulaire de la licence du produit non enregistré aux États-Unis et le titulaire du produit de référence enregistré aux États-Unis, y compris si le produit non autorisé aux États-Unis et/ou l'un de ses composants, sont fabriqués dans le même établissement que le produit de référence autorisé aux États-Unis;
- Si le produit non autorisé aux États-Unis a été fabriqué dans un établissement agréé et inspecté par une autorité réglementaire qui a les mêmes normes scientifiques et réglementaires que la FDA (par exemple, les pays ICH : États-Unis, Europe et Japon);
- Si le produit non autorisé aux États-Unis a été autorisé par une autorité réglementaire qui a les mêmes normes scientifiques et réglementaires que la FDA (les pays ICH), la durée et les pays où le produit a été commercialisé, et
- Le lien (the bridge) scientifique entre le produit non autorisé aux États-Unis et le produit de référence autorisé aux États-Unis, y compris une caractérisation physico-chimique comparative, les essais biologiques/tests fonctionnels, et les essais comparatifs cliniques ou non cliniques, et les données sur la formulation ou le conditionnement primaire des deux produits.

Un promoteur devrait également aborder d'autres facteurs qui peuvent affecter la pertinence des données comparatives avec le produit non autorisé aux États-Unis dans l'évaluation de la biosimilarité avec le produit de référence autorisé aux États-Unis.

Scientifiquement parlant, il est peu probable que les études de comparabilité cliniques avec un produit non autorisé aux États-Unis seraient une base suffisante pour supporter les critères additionnels nécessaires pour une détermination de l'interchangeabilité avec le produit de référence autorisé aux États-Unis.

### 2. Approches pour l'élaboration et l'évaluation des preuves pour démontrer la biosimilarité <sup>53</sup>

Comme décrit en détail ci-dessous, la FDA recommande que les fabricants utilisent une approche pour développer les éléments de preuve nécessaires pour démontrer la biosimilarité. La FDA prévoit d'examiner la totalité des preuves (totality-of-the-evidence) fournies par un fabricant pour l'évaluation de la démonstration de la biosimilarité.

#### A. Approche « étape par étape » pour la démonstration de la biosimilarité

Le but d'un programme de développement biosimilaire est de soutenir une démonstration de biosimilarité entre un produit proposé et un produit de référence, y compris l'évaluation des effets de toutes les différences observées entre les deux produits, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit proposé. La FDA recommande que les fabricants utilisent une approche « étape par étape » pour l'élaboration des données et des informations requises pour étayer une démonstration de la biosimilarité. A chaque étape, le fabricant doit évaluer s'il existe une incertitude résiduelle de la biosimilarité du produit proposé et identifier les prochaines étapes pour tenter de résoudre cette incertitude. Lorsque cela est possible, les études menées devraient être conçues pour maximiser leur contribution à la démonstration de la biosimilarité. Par exemple, une étude d'immunogénicité clinique peut également fournir d'autres informations utiles sur le profil de sécurité du produit proposé.

L'approche progressive (étape par étape) devrait commencer par la caractérisation structurale et fonctionnelle approfondie à la fois du produit proposé et le produit de référence, qui sert de base au programme de développement biosimilaire. La caractérisation comparative structurale et fonctionnelle la plus fiable et la plus robuste, l'identification (qualitative ou quantitative) des différences dans les caractéristiques des produits concernés (y compris la substance active, les excipients et les impuretés), vont déterminer quelles études supplémentaires pouvant être nécessaires. Par exemple, si des comparaisons structurelles et fonctionnelles rigoureuses montrent une différence minimale ou nulle entre le produit proposé et le

produit de référence, le fabricant peut adopter une approche sélective et ciblée pour les essais non-cliniques et cliniques à l'appui de la démonstration de la biosimilarité. Par exemple, ça peut être utile afin de mieux quantifier la similarité ou la différence entre les deux produits d'utiliser une empreinte significative comme l'algorithme d'analyse qui couvre un grand nombre de caractéristiques des produits avec une grande sensibilité. Une telle stratégie peut réduire davantage la possibilité de ne pas détecter des différences structurelles entre les produits ce qui peut conduire à une approche plus sélective et ciblée pour les essais non-cliniques et cliniques. La bonne compréhension du mécanisme d'action de la substance active, la bonne compréhension de l'impact clinique des différences structurelles observées, les connaissances cliniques du produit de référence et sa classe indiquant que les risques pour la sécurité globale sont faibles et la disponibilité d'une bonne étude clinique pharmacodynamique peuvent fournir une justification scientifique supplémentaire pour une approche sélective et ciblée dans les études non-cliniques et cliniques.

Le fabricant devrait alors examiner le rôle des données animales dans l'évaluation de la toxicité et, dans certains cas, dans la démonstration de la biosimilarité et dans la contribution à l'évaluation de l'immunogénicité. Le fabricant devrait alors procéder à des études comparatives pharmacocinétiques chez l'homme, et des études pharmacodynamiques s'il y a un paramètre pharmacodynamique cliniquement pertinent, dans une population d'étude appropriée. Les promoteurs doivent ensuite comparer l'immunogénicité clinique des deux produits. S'il y a des incertitudes résiduelles au sujet de la biosimilarité des deux produits après la réalisation des études structurales et fonctionnelles, les études de toxicité animale, les études cliniques PC et pharmacodynamiques et l'évaluation de l'immunogénicité clinique, le fabricant doit alors examiner quelles données cliniques comparatives de la sécurité et de l'efficacité peuvent être appropriées. La FDA encourage les fabricants de consulter l'Agence après l'achèvement de l'analyse comparative structurale et fonctionnelle (avant la finalisation du programme clinique), et tout au long du développement selon les besoins.

### B. Approche « Totalité des preuves » (Totality-of-the-evidence) pour évaluer une démonstration de la biosimilarité

Pour évaluer la démonstration de la biosimilarité, la FDA prendra en considération l'ensemble des données et des informations présentées, y compris la caractérisation structurale et fonctionnelle, l'évaluation non clinique, les données cliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les données cliniques d'immunogénicité, les données cliniques de la sécurité et de l'efficacité. La FDA prévoit d'utiliser l'approche « Totalité des preuves » fondée sur l'évaluation du risque, pour examiner toutes les données et les informations présentées à l'appui de la démonstration de la biosimilarité du produit proposé. Un fabricant peut être en mesure de démontrer la biosimilarité même si il ya des différences mineures dans la formulation et la structure, à condition qu'il fournit des données suffisantes démontrant que les différences ne sont pas cliniquement significatives et que le produit proposé répond par ailleurs aux critères réglementaires de la biosimilarité. Par exemple, les différences dans certaines modifications post-traductionnelles, ou des différences dans certains excipients (par exemple, l'albumine sérique humaine) peuvent ne pas empêcher la conclusion de la biosimilarité si les données et les informations fournies suggèrent que le produit proposé est très similaire au produit de référence malgré des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs. Les différences cliniques significatives pourraient inclure une différence dans la fourchette prévue de la sécurité, de la pureté et de l'activité du produit proposé et le produit de référence. En revanche, de légères différences dans les taux de survenue des effets indésirables entre les deux produits ne seraient pas considérées comme des différences cliniquement significatives.

### III.3- Immunogénicité <sup>1 53 57 58</sup>

Nous allons aborder dans cette partie les facteurs qui peuvent provoquer le développement d'une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique, l'évaluation non-clinique et clinique de l'immunogénicité, et enfin les conséquences cliniques de l'immunogénicité.

#### III.3.A- Facteurs qui peuvent provoquer le développement d'une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique

Les facteurs qui peuvent provoquer le développement d'une réponse immunitaire contre un produit thérapeutique peuvent être liés au patient, à la maladie et/ou au produit lui-même.

##### III.3.A.1- Facteurs liés au patient et à la maladie

Les facteurs liés au patient qui peuvent influencer sur la réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique, peuvent inclure les facteurs génétiques, l'âge du patient, la maladie, les facteurs liés à d'autres traitements, et l'exposition antérieure à des protéines similaires.

- Les facteurs génétiques modulant la réponse immunitaire :

Des facteurs génétiques peuvent modifier la réponse immunitaire à une protéine thérapeutique et peuvent être à l'origine d'une variabilité inter-patients. Le polymorphisme allélique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui a un impact sur la stabilité de l'interaction entre les molécules du CMH et des peptides antigéniques, et des gènes codant pour le récepteur des cellules T des lymphocytes

---

<sup>57</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On Immunogenicity Assessment Of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. Londres, 13 décembre 2007. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.

<sup>58</sup> Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (*Draft Guidance*). February 2013

T auxiliaires (T helper) peuvent influencer la réponse immunitaire et la tolérance immunologique.

Les réponses immunitaires peuvent se produire même si la séquence d'acides aminés de la protéine thérapeutique est humaine.

D'autres facteurs génétiques influençant l'immunogénicité pourraient être par exemple le polymorphisme des gènes codant pour les cytokines qui jouent un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire (par exemple, l'interleukine-10, TGF- $\beta$ , etc.).

- Les facteurs génétiques liés à un défaut génétique :

Si la protéine thérapeutique est utilisée pour la substitution d'une protéine endogène, des taux réduits de cette protéine ou même son absence peut influencer sur la tolérance immunitaire, car pour ces patients l'antigène endogène peut représenter un néo-antigène.

- Âge :

Les données obtenues à partir d'un groupe d'âge ne peuvent pas nécessairement être extrapolées sur les autres patients puisque la réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique peut être un phénomène lié à l'âge. Les enfants peuvent éventuellement avoir une réponse différente contre ces protéines. Si le produit est indiqué chez les enfants, les études de l'immunogénicité doivent être effectuées dans un groupe d'enfants.

- les facteurs liés à la maladie :

Une maladie sous-jacente du patient peut être un facteur important dans le développement d'une réponse immunitaire indésirable.

Certains patients atteints d'infections chroniques peuvent présenter une réponse immunitaire intense, car leur système immunitaire est dans un état activé.

Dans d'autres conditions (par exemple, la malnutrition, une maladie métastatique avancée, le SIDA, organes défaillants), la réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique pourrait être moins susceptible de se produire en raison d'une déficience du système immunitaire.

Pour certains produits, il a été rapporté que le développement d'une réponse humorale peut être différent pour des indications thérapeutiques différentes ou des stades différents de la maladie. Par conséquent, l'immunogénicité doit normalement être étudiée séparément pour chaque maladie et pour chaque stade de la maladie dans le cadre des études cliniques.

- Un traitement concomitant :

Des traitements concomitants peuvent diminuer ou augmenter le risque d'une réponse immunitaire à une protéine thérapeutique. Typiquement, la réaction immunitaire contre une protéine thérapeutique est réduite lorsque les immunosuppresseurs sont utilisés de façon concomitante. Il faut également tenir compte des traitements antérieurs, qui peuvent moduler la réaction immunitaire à une protéine thérapeutique et qui ont un impact à long terme sur le système immunitaire. Si les essais cliniques sont effectués en combinaison avec des immunosuppresseurs, une demande pour l'utilisation de la protéine thérapeutique en monothérapie doit être accompagnée de données cliniques sur l'immunogénicité en l'absence d'immunosuppresseurs, puisque les données d'immunogénicité en association avec des immunosuppresseurs ne sont pas pertinentes pour l'utilisation du produit en monothérapie.

- La durée, la voie d'administration, les modes d'utilisation :

Les facteurs qui peuvent augmenter la réponse immunitaire à une protéine thérapeutique peuvent être la voie d'administration, la dose et le schéma d'administration.

Les produits administrés par voie intraveineuse peuvent être moins immunogènes que ceux administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Un traitement à court terme est généralement moins susceptible d'être associé à une réponse immunitaire qu'un traitement à long terme, et les produits donnés en continu sont généralement moins immunogènes que ceux donnés par intermittence.

Un traitement intermittent ou une ré-exposition à un traitement peut être associé à une réponse immunitaire accrue.



- Une exposition antérieure à des protéines similaires ou apparentées :

Une exposition antérieure à des protéines similaires ou apparentées peut conduire à une pré-sensibilisation et peut provoquer une réponse immunitaire. Pour certaines protéines utilisées pour une thérapie de substitution, les thérapies précédentes peuvent induire une réaction croisée des anticorps ou une mémoire immunologique qui va affecter les thérapies ultérieures.

### III.3.A.1- Facteurs de risque d'immunogénicité liés au produit

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

- La structure des protéines :

Les analogues des protéines endogènes humaines peuvent déclencher une réponse immunitaire due aux variations de la séquence d'acides aminés ou de changements de la structure des protéines à la suite de modifications post-traductionnelles, de la dégradation physique, chimique ou enzymatique et/ou de modification, par exemple la désamidation, l'oxydation et la sulfatation pendant toutes les étapes du procédé de fabrication et au cours du stockage. Des protéines de fusion composée d'une partie exogène et d'une partie endogène présentent un problème en raison du risque de la fraction étrangère de provoquer une réponse immunitaire contre la protéine du soi. La glycosylation est une modification post-traductionnelle fréquente des protéines thérapeutiques dérivées de la biotechnologie. Ces modifications peuvent présenter des différences dans le nombre et la position des sites de glycosylation ainsi que dans la séquence, la longueur de la chaîne et la ramification de l'oligosaccharide

greffé. Par conséquent, lorsque la même protéine est fabriquée dans des conditions différentes (par exemple, changement dans le processus de culture cellulaire) il pourrait y avoir des changements dans la structure des modifications post-traductionnelles et dans le potentiel immunogène de la protéine. Cela signifie également que les anticorps induits par un produit peuvent réagir différemment avec le produit analogue fabriqué dans des conditions modifiées. Cela pourrait être pris en considération pour l'évaluation de l'immunogénicité.

- La formulation

La composition de la formulation est choisie de manière à conserver au mieux la conformation native des protéines thérapeutiques. Une formulation réussie est robuste dépend de la compréhension de la nature physique et chimique de la substance active et des excipients et leur interaction. La formulation et la source des excipients peuvent modifier l'immunogénicité des protéines thérapeutiques.

L'impact des matériaux du conditionnement primaire et les conditions d'utilisation clinique, par exemple la dilution dans des solutions de perfusion et les dispositifs de perfusion de différents matériaux pourraient également influencer sur le potentiel immunogène d'une protéine thérapeutique.

- L'agrégation et la formation d'adduits :

L'agrégation et la formation d'adduits des protéines peuvent induire l'apparition de nouveaux épitopes ou conduire à la formation d'épitopes multivalents, qui peuvent stimuler le système immunitaire. Les facteurs qui pourraient être envisagées pour contribuer à l'agrégation ou la formation d'adduits comprennent la formulation, les processus de purification, l'inactivation virale, les procédures et les conditions de stockage des produits intermédiaires et des produits finis. L'utilisation des protéines, par exemple l'albumine, comme excipient peut conduire à la formation d'agrégats plus immunogènes. Il est important de surveiller les agrégats et les adduits contenus dans un produit tout au long de sa durée de vie.

- Les impuretés

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

### **III.3.B- L'évaluation non-clinique de l'immunogénicité**

Les protéines thérapeutiques montrent des différences spécifiques entre les espèces dans la plupart des cas. Ainsi, les protéines d'origine humaine seront reconnues comme protéines exogènes par les organismes animaux. Pour cette raison, la valeur prédictive des études non cliniques pour l'évaluation de l'immunogénicité est considérée comme faible. Toutefois, des différences de fabrication (par exemple, des différences dans le profil des impuretés ou des excipients) entre le produit proposé et le produit de référence peuvent entraîner des différences d'immunogénicité, la mesure de la réponse en anticorps anti-protéine chez les animaux peut fournir des informations utiles concernant la sécurité des patients.

En outre, des différences significatives dans le profil de la réponse immunitaire chez les souches consanguines de souris, peuvent indiquer que le produit proposé et le produit de référence sont différents dans un ou plusieurs attributs non détectés par d'autres méthodes analytiques. Le cas échéant, cette information est utile dans la conception de l'évaluation de l'immunogénicité clinique.

Les dosages d'anticorps dans des études non cliniques sont toutefois demandé dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées, afin de faciliter l'interprétation de ces études (la guideline sur l'évaluation préclinique de l'innocuité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie." ICH S6) <sup>59</sup>.

Une réponse immunitaire contre une protéine thérapeutique qui représente un homologue à une protéine endogène peut entraîner des réactions croisées, dirigées contre la protéine endogène dans le cas où la protéine endogène est encore produite. Toute expérience pertinente sur les conséquences de l'induction d'une réponse immunitaire à la protéine endogène ou de son absence/dysfonctionnement dans des modèles animaux devrait être discutée. En absence de ces données, et si des considérations théoriques suggèrent un risque pour la sécurité, des études

---

<sup>59</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Preclinical Safety Evaluation Of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). Current Step 4 version. juin 2011.

d'immunisation animales avec la protéine thérapeutique ou l'homologue animal peuvent être prises en compte afin d'obtenir des informations sur les conséquences potentielles d'une réponse immunitaire indésirable.

### **III.3.C- L'évaluation de l'immunogénicité clinique**

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

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

Les études d'immunogénicité examineront à la fois la gravité des conséquences et l'incidence des réactions immunitaires. La FDA et l'EMA recommandent l'utilisation d'études comparatives parallèles (études en tête-à-tête) pour évaluer les différences potentielles dans le risque d'immunogénicité. Il est important de montrer que l'immunogénicité du produit proposé n'est pas supérieure à celle du produit de référence. Les différences dans les réponses immunitaires entre un produit proposé et le produit de référence en l'absence d'un impact clinique pourrait être préoccupant et pourrait justifier une évaluation plus poussée afin d'évaluer s'il existe des différences cliniquement significatives entre le produit proposé et le produit de référence.

La population de l'étude permettant de comparer l'immunogénicité doit être justifiée. Si un fabricant cherche à extrapoler les résultats d'immunogénicité pour une indication à d'autres indications, il devrait envisager d'utiliser une population et un schéma de traitement qui sont les plus sensibles pour détecter une différence dans les réponses immunitaires. Le plus souvent, ça sera la population et le schéma thérapeutique du produit de référence pour lesquels le développement des réactions immunitaires avec des effets indésirables est le plus susceptible de se produire (par exemple, les patients atteints de maladies auto-immunes seraient plus susceptibles de développer des réponses immunitaires que des patients atteints de tumeurs malignes).

Le choix des critères d'évaluation cliniques d'immunogénicité ou des tests pharmacodynamiques liés à la réponse immunitaire contre les produits protéiques thérapeutiques (par exemple, la formation d'anticorps et les niveaux de cytokines) devrait prendre en considération les problèmes d'immunogénicité observés lors de l'utilisation du produit de référence. Les fabricants doivent définir les critères cliniques de la réponse immunitaire, en utilisant des critères établis lorsqu'ils sont disponibles, pour chaque type de réponse immunitaire potentielle et obtenir l'accord des agences sur ces critères avant de lancer l'étude.

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

- le temps nécessaire pour le déclenchement de la réponse immunitaire (comme le développement d'anticorps neutralisants et les réponses immunitaires à médiation cellulaire), et l'apparition des symptômes cliniques (par l'expérience avec le produit de référence) ;

- l'évolution dans le temps de la disparition des réponses immunitaires et des symptômes cliniques après l'arrêt du traitement ; et
- la durée de l'administration du produit. Par exemple, la durée de suivi minimale pour les agents administrés chroniquement est un an, à moins qu'une durée plus courte puisse être justifiée par le fabricant.

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

- la liaison des anticorps : le titre, la spécificité, la distribution pertinente des isotypes, l'évolution dans le temps de l'apparition, la persistance, la disparition, et l'association avec des symptômes cliniques
- l'effet neutralisant des anticorps : la capacité de neutralisation de toutes les fonctions pertinentes (par exemple, l'absorption et l'activité catalytique, neutralisation de l'enzyme de substitution thérapeutique)

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

### **III.3.D- Conséquences cliniques potentielles de l'immunogénicité**

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

#### **III.3.D.1- Conséquences sur l'efficacité**

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

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

### III.3.D.2- Conséquences sur la sécurité

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

#### • Les conséquences aiguës

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

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

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

- Les conséquences non-aigues :

*Hypersensibilité retardée et les complexes immuns :*

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



Outre les conséquences sur les caractéristiques pharmacologiques, les complexes immuns peuvent provoquer d'autres complications. Les conséquences potentielles des complexes immuns devraient être envisagées et évaluées de manière critique, par exemple le risque d'une aggravation de l'atteinte rénale chez les patients atteints d'une maladie auto-immune.

### *La réactivité croisée avec une protéine analogue endogène :*

Les anticorps dirigés contre les protéines thérapeutiques qui ont des homologues endogènes peuvent présenter une réaction croisée avec ces protéines endogènes dans le cas où elles sont encore synthétisées (par exemple, les érythropoïétines). Une caractérisation approfondie de la réponse immunitaire des anticorps, y compris leurs réactions croisées et la surveillance étroite des conséquences cliniques devraient faire partie du programme de développement pré-enregistrement. Les informations provenant de l'expérience scientifique acquise avec des produits similaires peuvent être un plus, mais ne sont pas suffisantes en soi.

### IV- Pharmacovigilance

Nous allons aborder dans cette partie l'approche de l'OMS en matière de la surveillance post-marketing des médicaments biosimilaires, ainsi celles de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et celle de la Food and Drug Administration (FDA).

#### IV.1- La surveillance post-marketing selon l'OMS <sup>1</sup>

Comme pour la plupart des médicaments, les données des essais cliniques sont généralement trop limitées pour identifier tous les effets indésirables potentiels d'un biosimilaire. En particulier, les effets indésirables rares ne sont pas susceptibles d'être observés chez le petit nombre de patients qui ont participé aux essais cliniques. Par conséquent, une surveillance plus étroite de la tolérance clinique de ces produits dans toutes leurs indications est exigée et une poursuite de l'évaluation du ratio bénéfice-risque est nécessaire dans la phase post-commercialisation.

Le fabricant doit soumettre un plan de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques, au moment du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Les principes de la planification de la pharmacovigilance sont définis dans la guideline ICH E2E (ICH efficacy guidelines. *Pharmacovigilance planning* (E2E), 2004)<sup>60</sup>. Les spécifications de sécurité doivent explorer les problèmes de sécurité potentiels ou identifiés pour le produit de référence, pour la classe du produit et/ou ceux qui sont spécifiques au produit biosimilaire. Le plan de pharmacovigilance devrait décrire les activités de post-marketing prévues et les méthodes basées sur les spécifications de sécurité. Dans certains cas, les mesures de minimisation des risques telles que le matériel éducatif pour les patients peuvent améliorer l'utilisation sécuritaire du biosimilaire.

Tout monitoring spécifique imposé au produit de référence ou à la classe du produit devrait être appliqué dans le plan de pharmacovigilance du biosimilaire, à moins qu'une justification valable puisse être fournie pour démontrer que ce n'est pas

---

<sup>60</sup> International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning, E2E. Current Step 4 version. 18 novembre 2004.

nécessaire. En outre, les risques potentiels supplémentaires identifiés lors de l'examen des données obtenues avec le biosimilaire devraient faire l'objet d'une surveillance supplémentaire (par exemple, l'immunogénicité accrue qui pourrait résulter d'une différence dans le profil de glycosylation).

Les rapports de la sécurité post-marketing (pharmacovigilance) devraient inclure toutes les informations sur la tolérance du produit obtenues par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les informations de sécurité doivent être évaluées de manière scientifique et doivent comporter une évaluation de la fréquence et de la causalité des effets indésirables.

Le fabricant devrait mettre en place, au moment de l'autorisation de mise sur le marché, un système de pharmacovigilance approprié sous la responsabilité d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance et la surveillance des outils nécessaires pour les notifications des effets indésirables dans tous les pays où le produit est commercialisé.

En outre, comme pour tous les produits biologiques, un système adéquat est nécessaire pour assurer l'identification spécifique des produits biosimilaires.

### **IV.2- La surveillance post-marketing selon l'EMA <sup>61 62 63 39</sup>**

Comme l'OMS le recommande l'EMA exige que le fabricant présente un plan de gestion de risque et un plan de pharmacovigilance dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en conformité avec la législation européenne actuelle et les lignes directrices de pharmacovigilance. Cela devrait prendre en compte les risques identifiés au cours du développement du produit et les risques potentiels.

---

<sup>61</sup> European Medicine Agency (EMA) Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Volume 9A). Septembre 2008.

<sup>62</sup> Article 77 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128).

<sup>63</sup> Article 51 de la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 136, 30/04/2004, p. 34 – 57)

### **IV.3- La surveillance post-marketing selon la FDA<sup>53</sup>**

La guideline projet « Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product - February 2012 »<sup>53</sup> élaboré par la FDA prends en compte toutes les recommandations de l’OMS en matière de la sécurité post-marketing.

Vu que certains aspects de la surveillance post-marketing sont spécifiques au produit, la FDA encourage les fabricants de consulter l’agence pour discuter au sujet de l’approche proposée pour bien mener la surveillance post-autorisation.

En outre, comme tous les autres produits biologiques, la FDA peut prendre toute mesure appropriée pour assurer la sécurité et l’efficacité du produit proposé, y compris, par exemple, d’exiger une étude post-marketing pour évaluer certaine risques.

### V- Evaluation en procédure centralisée en Europe <sup>64 65 66 10</sup>

Le règlement (CE) N° 726/2004 établit une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, pour lesquels il existe une seule application, une seule évaluation et une autorisation unique permettant un accès direct au marché unique de l'Union européenne. Les types de produits qui entrent dans le champ d'application du règlement, sont énoncés à l'article 3 et l'annexe de ce règlement.

Pour les produits biosimilaires, l'éligibilité peut être accordée à la procédure centralisée comme suit :

- Application obligatoire de la procédure centralisée

L'application obligatoire de la procédure centralisée est définie dans l'article 3 (1) du règlement (CE) n° 726/2004. Selon cet article, les médicaments développés via des procédés biotechnologiques tel que décrit dans l'annexe (point 1), du règlement (CE) N° 726/2004 doivent être autorisés par la Communauté (EMA).

Le médicament de référence pourrait être un produit autorisé par une procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure centralisée ou décentralisée.

---

<sup>64</sup> European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. Londres, Mars 2013. EMA/940451/2011.

<sup>65</sup> Article 3 et Annexe du Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (JO de l'UE L 136, 30.4.2004, p.1-33).

<sup>66</sup> Les règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, Notice To Applicants, volume 2A: Procédures pour l'autorisation de mise sur le marché, chapitre 4: Procédure centralisée. Commission Européenne. Révision du avril 2006, Bruxelles, ENTR/F2/BL D(2006)

### - Application optionnelle de la procédure centralisée

L'application de la procédure centralisée est optionnelle pour un médicament biosimilaire lorsque le produit ne rentre pas dans le cadre d'application obligatoire de la procédure centralisée. Deux cas peuvent être trouvés :

#### 1. Le biosimilaire d'un produit autorisé via la procédure centralisée

Les produits biosimilaires d'un produit autorisé via la procédure centralisée ont automatiquement accès à la procédure centralisée en vertu de l'article 3 (3) du règlement (CE) N° 726/2004.

#### 2. Le biosimilaire d'un produit autorisé via la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée

Un médicament biosimilaire qui ne rentre pas dans le cadre d'application obligatoire de la procédure centralisée peut, à la demande du fabricant, être accepté pour l'évaluation via la procédure centralisée en vertu de l'article 3 (2) (b), lorsque le demandeur démontre que ce médicament présente :

- ✓ Une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique;
- ✓ Octroi d'une autorisation communautaire pour ce médicament est dans l'intérêt des patients au niveau communautaire.

### VI- Exclusivité du produit de référence

Les durée d'exclusivité des données et du marché en Europe (VI.1) sont différentes en comparaison à celles appliquées aux Etats-Unis (VI.2). Dans cette partie de la thèse nous allons traiter les durées d'exclusivité du produit de référence en Europe et aux Etats-Unis.

#### VI.1- Europe <sup>15 16 67</sup>

Nous allons aborder les durées d'exclusivité du produit de référence que se soit en termes de protection des données ou en terme de protection du marché, et aussi le cas d'extension de ces périodes en cas d'approbation de nouvelles indications.

##### VI.1.A- La période d'exclusivité des données et du marché

La directive 2004/27/CE<sup>3</sup>, modifiant la directive 2001/83/CE<sup>2</sup> et le règlement (CE) n° 726/2004<sup>68</sup>, ont introduit de nouvelles règles concernant les périodes d'exclusivité après l'autorisation initiale du produit de référence. Ces nouvelles périodes d'exclusivité s'appliquent sur les produits pour lesquelles la demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise à partir du 20 novembre 2005 pour les produits enregistrés en procédure centralisée, et à partir de 30 octobre 2005 pour les produits enregistrés via les autres procédures.

- *L'exclusivité des données et du marché pour les demandes présentées après la mise en œuvre du règlement modifié (Règlement (CE) No 726/2004)*

Pour les produits autorisés par les autorités nationales compétentes, une demande d'autorisation de mise sur le marché du biosimilaire dans un état membre ou dans la Communauté ne peut être soumise qu'après **8 ans** de la date d'approbation du produit de référence pour pouvoir utiliser les données du produit biologique de

---

<sup>67</sup> Article 14 du Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (JO de l'UE L 136, 30.4.2004, p.1-33).

<sup>68</sup> Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (JO de l'UE L 136, 30.4.2004, p.1-33).

référence. Par contre on peut faire une demande d'autorisation de mise sur le marché avant la fin de cette période sous réserve que l'on ait suffisamment de données propres. Cette période de 8 ans correspond à la « période d'exclusivité des données »

Selon le deuxième alinéa de l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/EC<sup>2</sup>, les produits biosimilaires autorisés ne peuvent être mis sur le marché que **10 ans** après l'autorisation initiale du produit de référence. Cette période de 10 ans correspond à la « période d'exclusivité du marché »

Les mêmes périodes de protection s'appliquent dans le cas des médicaments autorisés via une procédure centralisée conformément à l'article 14 (11) du règlement (CE) n ° 726/2004<sup>67</sup>.

- *L'exclusivité des données et du marché pour les demandes présentées avant la mise en œuvre du règlement modifié (Règlement (CE) No 726/2004).*

Conformément à l'article 89 du règlement (CE) n° 726/2004, les nouvelles périodes de protection ne s'appliquent pas aux médicaments de référence pour lesquels la demande initiale d'autorisation a été soumise avant le 20 Novembre 2005 pour les produits autorisés via la procédure centralisée et avant le 30 Octobre 2005 pour les produits autorisés via les procédures MRP (procédure de reconnaissance mutuelle), DCP (procédure décentralisée) et nationale.

Les produits pour lesquels la demande initiale a été soumise avant les dates mentionnées ci-dessus bénéficient des durées antérieures de l'exclusivité du marché qui sont :

- 10 ans pour les autorisations nationales accordées par les états membres suivants : Belgique, Allemagne, France, Italie, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni, Luxembourg;
- 6 ans pour les autorisations nationales accordées par les états membres suivants : Autriche, Danemark, Finlande, Irlande, Portugal, Espagne, Grèce, Pologne, République Tchèque, la Hongrie, la Lituanie, la Lettonie, la Slovaquie, Malte, l'Estonie, Chypre et la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande;
- 10 ans pour tous les médicaments autorisés par la procédure centralisée;



- 10 ans pour tous les médicaments autorisés après avis de la CPMP (30 Octobre 2005) conformément à l'article 4 de la directive 87/22/CEE du Conseil (ex-concertation procédure).

Dans les procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, si la période de protection dans l'état membre concerné est plus longue que dans l'état membre de référence (RMS), la reconnaissance mutuelle dans l'état membre concerné n'est pas possible avant l'expiration de la période de protection la plus longue.

Si le produit de référence a été autorisé dans un autre état membre, Il faut se référer aux périodes de protection dans cet état membre.

Pour un médicament de référence, le début des périodes d'exclusivité est la date de la première AMM dans la communauté. Un nouveau dosage supplémentaire, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle voie d'administration ainsi que toute modification et extension ne constitue pas une nouvelle date à partir de laquelle les périodes d'exclusivité commencent et ne prolonge pas ces périodes de protection. Cela s'applique même si la nouvelle présentation a été autorisée pour le même titulaire de l'AMM via une procédure distincte et sous un autre nom. C'est ce qu'on appelle l'AMM globale.

Cette période de dix ans ne peut être prolongée que dans le cas de certaines nouvelles indications, comme décrit ci-dessous.

### **VI.1.B- Extension de la période d'exclusivité dans le cas de nouvelles indications thérapeutiques**

Conformément aux dispositions du quatrième alinéa de l'article 10 (1) de la directive 2001/83/CE <sup>2</sup>, la période de dix ans de protection commerciale peut être prolongée d'un an dans le cas d'autorisation de nouvelles indications thérapeutiques représentant un avantage clinique significatif par rapport aux thérapies existantes. Les produits biosimilaires, avec ou sans la nouvelle indication thérapeutique, ne peuvent être mis sur le marché avant l'expiration de la onzième année.

Pour bénéficier de cette année supplémentaire, la nouvelle indication doit être approuvée au cours des huit premières années après l'AMM initiale. Le délai global

de protection ne peut excéder onze ans. Par conséquent, cette disposition ne peut être utilisée qu'une seule fois pour une AMM donnée.

### **VI.2- Etats-Unis**

Nous allons aborder dans cette partie la période d'exclusivité du marché, c'est-à-dire la date à partir de laquelle un produit biosimilaire peut être mis sur le marché, et la période à partir de laquelle on peut soumettre une demande d'AMM d'un produit biosimilaire.

#### **VI.2.A- Entrée en vigueur de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit biosimilaire (Exclusivité du marché) <sup>69</sup>**

L'approbation d'une demande en vertu de la section 351(k) de la loi PHS Act ne peut être rendue effective par la FDA qu'après **12 ans** après la date d'approbation du produit de référence en vertu de la section 351(a) de la loi PHS Act.

Cas d'études pédiatriques : si le fabricant du produit de référence a réalisé des études pédiatriques, la période d'exclusivité passe à **12 ans et 6 mois**.

#### **VI.2.B- Date de dépôt de demande de l'autorisation de mise sur le marché <sup>69</sup>**

Une demande en vertu de la section 351(k) ne peut être soumise à la FDA que **4 ans** après la date d'approbation du produit de référence en vertu de la section 351(a) de la loi PHS Act.

Cas d'études pédiatriques : si le fabricant du produit de référence a réalisé des études pédiatriques, cette période passe à **4 ans et 6 mois**.

- La première approbation <sup>13</sup>

Les périodes d'exclusivité ne sont pas applicables à une licence ou une approbation pour :

---

<sup>69</sup> Section 351 (m) de Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112-240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

## La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires

- Un supplément pour le produit biologique qui est le produit de référence;
- Une demande ultérieure déposée par le fabricant du produit de référence
  - Une modification (à l'exclusion d'une modification de la structure du produit biologique) qui se traduit par une **nouvelle indication**, une nouvelle voie d'administration, une nouvelle posologie, une nouvelle forme pharmaceutique, un nouveau système de distribution, un nouveau dispositif médical, ou un nouveau dosage, ou

Une modification de la structure du produit biologique qui ne conduit pas à un changement dans la sécurité, la pureté ou l'activité.

En conclusion, la durée de l'exclusivité du marché est plus longue aux Etats-Unis (12 ans) qu'en Europe (10 ans). Par contre la période à partir de laquelle on peut soumettre une demande d'AMM pour un produit biosimilaire est plus longue en Europe (8 ans) qu'aux Etats-Unis (4 ans). On peut dire que le système américain facilite la commercialisation des biosimilaires via une durée d'exclusivité des données courte contrairement au système européen qui facilite la commercialisation des biosimilaires via une durée d'exclusivité du marché plus courte que celle des Etats-Unis.

Concernant l'extension de ces durées, les politiques de ces deux régions sont également différentes. Aux Etats-Unis, les durées d'exclusivité sont prolongées de 6 mois si le fabricant fait des études pédiatriques. En Europe, la durée d'exclusivité du marché est prolongée d'une année en cas de découverte d'une nouvelle indication.

### VII- Interchangeabilité ou substitution

Les conditions d'attribution du statut « interchangeable » pour un médicament biosimilaire sont différentes entre la réglementation européenne (VII.1) et américaine (VII.2).

#### VII.1- Europe <sup>68</sup>

Les décisions relatives à l'interchangeabilité et/ou la substitution relèvent de la responsabilité des autorités compétentes nationales et sont en dehors des missions de l'EMA/CHMP. Les États membres ont accès à l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP et toutes les données présentées dans le but de supporter leurs décisions.

#### Le système français <sup>70</sup>

Selon la commission d'AMM de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en mai 2011, actuellement Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), le principe de substitution des génériques des médicaments chimiques ne peut pas s'appliquer aux médicaments biosimilaires, vu qu'un médicament biosimilaire ne peut pas être identique au produit de référence, à la différence des génériques de médicaments chimiques.

Il appartient au médecin de décider, à l'initiation d'un traitement, de prescrire un médicament de référence ou un médicament biosimilaire à son patient.

---

<sup>70</sup> Communiqué de presse. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM, séance du jeudi 13 mai 2011. Discussion sur les produits biosimilaires. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS 2011).

### **VII-2- Etats-Unis**

Le terme «interchangeable» ou «interchangeabilité», en référence à un produit biologique dont il est démontré qu'il est conforme aux normes décrites dans le paragraphe (k)(4) de la loi PHS Act, section 351, signifie que le produit biologique peut être substitué au produit de référence sans l'intervention du professionnel de santé qui a prescrit le médicament de référence.

#### **Les conditions d'attribution du statut « produit interchangeable »<sup>13</sup>**

La FDA attribue le statut « produit interchangeable avec le produit de référence» à un produit biologique si le fabricant fournit des données suffisantes pour démontrer que :

- le produit biologique:
  - ✓ est biosimilaire au produit de référence, et
  - ✓ produit le même résultat clinique que celui du produit de référence chez tout patient , et
- pour un produit biologique qui est administré plusieurs fois (2 fois ou plus) à un individu, le risque en terme de sécurité et de diminution de l'efficacité quand on substitue ou on switch le produit de référence avec le produit candidat à être interchangeable n'est pas supérieur au risque d'utilisation du produit de référence sans substitution ou switch après le début du traitement.

#### **La durée d'exclusivité pour le premier produit biologique interchangeable<sup>13</sup>**

La FDA ne peut pas autoriser un autre produit interchangeable avant la fin de la durée d'exclusivité pour le premier produit interchangeable autorisé. Cette durée varie en fonction de chaque cas :

- 1 an après la première mise sur le marché du produit biosimilaire interchangeable avec le produit de référence;
- 18 mois après dans les cas :
  - Une décision de justice définitive sur tous les brevets en cause dans une action en justice en vertu de la loi PHS Act section 351, paragraphe (l)(6)

contre le requérant qui a présenté la demande pour le premier produit biosimilaire interchangeable, ou

- Le retrait, avec ou sans préjudice, d'une action en justice en vertu de la loi PHS Act section 351, paragraphe (l)(6) contre le requérant qui a présenté la demande pour le premier produit biosimilaire interchangeable, ou

- ou :

- 42 mois après l'approbation du premier produit biosimilaire interchangeable si le demandeur qui a présenté cette demande a été poursuivi en vertu de la loi PHS Act section 351, paragraphe (l)(6) et un tel litige est toujours en cours pendant cette période de 42 mois, ou
- 18 mois après l'approbation du premier produit biosimilaire interchangeable si le demandeur qui a présenté cette demande n'a pas été poursuivi en vertu du paragraphe (l)(6).

Dans le deuxième cas le terme «décision de justice définitive» désigne une décision définitive d'une juridiction non susceptible de recours a été ou peut être prise.

En conclusion, contrairement à l'Europe, la réglementation américaine définit l'interchangeabilité et les conditions à remplir afin de mettre sur le marché un produit biosimilaire interchangeable. Toutefois, la démonstration de l'interchangeabilité est un exercice très difficile en termes d'exigences dans la mesure où le produit biosimilaire ne peut pas être une copie parfaite d'un produit biologique de référence.

### Conclusion

Les biosimilaires peuvent avoir un impact majeur sur l'accessibilité et la disponibilité des médicaments biologiques sur le marché. La commercialisation des biosimilaires augmentera l'accès des patients à des médicaments efficaces et moins chers et réduira les coûts de la santé. Compte tenu de la complexité des produits biologiques et les difficultés dans la caractérisation analytique et dans les essais cliniques, il est nécessaire que le concept de biosimilaires repose sur la démonstration de la similarité sur les trois niveaux (qualité, préclinique et clinique) afin de définir un profil le plus complet possible de ces produits.

Un grand travail a été réalisé par l'EMA en Europe et la FDA aux Etats-Unis. Les deux agences ont élaboré des guidelines qui régissent les méthodologies pour le développement et la mise sur le marché des médicaments biosimilaires. L'Europe a été la première à développer un cadre réglementaire solide pour l'autorisation des biosimilaires. D'ailleurs, l'EMA a fait une grande avancée par rapport à la FDA en élaborant des guidelines spécifiques pour chaque type de biosimilaires. Contrairement à l'EMA, la FDA a élaboré une nouvelle approche réglementaire régissant l'interchangeabilité entre un produit biosimilaire et un produit de référence.

Toutefois, de nombreux facteurs scientifiques et réglementaires restent encore non élucidés. Parmi les questions qui doivent être élucidées par les autorités de santé : le degré de similarité à partir duquel on considère un biosimilaire comme étant « très similaire » (Highly Similar), les schémas des études cliniques et les exigences en termes de la taille de l'échantillon, les méthodes statistiques pour la réalisation des études cliniques (non-infériorité ou équivalence), et enfin l'interchangeabilité (alternating versus switchability).

Une étroite collaboration entre la FDA et l'EMA est prévue pour assurer l'harmonisation des exigences. Cette démarche faciliterait un accès plus rapide des biosimilaires à un marché plus vaste. Des réponses nous seront fournies d'ici peu via les différentes législations qui se mettent en place de chaque côté de l'Atlantique.

### **Glossaire**

#### **Conférence internationale d'harmonisation (ICH) :**

L'ICH est un projet qui rassemble les autorités de régulation de l'Europe, du Japon et des États-Unis ainsi que des experts de l'industrie pharmaceutique des trois régions pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des produits pharmaceutiques.

Le but de l'ICH est de réduire ou d'éviter la nécessité de reproduire les essais effectués au cours de la recherche et le développement de nouveaux médicaments en recommandant des moyens d'atteindre une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et les exigences pour l'homologation du produit. Harmonisation conduirait à une utilisation plus économique des ressources humaines, animales et des ressources matérielles, et l'élimination des retards inutiles dans le développement global et la disponibilité de nouveaux médicaments tout en maintenant des garanties sur la qualité, la sécurité et l'efficacité, et des obligations réglementaires pour protéger la santé publique.

#### **Agence européenne des médicaments (EMA) :**

L'EMA est un organisme décentralisé de l'UE. Sa mission est de favoriser l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, afin d'améliorer la santé humaine et animale.

Elle est responsable des procédures centralisées et de la coordination du réseau d'évaluation de l'UE et joue un rôle en stimulant l'innovation et la recherche dans le secteur pharmaceutique.

Créée en 1995, elle coordonne 27 États membres comprenant plus de 40 autorités nationales compétentes, 4.500 experts européens et touche 500 millions d'utilisateurs de médicaments.



### **Groupe de travail sur les Produits Biologiques (BWP) :**

Il débat sur les aspects relatifs à la qualité des médicaments biologiques et issus de la biotechnologie, y compris les biosimilaires. Créé en 1986, il se réunit 11 fois par an.

### **Groupe de travail sur les médicaments biosimilaires (BMWP) :**

Le BMWP est un groupe multidisciplinaire d'experts qui a pris les devants / en charge, conjointement avec le BWP et d'autres groupes de travail du CHMP, dans l'élaboration et la mise à jour des notes explicatives scientifiques européens pour les médicaments biosimilaires.

Il est responsable des aspects non-cliniques, cliniques et généraux des biosimilaires. Fondée en 2005, il se réunit 3 fois par an.

### **Comité des médicaments à usage humain (CHMP) :**

Le CHMP est le principal comité scientifique pour les médicaments à usage humain de l'EMA. Il est chargé de préparer les avis sur tous les aspects concernant les médicaments à usage humain qui suivent une procédure «centralisée» d'autorisation de mise sur le marché européen.

### **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :**

L'ANSM est un établissement public français dont la mission principale, est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'Homme.

Elle garantit, au travers de ses missions de sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme.

Quatre missions principales peuvent être dégagées :

1. L'évaluation scientifique et médico-économique
2. Le contrôle en laboratoire et le contrôle de la publicité
3. L'inspection sur sites

### 4. L'information des professionnels de santé et du public

**Food and Drug Administration (FDA)** : (en français : « Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux »)

La FDA est l'agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

La FDA est responsable de protéger et promouvoir la santé publique à travers la réglementation et la supervision de la sécurité alimentaire, le tabac, les compléments alimentaires, les médicaments sur ordonnance et médicaments en vente libre, les vaccins, les produits biopharmaceutiques, les transfusions sanguines, les dispositifs médicaux, les dispositifs émettant des rayonnements électromagnétiques (ERED), et les produits vétérinaires.

La FDA est dirigée par un commissaire nommé par le président des Etats-Unis avec l'avis et le consentement du Sénat. Le commissaire relève du Secrétaire de la Santé et des Services Sociaux (Secretary of Health and Human Services).

### **L'Organisation mondiale de la santé (OMS) :**

L'OMS est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique. Cette organisation dépend directement du Conseil économique et social des Nations unies et son siège se situe à Genève, en Suisse, sur la commune de Pregny-Chambésy<sup>1</sup>.

Selon sa constitution, l'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples du monde au niveau de *santé* le plus élevé possible, la *santé* étant définie dans ce même document comme un « état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

L'Organisation mondiale de la santé a été fondée le 7 avril 1948.

## **Références bibliographiques**

### **1. Articles de lois, directives et règlements**

#### ***Europe :***

Directive 2001/83/EC du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128).

Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 136, 30/04/2004, p. 34 – 57).

Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO de l'UE L 348, 31/12/2010, p. 74 – 99).

Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (JO de l'UE L 174, 1/7/2011, p. 74 – 87).

Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (JO de l'UE L 136, 30.4.2004, p.1-33).

#### ***France :***

Article L5121-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5.

#### ***Etats-Unis :***

Public Health Service Act [Tel que modifiée par P.L. 112–240, promulgué le 2 janvier 2013] ; Titre III : Pouvoirs et devoirs généraux du service de santé publique ; Partie F : Enregistrement-Produits biologiques et laboratoires cliniques ; Sous-partie1 : Produits biologiques

Sections 7001-7003 (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009) of the Patient Protection and Affordable Care Act (Public Law No. 111-148)

Section. 505B. Title : Sec. 355c - Research into pediatric uses for drugs and biological products. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V: Drugs and Devices (Part A :sections 351 - 360n). United States Government Printing Office Federal Digital System (FDsys). Version of the United States Code, 2006 Edition, Supplement 3 current. January 5, 2010.

### **2. Guidelines et communiqués des agences du médicament**

#### ***Organisation Mondiale de la Santé :***

World Health Organization (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60<sup>ème</sup> réunion de WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Octobre 2009

#### ***Europe (European Medicines Agency (EMA)):***

Les règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, Notice To Applicants, volume 2A: Procédures pour l'autorisation de mise sur le marché, chapitre 4: Procédure centralisé. Commission Européenne. Révision du avril 2006, Bruxelles, ENTR/F2/BL D(2006).

Les règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, Notice To Applicants, volume 2A: Procédures pour l'autorisation de mise sur le marché, chapitre 1 (section 6) : Autorisation de Mise sur le Marché. Commission Européenne. Révision 3 du novembre 2005, Bruxelles, ENTR/F2/BL D(2002).

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. Londres, Mars 2013. EMA/940451/2011.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products (Draft). London, 02 mai 2013. CHMP/437/04 Rev1.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Non-Clinical And Clinical Issues. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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 Recombinant Human Soluble Insulin. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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 Granulocyte-Colony Stimulating Factor. Londres, 22 février 2006. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005.

## **La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

---

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On Immunogenicity Assessment Of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. Londres, 13 décembre 2007. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.

European Medicine Agency (EMA) Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Volume 9A). Septembre 2008.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper : Non-Clinical And Clinical Development Of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa. Londres, 23 avril 2009. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006.

European Medicines Agency (EMA). Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1. Londres, 22 Octobre 2008.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). Londres, 18 mars 2010. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr..

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies. Londres, 30 mai 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (Draft). May 2012. EMA/CHMP/BWP/247713/2012

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications : Questions and Answers. Londres, Septembre 2012. EMA/940451/2011.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (Draft). Londres, 13 décembre 2012. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (Draft). Londres, 17 January 2013. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. Londres, 21 février 2013. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological

medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), 21 février 2013. EMA/CHMP/BMWP/671292/2010.

### **France (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé):**

Communiqué de presse. Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM, séance du jeudi 13 mai 2011. Discussion sur les produits biosimilaires. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS 2011).

### **Etats-Unis (Food and Drug Administration (FDA)):**

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (*Draft Guidance*). February 2012

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (*Draft Guidance*). February 2012

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry, Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (*Draft Guidance*). February 2013

### **International Conference On Harmonisation (ICH):**

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing Of New Drug Substances And Products Q1A(R2). Current Step 4 version. 6 février 2003.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation Of Analytical Procedures : Text And Methodology. Q2(R1). Current Step 4 version. Novembre 2005.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Viral Safety Evaluation Of Biotechnology Products Derived From Cell Lines Of Human Or Animal Origin. Q5A(R1). Q2(R1). Current Step 4 version. 23 septembre 1999.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Of Biotechnological Products : Analysis Of The Expression Construct In Cells Used For Production Of R-DNA Derived Protein Products Q5B. Current Step 4 version. 30 Novembre 1995.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Of Biotechnological Products : Stability Testing Of Biotechnological/Biological Products. Q5C. Current Step 4 version. 30 Novembre 1995.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability Of Biotechnological/Biological Products Subject To Changes In Their Manufacturing Process Q5E. Current Step 4 version. 18 Novembre 2004.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Specifications : Test Procedures And Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products Q6B. Current Step 4 version. 10 mars 1999.

## **La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

---

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Current Step 4 version. 10 novembre 2000.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). Current Step 4 version. Août 2009.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Plannig, E2E. Current Step 4 version. 18 novembre 2004.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign Clinical Data E5(R1). Current Step 4 version. 5 février 1998.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles For Clinical Trials E9. Current Step 4 version. 5 février 1998.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10. Current Step 4 version. 20 juillet 2000.

International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Preclinical Safety Evaluation Of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). Current Step 4 version. juin 2011.

### **Articles scientifiques**

Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17 Suppl 5**:42–47.

Islah Ahmed, Ben Kaspar; et Uma Sharma. Biosimilars : Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States, *Clinical Therapeutics*. 2012. Volume 34, Number 2.

Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C. Economic issues with follow-on protein products. *Nature Reviews. Drug Discov* 2008; **7**:733–737.

Los M, Roodhart JM, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *Oncologist* 2007; **12**:443–450.

Raines LJ. Bad medicine: why the generic drug regulatory paradigm is inapplicable to biotechnology products. *Biolaw Bus* 2002; **5**:6–13.

Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the next generation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20 Suppl 4**: iv31–36.

Schellekens H. Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetin alfa and pure red cell aplasia. *Curr Med Res Opin* 2003; **19**:433–434.

Shein-Chung Chow, Jun Wang, Laszlo Endrenyi et Peter A. Lachenbruch. Scientific considerations for assessing biosimilar products. *Stat Med*. 26 Juillet 2012. 10;32(3):370-81.

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».





Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59008 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ..... BOUKHALFA KOUSSAYLA .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 07 05 2013 à 18 h.00. Amphithéâtre ou salle : ..... C.15.15 .....

Avis du conseiller de thèse:

Nom : ..... PERROY .....

Prénom : ..... Anne .....

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 27/03/2013  
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : ..... Tautan .....

Prénom : ..... Aurélien .....

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 28 Mars 2013  
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen:

- favorable  
 défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2012/2013

**Nom : BOUKHALFA**  
**Prénom : Koussayla**

**Titre de la thèse : La réglementation européenne et américaine des médicaments biosimilaires**

**Mots-clés :**

Biosimilaires, produits biologiques (biothérapeutiques, biopharmaceutiques ou biotechnologiques) similaires, biosimilarité, interchangeabilité, comparabilité, réglementation européenne, réglementation américaine.

---

**Résumé :**

L'expiration des brevets et/ou de la protection des données pour le premier grand groupe de produits biologiques a marqué le début d'une ère de produits qui sont conçus pour être «similaires» à des produits d'origine biologique enregistrés, ce qu'on appelle les « biosimilaires ». Le concept du « générique » n'étant pas applicable à ce type de produits, un nombre croissant de pays ont adopté des réglementations régissant le développement et l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires notamment l'Europe et les Etats-Unis. L'enregistrement des biosimilaires repose sur un dossier abrégé qui est basé sur la démonstration de la similarité avec le produit de référence via un exercice de comparabilité des attributs qualité, non cliniques et cliniques. Cette thèse traite également des éléments inhérents à ce sujet comme l'exclusivité des données et du marché du produit de référence et l'interchangeabilité.

---

**Membres du jury :**

**Président :** (TARTAR, André, Professeur en chimie organique, Université Lille 2)

**Assesseur :** (PERROY-MAILLOLS, Anne Catherine, Professeur en Droit et déontologie pharmaceutique, Université Lille 2)

**Assesseur :** (SERGHERAERT, Eric, Maître de conférences en Droit et déontologie pharmaceutique, Université Lille 2)

**Membre extérieur :** (COUVREUR, Stéphane, Pharmacien Responsable de Bayer)