

Le développement d'un médicament : Nouveau, générique et biosimilaire.

Généralités :

Jusqu'au vingtième siècle, les médicaments ont été découverts le plus souvent par le fruit du hasard ou de l'empirisme. De nos jours, pour la majorité, ils sont le résultat d'un long processus de recherche et de développement utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales pour cribler des milliers de molécules naturelles ou de synthèse. Un médicament entre la découverte de la molécule curative et sa mise sur le marché, connaît une longue période de gestation. Une genèse découpée en phases de durée inégale.

A. Les médicaments princeps (nouveaux médicaments) :

I. Les étapes de développement d'un nouveau médicament (princeps):

La **recherche** et le **développement** (R&D) des médicaments couvrent l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé. Les étapes de R&D s'étendent de l'isolement de la molécule jusqu'à la sortie du médicament sur deux volets essentiels: une phase «**exploratoire**» dont l'objectif est la découverte d'une molécule candidate, aboutissant à une «validation du concept» et une phase «**confirmatoire**» durant laquelle le médicament entre dans la phase de développement complet et où des études sont réalisées sur un grand nombre de patients. Le processus de développement d'un médicament s'organise en plusieurs étapes, suivant un protocole rigoureux (Fig.1).

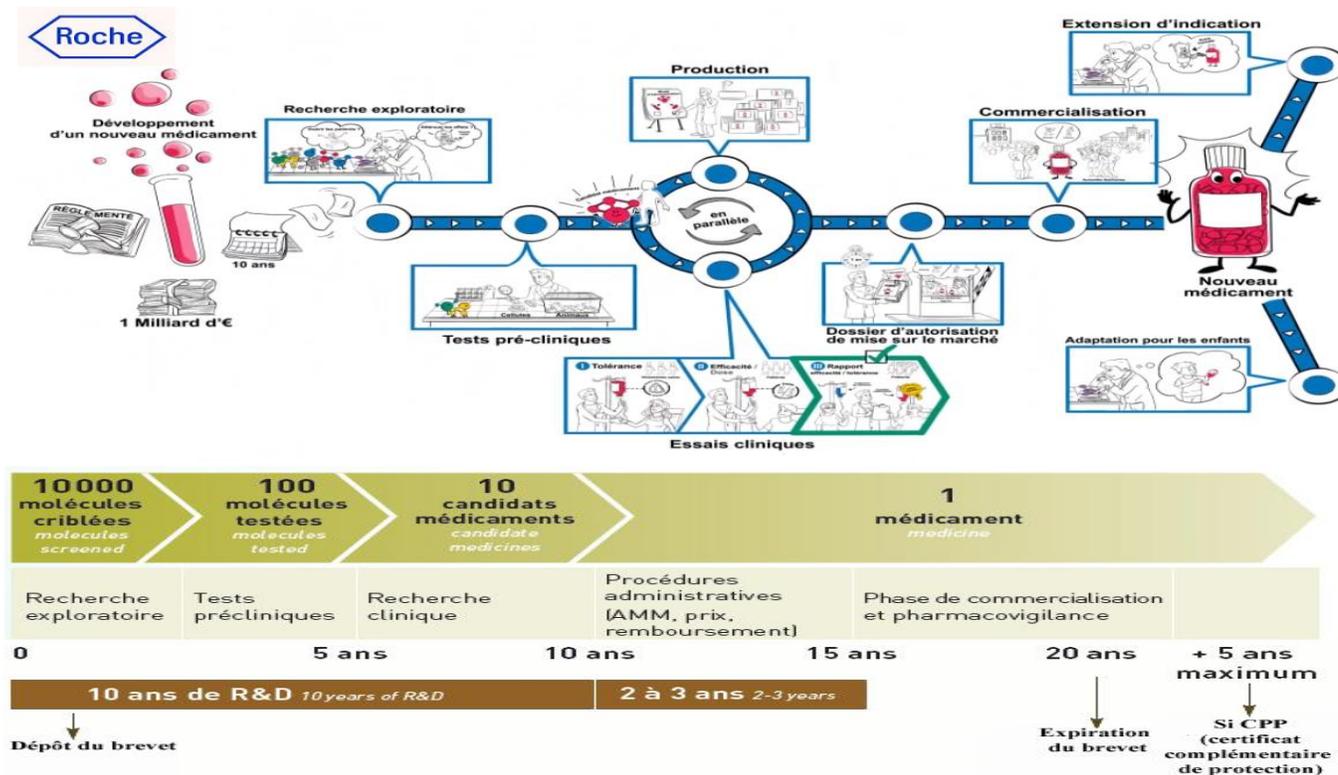


Figure 1: Étapes de développement d'un principeps.

I.1. Identification et validation des cibles thérapeutiques:

Généralement, la fabrication d'un médicament commence par l'**identification d'une protéine** associée à une maladie humaine. Ces protéines sont connues sous le nom de «**cibles**» dont l'activité peut être modulée par un principe actif afin de provoquer une activité thérapeutique agissant sur la pathologie étudiée.

Aujourd'hui, génomique, protéomique, la recherche dans la littérature, les brevets, les bases de données, un nombre conséquent d'outils bio-informatique et chémo-informatique, la prédiction de site de fixation, permettent d'identifier des gènes ou protéines impliqués dans les maladies et susceptibles de devenir des cibles thérapeutiques.

I.2. Identification des composés prometteurs (*touches, hits*):

La cible étant validée, l'étape suivante consiste classiquement à tester l'action de dizaines de milliers, voire de millions de molécules, on parle alors de **Criblage Expérimental à Haut Débit CEHD** (HTS= High Throughput Screening), sur cette cible. Le CEHD automatisé permet de tester en parallèle par systèmes robotisés (Figure 2) un grand nombre de molécules sur une cible biologique (extraits, cellules, tissus, organismes). Les molécules ainsi «criblées» peuvent provenir de collections connues de la **chimie traditionnelle** ou sont issues de la **chimie combinatoire** ou **isolées du monde vivant** (végétaux, microorganismes terrestres ou marins).

Quelques «**touches**» (**hits**) sortiront de ce tri. Environ 1% des molécules criblées démontre un niveau d'activité satisfaisant. Les compagnies pharmaceutiques peuvent avoir recours aux techniques de **criblage virtuel** en complément du criblage robotisé. Ces techniques *in silico* sont basées sur les connaissances accumulées à propos du système étudié et qui peuvent être: la structure de ligands de référence "*ligand-based drug design*" ou la structure tridimensionnelle de la cible "*structure-based drug design*".



Figure 2: Plateforme de criblage expérimental haut-débit.

I.3. Mise au point et optimisation de têtes de série (leads):

De façon générale, à partir d'un nombre important de molécules de départ, on effectue au moins trois filtrages successifs : le premier sert à identifier les touches, le second à sélectionner les **têtes de série (lead, prototypes)**, enfin le troisième niveau de filtrage correspond à la sélection éventuelle, après optimisation des têtes de série, d'un ou plusieurs **composés candidats au développement** (EDC, early development candidates) [la dernière optimisation permet d'améliorer les propriétés de la molécule en terme d'activité, solubilité, absorption et éventuellement tolérance]. Des études SAR (*Structure Activity Relationship*) sont effectuées au cours des deux dernières étapes de filtrage.

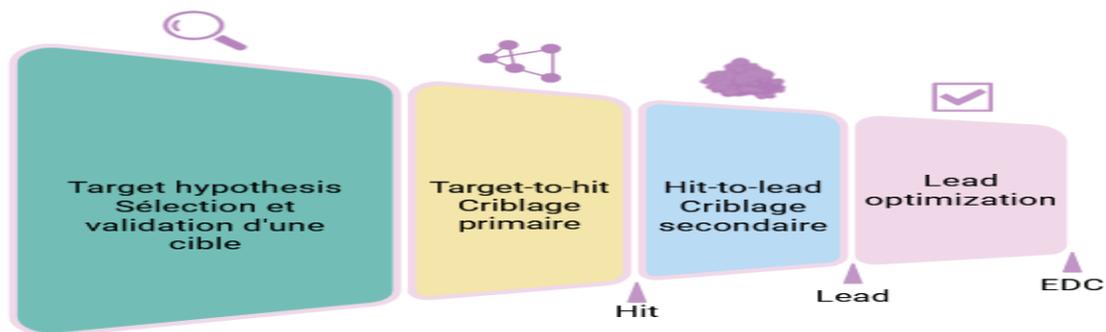


Figure 3: Les étapes de découverte des early development candidate (EDC).

Dépôt de brevet:

Un brevet est un droit de propriété intellectuelle sur une invention. La durée de la protection offerte par le brevet est d'une période de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande de brevet, voire 25 ans dans certains cas. Le prix des médicaments brevetés est donc élevé, d'autant plus que le monopole empêche toute concurrence. Une fois arrivé à échéance, le brevet «tombe» dans le domaine public, il devient alors générique. Le brevet débute dès que la molécule (princeps) est identifiée.

I.4. Les essais précliniques:

Le développement préclinique consiste à expérimenter ce candidat médicament sur l'animal (in vivo) et/ou à réaliser des cultures sur cellules (in vitro). Il est destiné à prouver son innocuité et son efficacité pharmacologique, il permet d'établir un premier profil de sécurité du médicament.

I.4.1. Tests de toxicologie:

Ils ont pour but d'une part de définir la limite de l'innocuité du produit, d'autre part les organes ou fonctions atteints lorsque la dose utilisée est toxique. Autrement dit, ces tests évaluent les risques d'effets secondaires des médicaments en développement.

- **Étude de la toxicité aiguë:** Étude de la toxicité sur 14 jours après une administration unique, sur au moins deux espèces de mammifères de souche connue, en utilisant au moins deux voies d'administration différentes dont l'une identique à celle prévue chez l'humain. Elle permet d'évaluer la DL50, la dose maximale tolérable (DMT), et d'établir les relations entre les doses utilisées et les effets obtenus.

- **Étude des toxicités subaiguë et chronique:** Elle a pour but de révéler les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques apparaissant après administrations répétées de la substance étudiée, en établissant les conditions d'apparition de ces altérations (doses utilisées, rythmes d'administration). Elle comprend une épreuve à court terme (1 à 3 mois) et une à long terme (3 à 6 mois ou plus en fonction de la durée envisagée pour le traitement chez l'humain). Elle doit être réalisée sur deux espèces de mammifères dont l'une différente des rongeurs.

- **Examen de la fonction reproductrice:** Il est effectué si les résultats des autres expérimentations font soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations de la fécondité.

- **Étude de la toxicité embryofœtale et périnatale:** Son but est d'étudier les phénomènes toxiques éventuels en particulier tératogènes sur l'embryon quand le médicament potentiel est administré à la femelle gestante.

I.4.2. Étude pharmacodynamique:

Elle comporte de la pharmacologie **générale** (effet du médicament sur l'organisme), de la pharmacologie **spécifique** (effet sur un organe).

I.4.3. Étude pharmacocinétique et métabolisme du médicament:

Décrire le comportement et le devenir du composé dans un organisme vivant dont on distingue en général 4 phases: Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

I.4.4. Étude du pouvoir mutagène:

Cette étude doit révéler les modifications héréditaires du matériel génétique occasionnées par l'administration du produit.

I.4.5. Étude du pouvoir cancérigène : Celui-ci doit être recherché pour les produits qui présentent une analogie chimique avec des composés reconnus cancérigènes, ou qui ont provoqué des manifestations suspectes au cours de l'étude toxicologique à long terme ou au cours des tests de mutagénèse.

I.5. Les essais cliniques:

I.5.1. Phase I:

- ✓ Le PA est testé sur des **volontaires adultes sains**.
- ✓ **Administration unique**.
- ✓ L'objectif premier est d'évaluer la **sécurité** du produit et de **déterminer l'échelle des doses tolérées**.
- ✓ La phase I permettra aussi d'effectuer une **première évaluation pharmacocinétique** chez l'homme.
- ✓ Ici l'efficacité n'est pas un objectif. C'est la **phase de tolérance**.
- ✓ Les expériences de la phase I sont terminées avec succès lorsqu'on dispose d'informations suffisantes sur les effets indésirables en augmentant progressivement le dosage.
- ✓ Le nombre de total de participants en phase I se situe dans une fourchette de **20 à 80 personnes** et cette expérimentation dure environ 6-18 mois. En principe **70%** des principes actifs passent avec succès cette première étape.
- ✓ Si le médicament se montre plus toxique que prévu, ou encore est mal toléré, les essais sont immédiatement arrêtés. Le composé est retiré du programme.

I.5.2. Phase II:

- L'objectif principal des essais de cette phase est de déterminer la **dose optimale** (dose thérapeutique) du principe actif en termes d'**efficacité** et de **tolérance**.
- **Administration répétée**.

- En principe, il peut y avoir de **100 à 300** patients et la durée de cette phase est de 1-2 ans.
- En général, moins de la moitié des principes actifs entrant en phase II passe en phase III.

I.5.3. Phase III:

- Ce sont les essais à **grande échelle**: le nombre d'individu varie entre plusieurs centaines et plusieurs milliers de patients représentatifs de la population malades.
- Ce sont des essais **comparatifs**: il s'agit désormais de comparer le principe actif à d'autres médicaments prescrits dans la même indication ou à un placebo.
- Évaluer le rapport **bénéfice/risque** du médicament dans l'indication ciblée.
- De 70 à 90% des médicaments entrant en essai de phase III sont retenus comme candidats à une demande d'AMM.

Durant cette dernière étape, la forme galénique définitive est mise au point et les études d'efficacité thérapeutique seront complétées par celles nécessaires à la qualité pharmaceutique du produit.

I.6. Mise au point de la forme galénique et sa production à grande échelle (phase d'industrialisation):

Parallèlement aux essais cliniques, l'industrie pharmaceutique étudie la phase dite d'industrialisation du candidat médicament, sa forme pharmaceutique ainsi que son procédé de synthèse à grande échelle.

L'un des aspects centraux du développement pharmaceutique, qui accompagne la mise au point d'une méthode de production robuste et reproductible, est le développement des méthodes analytiques utilisées pour caractériser le produit et contrôler le respect des spécifications.

I.7. Autorisation de mise sur le marché (AMM):

Pour être commercialisé, le princeps doit obtenir préalablement une AMM. L'AMM est demandé par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier déposé auprès de l'autorité compétente nationale comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée.

La partie **Qualité** renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament.

La partie **Sécurité** compile les études conduites lors du développement préclinique,

La partie **Efficacité** correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'homme.

I.8. La commercialisation :

Le produit va vivre un cycle classique d'une durée comprise entre 10 et 15 ans et qui peut se décomposer en 5 phases :

- La première phase est le «**lancement**» à ce stade les efforts marketings sont importants car il est nécessaire de communiquer sur l'innovation.
- Durant la deuxième phase de «**croissance**», le nouveau médicament est largement accepté par la communauté médicale. En concentrant les efforts marketing sur la promotion de sa propre marque, les ventes augmentent rapidement.

- Au stade de la «**maturité**», l'efficacité du produit est bien établie, les efforts marketings sont concentrés sur l'augmentation du volume d'acheteurs.
- A l'avant dernière phase de «**saturation**», on cherche à maximiser les ventes. Le produit est ainsi utilisé pour toutes les indications trouvées, avec différentes formulations et à différents dosages.
- Enfin, le «**déclin**» ou l'expiration du brevet du produit se traduit par une arrivée massive de générique, qui, combinée à l'apparition de nouveaux produits innovants entraînent un déclin des ventes de ce dernier.

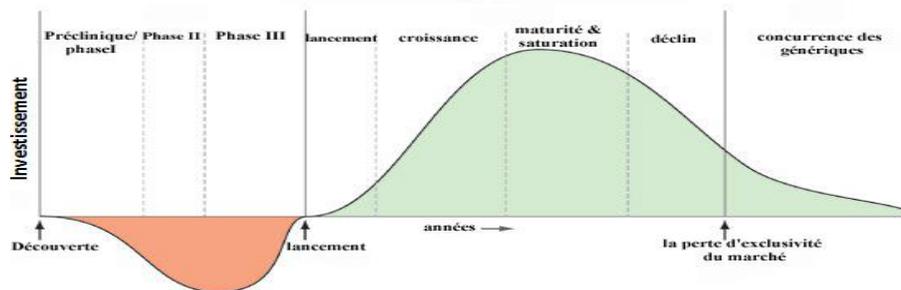


Figure 4: Les étapes de commercialisation d'un principe.

I.9. Phase IV (pharmacovigilance) ou phase de post-commercialisation:

Les essais ne s'achèvent pas avec le lancement du médicament sur le marché, mais se poursuivent tout au long de la commercialisation. Ils portent sur un nombre de patients très importants (plusieurs dizaines de milliers de personnes). Ils répondent à des objectifs précis de la pharmacovigilance afin de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases cliniques. Cette étape permet de surcroît de pointer les interactions médicamenteuses ou d'étendre les indications.

I.10. Ouverture à la concurrence:

A l'expiration du brevet et la perte de l'exclusivité commerciale, la molécule constitutive du médicament peut être produite et vendue par d'autres laboratoires sous forme générique. Ainsi, le prix de la molécule peut baisser.

Bilan financier : Sur 10 000 molécules testées, 10 seulement parviennent au stade des essais cliniques et une seule satisfait finalement tous les tests cliniques et parvient plus tard au stade de la mise sur le marché en tant que médicament. En effet, l'industrie pharmaceutique consacre, à l'heure actuelle, jusqu'à 15 ans pour amener un médicament du stade de concept à sa commercialisation, pour un coût total estimé à environ 1 milliard de dollars.

B. Les médicaments génériques :

I. Définition du générique:

Selon la loi n° 18-11 du 2 Juillet 2018 relative à la santé-Journal Officiel de la République Algérienne (chapitre 2 intitulé Principes et définition) :

Art.210.- Au sens de la présente loi, on entend par :

-spécialité générique d'une spécialité de référence : tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe (s) actif (s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Le médicament générique est une copie du médicament princeps dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Il faut compter 3 à 5 ans en moyenne pour commercialiser un nouveau générique; ce délai comprend le temps nécessaire au développement et au respect du processus règlementaire.

II. Types de génériques:

Trois catégories de génériques peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament de marque:

a. Les génériques copie-copie ou intégraux

Ce sont des copies exactes du princeps (même molécule, même quantité de principe actif, même forme galénique, même excipient et, souvent, même fabricant).

b. Les génériques essentiellement similaires ou équivalents

Possèdent la même quantité et qualité de principe actif, la même forme galénique mais les excipients changent.

c. Les génériques "plus" ou assimilables

Apportent une amélioration à la thérapeutique par une forme galénique différente (comprimé au lieu de gélule), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base); la bioéquivalence de ces génériques doit également être prouvée par rapport au médicament original.

III. Développement d'un médicament générique:

Consiste, à partir d'une molécule généricable sélectionnée, à mettre au point une forme galénique stable et bioéquivalente au médicament princeps. La particularité d'un médicament générique repose sur le fait que le demandeur AMM n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques (préclinique) ni les résultats des essais cliniques (sauf étude de bioéquivalence) n'ayant donc pas à supporter les coûts inhérent du développement.

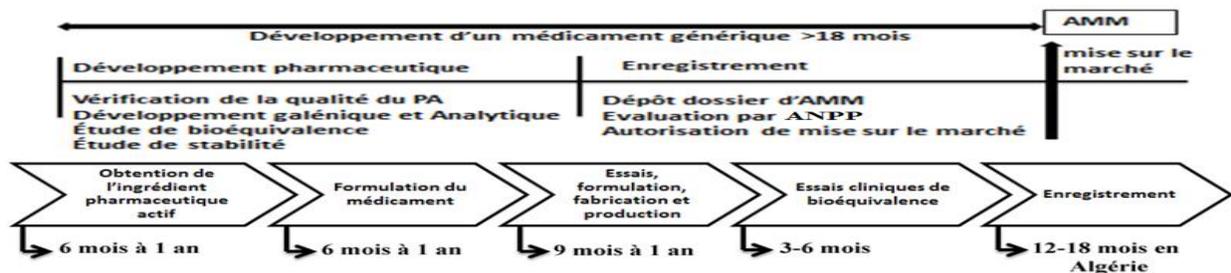


Figure 5: Étapes de développement d'un générique.

III.1. Biodisponibilité et bioéquivalence:

Deux médicaments sont équivalents d'un point de vue thérapeutique lorsqu'ils sont bioéquivalents: cela signifie que la quantité et la vitesse à laquelle le médicament sous sa forme active atteint la circulation générale après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques.

a. Les études de bioéquivalence:

- Réalisées chez des sujets volontaires sains, sur plus de 12 personnes, après administration unique.
- Principe d'administration croisée, c'est-à-dire que chaque patient recevra le princeps et son générique. Une période de latence est observée entre la prise des deux traitements afin d'assurer l'élimination complète du premier traitement avant l'administration du second.
- La bioéquivalence est démontrée sur la base des courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps, où l'on compare le taux et la vitesse d'absorption du/des principe(s) actif(s) du médicament testé et du médicament de référence.

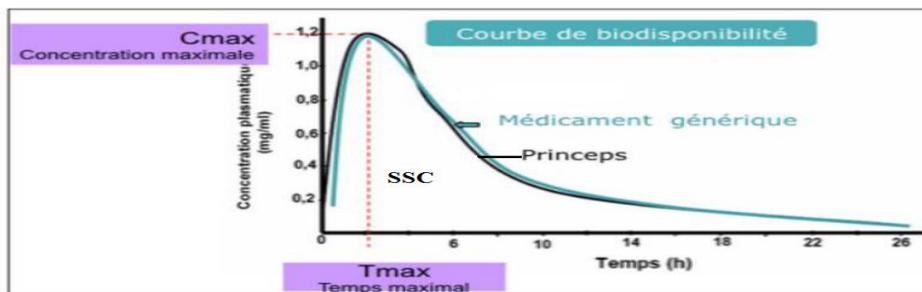


Figure 6: Courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

- SSC : la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps : permet d'estimer la quantité de médicament absorbée dans la circulation générale.
- C max : la concentration maximale observée.
- t max est le temps auquel Cmax est atteint (qui reflète la vitesse d'absorption).

Deux médicaments sont bioéquivalents si les limites [min et max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90%) du rapport générique *versus* princeps calculées pour la surface sous la courbe (SSC) et la concentration plasmatique

maximale (C_{max}) sont incluses dans l'intervalle [80%-125%]. Cet intervalle s'applique donc à l'IC 90% des rapports de SSC (ou C_{max}) et non pas directement au rapport de leurs valeurs.

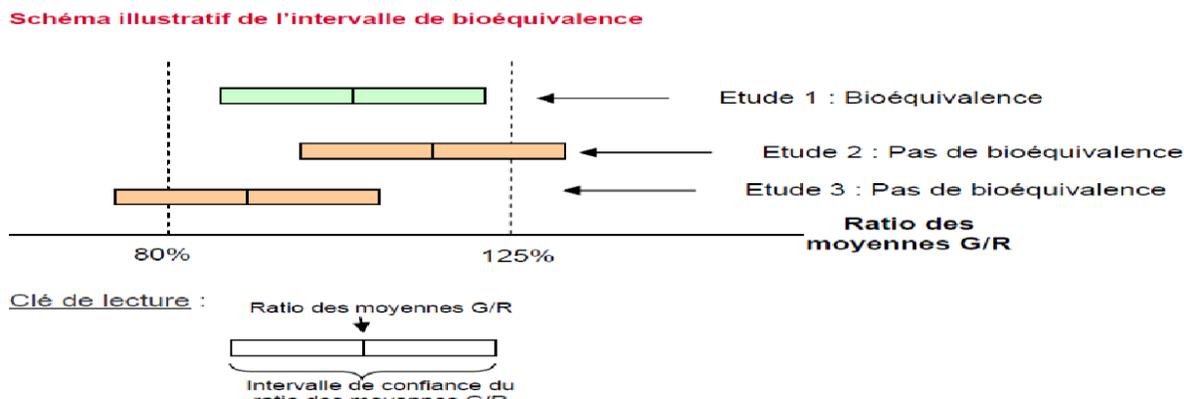


Figure 7: Schéma de l'intervalle de bioéquivalence.

✓ Exonération de démonstration de bioéquivalence:

La ligne directrice **ICH M9** «Dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics classification system-based biowaivers)» fournit les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique BCS.

En Algérie, l'arrêté du 4 Octobre 2021 fixe les critères d'exonération des médicaments génériques et biothérapeutiques similaires de l'étude de bioéquivalence et de tout autre essai d'équivalence thérapeutique ainsi que la liste de ces médicaments.

IV. AMM générique :

La demande d'AMM pour un médicament générique est basée sur un dossier allégé puisque les données de développement préclinique et clinique du médicament original sont réputées connues, car disponibles dans le domaine public. Sont seules requises des données pharmaceutiques, qui couvrent les aspects liés à la qualité des matières premières et de la fabrication, ainsi que des études de biodisponibilité.

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie est adressée à l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) qui évaluent le dossier d'enregistrement et effectue le contrôle des médicaments.

V. Les génériques en Algérie :

Devant les dépenses énormes de l'état algérien sur l'importation des médicaments et le développement de la population, l'Algérie, comme tous les pays en voie de développement, a opté pour les médicaments génériques, la production de ces médicaments, pourrait réduire les frais dépensés sur les médicaments princeps.

C. Le développement des biosimilaires

I. Rappel sur les biomédicaments (médicaments biologiques, biothérapies):

A. Définition :

«Le médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou qui en est extraite».

- ✓ Les biomédicaments permettent de soigner des maladies graves: cancers, maladies auto-immunes (la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis), diabètes, troubles de la croissance, maladies du sang...etc.
- ✓ Les biomédicaments sont obtenus:
 - Par extraction à partir de matières biologiques naturelles (micro-organismes non génétiquement modifiés, sang humain, organes d'animaux).
 - à partir de matière biologique génétiquement modifiées (génie génétique/ingénierie génétique). La source biologique peut être des bactéries, levures, les cellules mammifères, des cellules végétales...



B. Classification des biomédicaments:

L'utilisation des biotechnologies dans le domaine de la santé n'est pas nouvelle. Certains produits sont très anciens, comme les vaccins, dont le premier date de la fin du XVIIIème siècle, et l'insuline qui était par exemple extraite de pancréas de bœuf ou de porc. Ce qui est relativement récent, ce sont les produits recombinants, issus du génie génétique, qui apparaissent dans les années 1980.

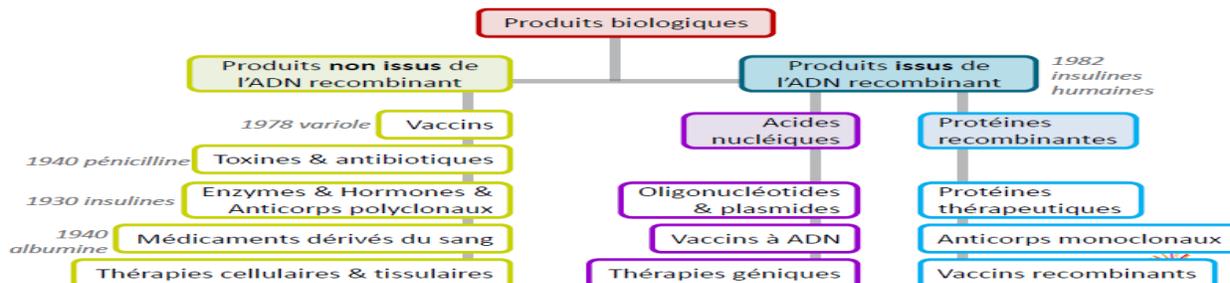


Figure 8: Classification des biomédicaments.

Les biotechnologies servent à **produire des médicaments très complexes ou impossibles à obtenir par synthèse chimique**. Elles permettent d'utiliser des cellules vivantes (cellules-usine) pour fabriquer des molécules complexes composant les biomédicaments.

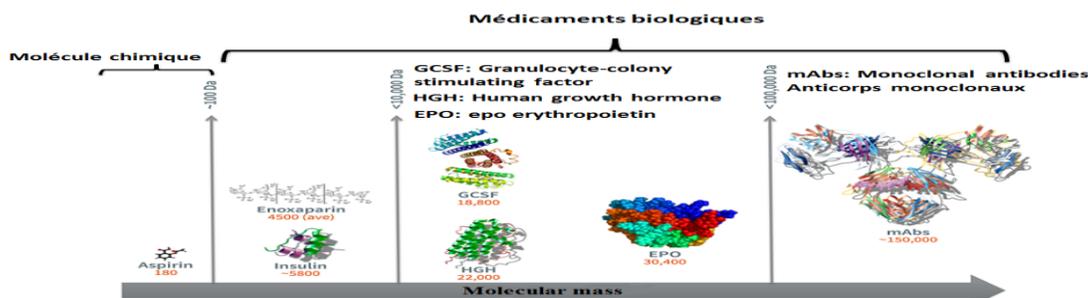
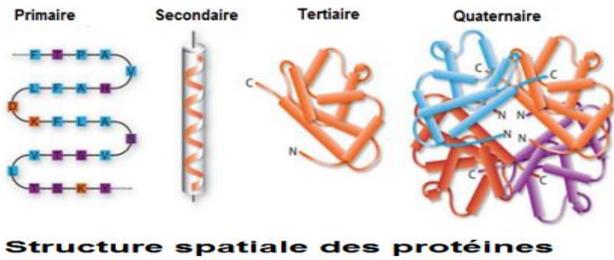
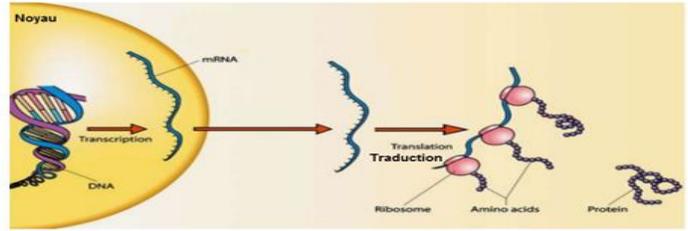


Figure 9: Exemples de médicaments biologiques.

La majorité des biomédicaments sont composés de **protéines**, rendant aujourd'hui obligatoire leur administration par voie injectable.



Structure spatiale des protéines



Biosynthèse des protéines
 L'ADN est le support de l'information génétique: il contient les gènes, qui par transcription et traduction donne les protéines.

C. Développement de biomédicaments:

La conception des biomédicaments doit passer par toutes les étapes classiques de genèse d'un médicament. À la seule différence dans le développement du procédé de production et son optimisation à grande échelle, ainsi que le nombre de contrôle à effectuer. Étant des éléments complexes et uniques, les médicaments biologiques ont besoin d'analyses physicochimiques et biologiques plus importantes et plus complexes que les petites molécules, et font face à une réglementation de plus en plus exigeante.

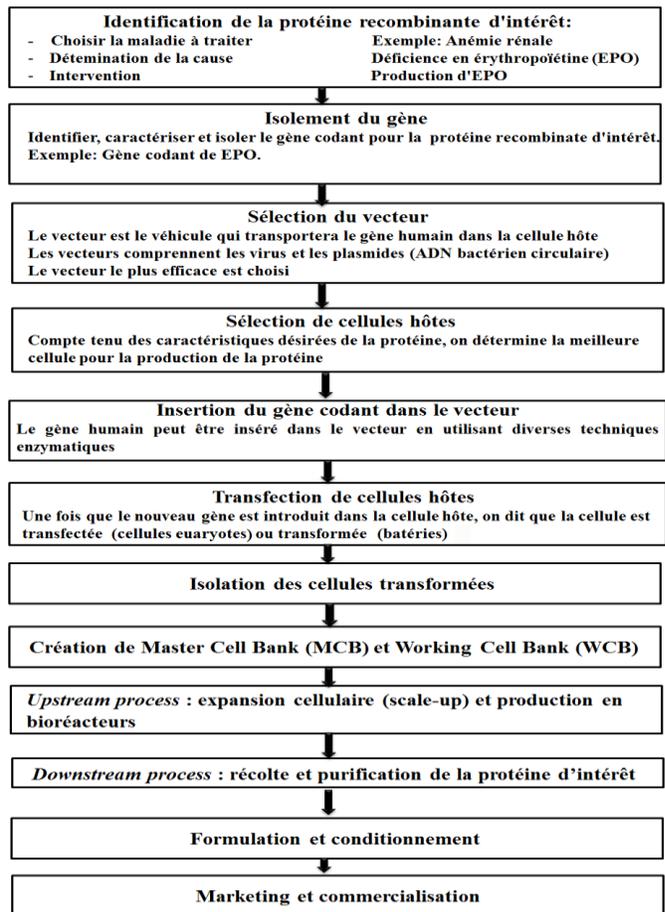
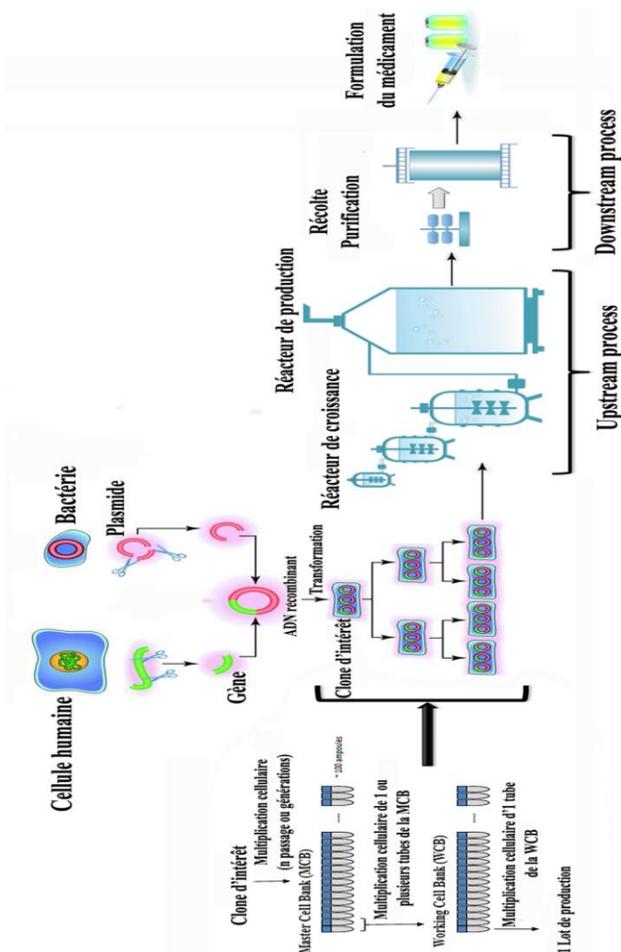


Figure 10: Développement du procédé de fabrication de protéines recombinantes.

II. Les biosimilaires:

II.1. Définition:

Le médicament biosimilaire correspond à un médicament biologique déclaré comme similaire par rapport à un médicament biologique dit «de référence» pour lequel il aura été prouvé, par un plan de développement adapté, que son profil qualité, sécurité et efficacité est «**similaire**» au profil du médicament de référence.

Les **biosimilaires** sont des copies des biomédicaments ayant perdu leur brevet, fabriqués avec des cellules qui ne sont pas celles du fabricant du produit princeps: la substance active aura des similarités avec le produit de référence mais *ne sera pas complètement équivalente (non-identique)*.

II.2. Le concept de similarité:

Le produit biotechnologique de référence est lui-même complexe, et donc difficile à reproduire car issu d'un processus complexe de fabrication difficilement reproductible et inconnu qui reste la propriété intellectuelle du fabricant. L'industriel qui souhaite fabriquer un médicament biosimilaire devra développer son propre système de production, tout en prouvant que le produit final a un profil d'efficacité et de tolérance similaire au médicament biologique de référence.

Des changements de propriétés sont possibles à différentes étapes de l'industrialisation: hétérogénéité du fonctionnement ribosomal, modifications post-traductionnelles, changement de structure tertiaire, technique de filtration, milieu de culture, lignées cellulaires. Exemple de variation:

- **Différences de glycosylation selon l'origine cellulaire d'une même protéine:** Les médicaments issus des biotechnologies sont fréquemment des protéines de haut poids moléculaire, fortement glycosylées, et donc hétérogènes selon les sources.

Exemple: Le premier G-CSF (facteur de croissance) mis sur le marché est produit par *E. coli*. Il n'est pas glycosylé. Un autre G-CSF commercialisé est produit par des cellules ovariennes de hamster. Il est glycosylé. Leur activité pharmacologique est strictement identique.

Le choix de la cellule hôte va par exemple largement conditionner la nature des modifications post-traductionnelles du biomédicament. Une levure fournit une glycosylation importante à base de mannose essentiellement. Une cellule animale ou humaine apportera une glycosylation plus variée, constituée de galactose, de fucose, d'acide sialique...

- **Impuretés:** Des protéines ou des acides nucléiques de la cellule hôte constituent d'autres impuretés qu'il convient d'éliminer. Leurs taux doivent être les plus bas possibles pour éviter les phénomènes d'immunogénicité.

II.3. Principales différences entre génériques et biosimilaires:

	Générique	Biosimilaire
Définition	Équivalent d'un médicament original qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle.	Similaire à un médicament biologique de référence autorisé dont le brevet est tombé dans le domaine public.
Synthèse	Chimique	Biologique
Taille	Faible poids moléculaire	Poids moléculaire élevé
Structure	Simple, bien définie	Complexe, hétérogène
Dossier	Etude de biodisponibilité (phase I)	Essais cliniques (phase I et III)
Temps de développement	Court	Plusieurs années (6-9 ans)

II.4. Développement d'un biosimilaire:

Les biosimilaires sont issus de l'**ingénierie inverse** qui consiste à remonter à l'ADN codant à partir de la séquence d'acides aminés de la molécule initiale.

Le développement du biosimilaire **commence par la définition des caractéristiques moléculaires et des qualités propres au profil recherché pour le médicament biosimilaire**, et comprend un exercice de **comparabilité** complet avec le médicament de référence. Cet exercice est réalisé en plusieurs étapes:

1. **Comparabilité en qualité** (propriétés physico-chimiques et biologiques)
2. **Comparabilité non clinique** (études comparatives non cliniques)
3. **Comparabilité clinique** (études comparatives cliniques)

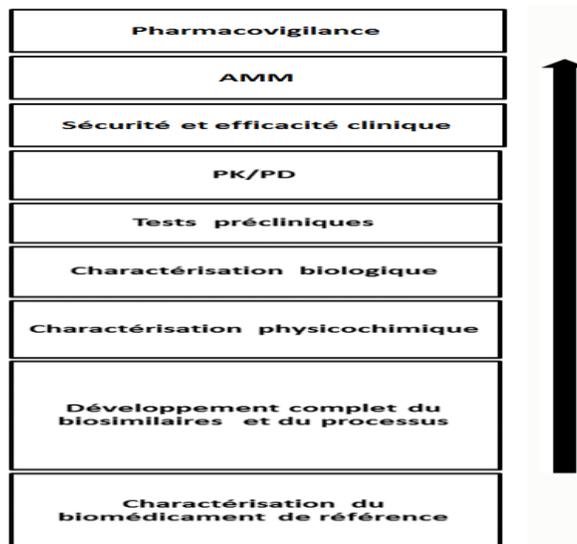


Figure 11: Étapes de développement d'un biosimilaires.

A. Analyse du biomédicament de référence et identification des attributs qualité critiques:

A la chute du brevet du médicament biologique, le procédé de production n'est généralement pas révélé. Il est alors indispensable pour le fabricant de biosimilaires de multiplier les étapes de séquençage moléculaire et de caractérisation analytique approfondie du biomédicament de manière à établir les **attributs qualité critiques (critical quality attributes CQA)**, les attributs qualité sont des caractéristiques physicochimiques ou microbiologiques qui doivent être

situées dans certaines limites pour garantir la qualité du produit) qui détermine les activités amont du développement. Sur la base de l'identification des **attributs qualité critiques**, le procédé d'obtention du produit biosimilaire doit être parfaitement caractérisé, pour assurer un profil qualité comparable au produit de référence et maîtriser ses éléments de variabilité.

❖ **Analyse initiale du biomédicament :**

- ✓ Détermination de la séquence primaire d'acides aminés.
- ✓ Identification des constituants de la formulation
- ✓ Analyse de la variabilité d'un lot à un autre dans les caractéristiques du produit innovateur.

❖ **Une technologie analytique de pointe est requise pour des caractérisations plus étendues :**

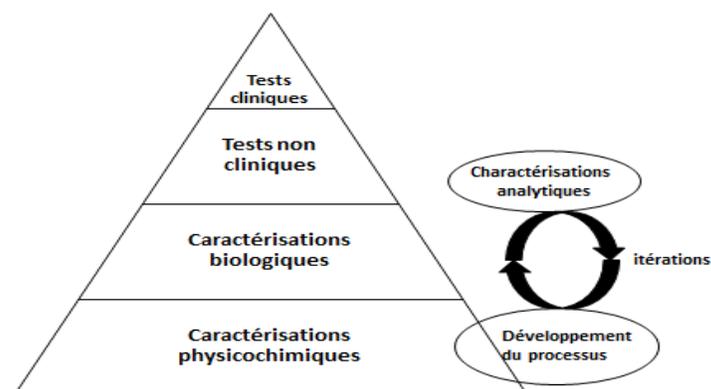
- ✓ Comprendre l'hétérogénéité et la complexité globales du produit, y compris les isoformes et le profil des impuretés.
- ✓ Évaluation complète de l'activité fonctionnelle
- ✓ Détermination des relations structure / activité

B. Développement du procédé de production:

Une fois la séquence protéique, le gène codant ainsi que les attributs qualité critiques déterminés, le fabricant du biosimilaire ne connaissant pas le procédé de développement du biomédicament de référence peut entamer le développement de sa propre lignée cellulaire et son propre procédé de fabrication. Ceci dit les sources de variabilité possibles entre le fabricant du biomédicament et du biosimilaire sont:

Vecteur différent, cellule hôte différente, milieu de culture cellulaire différent, conditions dans le bioréacteur différentes (pH, Température, aération), méthodes de récolte et purification différentes, formulation différentes.

Toute modification peut entraîner des modifications de la protéine. Prouver la similitude nécessite souvent de multiples **itérations** de changement de processus et de caractérisation physico-chimique avant de finaliser un biosimilaire.



C. Comparabilité avec le biomédicament de référence:

La comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés **physicochimiques** et **biologiques** (qualité), **préclinique** et enfin **cliniques**.

La caractérisation d'un biosimilaire sera toujours beaucoup plus élevée que pour une nouvelle entité biologique.

❖ **Comparabilité qualitative:**

a. Caractérisation physicochimique et biologique:

- ✓ Le contrôle de la qualité des produits biologiques est un exercice difficile.
- ✓ Le nombre de tests à effectuer sur un biosimilaire sera toujours beaucoup plus élevé que pour une nouvelle entité biologique.
- ✓ La caractérisation analytique d'un biosimilaire comprend une évaluation des structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire, de l'activité biologique et une analyse des impuretés de produit et de processus, ainsi que les propriétés immunochimiques et les études de stabilité.

Caractérisation	Analyse
Caractéristiques physicochimiques	Séquence peptidique Poids moléculaire Conformation spatiale Modifications post-traductionnelles Charge Hydrophobicité
Activité biologique	Analyse fonctionnelle Tests <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> et/ou biochimique (liaison agoniste/récepteur).
Propriétés immunochimiques	Affinité, avidité, immunoréactivité, Test liaison Ag/Ac...
Profil de pureté/ Impureté	Identification et quantification des impuretés liées au produit (Protéines de la cellule hôte, ADN résiduel) et à la procédure de fabrication

Un dossier qualité complet (CMC : Chemistry Manufacturing Control) combiné à l'exercice de comparabilité structurale peut permettre de diminuer le nombre d'études non cliniques et cliniques.

❖ **Tests précliniques (études comparatives non cliniques):**

Les données relatives aux médicaments biosimilaires s'obtiennent au moyen d'un programme de tests *in vitro*, ainsi que d'études de **toxicité** par **administrations répétées**, d'études **pharmacocinétiques** et **pharmacodynamiques** sur des modèles animaux, effectuées selon ICH S6 (R1) (Evaluation préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus des biotechnologies). La FDA recommande également des études d'immunogénicité sur animale.

❖ **Tests Cliniques (études comparatives cliniques):**

Les études cliniques permettent de démontrer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. Pour ce faire, des études de pharmacocinétique, pharmacodynamie suivies d'un essai clinique de phase III seront réalisés.

a. Les essais cliniques de phase I:

Sont effectués soit chez des volontaires sains (lorsque le produit peut être administré en toute sécurité à cette population), soit chez des patients pour déterminer si le profil **pharmacocinétique** (PK) et **pharmacodynamique** (PD) du biosimilaire est équivalent à la référence biologique.

b. Les essais cliniques de phase III:

Enfin, la similarité de l'efficacité et de la sécurité est évaluée grâce à un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle de préférence, sur une population homogène et sensible aux effets du biosimilaires. L'efficacité similaire doit être démontrée dans un essai avec une puissance adéquate, un dosage et une voie d'administration identique. Des essais d'équivalence thérapeutique ou/et de non-infériorité sont recommandés afin de démontrer que le biosimilaire proposé n'a ni diminué ni augmenté l'activité par rapport au produit de référence.

D. Autorisation de mise sur le marché des biosimilaires:

A la différence des médicaments génériques conventionnels, un plan de développement **préclinique et clinique** dédié pour les biosimilaires est requis afin de montrer la **comparabilité** du biosimilaire au biomédicament de référence sur le plan de l'utilisation thérapeutique, et les données de qualité seront par ailleurs évaluées dans le détail pour établir que le procédé de fabrication de la copie fournit un biomédicament le plus proche possible **physico-chimiquement** de l'original. Des guides spécifiques publiés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) sont régulièrement mis à jour afin d'accompagner l'industrie pharmaceutique dans le développement de tels produits.

E. Pharmacovigilance:

Comme tous médicaments, les biomédicaments de référence et les médicaments biosimilaires, font l'objet d'une surveillance permanente afin d'assurer une sécurité continue des patients.

Références :

1. Vandamme, Thierry F., et al. *Initiation à la Connaissance du Médicament: UE6-1re Année Santé*. Technique et Documentation, 2010.
2. Hill, Raymond G., and Duncan Richards. *Drug discovery and development: technology in transition*. Elsevier, 2021.
3. Khurana, Gaurav, Aashu Rohilla, and Aakash Deep. "Drug development process and novel drugs approved by FDA for 2017-18." *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs* 5.2 (2018): 80-98.
4. Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.
5. Vohora, Divya, and Gursharan Singh, eds. *Pharmaceutical medicine and translational clinical research*. Academic Press, 2017.
6. Leclerc, Jacinthe, et al. "Médicaments génériques et médicaments originaux." *Perspective Infirmiere: Revue Officielle de L'ordre des Infirmieres et Infirmiers du Quebec* 13.5 (2016): 39-46.
7. Dunne, Suzanne, et al. "A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study." *BMC Pharmacology and Toxicology* 14 (2013): 1-19.
8. Jalali, Rajinder K., and Deepa Rasaily. "Generic drug and bioequivalence studies." *Pharmaceutical medicine and translational clinical research*. Academic Press, 2018. 327-339.
9. Prugnaud, Jean-Louis, and Jean-Hugues Trouvin, eds. *Les biosimilaires*. Springer Science & Business Media, 2011.
10. Girault, Danièle, et al. "Biosimilaires: de la technique au médicoéconomique." *Thérapie* 70.1 (2015): 37-46.
11. Cavazzana-Calvo, Marina, and Dominique Debiais. *Les biomédicaments*. QUE SAIS-JE, 2012.
12. Gutka, Hiten J., Harry Yang, and Shefali Kakar, eds. *Biosimilars: regulatory, clinical, and biopharmaceutical development*. Vol. 34. Springer, 2018.