

# MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES : EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET INTERCHANGEABILITÉ

M. AICHAOUI, A. BOUDIS,

Faculté de Médecine d'Alger – Département de Pharmacie - Laboratoire de Chimie Analytique.

## INTRODUCTION

Les médicaments biologiques sont devenus indispensables dans le traitement des patients atteints de maladies graves telles que le cancer et les maladies inflammatoires. Les biosimilaires sont des médicaments qui sont développés après expiration du brevet du produit de référence, ils sont évalués par les organismes de réglementation comme étant similaires à un produit de référence homologué en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Différentes agences ont leurs propres définitions de la biosimilarité, et les exigences réglementaires

## DÉFINITIONS

**Médicament biologique:** médicaments dont la substance médicamenteuse active est fabriquée par un organisme vivant ou dérivée d'un organisme vivant au moyen d'ADN recombinant et / ou de méthodes d'expression génétique contrôlée.

**Biosimilaire:** médicament hautement similaire à un autre médicament biologique déjà commercialisé dans l'union européenne le «médicament de référence», commercialisé après expiration de la période de protection du médicament de référence.

**Interchangeabilité:** Pratique médicale consistant à remplacer un médicament par un autre qui devrait produire le même effet clinique dans un contexte clinique donné et chez tout patient à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur

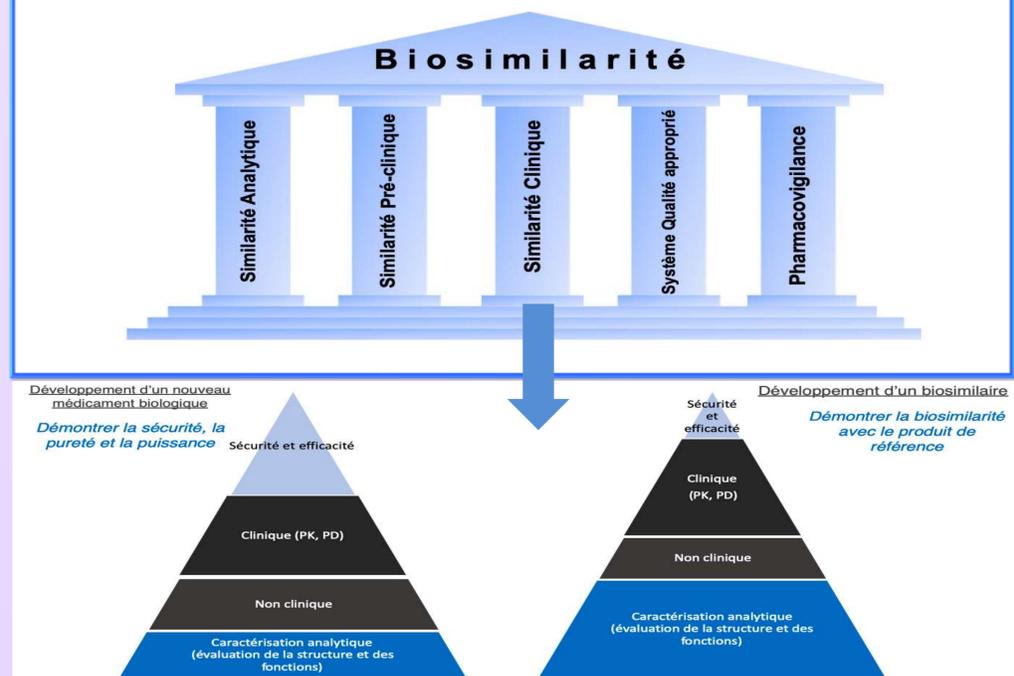
**Substitution:** Pratique de dispenser un médicament au lieu d'un autre médicament équivalent et interchangeable au niveau de la pharmacie sans consulter le prescripteur

## Générique vs Biosimilaire

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (exemple : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal ≈25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (= 1-3 ans)	Longue (= 5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier préclinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

## PROCÉDÉS DE FABRICATION

Le concept de biosimilarité repose sur cinq piliers indispensables:



## En Europe

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.



**5.3. considérations analytiques :**  
Des études approfondies de caractérisation doivent être appliquées en parallèle aux médicaments biosimilaires et de référence, afin de démontrer avec un niveau élevé d'assurance que la qualité du biosimilaire est comparable à celle du médicament de référence.

**6. Spécifications :**  
Comme pour tout produit dérivé de la biotechnologie, la sélection des tests à inclure dans les spécifications (ou la stratégie de contrôle) pour la substance médicamenteuse et le produit pharmaceutique est spécifique au produit et doit être définie comme décrit dans ICH Q6B.

## Exigences réglementaires

### Caractérisation structurale et conformation:

1. Séquences d'acides aminés
2. Composition en acides aminés
3. Séquence terminale d'acide aminé
4. cartographie peptidique
5. Groupements sulfhydryle et ponts disulfure
6. Structure carbohydrate

### Propriétés physico-chimiques

1. Le poids moléculaire ou la taille
2. isoformes
3. Coefficient d'extinction
4. Profils électrophorétiques
5. Chromatographie liquide
6. Profils spectroscopiques

ICH Topic Q 6 B  
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

## Aux USA



### Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product

Guidance for Industry

VII. DEMONSTRATING BIOSIMILARITY

A. Structural Analyses

- Structures primaires : séquences d'acides aminés
- Structures d'ordre élevé : secondaire, tertiaire, quaternaire(y compris l'agrégation).
- Modifications enzymatiques post-traductionnelles (ex: glycosylation, phosphorylation)
- Autres variations potentielles, telles que la désamidation et l'oxydation des protéines
- Modifications chimiques intentionnelles, telles que les sites et les caractéristiques de PEGylation

## Interchangeabilité : Position des différents organismes réglementaires

En Europe :

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

Bien que l'EMA ait été la première à créer une voie réglementaire abrégée pour les biosimilaires, elle ne dispose pas d'un cadre juridique ou réglementaire pour l'interchangeabilité

cette question est laissée aux autorités / agences nationales, tout en établissant que le biosimilaire et le produit biologique de référence sont de qualité, d'efficacité et de sécurité comparables.



En France :

ANSM  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'ansm définit un médicament biologique interchangeable comme :  
«un médicament biologique pour lequel l'efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (de référence ou biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance »

Dans un rapport publié en mai 2016, l'ansm a mis trois conditions pour l'interchangeabilité :

1. L'information et l'obtention de l'accord du patient
2. La mise en place d'une surveillance clinique appropriée lors du traitement.
3. L'assurance de la traçabilité sur les produits concernés

Aux USA :



La FDA définit deux catégories, des biosimilaires interchangeables et non interchangeables, et définit les biosimilaires interchangeables comme :

Ceux qui sont susceptibles de donner le même résultat clinique que le produit de référence chez un patient donné, et s'ils sont administrés plus d'une fois à un patient, le risque en termes de sécurité ou de diminution de l'efficacité de du switch le biosimilaire et le produit de référence n'est pas supérieur au risque d'utiliser le produit de référence sans switch»

### L'interchangeabilité dans la loi Algérienne :

En Algérie, le pharmacien d'officine jouit d'un droit de substitution, que lui confère la législation En effet, en 1992, le Décret 92-276 portant le code de déontologie algérien stipule dans son Article 145 que "Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre "essentiellement similaire", et sous réserve des dispositions de l'article 144, il ne peut en changer ni la forme ni le dosage". Ce droit est mis en vigueur en Algérie à partir de 2006. Sans précision de l'origine chimique ou biologique du médicament.

## CONCLUSION

En conclusion, la disponibilité des produits biosimilaires en tant que nouvelle catégorie d'agents thérapeutiques est désormais une réalité. Leur adoption dans la pratique clinique exigera cependant une meilleure compréhension de ce qu'ils sont, comment ils sont développés, comment ils sont approuvés et comment ils peuvent être utilisés dans la pratique. À mesure que de plus en plus de produits biologiques tombent dans le domaine public, nous ne pouvons que nous attendre à une augmentation de la disponibilité de ces biosimilaires et, à mesure qu'ils deviennent une partie importante de notre arsenal de traitement, l'éducation concernant leur utilisation en toute sécurité devient également importante et sera un facteur clé pour garantir la sécurité et le coût, des traitements efficaces pour nos patients.

## RÉFÉRENCES

- Ebbens HC, Schellekens H. Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? Drug Discovery Today . 2019;00(00):1-5. disponible à : <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.016>
- Beck M, Michel B, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, Velten M. Mise au point Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? 2016;(xxx):1-10.
- Süle A, Jørgensen F, Horák P, Peppard J, Kohl S. Biosimilar medicines. 2019;117-8.
- Agency EM. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications. 2019;31(August).