



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

**FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE PARIS**

Les biothérapies

Définitions

Principales caractéristiques

Les défis techniques et scientifiques posées par
ces principes actifs

Jean-Hugues Trouvin, Pharm.D., Ph.D.

Université Paris-Descartes, Faculté de Pharmacie

Déclaration

- ✓ Je m'exprime en mon nom personnel,
- ✓ Les opinions et analyses présentées ne représentent, en aucun cas, l'expression des comités ou instances auxquels j'ai participé
- ✓ Aucun conflit d'intérêt, direct ou indirect, à déclarer

Plan

✓ Rappel de définitions

- Les médicaments issus de la synthèse chimique, versus les médicaments dits « biologiques »
- Les médicaments biologiques → notion de « biothérapie »
 - Du médicament biologique d'extraction aux médicaments de « biotechnologie »
 - L'apport de la « biotechnologie » dans les biothérapies
- Les principaux mécanismes d'action mis en œuvre avec les biothérapies

✓ Les challenges des médicaments biologiques

- Complexité moléculaire
- Complexité du procédé d'obtention
- Complexité analytique
- Risque immunogénique

✓ La question des « biosimilaires »

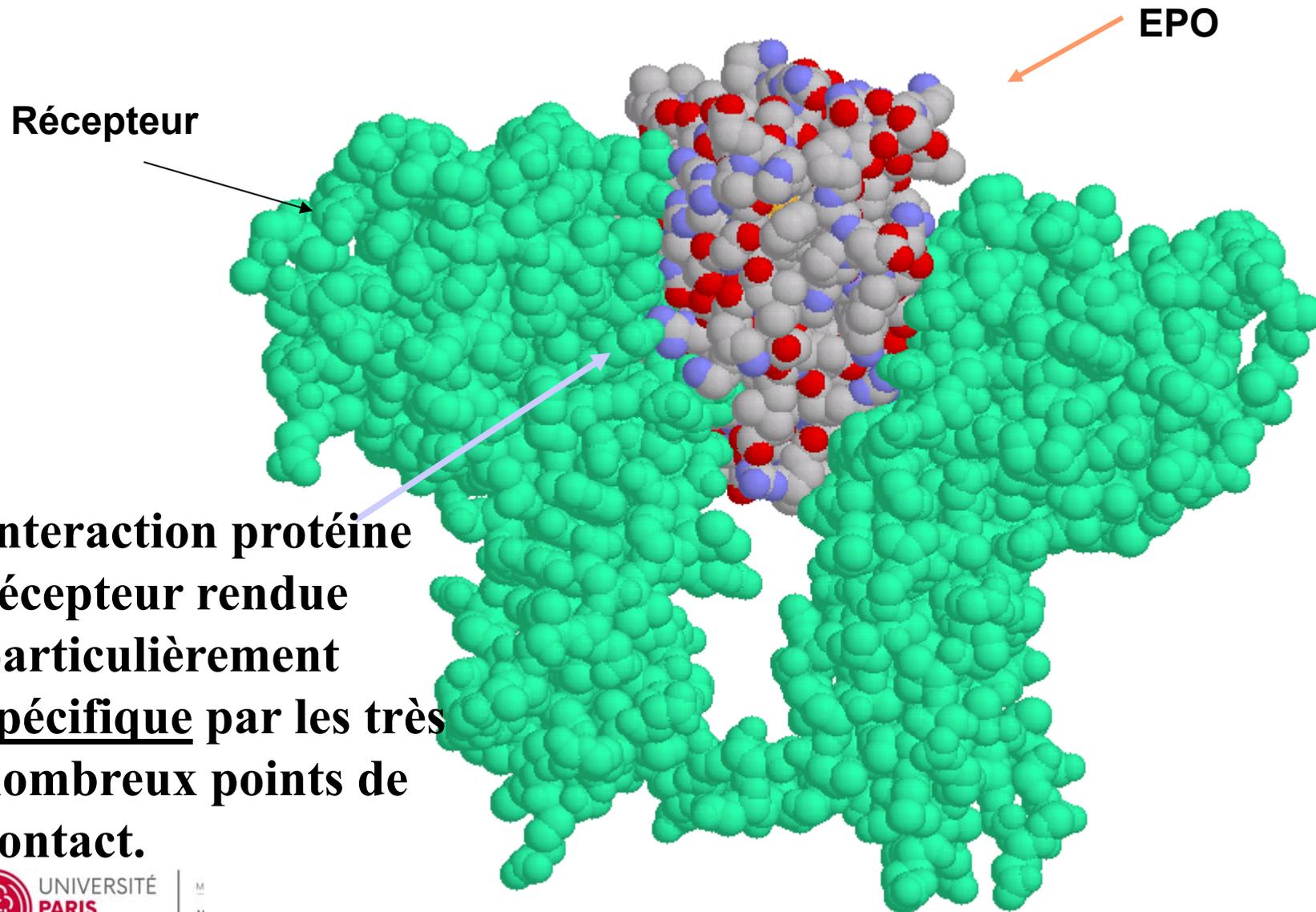
✓ Conclusions

Avant-Propos

- ✓ Nombreux principes actifs issus de la chimie de synthèse
- ✓ Certaines cibles (récepteurs) ne répondent qu'à des effecteurs de structure plus complexe :
 - Coagulation et facteur VIII
 - Croissance et hGH
 - Glycémie et insuline
 - Maladie lysosomale et enzyme spécifique
- ✓ Nécessité d'avoir parfois recours à des macromolécules, le plus souvent des protéines

→ Produits biologiques

Interaction ligand-récepteur



Avant propos (2) définition d'un médicament biologique

✓ Un 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 en est extraite

- et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Du biologique au biotechnologique

Origine biologique : *qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite* [EU Dir. 2003/63](#)

- ✓ Extraction:
 - Origine animale : tissus et fluides
 - Origine humaine : sang, cellules, urine, tissus
- ✓ Substrats cellulaires (cellules procaryotes ou eucaryotes)
 - Pour fermentation ou culture (bactéries, levures, virus, cellules)
 - Cellules génétiquement modifiées pour exprimer et produire une protéine de séquence humaine
- ✓ Animal transgénique
- ✓ Plante transgénique
- ✓ Autres organismes vivants (larves, oeufs, etc....)

Types de produits

- ✓ **Macromolécules d'extraction**
 - Héparine
 - Facteurs de coagulations
 - Immunoglobulines
 - Hormones d'extraction urinaire (FSH, LH, HCG, Urokinase)
- ✓ **Vaccins (bactériens, viraux, inactivés, atténués)**
- ✓ **Protéines recombinantes**
 - Hormones, cytokines
 - Enzymes, fact de la coagulation
 - Anticorps monoclonaux
 - Vaccins « recombinants »



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

U-S-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

**FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE PARIS**

Médicaments dits « de biotechnologie »

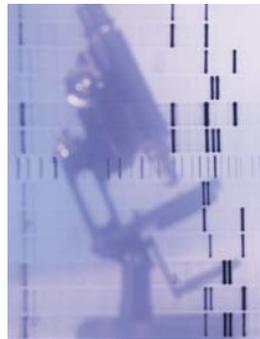
Production à partir de systèmes biologiques
« génétiquement modifiés » pour exprimer une
protéine d'intérêt thérapeutique

Biotechnologie et produits de santé : des progrès permanents et une multiplicité d'applications



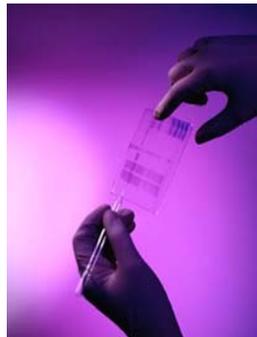
Structure de l'ADN

1950



Le code génétique

1960



Clonage ADN recombinant

1970



Les premières "compagnies biotech"

1980



Les premiers Médicaments "Biotech"

1990-2000



Les progrès en thérapie
-Génique
- Cellulaire

Demain

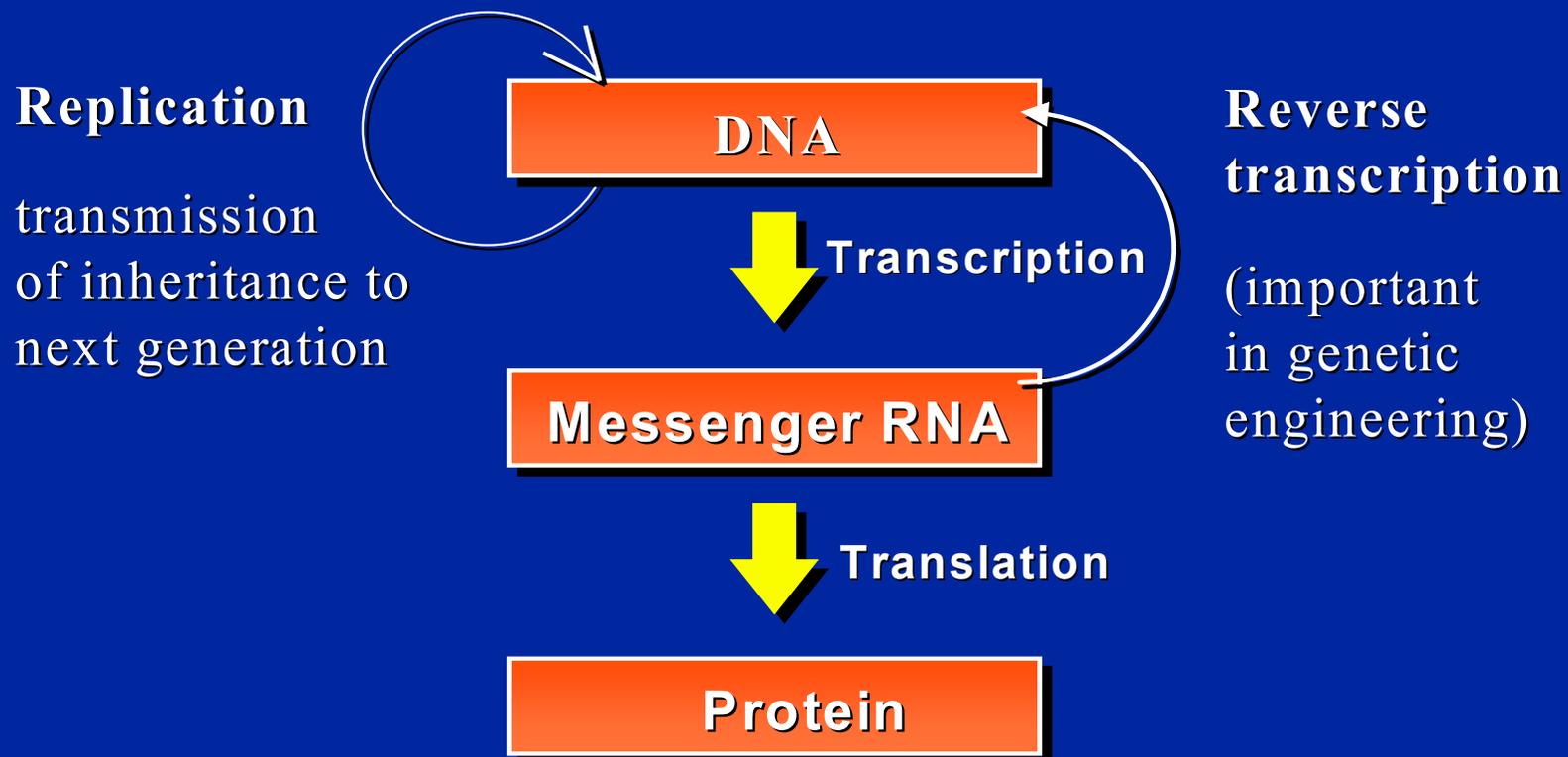
Du biologique au biotechnologique

✓ Médicament dit « biotechnologique »

- Tout produit dont le développement ou la production fait appel aux procédés suivants:
 - Technologie de l'ADN recombinant
 - Expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives, dans des cellules procaryotes ou des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères
 - Méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

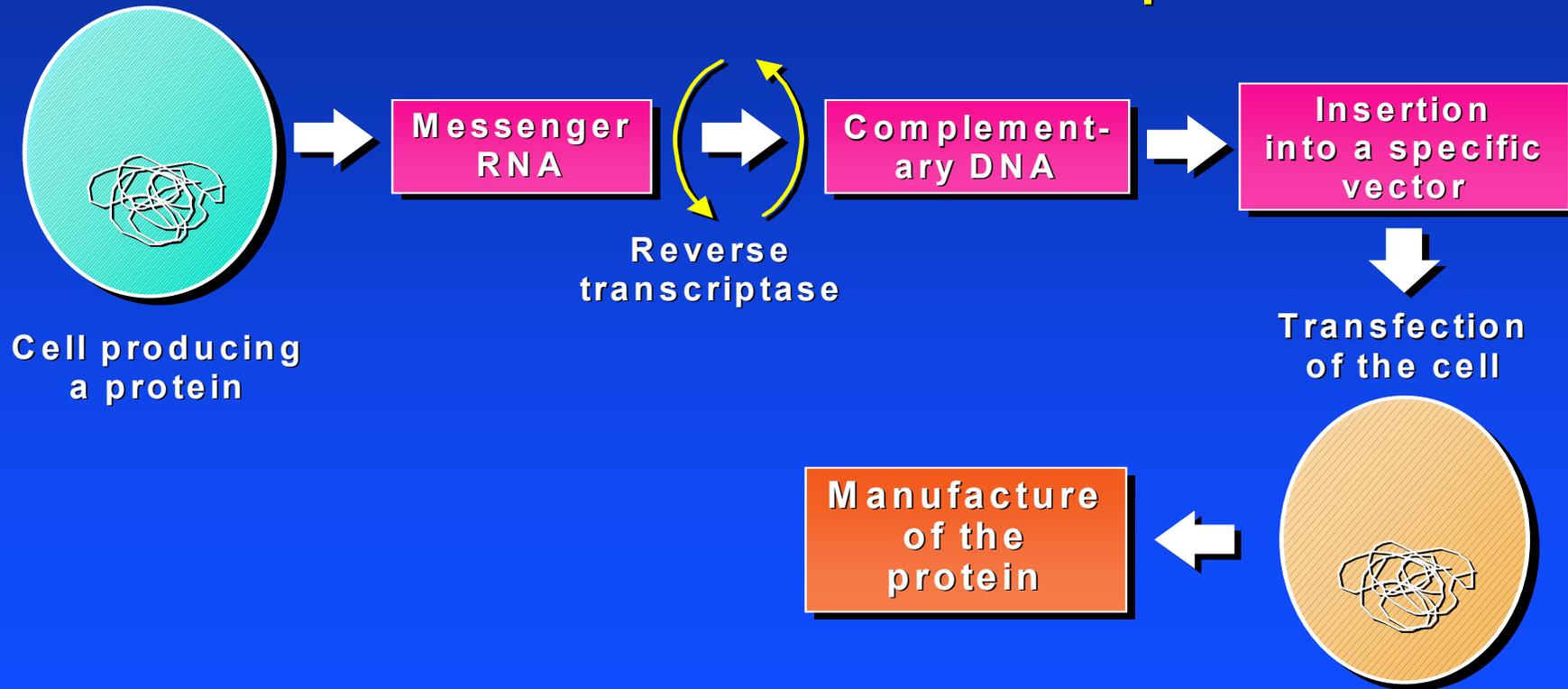
» Règlement du Conseil (EEC) No 2309/93

The Central Dogma of Molecular Genetics



Information flow is essentially unidirectional

The Production of a Simple Protein by Recombinant DNA Techniques



Du biologique au biotechnologique

Origine biologique : *qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite* EU Dir. 2003/63

- ✓ Extraction:
 - Origine animale : tissus et fluides
 - Origine humaine : sang, cellules, urine, tissus
- ✓ Substrats cellulaires (cellules procaryotes ou eucaryotes)
 - Pour fermentation ou culture (bactéries, levures, virus, cellules)
 - Cellules génétiquement modifiées pour exprimer et produire une protéine de séquence humaine
- ✓ Animal transgénique
- ✓ Plante transgénique

Autres organismes vivants (larves, oeufs, etc....)





Types de produits

- ✓ **Macromolécules d'extraction**
 - Héparine
 - Facteurs de coagulations
 - Immunoglobulines
 - Hormones d'extraction urinaire (FSH, LH, HCG, Urokinase)
- ✓ **Vaccins (bactériens, viraux, inactivés, atténués)**
- ✓ **Protéines recombinantes**
 - Hormones, cytokines
 - Enzymes, fact de la coagulation
 - Anticorps monoclonaux
 - Vaccins « recombinants »

Produits biotechnologiques – Europe depuis 1987

Category	Examples	Main Therapeutic Indication
Coagulation factors	Factor VIIa Factor VIII Factor IX Protein C tPA Hirudin	Déficienc e en Fact. VII Hémophilie A Hémophilie B Déficiency congénitale en prot. C, sepsis AVC, Infarctus Thrombose
Hormones	Insulin & analogs FSH, LH, HCG GH,	Diabète Infertilité Nanisme hypophysaire
Metabolic Enzymes	Urate Oxydase L-iduronidase β Glucocerebrosidase α Galactosidase A	Goutte MucoPolySaccharidose Maladie de Gaucher Maladie de Fabry
Cytokines	Erythropoïetine α / β Interferon alpha Interferon beta Interleukines G-CSF, GM-CSF PDGF, KGF, BMP-7 ...	Anémie (insuffisance rénale ou post chimiothérapie) Hépatite C Sclérose en plaque, PR Oncologie, adjuvant de vaccination Neutropénie
Vaccins recombinants	HepB S protein HPV	Anti-hépatite B Cancer col, utérus
Famille des anticorps monoclonaux		



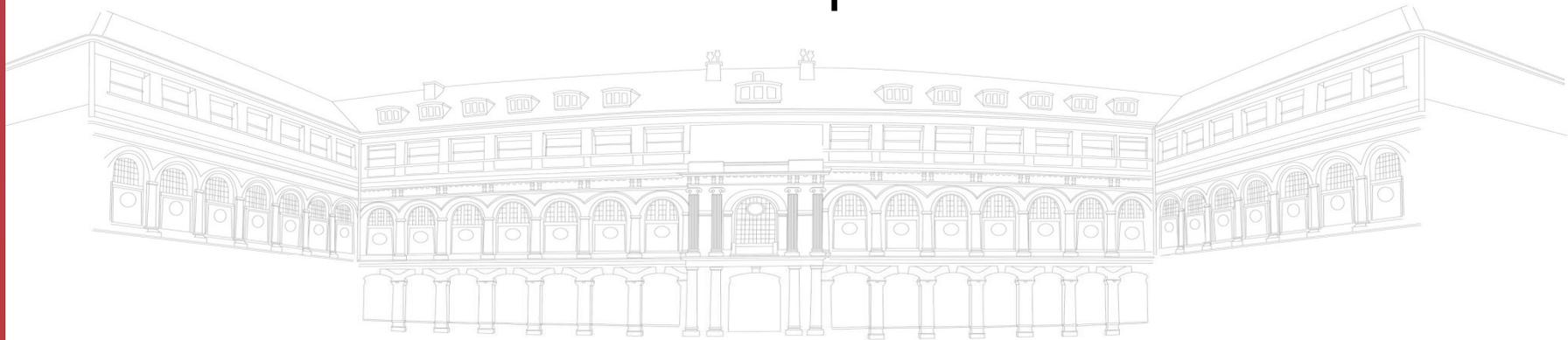
UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

**FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE PARIS**

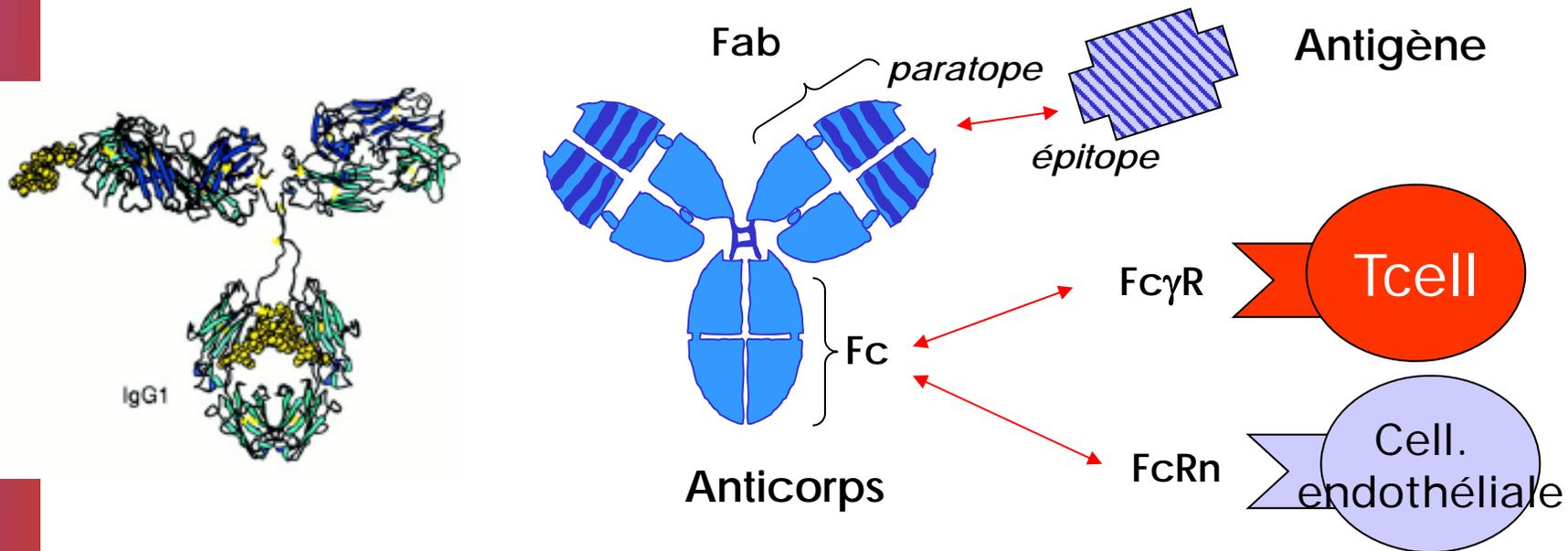
La famille des anticorps monoclonaux



• Développement des Anticorps

➤ Généralités

- *Avantage des anticorps monoclonaux*



- Haute affinité et spécificité
- Faible immunogénicité et pharmacocinétique prévisible
- Fonctions effectrices variées (neutralisation, ADCC, activation complément ...)
- Production et qualification maîtrisées



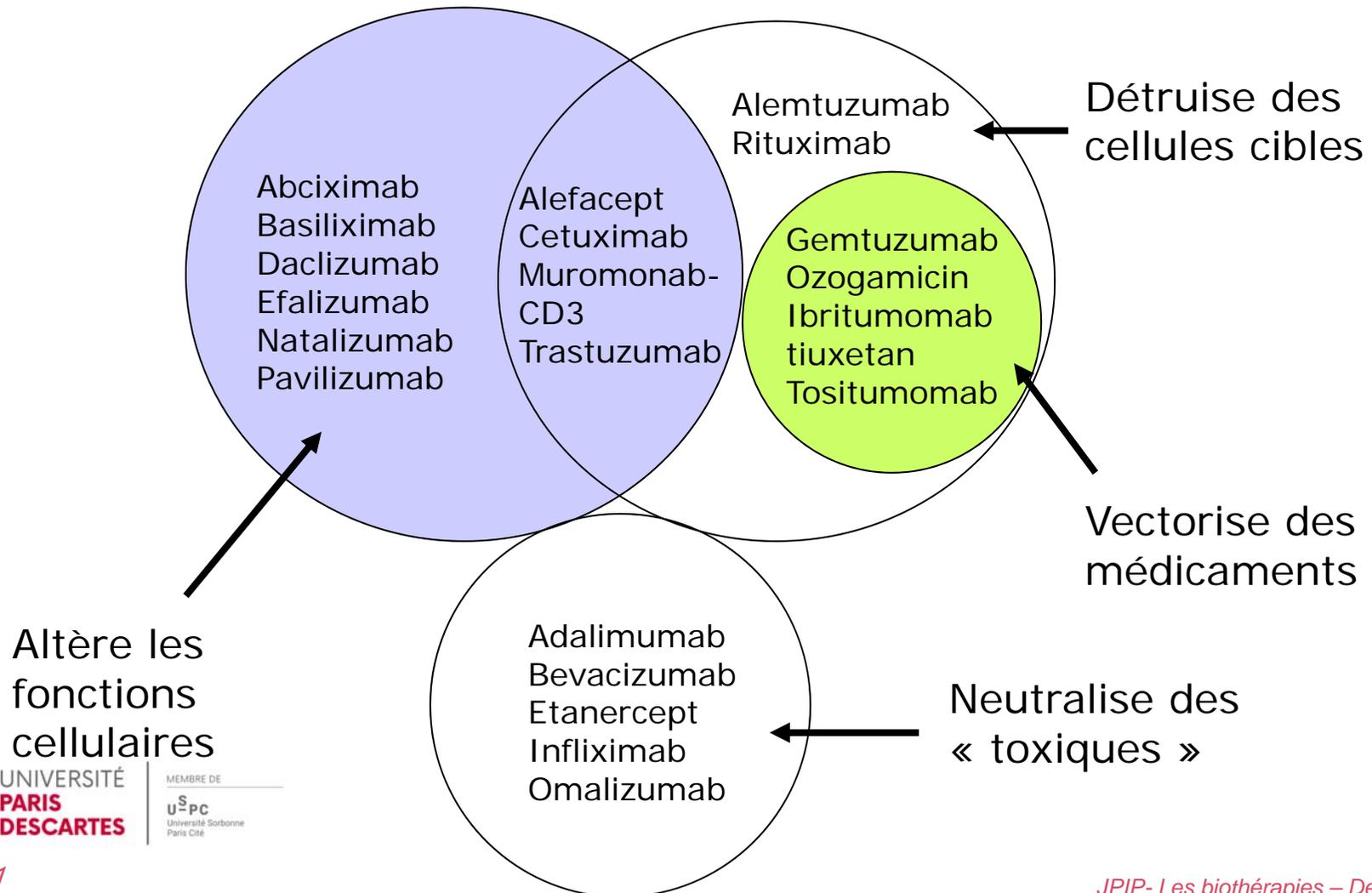
UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne
Paris Cité

• Développement des Anticorps

➤ Mécanismes d'action des anticorps

• *Les anticorps thérapeutiques*



Biothérapie

✓ Proposition de définition

- Principe actif “biologique” ayant une action “ciblée” pour bloquer un agent causal d’une pathologie :
 - Facteur de croissance
 - Cytokines inflammatoires
 - Hormones
 - Protéines anormale

✓ Type de principe actif

- Anticorps monoclonal
- Ligand agoniste/antagoniste
 - Protéine chimérique
 - Protéine activatrice ou inhibitrice...

Les principaux mécanismes d'action accessibles par les biothérapies....

- ✓ Mécanisme de blocage
 - Facteurs solubles (TNF, VEGF, ILx,)
 - Récepteurs membranaires (CD20, CDxx..)
 - Récepteurs nucléaires
- ✓ Mécanisme d'activation cellulaires
 - Immunothérapie
- ✓ Aujourd'hui les "biothérapies" sont des protéines recombinantes
 - Anticorps monoclonal
 - Anticorps bispécifiques
 - Anticorps conjugués à un cytotoxique
 - Cytokines
 -

Biothérapie et indications thérapeutiques

Indications qui partagent une même base moléculaire → même molécule pour différentes indications

- ✓ Antinflammatoire
 - Pathologies rhumatismales
 - Psoriasis
 - Lupus
 - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- ✓ Immunologie
 - Anti-rejet
 - Maladies auto-immunes
 - Cancérologie
- ✓ Cancérologie
 - Tumeurs solides
 - Hémopathie

Un mécanisme d'action spécifique → une molécule par indication

- ✓ Allergie/Asthme
- ✓ Ostéoporose
- ✓ Ophtalmologie
- ✓ Neurologie

Apports des "biotechnologies"

- ✓ Source d'approvisionnement maîtrisée
- ✓ Procédé maîtrisé et indépendant de la variabilité du matériel de départ => reproductibilité +++
- ✓ Accès à des protéines inaccessibles
 - par la chimie ou héli-synthèse
 - par l'extraction de tissus humains ou animaux
- ✓ Sécurité microbiologique
 - Meilleure maîtrise des produits d'origine animale ou humaine

Plan

- ✓ Rappel de définitions
 - Les médicaments issus de la synthèse chimique, versus les médicaments dits « biologiques »
 - Les médicaments biologiques → notion de « biothérapie »
 - Du médicament biologique d'extraction aux médicaments de « biotechnologie »
 - L'apport de la « biotechnologie » dans les biothérapies
 - Les principaux mécanismes d'action mis en œuvre avec les biothérapies
- ✓ Les challenges des médicaments biologiques
 - Complexité moléculaire
 - Complexité du procédé d'obtention
 - Complexité analytique
 - Risque immunogénique
- ✓ La question des « biosimilaires »
- ✓ Conclusions



« Les médicaments issus des biotechnologies sont de plus grande taille que les médicaments classiques »

Spécificités des produits biologiques

✓ Macromolécules complexes :

- Structure moléculaire complexe
 - Poids
 - Taille et organisation spatiale
 - Complexité post traductionnelle

- Procédé de production complexe et variable (même si maîtrisé) → le procédé « fait » le produit
- Connaissance moléculaire et contrôles qualité complexes et limités
- Profil d'efficacité / tolérance à multiple composantes

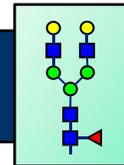
Les biologiques sont de structure complexe

Chimie

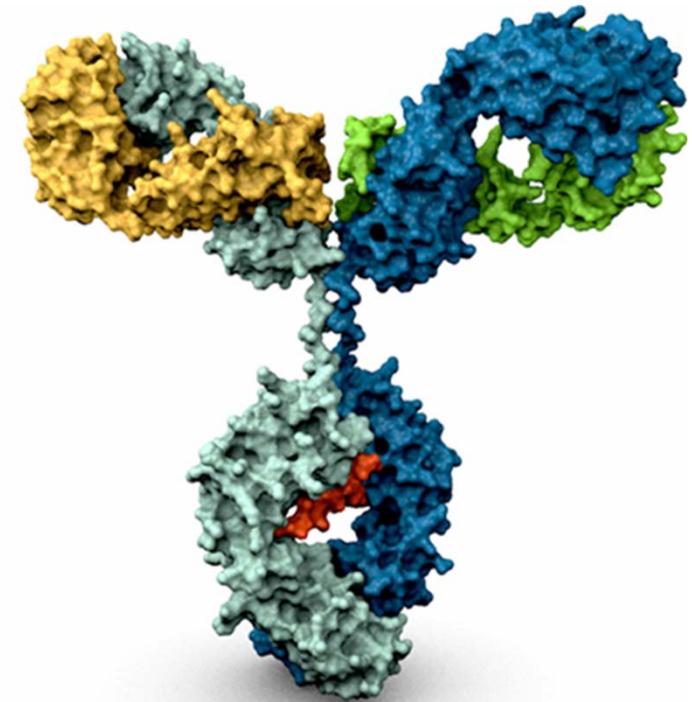
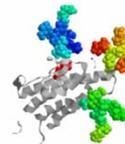
Peptide

Protéine Non glycosylée

Protéine glycosylée



#



Aspirine

Calcitonine

Filgrastim

Somatropin

Epoietin

~150 kDa
Anticorps Monoclonal

0,18kDa

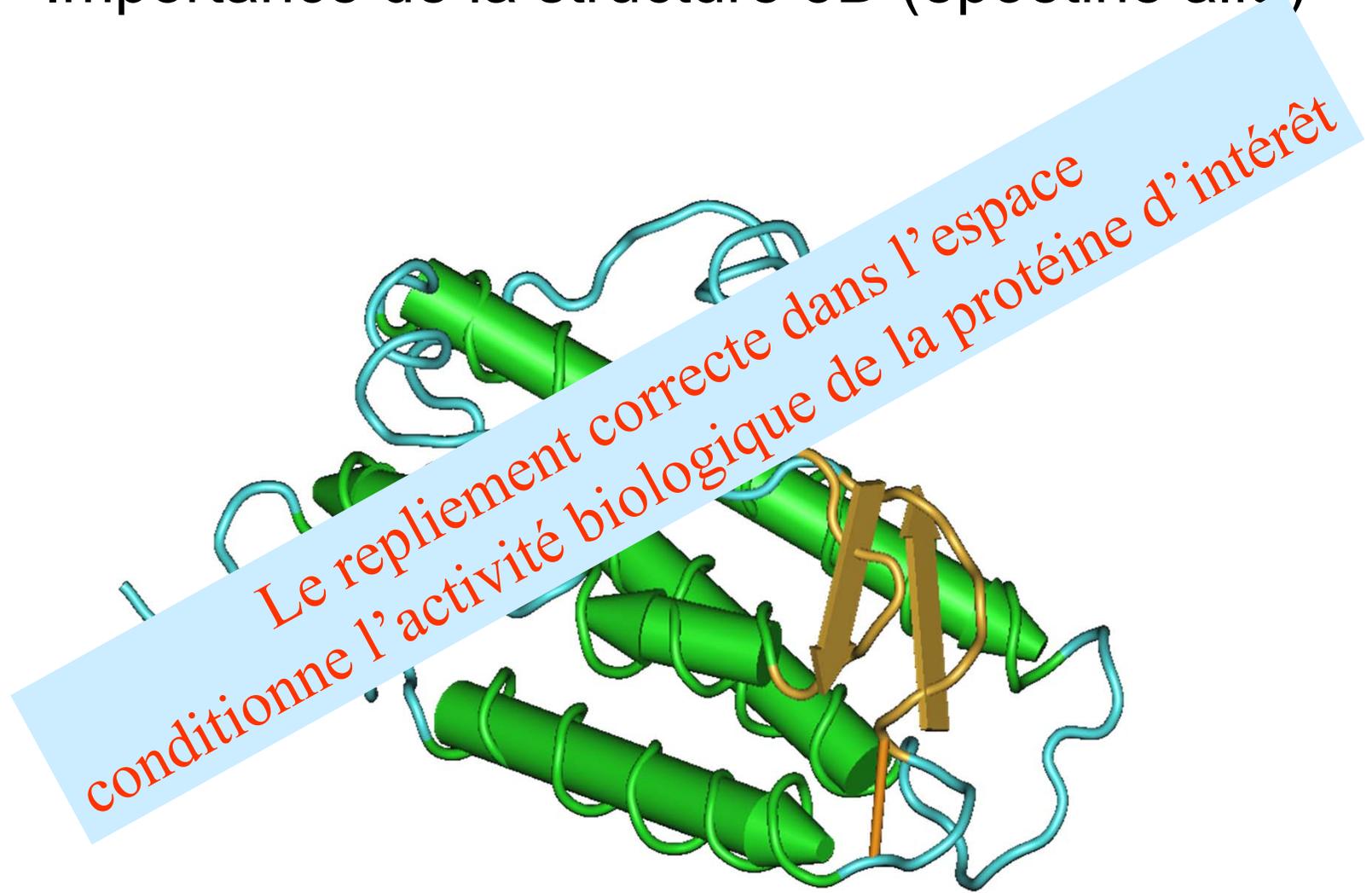
~3,5 kDa

~19 kDa

~22 kDa

~30 kDa

Importance de la structure 3D (epoetine alfa)

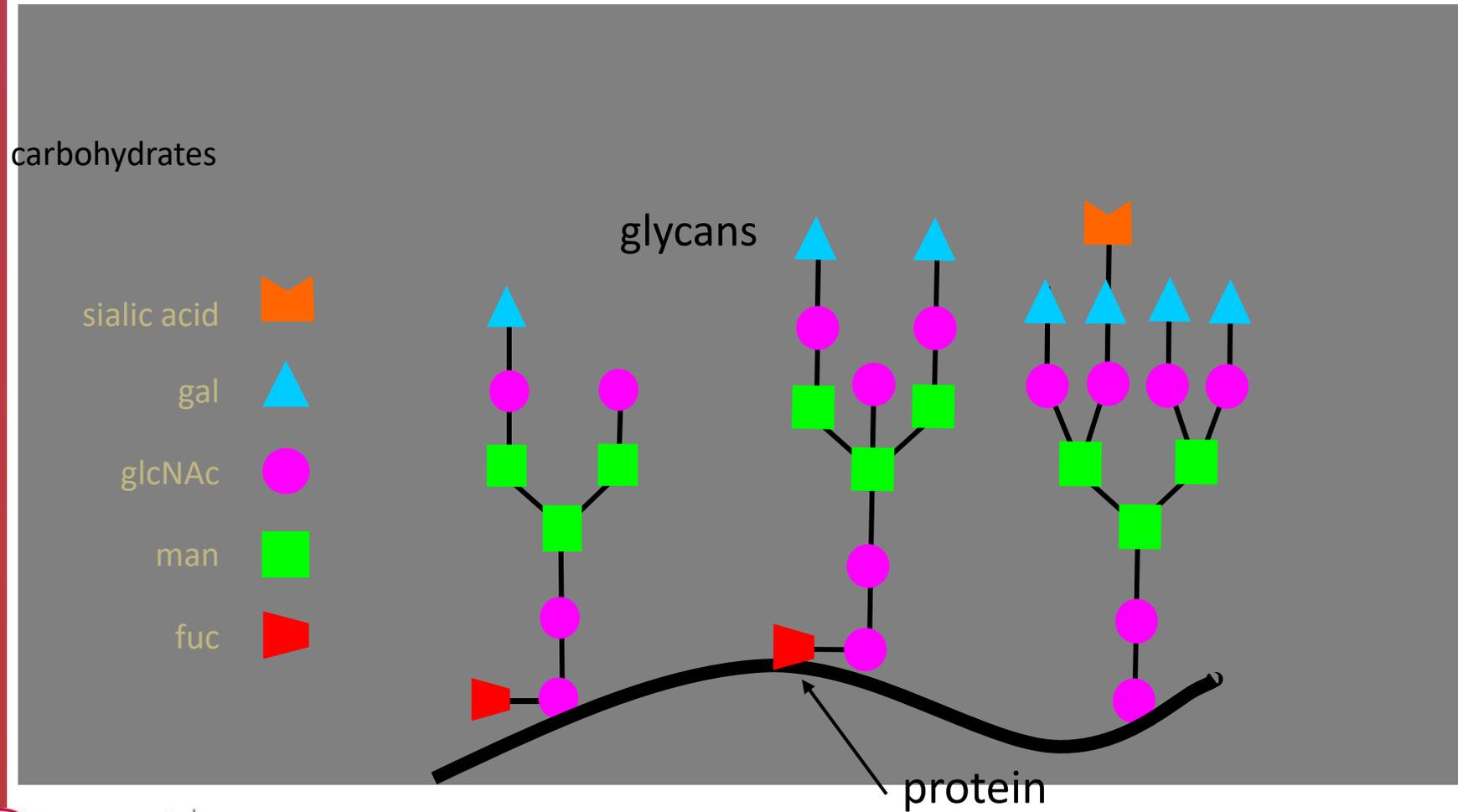


Modification post-traductionnelle

- ✓ Beaucoup de protéines subissent une maturation intra-cellulaire
 - Glycosylation
 - Sulphatation, Amidation, etc.
- ✓ La glycosylation est une structure complexe: présence de nombreuses isoformes
- ✓ Parfois, modification chimique post-production
 - PEGylation
 - Conjugaison

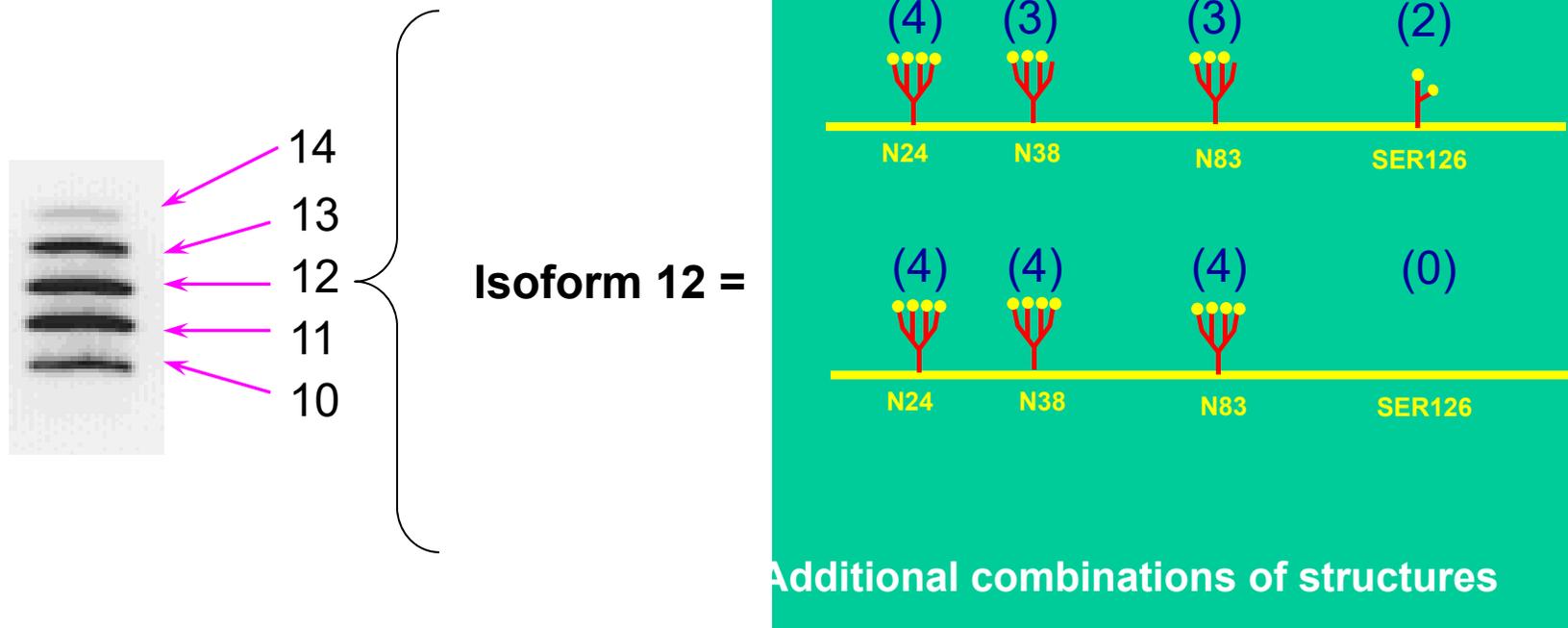
glycosylation

> complex carbohydrate structures -1-



Glycosylation, isoformes et micro-hétérogénéité

Sialylation of Glycan Structures on Epoetin alfa



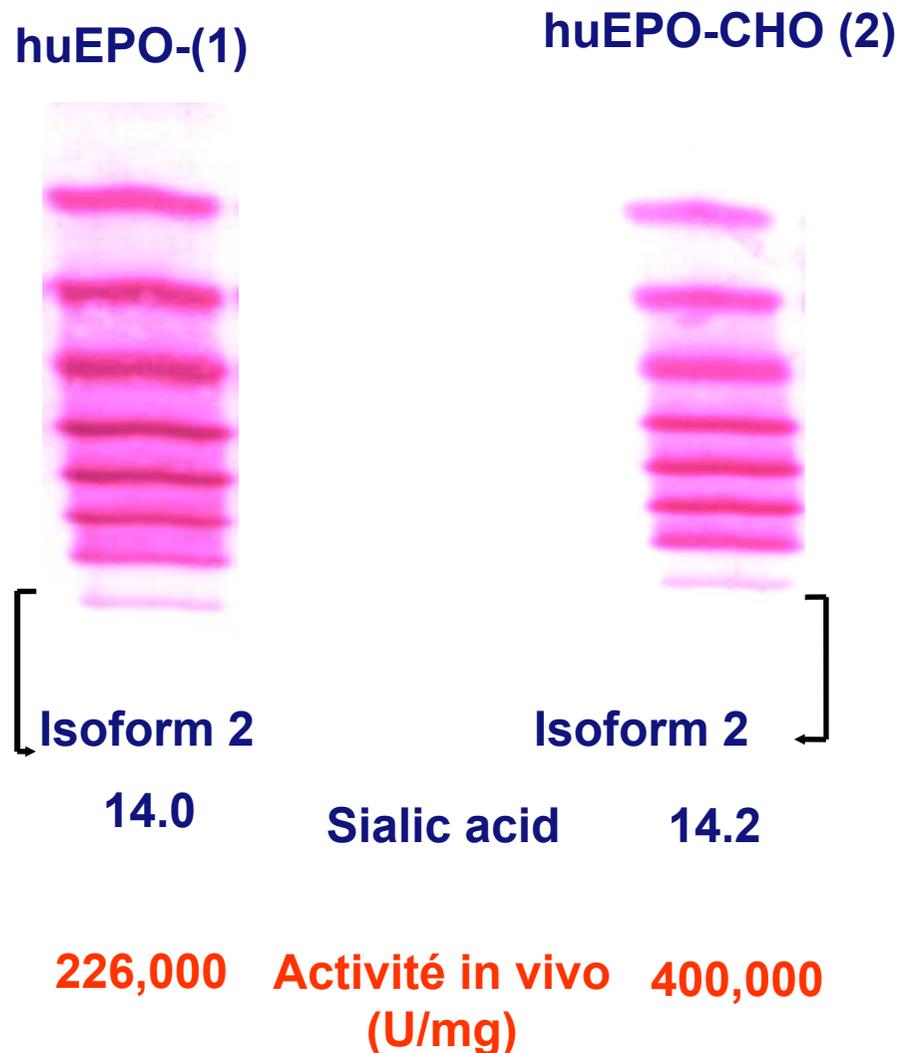
+ other permutations and combinations including structures with sulfates and lactosamine extensions.

By permission Andrew Fox, Amgen

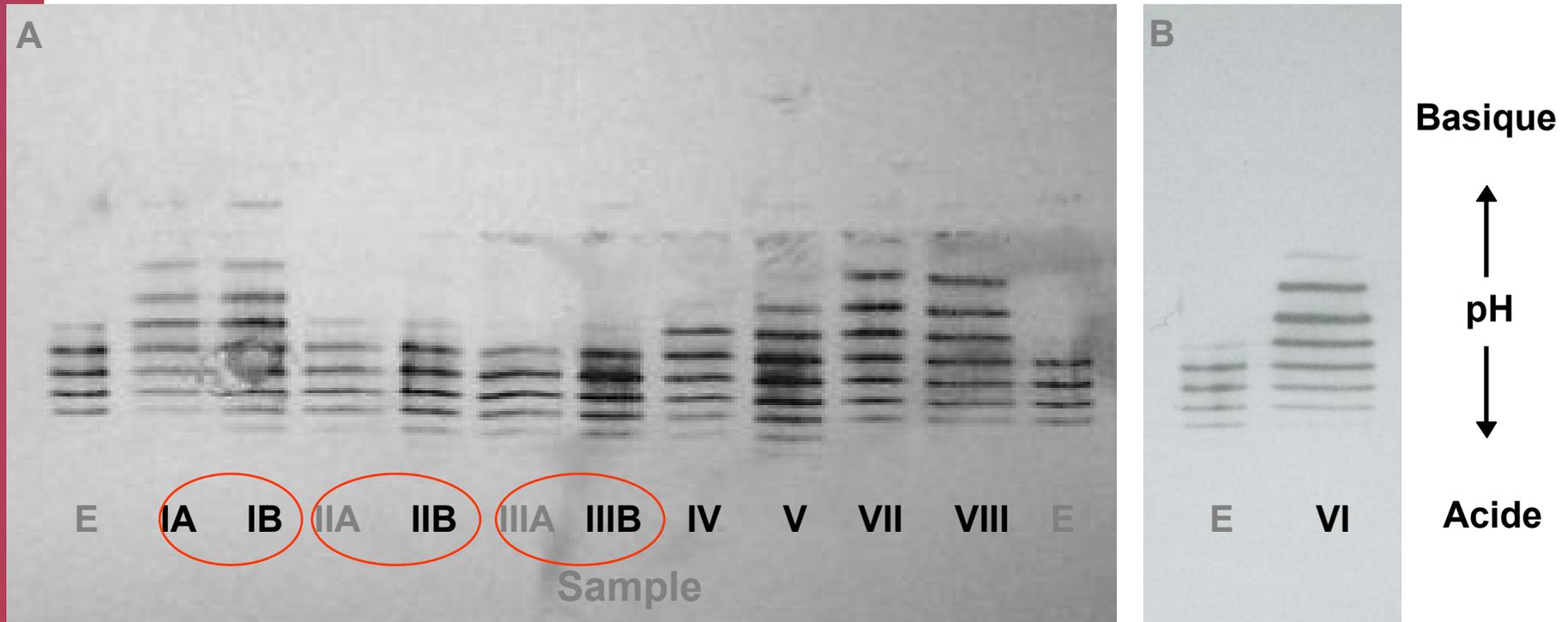
Micro-hétérogénéité → Isoforme

Le tracé IEF et le taux d'acide sialic des deux préparations d'EPO semblent très "similaires",

mais l'activité biologique varie dans un rapport de 2

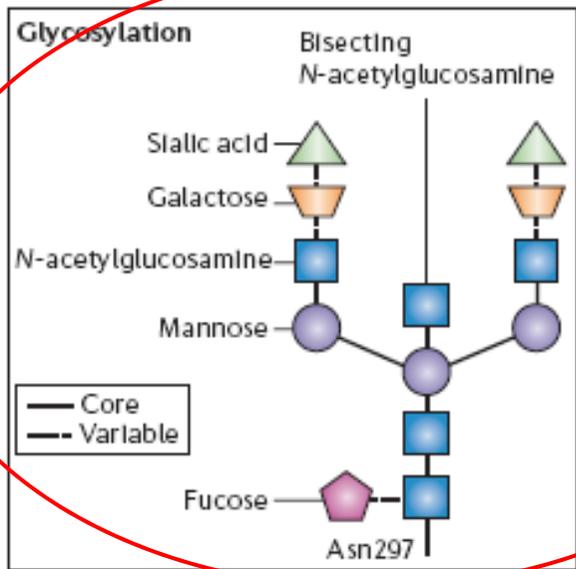
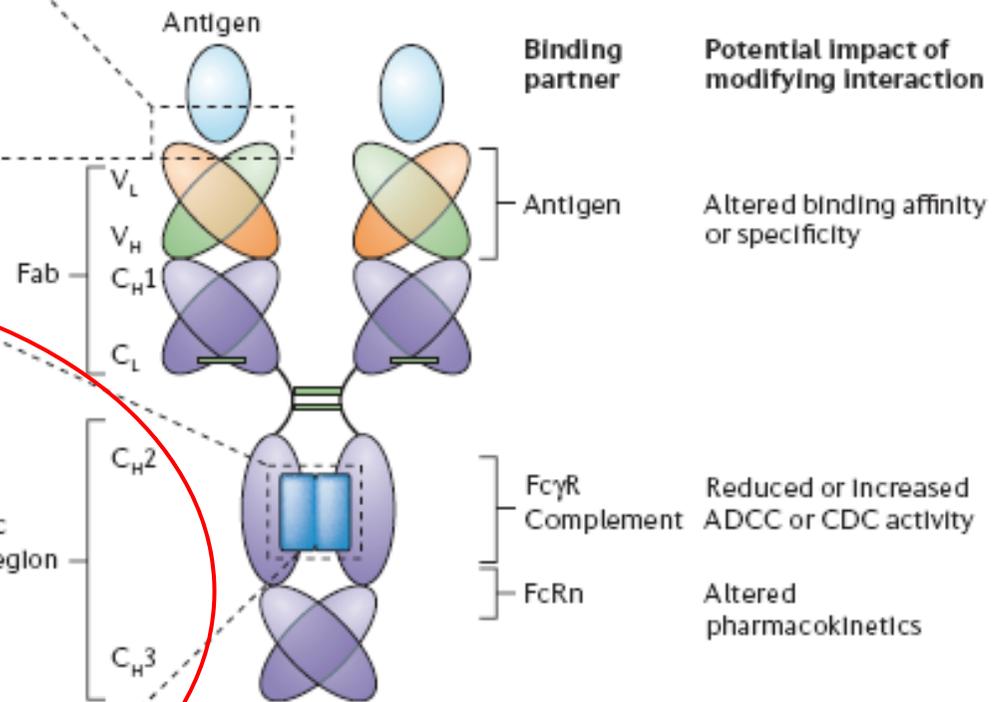
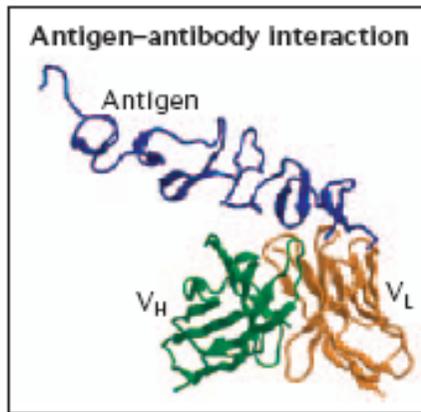


Production d'érythropoïétine:
exemple de micro-hétérogénéité
et de variabilité entre producteurs

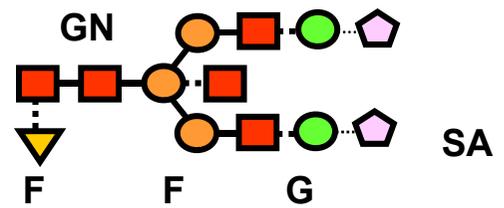
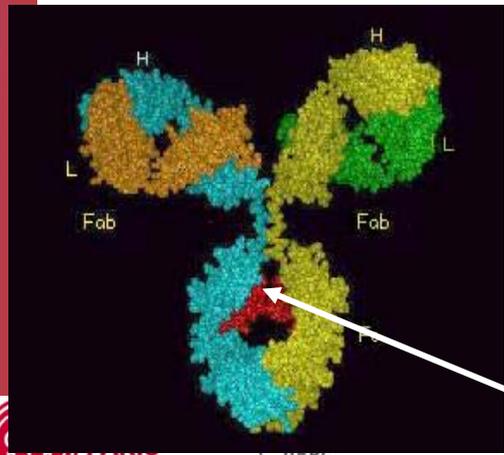
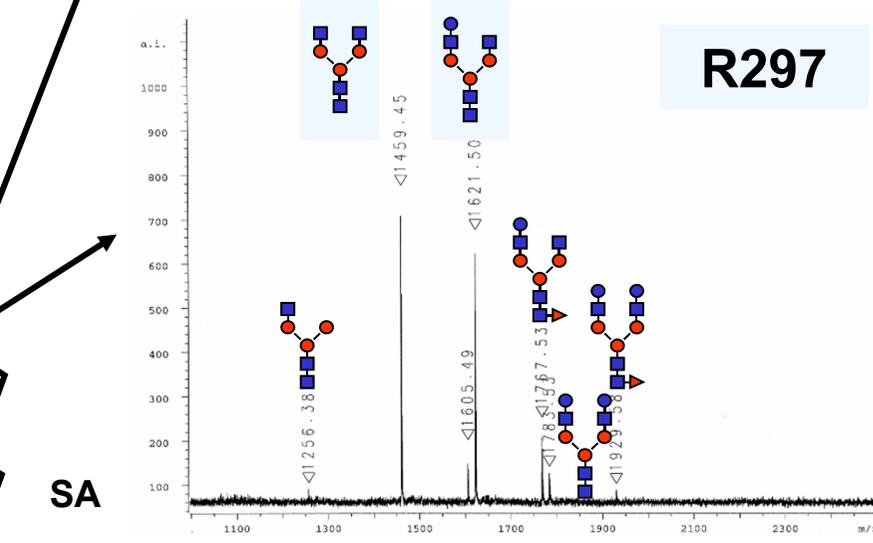
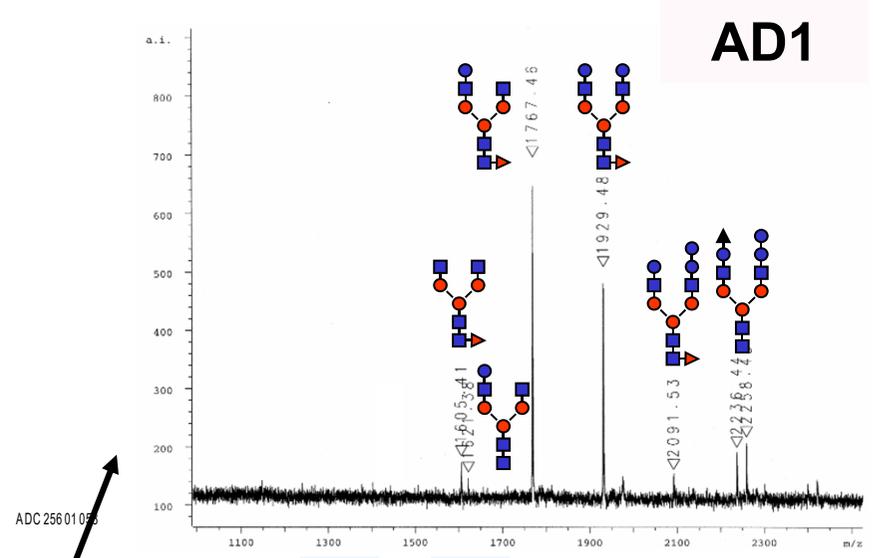
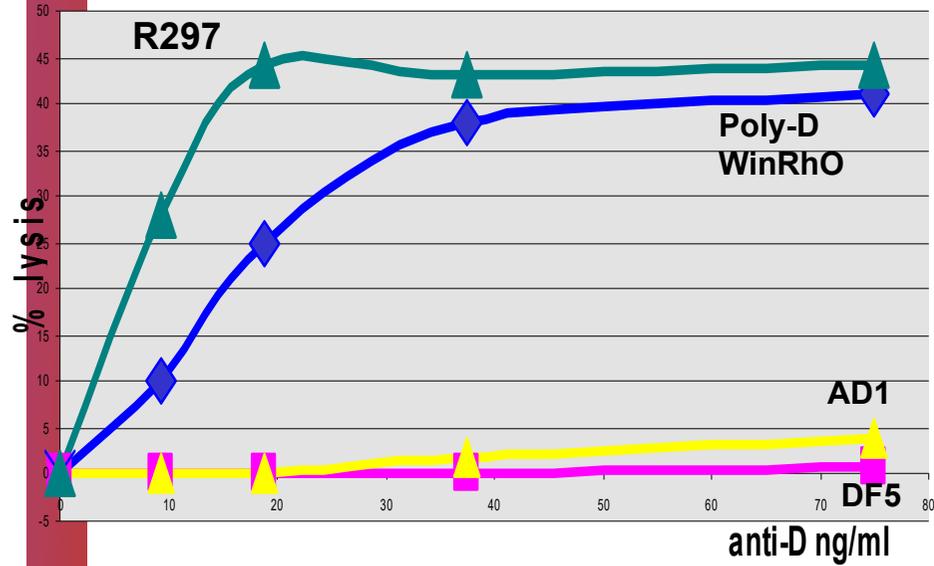


Variabilité interlots, entre différents producteurs et au sein
d'un même système de production

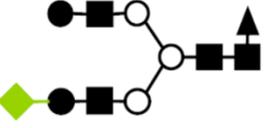
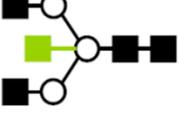
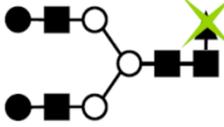
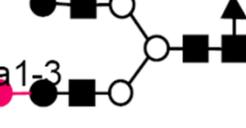
Application aux anticorps monoclonaux



Monoclonal antibodies biological activity glycosylation-dependant



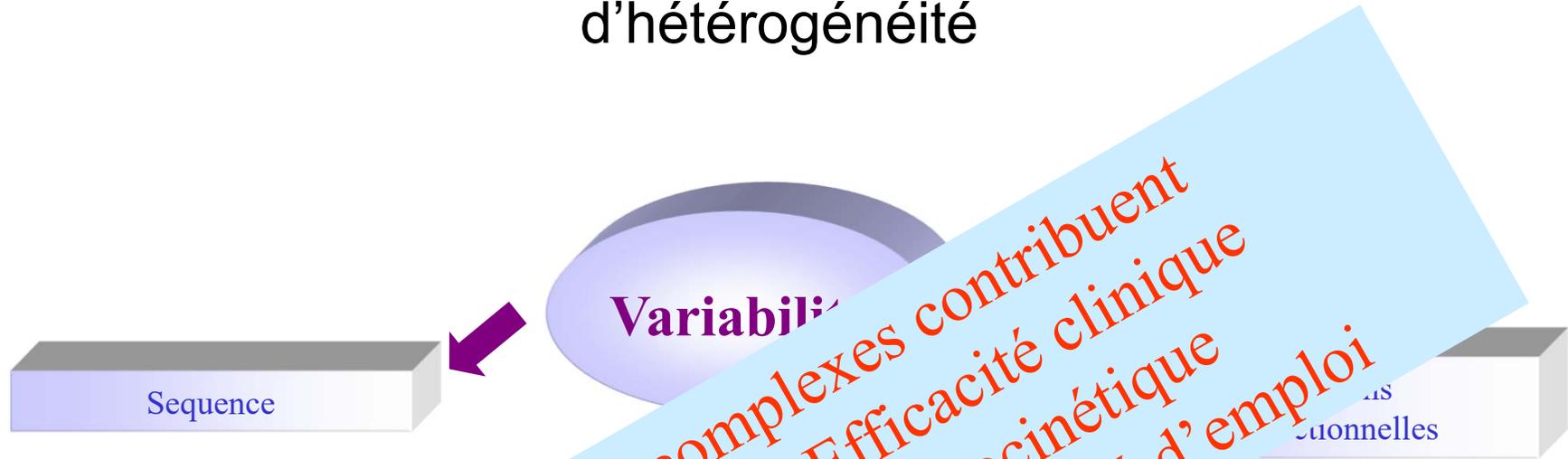
Impact de la glycosylation sur les activités biologiques des anticorps monoclonaux

GlcNAc/ Mannose		Ligand for Mannose Binding Protein → complement activation (Malhotra <i>et al.</i> , Nat. Med. 1995)
Sialic acid		Suppression of ADCC (anti-inflammatory activity) (Kaneko <i>et al.</i> , Science 2006)
Galactose		Placental transport (Kibe <i>et al.</i> , J. Clin. Biochem. Nutr. 1996)
bisecting GlcNAc		Prevents core fucosylation → enhanced ADCC (Umaña <i>et al.</i> , Nat. Biotech. 1999)
absence of core Fucose		Enhanced ADCC (Okazaki <i>et al.</i> , J. Biol. Chem. 1997)
$\alpha(1-3)$ -Gal		Non-human/antigenic (Cooper, Xenotransplantation 1997)

Voir Remicade vs Inflectra

Voir Cetuximab (Erbitux®)

Structure moléculaire : source de variabilité et d'hétérogénéité



- Composition en AA et séquence
- Source de variabilité
 - Substitution
 - Oxydation
 - ...

Ces éléments structuraux complexes contribuent

- à l'activité biologique → Efficacité clinique
- à la biodistribution → Pharmacocinétique
- au profil immunologique → Sécurité d'emploi

- Variabilité
- Conformation
 - Agrégats
 - Dissociation
 -

- Type de modification
- Glycosylation (N- & O-)
 - Methylation / Acetylation / Acylation
 - Phosphorylation / Sulfatation
 -

Spécificités des produits biologiques

✓ Macromolécules complexes :

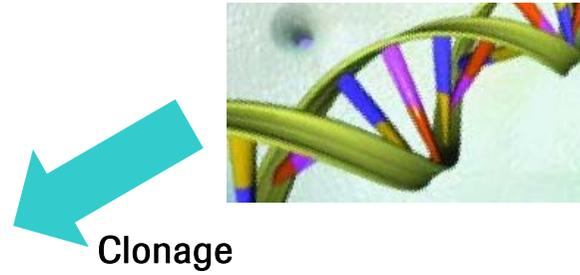
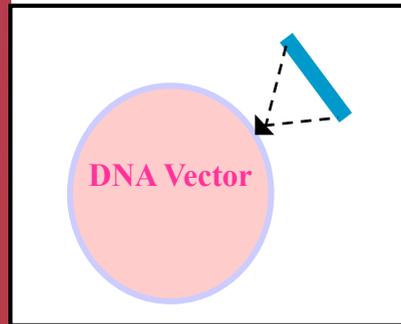
- Structure moléculaire complexe
 - Poids
 - Taille et organisation spatiale
 - Complexité post traductionnelle

- Procédé de production complexe et variable (même si maîtrisé) → le procédé « fait » le produit

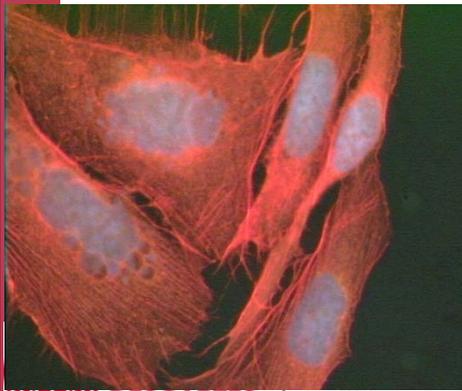
- Connaissance moléculaire et contrôles qualité complexes et limités

Profil d'efficacité / tolérance à multiple composantes

Le procédé : un élément de la définition d'un produit biologique



Transfert dans la
Cellule hôte
système d'expression



e.g., bacterial or mammalian cell



Fermentation / culture
cellulaire à large échelle



Extraction purification



Formulation

From J. Mascaro - Roche

Les deux systèmes de production

1) système clos, 2) système ouvert

Expression et productio

Lignée cellulaire

Procaryote
(bacterie)

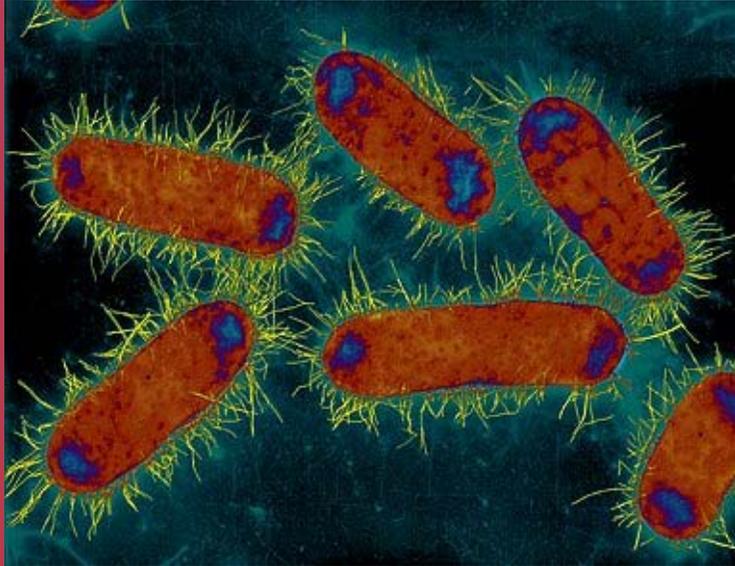
Eucaryote inférieur
(levure)

Eucaryote
(cellules mammifères)

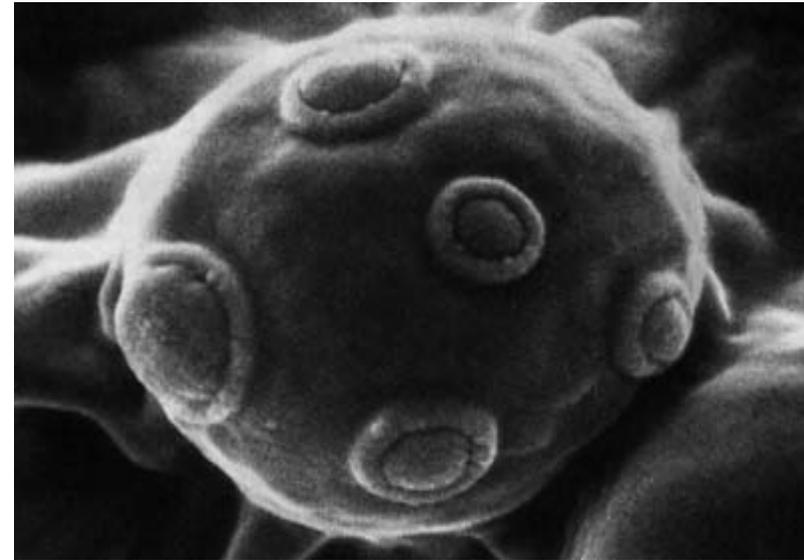
Eucaryote
(cellules d'insecte)



Systemes d'expression : Hôtes.



Escherichia coli



Saccharomyces cerevisiae



Spodoptera frugiperda

Plantes transgéniques

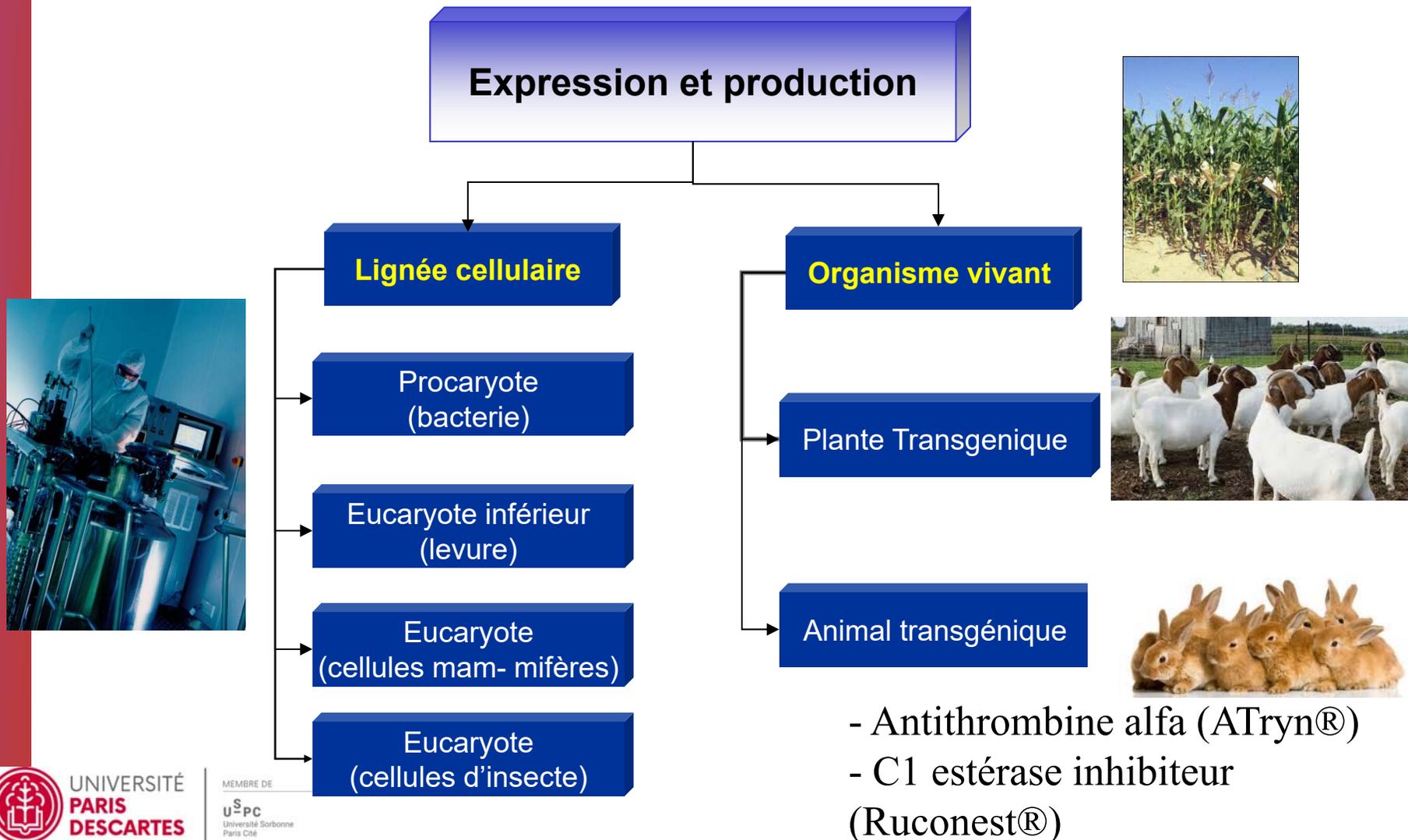
Animaux transgéniques

- ✓ Insertion du gène d'intérêt dans le génome de la plante ou de l'animal
- ✓ promoteur d'expression pour contrôler la production de la protéine d'intérêt **dans un tissu facile d'accès** (graine, feuille, lait)
- ✓ Récolte
- ✓ Extraction – Purification
- ✓ Mise en forme pharmaceutique



Les deux systèmes de production

1) système clos, 2) système ouvert



- Antithrombine alfa (ATryn®)
- C1 estérase inhibiteur (Ruconest®)

Production - Expression

Spinners



Bioreactor



Les conditions de culture peuvent affecter plusieurs paramètres critiques du produit : rendement, glycosylation, intégrité moléculaire, etc.



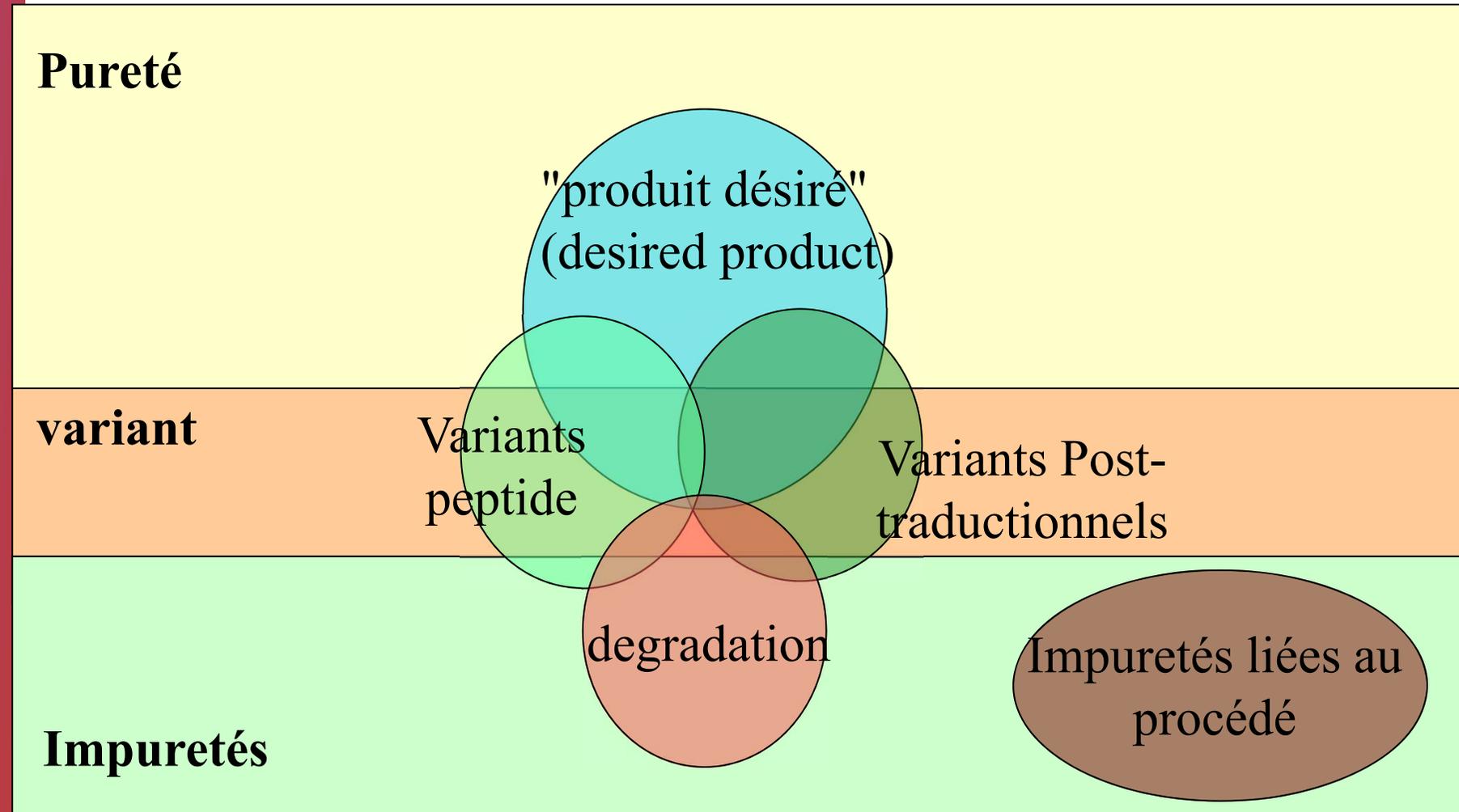
Purification



Le système de purification peut affecter plusieurs paramètres critiques de la qualité de la substance active : sélection d'isoformes, impuretés co-purifiées, dégradation (formes tronquées, oxydées, ...)



Profil de Pureté/Impureté



Spécificités des produits biologiques

✓ Macromolécules complexes :

- Structure moléculaire complexe
 - Poids
 - Taille et organisation spatiale
 - Complexité post traductionnelle
- Procédé de production complexe et variable (même si maîtrisé) → le procédé « fait » le produit

- Connaissance moléculaire et contrôles qualité complexes et limités

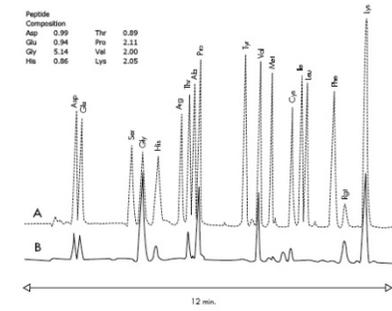
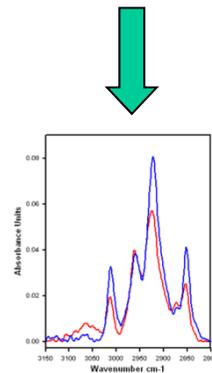
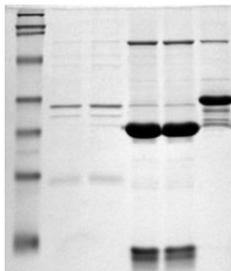
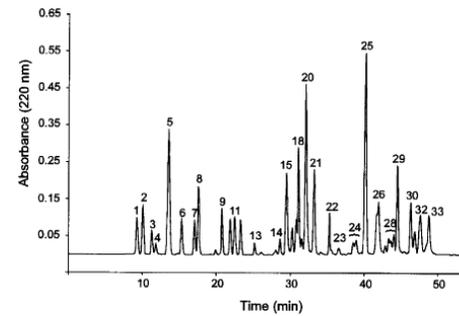
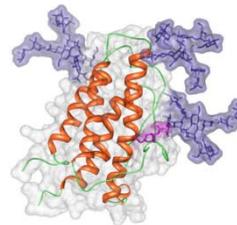
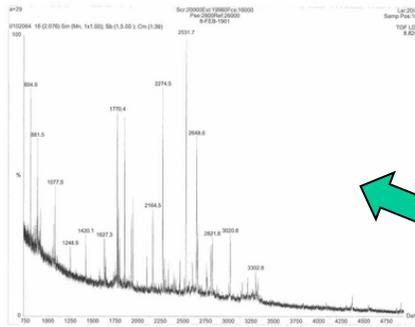
Données fournies par les différentes méthodes analytiques

Method	Size	Charge	1° struct.	2°/3° struct.	Purity	Potency
<u>HPLC</u>						
Size exclusion	+++	-	-	++	++	-
Ion exchange	-	++++	+++	-	+++	-
Reverse phase	+++	+/-	+++	++	+++	-
<u>Electrophoresis</u>						
SDS-Page	+++	-	+++	-	+++	-
IEF	-	+++	+	++	+++	+
W-Blot	+++	-	++	+++	+++	-
<u>Assays</u>						
Immunoassays	-	-	+/-	+/-	-	++
Receptor binding	-	-	++	+++	-	++
In vivo assay	-	-	+++	++++	+/-	+++++

from R. Thorpe, personal communication

Outils analytiques

- ✓ Structure complexe
- ✓ Nécessité d'avoir une combinaison de plusieurs types de méthodes



Spécificités des produits biologiques

✓ Macromolécules complexes :

- Structure moléculaire complexe
 - Poids
 - Taille et organisation spatiale
 - Complexité post traductionnelle
- Procédé de production complexe et variable (même si maîtrisé) → le procédé « fait » le produit
- Connaissance moléculaire et contrôles qualité complexes et limités

- Profil d'efficacité / tolérance à multiple composantes
→ Immunogénicité - Néoantigénicité



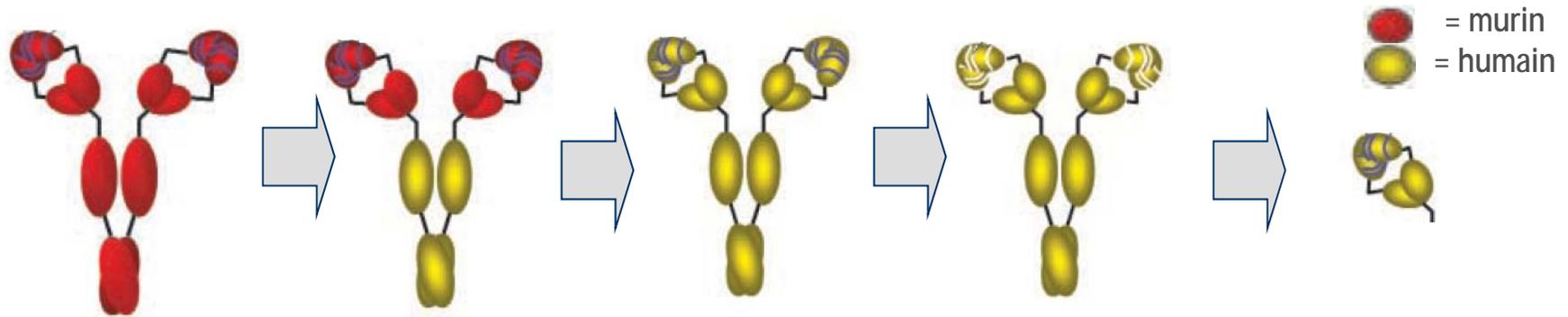
Immunogénicité - néoantigénicité

- ✓ Produits biologiques = macromolécules = structure à potentialité immunogène
- ✓ Notion de “soi” et de “non soi”
- ✓ Le système immunitaire peut détecter des altérations moléculaires ou des différences d'épitopes que les contrôles ne détectent pas
- ✓ Conséquences cliniques de l'immunogénicité :
 - Hypersensibilité
 - Anaphylaxie
 - Formation d'anticorps → Anti Drug antibody (ADA)
 - Cross-réactivité et immunisation contre la protéine “naturelle”
 - Non neutralisant → pas de conséquence clinique immédiate
 - Neutralisant
 - → inhibition partielle ou complète de l'activité
 - → perte d'efficacité clinique

Exemples d'immunogénicité

Les différentes générations d'anticorps

04 extrait fac



AcMc Murin

AcMc Chimérique

AcMc humanisé

AcMc humain

Fragment Fab

„-omab“

„-ximab“

„-zumab“

„-umab“

Arcitumomab
(CEA-Scan®)
OKT3
(1996)

Infliximab
(Remicade®)
(1998)

Trastuzumab
(Herceptin®)
(2000)

Adalimumab
(Humira®)
(2003)

Ranibizumab
(Lucentis®)
(2007)

Immunogénicité

FACTEURS DEPENDANTS DU PRODUIT

<p>Origine du produit</p>	<p>Protéine du non soi (exogène, humanisée, chimérique) → immunogénicité intrinsèque</p>
<p>Structure moléculaire</p>	<p>Nouveaux épitopes (néoantigénicité) : -dégradation / oxydation / déamidation / - glycosylation altérée <u>- agrégats</u></p>
<p>Impuretés dans le produit</p>	<p>Activité antigénique : protéines de la cellule hôte Effet adjuvant : LPS, CpG oligos bactériens Immunosuppression : CpG oligo eucaryotes</p>
<p>Formulation, Conditions de stockage</p>	<p>Effets directs ou indirects sur la structure moléculaire</p>

FACTEURS INDEPENDANTS DU PRODUIT

✓ FACTEURS DEPENDANT DU PATIENT

- Predisposition génétique (polymorphisme génétique dans CMH, profil de cytokines)
- Age (enfants, sujets âgés)
- Statut immunologique (immunodépression)
- Déficit héréditaire en la protéine d'intérêt
- Type de pathologie traitée (y compris traitements associés)
- Exposition antérieure aux même type de protéines

✓ FACTEUR DÉPENDANT DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION

- Dose, rythme (continue < discontinu) et durée du traitement
- Voie d'administration (IV < IM << SC)

Exemples d'immunogénicité

Immunogénicité du GM-CSF

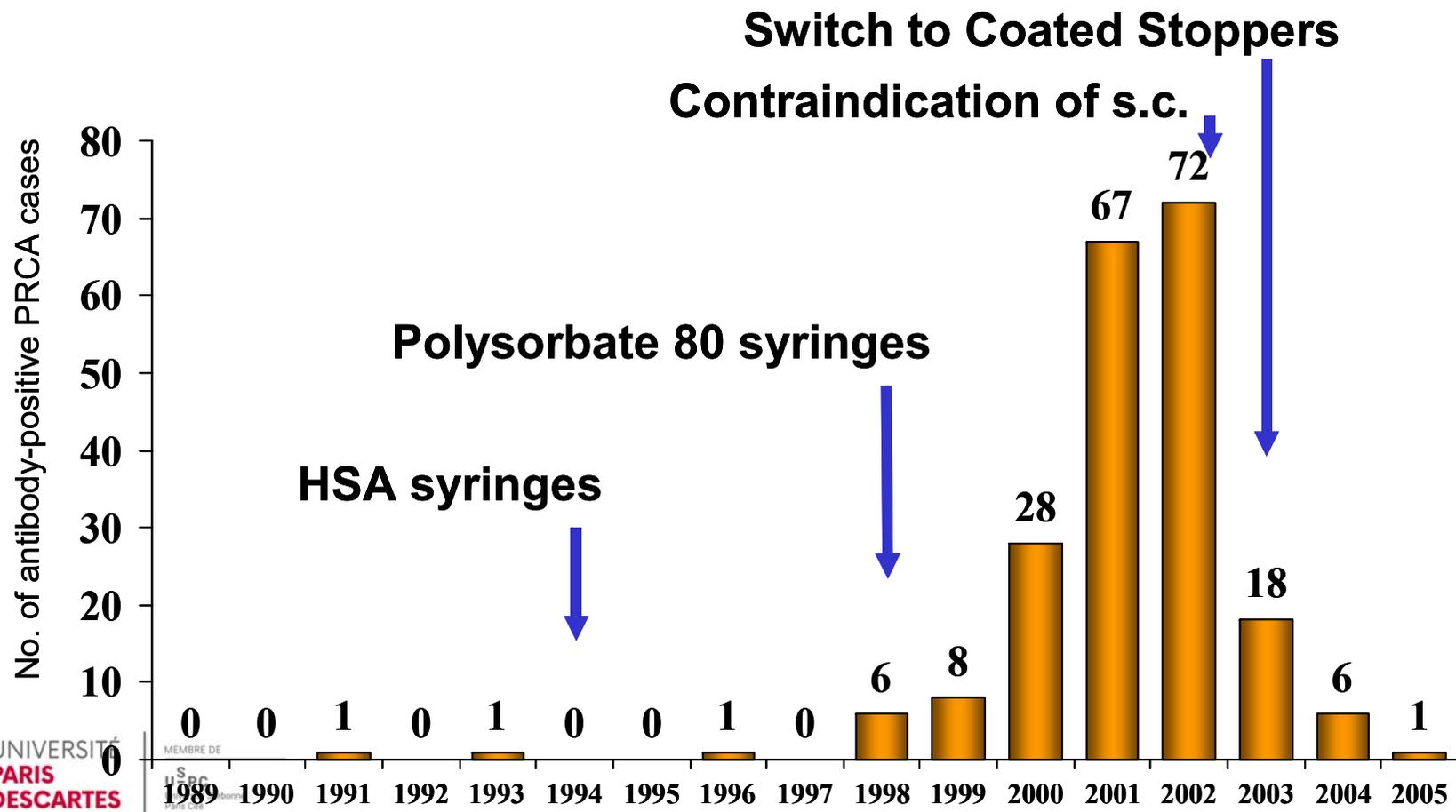
- ✓ Le GM-CSF n'est pas immunogène (pas d'apparition d'anticorps antimédicament) chez les patients immunodéprimés
- ✓ Dans une population de sujets immunocompétents
 - GM-CSF producteur A : apparition d'anticorps anti-GM-CSF
 - GM-CSF producteur B : apparition d'anticorps anti protéine de l'hôte (host-cell proteins)

→ Attention : l'immunogénicité n'apparaît pas dans toutes les populations et dans toutes les situations

cliniques

Néoantigénicité – post changement de formulation l'exemple de l'érythropoïétine

- ✓ Cas d'erythroblastopénie après traitement par érythropoïétine recombinante



Exemples d'immunogénicité

Immunogénicité et agrégats

✓ Agrégation induite par le tungstène

- Observations cliniques au cours d'un essai clinique

Pharm Res (2012) 29:1454–1467
DOI 10.1007/s11095-011-0621-4

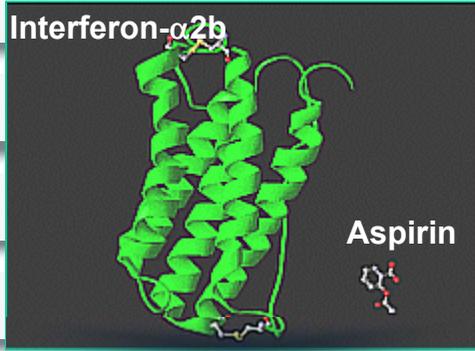
RESEARCH PAPER

Tungsten-Induced Denaturation and Aggregation of Epoetin Alfa During Primary Packaging as a Cause of Immunogenicity

Andreas Seidl • Otmar Hainzl • Marleen Richter • Robert Fischer • Stephan Böhm • Britta Deutel • Martin Hartinger • Jörg Windisch • Nicole Casadevall • Gerard Michel London • Iain Macdougall

Les produits de biotech diffèrent des produits chimiques par leurs propriétés moléculaires et leur mode de fabrication complexe

		Produits de Biotech	Produits chimiques
Propriétés	taille	Large	petit
	Structure	Complexe	Simple
	Stabilité	Instable	Stable
	Modification	plusieurs options	bien-defini
fabrication		Lignée unique de cellule vivante Impossible d'assurer une copie identique	Procédé chimique previsible Copie identique possible
Caracterisation		Impossible à caractériser complètement du au mélange de molécules	Facile à caractériser complètement
Stabilité		Plus sensible (plus facile a détruire)	Plus stable
Immunogenicité		Potentiel plus élevé	Potentiel plus bas



Plan

- ✓ Rappel de définitions
 - Les médicaments issus de la synthèse chimique, versus les médicaments dits « biologiques »
 - Les médicaments biologiques → notion de « biothérapie »
 - Du médicament biologique d'extraction aux médicaments de « biotechnologie »
 - L'apport de la « biotechnologie » dans les biothérapies
 - Les principaux mécanismes d'action mis en œuvre avec les biothérapies
- ✓ Les challenges des médicaments biologiques
 - Complexité moléculaire
 - Complexité du procédé d'obtention
 - Complexité analytique
 - Risque immunogénique
- ✓ La question des « biosimilaires »
- ✓ Conclusions

La question des « biosimilaires »

Compte tenu de la complexité des « produits biologiques »

→ l'approche « générique » est-elle applicable

Pourquoi cette question ?

- ✓ 1999 : question posée par une compagnie qui envisageait de déposer un dossier de générique pour une hormone de croissance
- ✓ Dans le même temps, des « accidents » rapportés avec des médicaments biologiques dont le « procédé » avait été modifié

→ problèmes d'immunogénicité

- Facteurs VIII plasmatiques « chauffés » → inhibiteurs
- Erythroblastopénie sous EPREX
- Facteurs VIII recombinants et inhibiteurs

Du générique au « biosimilaire »

✓ Pour les produits biologiques

- complexité de la substance active et du produit fini,
- nombreux attributs qui contribuent au profil d'efficacité et de sécurité (dont profil immunogénique)
- critères de qualité et d'équivalence biologiques qui ne peuvent pas être contrôlés par des mesures physico-chimiques seules, ni par la seule vérification du profil pharmacocinétique
- Le profil immunogénique qui est sous la dépendance de nombreux paramètres, dont les caractéristiques de qualité.

→ Le concept de générique ne peut pas s'appliquer avec sécurité et garanties aux produits biologiques



La proposition de la Commission Européenne

- ✓ Si le concept de « générique » ne peut pas s'appliquer aux molécules biologiques, pour des raisons de
 - Qualité
 - Sécurité
 - Efficacité } liées à la complexité des produits
- ✓ Le droit du médicament « copie » (dossier allégé après 10 ans de protection d'AMM du princeps) doit pouvoir cependant être appliqué tout en garantissant la sécurité des patients
- ✓ Nouveau statut de « biosimilaire » dans le corpus des dossiers abrégés.....

Contexte réglementaire

Médicament chimique

- ✓ “médicament générique...”
(Dir.2001/83/EC art. 10(2) b)

Spécialité générique à un médicament
de référence

celle 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.

Médicament biologique

- ✓ “médicament biologique similaire (biosimilar)”
(Dir.2004/27 art. 10(4))

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 raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais pré-cliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis.

Du générique au « biosimilaire »

- ✓ Développement du concept de biosimilaire
 - Comparaison extensive entre un produit de référence et le candidat biosimilaire
 - Au plan physico-chimique et biologique
 - « Bridging studies » pour la pré-clinique et la clinique
 - Selon la classe de molécule
 - Selon le niveau de « comparabilité » atteint en physico-chimie
 - Selon l'expérience acquise au plan clinique
 - Selon les mécanismes d'action
 - Plan de gestion de risque



Le développement d'un biosimilaire : le concept de comparabilité

Que veut-on savoir sur le profil d'un produit ?



L'approche « comparabilité »

De „combien“ souhaite-t-on être similaire

From C. Schneider, CHMP, by permission

L'enregistrement d'un biosimilaire

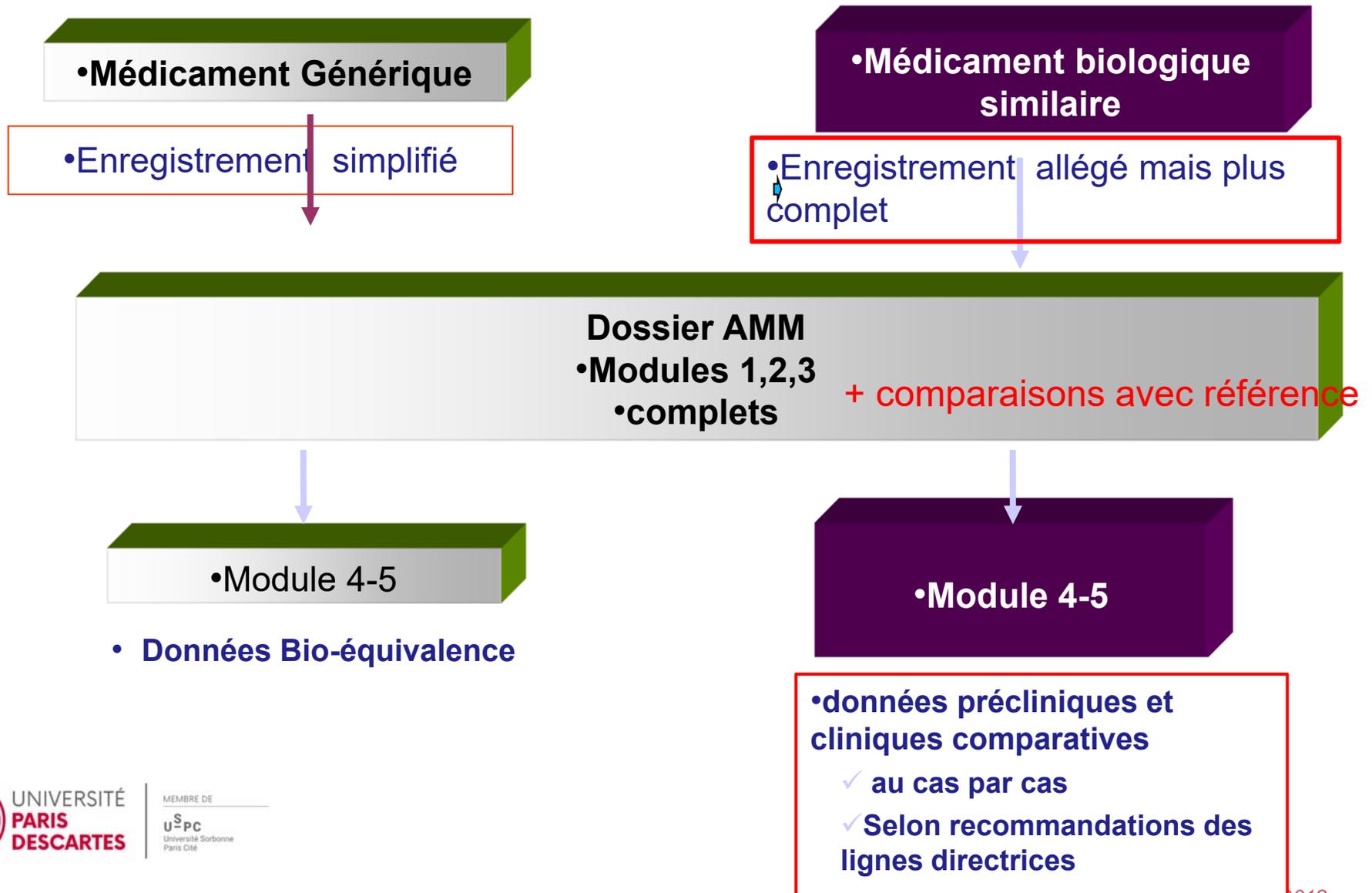
- ✓ Un exercice de « comparaison » à une spécialité de référence
- ✓ « exercice de comparaison » à tous les niveaux du dossier d'AMM
 - Documentation pharmaceutique et biologique (Qualité)
 - Documentation préclinique (Sécurité)
 - Documentation clinique (Efficacité)

BIOSIMILAIRES ET COMPARABILITE

Immunogénicité

- ✓ Le risque d'immunogénicité
 - Notion de « néo-antigénicité » (du fait du fabricant et du produit) à distinguer de l'antigénicité « intrinsèque » de la molécule initiale
- ✓ Impossible d'extrapoler l'immunogénicité
 - d'une population à l'autre
 - d'une indication à l'autre
 - D'un médicament à un autre
- ✓ Suivi de l'immunogénicité
 - Nécessité d'avoir des études comparatives :
 - biosimilaires versus le médicament de référence
 - Influence des caractéristiques des patients
 - o ...facteurs génétiques, type de maladie...

Dossier d'enregistrement : comparaison génériques et biosimilaires



Plan

- ✓ Rappel de définitions
 - Les médicaments issus de la synthèse chimique, versus les médicaments dits « biologiques »
 - Les médicaments biologiques → notion de « biothérapie »
 - Du médicament biologique d'extraction aux médicaments de « biotechnologie »
 - L'apport de la « biotechnologie » dans les biothérapies
 - Les principaux mécanismes d'action mis en œuvre avec les biothérapies
- ✓ Les challenges des médicaments biologiques
 - Complexité moléculaire
 - Complexité du procédé d'obtention
 - Complexité analytique
 - Risque immunogénique
- ✓ La question des « biosimilaires »
- ✓ Conclusions

Les biothérapies

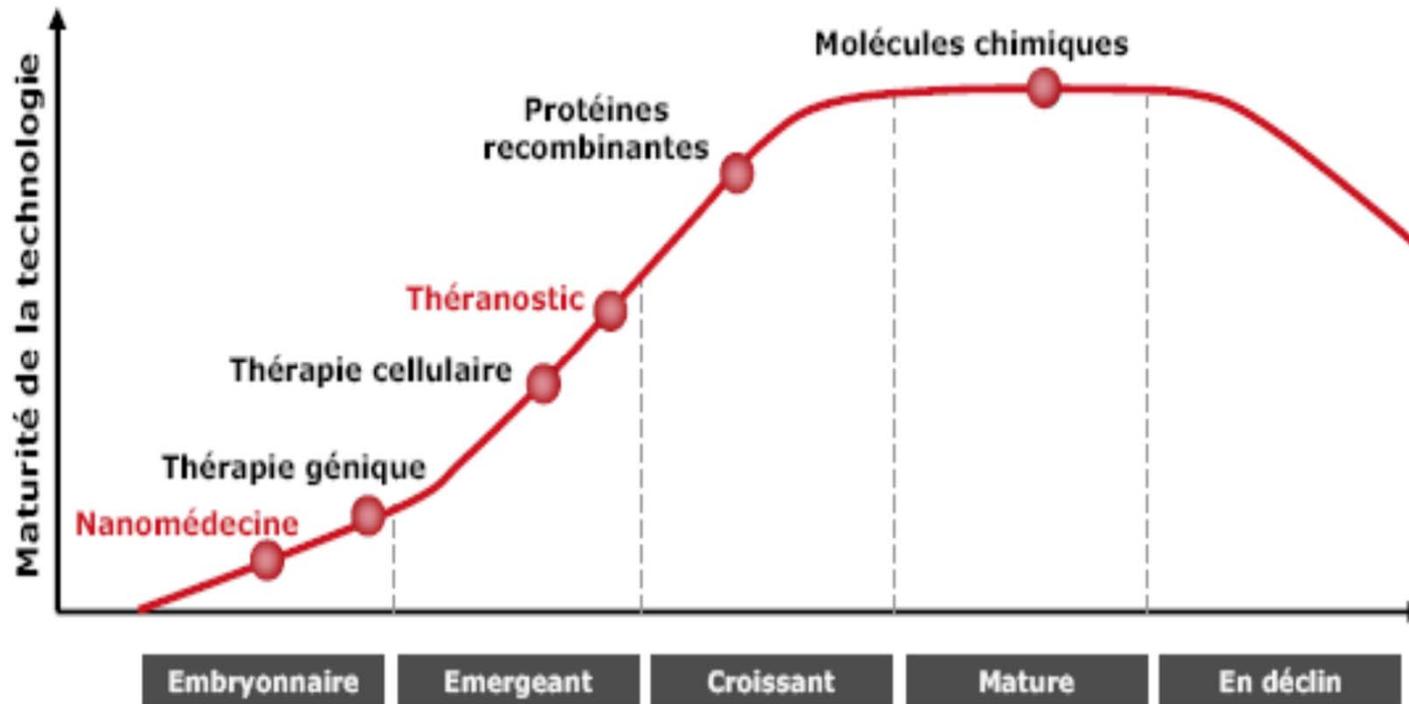
- ✓ Un large spectre de produits et d'indications
- ✓ Une complexité à tous les niveaux
 - Moléculaire
 - Fabrication et formulation
 - Distribution et conservation
 - Spécificités pour le développement
 - Qualité
 - Non clinique
 - Clinique

Biotechnologie: Le Futur de la Médecine

- ✓ Une industrie de seulement 30 ans, mais déjà 325 millions de patients traités par biothérapies
- ✓ 250 produits issus de la biotech sont disponibles; et de nombreux sont en cours de développement et d'autorisation
- ✓ 1000 nouvelles molécules en études cliniques; > 300 dans les phases "pivotales"
- ✓ >50% des thérapeutiques en développement issus des biotechnologies



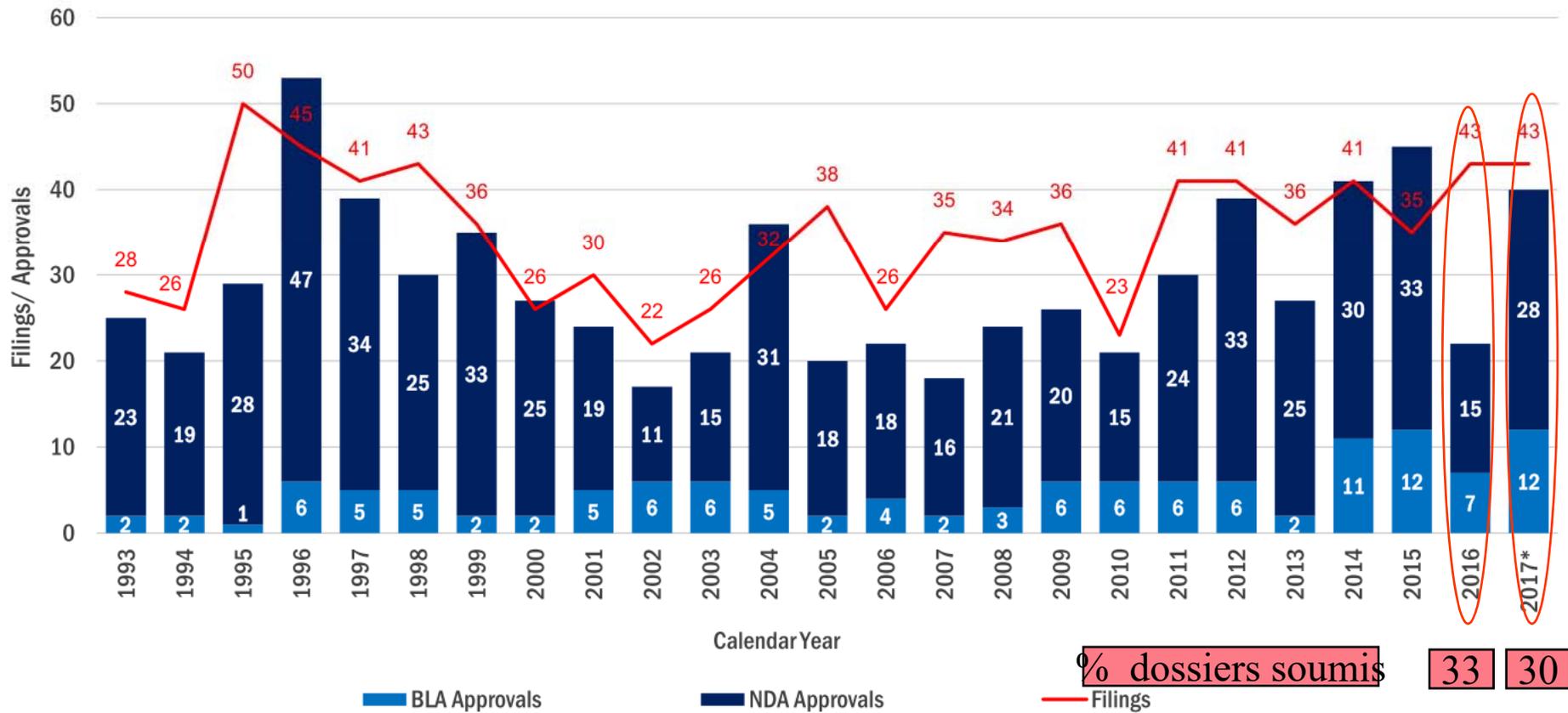
L'évolution des produits et procédés

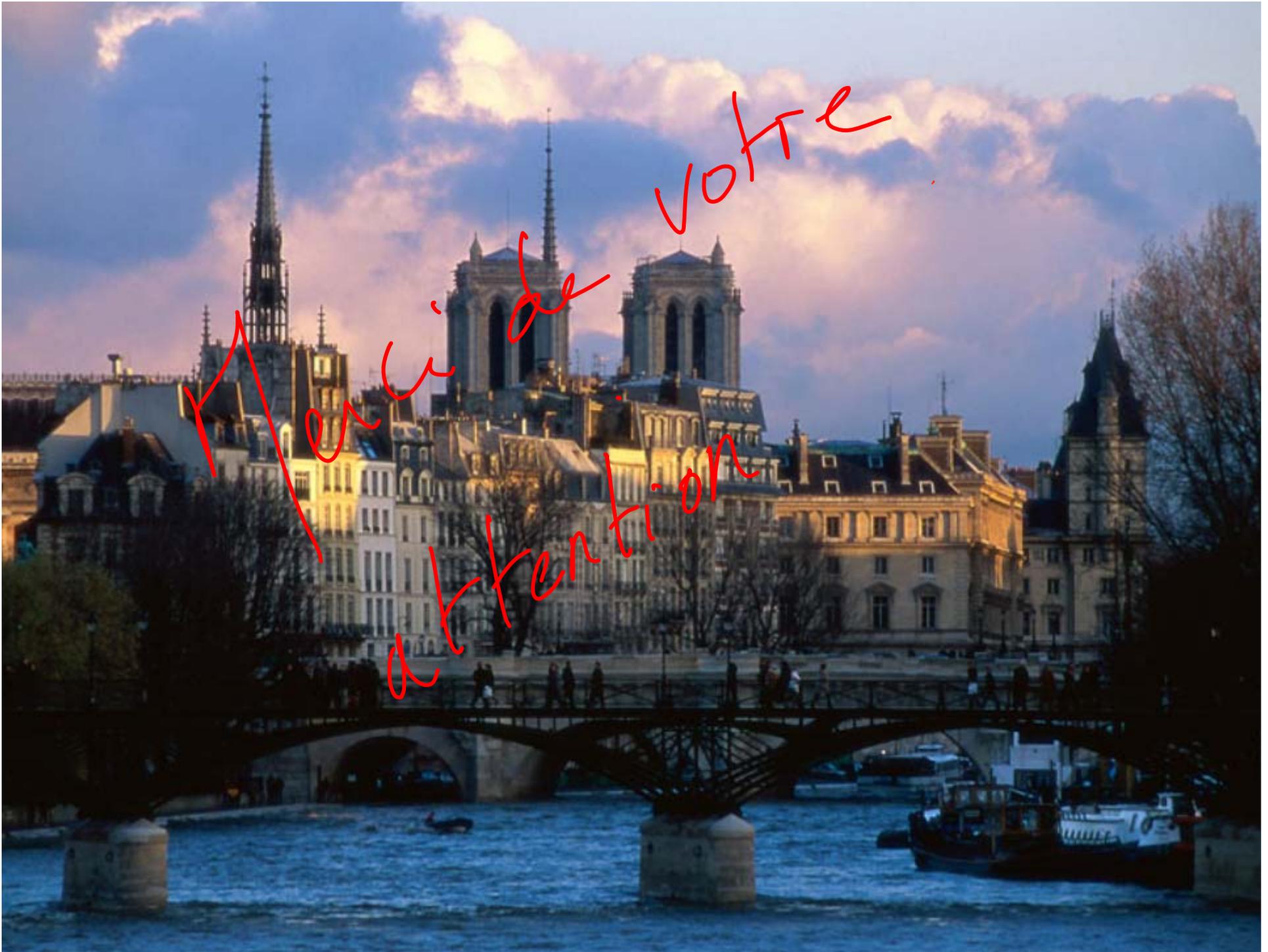


Etude Bionest, 2012

CDER NME NDAs/BLAs[†]

Filings and Approvals by CY as of 11/30/17





Merci de votre
attention