



Attitude, Skills, and Knowledge
in Oncology Biosimilars

RÉGLEMENTATION RELATIVE AUX BIOSIMILAIRES DANS L'UNION EUROPÉENNE

Ce document résume les recommandations réglementaires sur les médicaments biosimilaires dans l'Union européenne et l'Espace économique européen. Son objectif est d'être un résumé concis des principaux conseils pour l'utilisation de biosimilaires dans l'UE et l'EEE, que vous pouvez télécharger et partager avec votre équipe multidisciplinaire. Il fait partie d'un programme d'apprentissage qui fournit du matériel couvrant le Canada, l'UE, le Japon et le Royaume-Uni. Vous pouvez trouver plus d'informations et des ressources supplémentaires sur : <https://ask-biosimilars.com/>.

1 Introduction

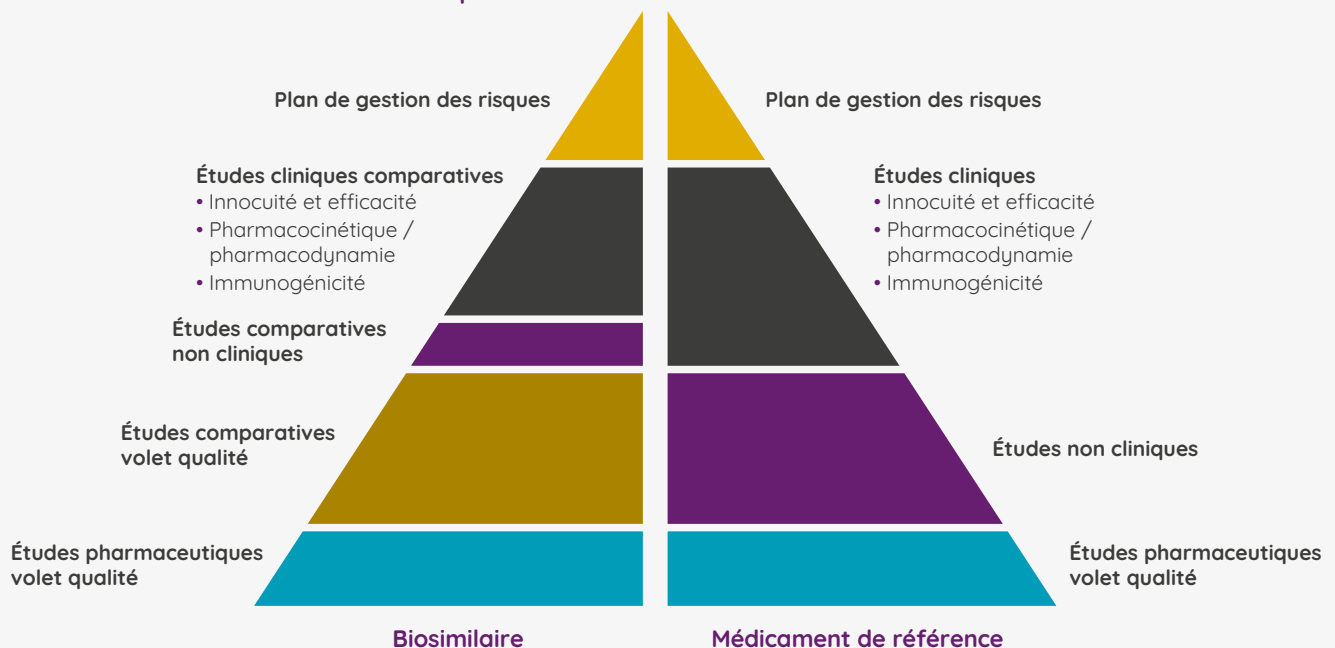
Régulé par : L'Agence européenne des médicaments (EMA)

Définition d'un biosimilaire : Un médicament biologique similaire à un autre médicament biologique déjà approuvé dans l'UE et l'EEE pour lequel les droits d'exclusivité de commercialisation ont expiré.

Processus d'approbation : Démonstration de la similarité avec le produit de référence, en termes de qualité, d'activité biologique, d'innocuité et d'efficacité.¹

L'approche traditionnelle utilisée avec les génériques n'est pas suffisante pour permettre l'approbation des biosimilaires. L'approbation d'un biosimilaire repose sur un programme complet de comparabilité conçu pour apporter des preuves de similarité à un produit de référence. Les données exigées pour l'approbation d'un biosimilaire tirent parti des connaissances existantes du produit de référence. Si le produit de référence n'appartient pas au laboratoire pharmaceutique développant le biosimilaire, les données publiées de la littérature sont utilisées. D'une manière générale l'ensemble du programme de développement clinique ne doit pas être refait.

Comparaison des données exigées pour l'approbation d'un biosimilaire par rapport à celles pour un médicament de référence



Comparaison des données exigées - adapté de l'EMA 2019.²

Exigences du produit de référence : Le même produit de référence doit être utilisé partout et doit être un médicament autorisé dans l'UE ou l'EEE. Des produits de référence non autorisés dans l'UE ou l'EEE peuvent être utilisés, à condition qu'ils aient été autorisés par une autorité réglementaire ayant des normes scientifiques et réglementaires similaires à celles de l'EMA et qu'ils aient une formulation similaire.

2 Comparabilité

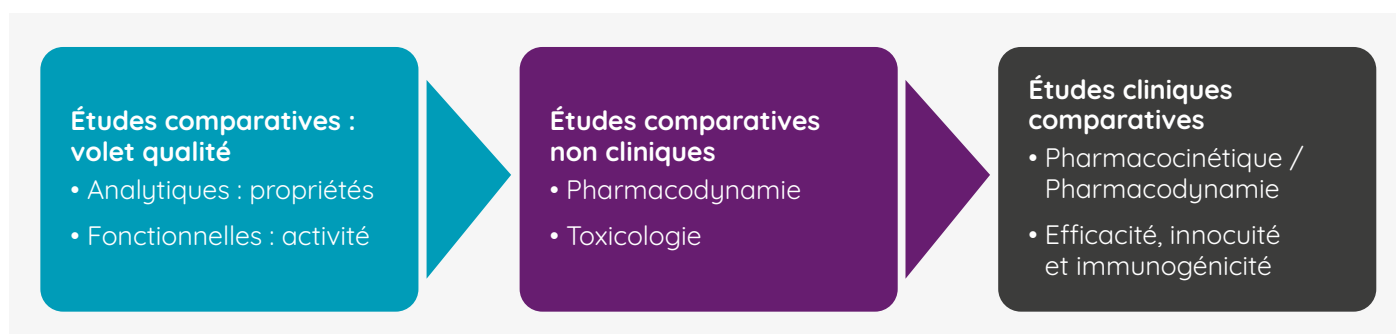
Principe : Démonstration de la comparabilité par rapport au produit de référence en termes de qualité, d'activité biologique, d'innocuité et d'efficacité.

Le champ des données requises pour démontrer la biosimilarité dépend de la nature et de la complexité du produit de référence.

Les facteurs pris en compte comprennent le mode d'action de la substance active, les mécanismes pathogènes impliqués dans une ou plusieurs indications pertinentes, l'immunogénicité et la disponibilité de biomarqueurs appropriés. Le profil d'innocuité du produit de référence orientera également la conception des études.³

Approche recommandée par l'EMA : Différentes lignes directrices sont émises par l'EMA selon la nature de la molécule.⁴ Comparabilité évaluée selon trois domaines.

1. Qualité : analytique et fonctionnelle
2. Non clinique : pharmacotoxilogique
3. Clinique : pharmacocinétique, pharmacodynamique, efficacité, innocuité (y compris immunogénicité) et pharmacovigilance (gestion des risques)



Profil de qualité des biosimilaires : La similarité physico-chimique et biologique entre le produit de référence et le biosimilaire doit être démontrée. Évaluation de :²

- propriétés structurales et autres propriétés physico-chimiques
- pureté (les traces de résidus du processus de fabrication doivent être contrôlées et ne doivent pas dépasser des limites acceptables)
- activité biologique
- excipients et matériaux de départ
- dosage et formule
- contrôle du procédé de fabrication (afin de s'assurer que la substance active et le produit fini sont conformes aux spécifications définies)
- stabilité de la substance active et du produit fini au cours de leur durée de conservation s'ils sont conservés selon ce qui a été défini.

Études non cliniques : Approche par étapes recommandée. Les études doivent :

- démontrer que les différences observées dans les attributs de qualité ne sont pas cliniquement pertinentes
- comparer la relation concentration-effet/liaison du biosimilaire et du produit de référence.

Les protéines issues de la biotechnologie peuvent être les intermédiaires des effets *in vivo* qui ne peuvent pas être entièrement élucidés par des études *in vitro*. Des études *in vivo* peuvent être utilisées pour comparer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité ou l'immunogénicité du biosimilaire par rapport au produit de référence si les études *in vitro* soulèvent des problèmes, p. ex, une glycosylation insuffisamment caractérisée.

2.1 Essai pharmacocinétique de confirmation

Les études pharmacocinétiques sont fondamentales pour l'exercice de comparabilité clinique.

Objectif : Exclure toute différence pharmacocinétique pertinente qui pourrait montrer la présence de différences structurales et / ou fonctionnelles susceptibles d'affecter l'efficacité, l'innocuité ou l'immunogénicité du produit.

Conception : Il est important d'utiliser une taille d'échantillon adéquate afin de garantir que l'analyse statistique génère des résultats significatifs.

Etude croisée privilégiée – plus sensible pour détecter des différences

- La conception de groupes parallèles peut être nécessaire pour les substances ayant une longue demi-vie et / ou un risque élevé d'immunogénicité.

Études sur des volontaires sains

- Des études croisées à dose unique sont privilégiées afin de caractériser complètement la pharmacocinétique, notamment la phase d'élimination tardive.

Les anticorps anti-médicament doivent être mesurés à l'aide de points d'échantillonnage appropriés.

Résultats : Les paramètres pharmacocinétiques clés définis lors de la conception de l'étude peuvent être similaires à ceux des études de bioéquivalence conventionnelles.

- Interprétation des résultats plus stricte que les études de bioéquivalence pour les médicaments génériques standard.

Marqueurs pharmacodynamiques :

- Sélectionnés en fonction de la pertinence par rapport au résultat clinique

- Ajoutés aux études pharmacocinétiques dans la mesure du possible

Dans certaines circonstances, des études pharmacocinétiques / pharmacodynamiques comparatives peuvent être suffisantes pour démontrer la comparabilité clinique du biosimilaire et du produit de référence.

1. Le marqueur pharmacodynamique est un marqueur d'efficacité de substitution accepté et peut être lié au résultat chez le patient
2. Le marqueur pharmacodynamique est pertinent pour l'action pharmacologique de la substance active et une relation dose-réponse ou concentration-réponse claire a été démontrée
3. Dans des cas exceptionnels, si des analyses physico-chimiques, structurales et biologiques *in vitro* ainsi que des études pharmacocinétiques humaines avec une combinaison de marqueurs pharmacodynamiques qui reflètent l'action pharmacologique et la concentration de la substance active fournissent des preuves solides de la comparabilité du biosimilaire.

2.2 Essais d'efficacité

Exigences : Démontrer l'équivalence clinique comparable du biosimilaire et du produit de référence

- Au moins un essai clinique comparatif de puissance adéquate, randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle
 - Critères d'évaluation en termes d'efficacité appropriés dans une population qui représente la ou les indications thérapeutiques approuvées du produit de référence
- L'objectif de l'approbation est de tirer parti des connaissances existantes sur le produit de référence, acquises au cours de son utilisation clinique
 - Le programme de développement clinique du médicament de référence n'a pas besoin d'être répété
 - Des conseils spécifiques au produit contrôlent l'étendue des données exigées
- Les marges ou limites d'équivalence sont définies pour l'indication spécifique et dépendent des critères d'évaluation
 - Elles devraient représenter la plus grande différence d'efficacité qui ne poserait pas de problème dans la pratique clinique.

2.3 Innocuité

Exigences : Les données sont recueillies au cours de toutes les études cliniques et non cliniques. Compte tenu du fait que le processus de fabrication du biosimilaire peut être différent de celui du produit de référence, refléter tous problèmes en matière d'innocuité pouvant en découler, en particulier ceux liés aux réactions liées à l'administration et à l'immunogénicité, revêt une importance particulière.

Immunogénicité : Le potentiel immunogène doit être étudié de manière comparative via un essai analytique (*in vitro* ou *ex vivo*) des anticorps par rapport au biosimilaire et à la molécule de référence afin de mesurer la réponse immunitaire aux deux molécules.

Lors de l'évaluation des anticorps anti-médicament, il est important de tenir compte de :

- la durée
- l'incidence
- l'activité (p. ex., réactivité croisée, épitopes cibles et activité neutralisante)

Interprétation par rapport à l'effet potentiel sur les paramètres d'efficacité et d'innocuité cliniques. Les analyses doivent démontrer que les réponses immunitaires n'altèrent pas l'efficacité du biosimilaire.

Le potentiel immunogène du biosimilaire peut être supérieur ou inférieur par rapport au produit de référence ; il est recommandé de définir à l'avance une analyse supplémentaire en sous-groupes d'efficacité et d'innocuité chez les patients n'ayant pas montré de réponse d'anticorps anti-médicament au cours de l'essai clinique.

2.4 Pharmacovigilance

Les études cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché sont limitées

- Généralement insuffisantes pour identifier les effets indésirables rares
- P. ex., immunogénicité

Les fabricants doivent mettre en œuvre un système de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques

- Le plan de gestion des risques pour un biosimilaire doit refléter celui du produit de référence en termes de :
 - problèmes d'innocuité
 - activités de pharmacovigilance supplémentaires
 - minimisation des risques supplémentaires
- Le plan de gestion des risques doit également inclure tout nouveau problème d'innocuité détecté pour le biosimilaire, car il est peu probable qu'il soit dû à la molécule active, mais plutôt à des facteurs tels que l'excipient ou le dispositif d'administration

Le plan de gestion des risques doit tenir compte des risques identifiés et potentiels associés à l'utilisation du produit de référence, décrivant la façon dont ces problèmes seront traités dans le suivi post-commercialisation, notamment la surveillance de l'immunogénicité. Les activités existantes de minimisation des risques pour le produit de référence doivent être incluses dans le programme de gestion des risques du biosimilaire.

Le plan de gestion des risques doit être bien organisé et permettre un accès complet aux données.

Traçabilité : Des mesures appropriées doivent être prises afin de permettre d'identifier un produit spécifique faisant l'objet d'un rapport d'un effet indésirable potentiel (p. ex., nom de la marque et numéro de lot).

2.5 Extrapolation d'une indication thérapeutique à une autre

Lorsque la biosimilarité est démontrée dans une indication, l'extrapolation à d'autres indications du produit de référence pourrait être acceptable. Alors que l'extrapolation des indications était un domaine où, initialement, la mise en œuvre, à grande échelle, de biosimilaires sur les listes de médicaments remboursés en milieu hospitalier faisait douter, elle est aujourd'hui plus largement acceptée à la lumière des données publiées.

L'extrapolation doit être envisagée en ayant à disposition l'ensemble des données, c.-à-d. des données de qualité, non cliniques et cliniques. Si la comparabilité d'un biosimilaire a été démontrée par des analyses physico-chimiques et structurales approfondies ainsi que par des tests fonctionnels *in vitro* complétés par des données cliniques (efficacité et innocuité, et / ou données PK/PD) pour une indication thérapeutique, une extrapolation est possible.⁹

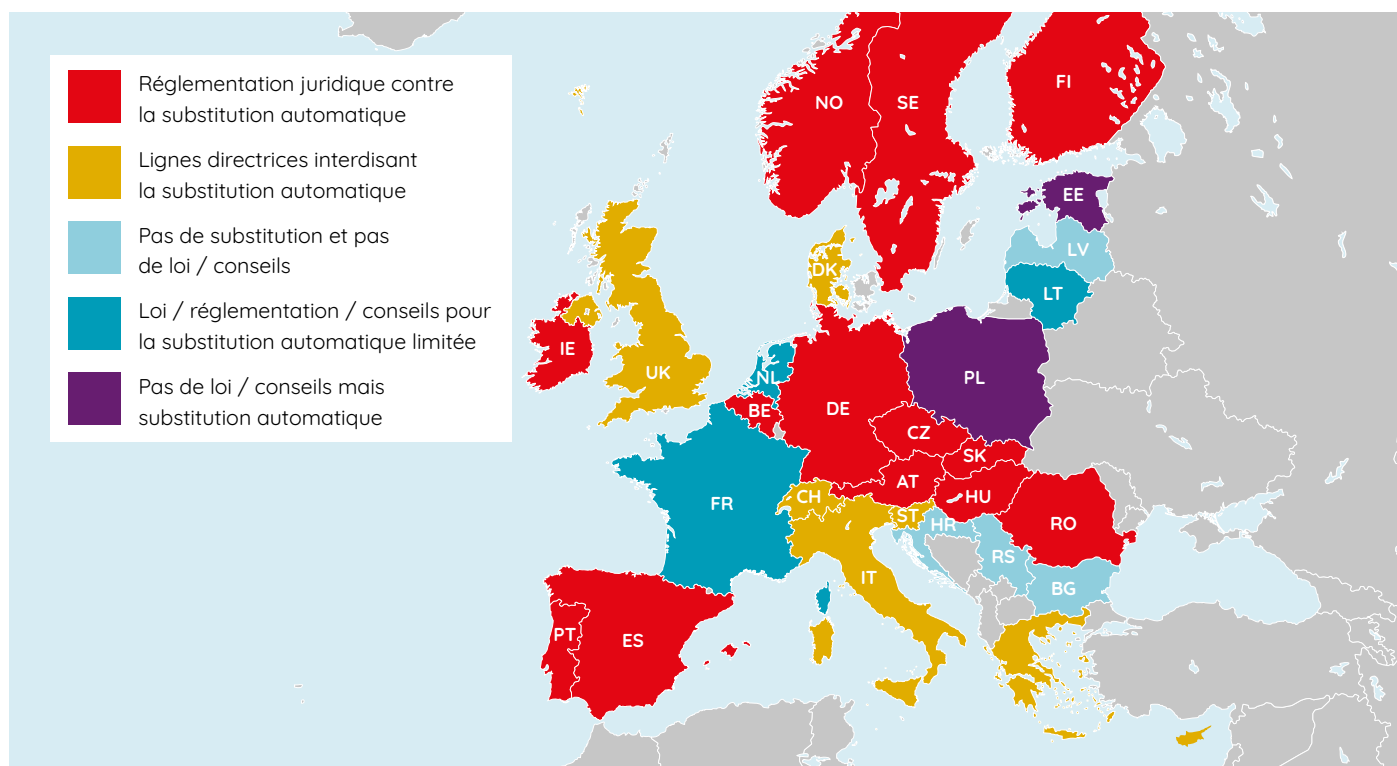
Toutefois, des données supplémentaires sont requises dans certaines situations.

- La substance active du produit de référence interagit avec des récepteurs pouvant affecter différemment des indications thérapeutiques non testées
- La substance active possède plus d'un site actif, ce qui peut avoir un impact différent sur diverses indications thérapeutiques
- L'indication thérapeutique étudiée n'est pas pertinente par rapport aux autres en termes d'efficacité ou d'innocuité.

3 Interchangeabilité

Les réglementations relatives à l'interchangeabilité des biosimilaires et des produits biologiques varient selon les pays et/ou régions.

- Les décisions concernant l'interchangeabilité sont prises au niveau national au sein de l'UE et de l'EEE – processus qui peuvent varier entre les pays
 - Cela crée un manque de cohérence au sein de l'Europe en termes d'administration du même médicament à des patients similaires selon des règles différentes
- La plupart des États membres n'autorisent pas la substitution automatique
 - Un grand nombre a introduit des règles afin d'éviter la substitution automatique
 - Certains permettent une substitution limitée. P. ex., en Allemagne, les réglementations sont différentes pour des soins ambulatoires et hospitaliers
- **Il est important de se reporter aux politiques locales.**





4 Fabrication

Les fabricants de biosimilaires n'auront généralement pas accès à toutes les informations permettant une réplique précise des produits de référence

- De nouveaux procédés de fabrication peuvent introduire des modifications qui ne sont pas présentes dans le produit de référence :
 - modifications moléculaires (p. ex., glycosylation)
 - substances liées au produit (p. ex., isoformes)
 - impuretés
- L'impact de ces modifications ne devrait pas affecter outre mesure la qualité, l'efficacité ou l'innocuité

Les différences par rapport au produit de référence peuvent avoir des conséquences indésirables (p. ex., glycosylation atypique) qui influencent la structure de la molécule

- Différences dans le système d'expression
- Différents excipients utilisés pour la stabilité
- Modifications des conditionnements utilisés pour la conservation

Réglementation à des fins de recommandations : Lignes directrices de qualité du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) et du Comité des médicaments à usage humain (CHMP).^{5,6}

Évaluation de la comparabilité au cours de la fabrication : Elle doit démontrer que les modifications (p. ex., des excipients ou du profil de pureté) au cours du développement ne donnent pas lieu à des problèmes ou n'affectent pas la qualité, l'innocuité ou l'efficacité par rapport au produit de référence. Toute différence observée doit être justifiée par rapport à son impact potentiel en matière d'innocuité et d'efficacité. Les séquences d'acides aminés sont censées être les mêmes, à l'exception de modifications post-traductionnelles justifiées.

Les différences qui ont un impact potentiel doivent être réduites et des limites de stabilité pour les attributs de qualité critiques (c.-à-d. les propriétés physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques clés qui garantissent la qualité du produit) doivent être définies afin d'éviter la dérive au fil du temps.

Modifications du procédé de fabrication : Les modifications au cours du développement requièrent une évaluation de comparabilité.⁷ Si une modification de fabrication a lieu après un ou plusieurs essais de comparabilité ou une approbation, un exercice de comparabilité plus approfondi est généralement requis, notamment la répétition et la validation de certaines ou de toutes les études. Si cet exercice de comparabilité ne peut écarter un impact significatif sur les attributs non cliniques et sur les profils d'efficacité et d'innocuité du médicament, des études cliniques supplémentaires pourraient devoir être effectuées.⁸

Les fabricants modifient souvent les procédés de fabrication (variations) des produits, p. ex., afin d'augmenter l'échelle de production ou d'améliorer la stabilité du produit. Après l'approbation d'un médicament biologique, les modifications apportées au processus de fabrication requièrent généralement la démonstration que ces dernières n'ont pas nui à l'innocuité et à l'efficacité du produit biologique.

Posologie (dose et fréquence d'administration) et voie d'administration

- Elle doit être identique à celle du produit de référence
 - Des écarts dans le dosage, la forme pharmaceutique, la formulation, les excipients ou la présentation sont possibles si une justification et des données pertinentes sont fournies. En pratique, c'est compliqué et peu courant.

Références

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf [Accessed February 2022].
2. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [Accessed February 2022].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf [Accessed February 2022].
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Product-specific biosimilar guidelines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#-product-specific-biosimilar-guidelines-section> [Accessed February 2022].
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Guidelines. Available at: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> [Accessed February 2022].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf [Accessed February 2022].
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> [Accessed February 2022].
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. 2007. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-biotechnology-derived-medicinal-products-after-change-manufacturing-process_en.pdf [Accessed February 2022].

