

République Tunisienne
Ministère de la Santé
Direction de la Pharmacie et du Médicament



GUIDE DE L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Date de publication 02/07/2018

Direction de la Pharmacie et du Médicament
31, Rue de Khartoum 1002 Tunis – Belvédère - Tunisie
www.dpm.tn

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	5
2. DEFINITIONS	5
3. CHAMP ET DELAI D'APPLICATION	6
4. PRINCIPES GENERAUX	6
4.1. Choix du produit de référence	6
4.2. Principes de base pour l'enregistrement d'un biosimilaire	7
5. EXIGENCES POUR ETABLIR LA SIMILARITE D'UN MBS A UN MBR	7
5.1. Aspects qualité	7
5.2. Aspects précliniques	8
5.2.1. <i>Les études in vitro</i>	9
5.2.2. <i>Les études in vivo</i>	9
5.3. Aspects Cliniques	9
5.3.1. <i>Etudes Pharmacocinétiques et Pharmacodynamiques (PK/PD)</i>	10
5.3.2. <i>Etudes d'efficacité</i>	10
5.3.3. <i>Etudes de sécurité</i>	10
5.3.4. <i>Etude de l'immunogénicité</i>	11
5.4. Extrapolation des études d'efficacité et de sécurité d'une indication thérapeutique à une autre	11
6. PROCEDURES D'ENREGISTREMENT D'UN BIOSIMILAIRE EN TUNISIE	12
6.1. Procédure d'enregistrement des MBS importés	12
6.2. Procédure pour les MBS fabriqués localement en Tunisie	13
6.2.1. <i>Cas de formulation du PF à partir d'une SA développée en Tunisie ou importée sans transfert de technologie</i>	13
6.2.2. <i>Cas de formulation du PF à partir d'une SA importée avec transfert de technologie du partenaire technique</i>	14
6.2.2.1. <i>Définition d'un transfert de technologie</i>	14
6.2.2.2. <i>Les exigences requises pour valider un transfert de technologie</i>	14
6.2.2.3. <i>Procédure d'enregistrement</i>	15
7. PHARMACOVIGILANCE	17
8. INTERCHANGEABILITE	18
9. PROCEDURE APPLICABLE POUR LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES DEJA ENREGISTRES	18
10. BASES LEGALES ET DOCUMENTS CONNEXES	19

Préambule

Ce travail constitue la première édition du guide technique qui définit les exigences et décrit les procédures régissant l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et l'approbation des modifications d'AMM relatives aux médicaments similaires d'origine biologique appelés encore Médicaments Biologiques Similaires (MBS) ou biosimilaires, en Tunisie en se référant aux guidelines de l'OMS, de l'EMA et de l'ICH.

Ce guide est le résultat d'une réflexion collégiale entre les autorités compétentes (DPM, LNCM, CNPV) et les différentes parties prenantes

A été considéré, lors de la rédaction de ce document, le projet de recommandations tunisiennes pour l'évaluation des médicaments biosimilaires élaboré en 2013 par Claude BEN SLAMA, Mohamed HOUISSA, Nebiha BORSAL FALFOUL, Nouredine BOUZOUYA, Zouheir JERBI et Myriam GUERFALI.

Le présent document a été rédigé par Jihène KHLIF, avec la participation de Sameh BEN TKHAYAT et Ines FRADI de la DPM ; Riadh DAGHFOUS du CNPV ; Sonia BEN AMOR et Imène BEN MANSOUR du LNCM et les experts Myriam KHROUF, Fatma BOUSSEMMA et Faouzi ADDAD.

Une première validation a été effectuée par Chiheb BEN RAYANA ; Nouredine BOUZOUYA ; Claude BEN SLAMA ; Zinet MARRAKCHI ; Tarek BEN OTHMAN et Anis KLOUZ.

La version finale a pris en considération les commentaires des membres de la commission spécialisée des médicaments biosimilaires notamment : Hechmi LOUZIR , Naziha KAABACHI, Riadh DAGHFOUS, Senda BAHRI, Sondess NEHDI, Slaheddine SELLAMI, Skander MRAD, Abdelmajid BEN HMIDA , Mohamed HSAIRI , Yosr GALAI, Myriam KHROUF, Mehdi DRIDI, Karim AOUAM, Hela KALLEL , Dorra AMIRA, , Kamilia SOUISSI, Nadia CHARFI, Jalel BOUBAKER, Marwen BRAHAM, Sondess MSEDDE, Mouna BEN DJEBARA, Soumaya LABIDI.

La Direction de la Pharmacie et du Médicament tient à remercier tous les experts et toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail, notamment : Sylvie HANSEL ESTELLER, Jean Christian KRAYENBÜEHL , Kais NASRALLAH, Maher KAROUI, Syrine HNENA, Salma AOUADI KITA, Aymen GARAALI, Souad DZIRI, les représentants de la CNIP et les représentants du SEPHIRE.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- CNIP : Chambre Nationale des Industries Pharmaceutiques
- CNPV : Centre National de Pharmacovigilance
- CTD : *Common Technical Document*
- CTSP : Comité Technique des Spécialités Pharmaceutiques
- DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament (Autorité compétente du médicament)
- EMA: *European Medicines Agency* (Agence Européenne des Médicaments)
- ICH : *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*
- LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
- MBS : Médicament Biologique Similaire (ou Biosimilaire)
- MBR : Médicament Biologique de Référence (Produit ou Spécialité de Référence)
- OMS : Organisation Mondiale de Santé
- PCT : Pharmacie Centrale de Tunisie
- PD : Pharmacodynamie
- PF : Produit Fini
- PGR : Plan de Gestion des Risques
- PK : Pharmacocinétique
- PV : Pharmacovigilance
- SA : Substance Active
- SEPHIRE : Syndicat des Entreprises Pharmaceutiques Innovantes et de Recherche

1. Introduction

Les médicaments d'origine biologique diffèrent des médicaments chimiques par leur taille, leur structure, leur stabilité et par leur processus de production complexe.

La complexité et l'hétérogénéité sont inhérentes à la nature des produits biologiques issus de lignées cellulaires ou d'organismes vivants et à leur processus de production par biotechnologie. La variabilité biologique des sources de production et les différences de modes de fabrication peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

De ce fait, les produits biosimilaires sont considérés similaires aux produits de référence et des études de comparabilité sont nécessaires pour mettre en évidence la similarité entre le biosimilaire et le produit de référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'objectif principal du développement et de l'évaluation d'un biosimilaire n'est pas de démontrer l'efficacité et la tolérance du MBS en soi, mais de démontrer sa similarité au MBR.

L'autorité compétente du Médicament souhaite accompagner les demandeurs d'AMM pour les biosimilaires dans tout l'acheminement pour la mise sur le marché du produit, du développement jusqu'au suivi de la pharmacovigilance, afin de garantir le respect de toutes les dispositions décrites dans le présent guide et d'assurer l'accessibilité des thérapies innovantes aux patients.

L'évaluation des dossiers d'enregistrement des biosimilaires tient compte non seulement de l'état de l'art de la science, mais aussi des guidelines internationales publiées et du retour de l'expérience des agences du Médicament des autres pays.

2. Définitions

Un médicament biologique est tout médicament dont la substance active (SA) est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la maîtrise de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Un Médicament Biologique de Référence (MBR) est tout médicament biologique ayant obtenu son AMM au vu d'un dossier comportant l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Un Médicament Biologique Similaire (MBS) est tout médicament biologique similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un MBR et dont toute la documentation se réfère à celle de ce dernier ¹.

3. Champ et délai d'application

Les présentes instructions s'appliquent aux MBS répondant à la définition citée ci-dessus telles que les protéines thérapeutiques dérivées d'ADN recombinant, excluant les vaccins et les médicaments dérivés du sang.

Toute directive considérée lors du développement du biosimilaire qui n'est pas mentionnée dans ce guide et qui n'est pas en discordance avec son contenu, doit être précisée dans le dossier d'enregistrement.

Ce guide est applicable dès la date de sa publication au niveau du site web de la DPM.

4. Principes généraux

Le MBS n'est approuvé que lorsqu'il peut être affirmé avec une certitude raisonnable que la variabilité et les éventuelles différences par rapport au MBR n'auront aucune influence significative sur la sécurité et l'efficacité du MBS.

Un exercice de comparabilité est donc nécessaire pour démontrer que le MBS ne présente pas de différences significatives en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au MBR.

Le développement d'un biosimilaire dépend de la capacité à fabriquer un MBS qui présente une similarité avec un MBR.

La preuve scientifique de la similarité est apportée par la totalité des résultats de l'évaluation des caractéristiques biologiques et physico-chimiques du MBS et du MBR et des données précliniques et cliniques comparatives pertinentes.

4.1. Choix du produit de référence

Le MBR doit être la base pour la sélection de la forme pharmaceutique, du dosage et du mode d'administration ainsi que pour des essais de comparabilité exhaustive nécessaires pour faire la soumission d'une demande d'AMM.

Dans ce cadre, le demandeur d'AMM doit justifier son choix d'un MBR donné pour démontrer la similarité de son produit.

Le même MBR doit être utilisé durant tout l'exercice de comparabilité. En règle générale, le MBR doit être enregistré en Tunisie.

Dans le cas où le produit de référence n'a pas l'AMM en Tunisie, la comparaison se fait par rapport à un produit de référence ayant eu l'AMM et commercialisé dans l'un des pays de l'Union Européenne (*via* une procédure centralisée), au Royaume Uni, en Suisse, aux Etats Unis, en Australie, au Canada et/ou au Japon.

Dans le cas où le MBR n'est pas enregistré en Tunisie ou s'il n'est pas disponible sur le marché Tunisien, une demande d'autorisation d'importation du MBR est déposée au niveau de la DPM en vue de l'autorisation de son importation par la Pharmacie Centrale de Tunisie (PCT). Cette demande une fois signée, est récupérée par le demandeur pour être adressée à la PCT qui se chargera de la mise à disposition du MBR avec les quantités demandées.

4.2. Principes de base pour l'enregistrement d'un biosimilaire

La comparabilité avec un MBR est le principe fondamental régissant le développement et l'octroi d'une AMM pour tout médicament biosimilaire.

Les études de comparabilité suivent un processus par étapes, au cours duquel la structure, l'activité biologique et la qualité sont d'abord comparées avec des études appropriées. Lorsque la comparabilité au niveau de la qualité est jugée satisfaisante, des études précliniques et cliniques sont effectuées pour comparer la sécurité et l'efficacité par la suite.

Les données de similarité précliniques et cliniques pour les biosimilaires doivent tenir compte des données de comparabilité de la qualité du MBS par rapport au MBR. Plus il y a de similitudes entre un MBR et son MBS, moins il y a nécessité de fournir un grand nombre de données de comparabilité précliniques et cliniques.

Le demandeur doit démontrer lors des études précliniques et cliniques que les différences minimales constatées lors des études de comparabilité qualité n'ont aucun impact sur l'efficacité et la sécurité du produit.

Par ailleurs, toutes les études comparant la qualité, l'activité biologique, la sécurité et l'efficacité du MBS à celles du MBR doivent être cohérentes et démontrer de manière irréfutable la similarité entre les deux produits.

5. Exigences pour établir la similarité d'un MBS à un MBR

Le dossier de demande d'enregistrement d'un médicament biosimilaire doit contenir toutes les données démontrant la similarité au MBR sur le plan qualité, sécurité et efficacité.

5.1. Aspects qualité

Pour toute autorisation d'un MBS, le demandeur d'AMM doit soumettre à l'autorité compétente du médicament, au niveau du Module 3 et conformément au format CTD (*Common Technical Document*) décrit au niveau du guide de l'enregistrement des médicaments à usage humain², une documentation complète sur la qualité pharmaceutique du biosimilaire, telle qu'elle découle du procédé de production développé, ainsi que des études de comparabilité physicochimiques et biologiques *in vitro* effectuées avec le MBR.

Le dossier d'enregistrement doit répondre aux exigences des lignes directrices de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour les médicaments biologiques similaires (EMA/CHMP/437/04 Rev 1 du 23 Octobre 2014, « *Guideline on similar biological medicinal products* »³) et pour les biosimilaires contenant comme substance active une protéine issue de la biotechnologie, si applicable, (EMA/CHMP/BWP/247713/2012 du 22 Mai 2014, « *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* »⁴) et leurs révisions à venir.

Toutes les références mentionnées dans les lignes directrices citées ci-dessus doivent être respectées lors du développement du médicament biosimilaire, notamment les lignes directrices ICH (ICH Q2, Q5C, Q5E et Q6B)⁵⁻⁸.

5.2. Aspects précliniques

Des études précliniques pertinentes doivent être menées sur le MBS avec la même formulation qui sera utilisée dans les essais cliniques.

Elles doivent être comparatives et conçues de manière à permettre la détection des différences des réponses au MBS par rapport au MBR et non pas uniquement la réponse au MBS.

L'évaluation préclinique de tout produit biologique doit couvrir un large spectre des aspects pharmaco-toxicologiques connus. Le nombre d'études complémentaires nécessaires pour établir la similarité d'un produit est très relié au produit en lui-même et la classe de sa substance active.

La conception des études précliniques nécessite une bonne compréhension des caractéristiques du produit et comprend des études *in vitro* et éventuellement *in vivo*.

Une approche progressive est recommandée commençant par les essais biologiques et les études pharmaco-toxicologiques *in vitro*.

Ensuite, une décision pourrait être prise quant à la nécessité des études *in vivo*. Dans ce cas, le demandeur d'AMM doit présenter une justification scientifique à l'autorité compétente du Médicament pour être exonéré des études précliniques *in vivo*.

Toutes les études menées en phase préclinique doivent répondre aux exigences décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans la directive relative aux MBS « *Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products, 2009* »¹; ainsi que dans celle relative aux produits utilisant la technologie d'ADN recombinant « *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, 2014* »⁹, si applicable ; et leurs versions à venir.

5.2.1. Les études *in vitro*

Des essais appropriés tels que les études de liaison ligand-récepteur ou les mesures de l'activité biologique sur des cellules (par exemple, la prolifération cellulaire ou les tests de cytotoxicité) doivent être effectués pour établir la comparabilité de l'activité biologique/pharmacodynamique entre le MBR et le MBS.

Le demandeur doit justifier dans quelle mesure les essais *in vitro* utilisés sont représentatifs et prédictifs des situations cliniques selon l'état de l'art des connaissances scientifiques actuelles.

Dans le cas des biosimilaires composés de protéines dérivées d'ADNr, les essais *in vitro* peuvent être plus spécifiques et sensibles pour détecter les différences entre les biosimilaires et le produit de référence que dans les études chez l'animal, ces dosages peuvent être considérés comme primordiaux pour les essais de comparabilité non-clinique.

5.2.2. Les études *in vivo*

Les études sur les animaux doivent être conçues de manière à fournir le maximum d'informations complémentaires possible. Elles doivent être comparatives, conduites chez une espèce animale appropriée et utilisant l'état de l'art des technologies.

Les facteurs à considérer lors de l'évaluation de la nécessité d'études non cliniques *in vivo*, dans le cas des biosimilaires composés de protéines dérivées d'ADNr, comprennent au moins:

- Des caractéristiques de qualité potentiellement pertinentes qui n'ont pas été détectées dans le produit de référence, par exemple de nouvelles structures de modification post-traductionnelle.
- Des différences quantitatives potentiellement pertinentes en attributs de qualité entre le biosimilaire et le produit de référence.
- Des Différences pertinentes dans la formulation, par exemple utilisation d'excipients qui ne sont pas largement utilisés pour les biosimilaires.

5.3. Aspects Cliniques

Toutes les études de comparabilité pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ainsi que les études confirmant la sécurité et l'efficacité du similaire doivent répondre aux exigences décrites par les directives de l'OMS (*Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products, 2009*¹ ; ainsi que celle relative aux produits utilisant la technologie d'ADN recombinant *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, 2014*⁹, si applicable ; et leurs versions à venir) et aux exigences nationales relatives à l'expérimentation médicale des médicaments à usage humain¹⁰.

5.3.1. Etudes Pharmacocinétiques et Pharmacodynamiques (PK/PD)

La détermination du profil pharmacocinétique est indispensable pour évaluer la résorption, la biodisponibilité et l'élimination du MBS par rapport au MBR. Les études PK doivent être comparatives, suivant le modèle le plus sensible permettant de détecter les différences entre le MBS et le MBR. Elles utilisent les mêmes voies d'administration et les mêmes doses que le MBR.

Des études pharmacodynamiques sont nécessaires notamment si des différences au niveau des profils pharmacocinétiques et d'impact clinique inconnu ont été détectées. Le choix des marqueurs se fait selon leur pertinence pour démontrer l'effet clinique escompté.

Les paramètres pharmacodynamiques peuvent être explorés dans des études comparatives combinées PK/PD selon les critères d'évaluation décrits dans la directive de l'OMS citée ci-dessus et dans ses versions à venir.

5.3.2. Etudes d'efficacité

L'objectif des études cliniques d'efficacité de phase III n'est pas de démontrer l'efficacité en soi du MBS, mais de confirmer la comparabilité du produit fini (MBS) destiné à la commercialisation au MBR en termes d'efficacité clinique et de tolérance.

Les études de détermination de la dose ne sont pas nécessaires. En effet, la démonstration de profils d'activité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie comparables est à la base du choix de la même posologie que le MBR dans les études cliniques de confirmation.

L'étude clinique doit être d'une puissance statistique appropriée, randomisée, contrôlée (comparative), en double aveugle ou au minimum « observateur aveugle » avec justification et utilisant un ou plusieurs critère(s) d'évaluation sensible(s) et cliniquement pertinent(s).

Les études multicentriques sont souhaitables, sauf justification.

Des études d'équivalence sont requises, le recours à des études de non-infériorité doit être justifié par un rationnel scientifique robuste. Dans le cas des études de non-infériorité, une discussion préalable avec l'autorité compétente du Médicament est recommandée.

5.3.3. Etudes de sécurité

Les données pré-AMM sur la sécurité du MBS doivent être obtenues avec un nombre de patients et une durée suffisants.

La comparaison avec le MBR doit inclure le type, la fréquence et la sévérité des effets ou des événements indésirables. Les études d'équivalence sont souhaitables à celles de non-infériorité, sauf justification scientifique.

5.3.4. Etude de l'immunogénicité

L'étude de l'immunogénicité est cruciale avant l'approbation de tout médicament biosimilaire. Elle doit répondre aux exigences de la guideline européenne relative à l'immunogénicité des protéines thérapeutiques (*EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1*) ¹¹.

Le dosage des anticorps anti-médicament biosimilaire doit être inclus dans toutes les études cliniques de comparabilité : les études PK/PD et les études d'efficacité et de sécurité. Des études supplémentaires pourraient être nécessaires.

Dans le cas où il y aura extrapolation des données d'efficacité et de sécurité par le demandeur d'AMM, les études d'immunogénicité doivent être effectuées, pendant une période appropriée, sur la population la plus sensible qui présente le risque le plus élevé de développer une réponse immune.

5.4. Extrapolation des études d'efficacité et de sécurité d'une indication thérapeutique à une autre

Le MBR peut avoir plusieurs indications thérapeutiques. Quand la biosimilarité a été démontrée dans une seule indication, les données sur l'efficacité et la sécurité du MBS peuvent être extrapolées à d'autres indications, approuvées pour le MBR, si toutes les conditions citées ci-dessous, exigées par l'OMS, sont remplies.

Dans ce cas, le demandeur doit présenter une justification scientifique détaillée du rapport bénéfices-risques de cette extrapolation, en se basant sur ces critères fixés par l'OMS. Dans le cas contraire, des données cliniques supplémentaires sont exigées.

- Le modèle expérimental des études cliniques utilisé est assez sensible, permettant de détecter les éventuelles différences entre le MBS et le MBR.
- Le mécanisme d'action cliniquement pertinent et/ou le(s) récepteur(s) impliqué(s) sont les mêmes.
- La sécurité et l'immunogénicité du MBS ont été suffisamment caractérisées et il n'y a aucun problème de sécurité, exceptionnel ou additionnel prévu pour l(es) indication(s) extrapolée(s), pour lequel il n'y a pas eu des données cliniques fournies.
- Si l'étude clinique conduite est une étude de non infériorité qui avait démontré une efficacité et une sécurité acceptables du MBS par rapport au MBR, le demandeur de l'AMM doit fournir des arguments convaincants que ces résultats peuvent être appliqués aux indications extrapolées.

6. Procédures d'enregistrement d'un biosimilaire en Tunisie

La procédure d'enregistrement varie selon qu'il s'agisse de MBS déjà autorisé dans son pays de provenance (cas des MBS importés) ou d'une première demande d'enregistrement (MBS fabriqué en Tunisie).

La procédure décrite ci-dessous est appliquée non seulement dans le cadre de l'octroi de l'AMM, mais aussi pour l'approbation de toute modification du dossier d'AMM pouvant affecter la qualité, l'efficacité et/ou la sécurité du médicament Biosimilaire d'une manière significative.

A cet effet, avec toute demande de modification d'AMM d'un médicament biosimilaire approuvé, le demandeur doit justifier que la qualité, l'efficacité et la sécurité de son produit restent comparables par rapport à la dernière version approuvée de son dossier.

Les délais d'envoi des réponses au demandeur sont fixés comme suit :

- **1^{ère} réponse**: délai d'**une année** après évaluation du dossier qualité à partir de la date de dépôt du dossier, ce délai est réduit à **6 mois** si approche par étape
- **Réponse du demandeur à la demande du complément** : au plus tard **6 mois** après la réception du courrier de la DPM
- **2^{ème} réponse suite au dépôt du complément** : délai de **4 mois** après évaluation du complément.

6.1. Procédure d'enregistrement des MBS importés

Le demandeur d'AMM d'un MBS doit présenter, à l'autorité compétente, tous les éléments qui ont permis à ce produit d'avoir son AMM dans son pays de provenance ; ainsi que toute autre actualisation des données d'efficacité et/ou de sécurité du MBS, notamment:

- Le dossier pharmaceutique (avec les résultats de l'exercice de Comparabilité de la qualité) : Module 3
- Les résultats des études précliniques : Module 4
- Les résultats des études cliniques : Module 5
- Le Plan de Gestion des Risques proposé (PGR)
- Les rapports de Pharmacovigilance (PV)

Le demandeur peut soumettre, en plus, toute documentation ayant servi à l'enregistrement de ce MBS dans l'un des pays de référence (Cf. § 4.1) ; ainsi que toute autre actualisation des données d'efficacité et/ou de sécurité du MBS.

Le dossier est évalué selon le guide de l'enregistrement des médicaments à usage humain en vigueur² et selon les exigences du présent document.

Le module 3 (M3) est évalué par l'autorité compétente pour juger l'aspect qualité du MBS, notamment les résultats de l'exercice de comparabilité qualité. En parallèle, les données précliniques et cliniques (M4 et M5) évaluant la PK, la PD, l'efficacité, la sécurité et notamment l'immunogénicité du MBS sont évaluées par l'autorité compétente qui pourrait, si elle le juge nécessaire, demander des données supplémentaires pour confirmer la similarité entre les deux produits.

6.2. Procédure pour les MBS fabriqués localement en Tunisie

Trois cas peuvent se présenter :

1. Formulation du PF à partir d'une substance active développée en Tunisie
2. Formulation du PF à partir d'une substance active importée sans transfert de technologie
3. Formulation du PF à partir d'une substance active importée avec transfert de technologie du partenaire technique.

6.2.1. Cas de formulation du PF à partir d'une SA développée en Tunisie ou importée sans transfert de technologie

Dans ce cas, le demandeur d'AMM doit suivre une approche par étape pour démontrer la similarité de son produit au MBR, selon les exigences mentionnées ci-dessus.

Étape 1 :

Lors du dépôt du dossier d'AMM, le demandeur doit soumettre en même temps que le dossier pharmaceutique :

- les résultats des études de comparabilité de la qualité
- les résultats des études de comparabilité précliniques *in vitro*
- le projet du ou des protocole(s) pour l'étude ou les études de comparabilité clinique qui sera (seront) réalisée(s).

Une priorisation de l'évaluation du dossier pharmaceutique et de l'analyse du produit sera accordée par l'autorité compétente du médicament.

Étape 2 :

Au vu des résultats des études de comparabilité précliniques *in vitro*, l'autorité compétente du médicament peut exiger des études de comparabilité précliniques *in vivo*.

L'autorisation de l'étude ou des études clinique(s), par l'autorité compétente du médicament, ne sera accordée qu'après évaluation des résultats de l'exercice de comparabilité de la qualité

du produit, des résultats des études précliniques ainsi que du (des) protocole(s) proposé(s) pour l'étude ou les études clinique(s).

Le demandeur doit, en outre, fournir tous les éléments constitutifs du dossier d'une demande d'autorisation d'un essai clinique conformément aux textes réglementaires relatifs à l'expérimentation médicale des médicaments à usage humain ¹⁰.

Etape 3 :

Le demandeur dépose les résultats de l'étude ou des études de comparabilité clinique pour compléter sa demande d'enregistrement et propose un PGR.

L'ensemble des rapports d'évaluation des différents exercices de comparabilité, ainsi que le PGR proposé, seront évalués par l'autorité compétente du médicament, en vue de l'octroi de l'AMM.

6.2.2. Cas de formulation du PF à partir d'une SA importée avec transfert de technologie du partenaire technique

6.2.2.1. Définition d'un transfert de technologie

Le transfert de technologie est défini comme une procédure logique qui contrôle le transfert de procédé avec toute sa documentation et son expertise professionnelle entre la phase de développement et celle de fabrication ou entre différents sites de fabrication. C'est une procédure systématique suivie afin de transmettre les connaissances documentées et l'expérience acquise au cours du développement et / ou de la commercialisation à une partie appropriée.

Le transfert de technologie englobe à la fois le transfert de la documentation et la capacité démontrée de l'unité réceptrice (UR) à exécuter efficacement les éléments critiques de la technologie transférée, à la satisfaction de toutes les parties et de tous les organismes réglementaires concernés.

6.2.2.2. Les exigences requises pour valider un transfert de technologie

Le transfert technologique doit être documenté et validé par l'autorité compétente du médicament.

Pour cela, le demandeur doit fournir à l'autorité compétente, avec la demande d'AMM, toute la documentation du transfert qui comprend :

-le contrat qualité du transfert entre le donneur d'ordre et le receveur détaillant les conditions et le champ du transfert ;

- Le protocole et le rapport de transfert de technologie conjointement signés par le donneur d'ordre et le receveur ;
- Le protocole et le rapport de transfert analytique , si applicable, conjointement signés par le donneur d'ordre et le receveur ;
- les documents de validation et de qualifications (process, locaux et équipements) comportant une comparaison complète entre les données du donneur d'ordre et celles du receveur.

6.2.2.3. Procédure d'enregistrement

Dans le cas de formulation du PF à partir d'une SA importée avec transfert de technologie, le demandeur d'AMM doit fournir à l'autorité compétente, lors de la première soumission du dossier (avec la demande d'AMM) en plus de la documentation du transfert:

- Le Module 3 contenant le dossier pharmaceutique du demandeur en plus des résultats de l'exercice de comparabilité avec le MBR (selon les directives citées ci-dessus) ainsi qu'avec le MBS du partenaire technique selon la directive ICH Q5E (*comparability of biotechnology / biological products subject to changes in their manufacturing process-2004*⁷ et ses versions à venir) ;
- Toutes les études de comparabilité menées par le partenaire technique;
- Le PGR et les rapports de pharmacovigilance relatifs au produit fini du partenaire technique.

Le transfert de technologie doit être validé par l'autorité compétente selon les exigences nationales et celles des directives de l'OMS relatives au transfert de technologie (*World Health Organization - annex 7-WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 : WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing*¹² et ses versions à venir) sur la base de la documentation fournie et notamment des résultats de la comparaison du produit du fabricant local et de celui du partenaire technique sur un nombre de lots suffisants (un minimum de 3 lots de tailles commerciales).

Au vu de l'évaluation des résultats des études précliniques et des études cliniques du partenaire technique et du dossier du demandeur local, l'autorité compétente peut demander des études cliniques complémentaires de phase I et/ou III avec le PF fabriqué en Tunisie.

Dans ce cas, le demandeur doit en outre fournir tous les éléments constitutifs du dossier d'une demande d'autorisation d'un essai clinique conformément aux textes nationaux relatifs à l'expérimentation médicale des médicaments à usage humain¹⁰.

Avant l'octroi de l'AMM, le demandeur local doit déposer le PGR à appliquer en Tunisie.

Recommandations pour les fabricants locaux :

Il est recommandé de demander à l'autorité compétente du Médicament un avis scientifique à un stade précoce de la planification et du développement d'un biosimilaire.

L'avis scientifique concerne les demandes comportant des questions sur des sujets critiques non traités dans les guidelines susvisées.

L'avis scientifique n'a pas vocation à fournir une évaluation préalable des données ou le contenu d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique ou de demande d'AMM.

Peuvent être discutées toutefois :

- la stratégie générale de développement ;
- la nature ou les synopses des protocoles d'essais non-cliniques ou cliniques à conduire en vue de constituer un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique ou de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Pour organiser une réunion d'avis scientifique, la DPM doit disposer d'une lettre de demande qui comporte:

- le nom du produit en précisant s'il s'agit d'un biosimilaire,
- les informations générales sur la pathologie et sur le produit et les étapes clés des développements pharmaceutique, non-clinique et clinique,
- les questions formulées d'une manière précise,
- la liste des membres de la délégation qui vont participer à la réunion et leurs fonctions.

Le temps imparti pour la présentation du demandeur et la discussion ne pouvant dépasser les 60 minutes.

La DPM peut récuser une ou plusieurs questions jugées trop générales ou pour lesquelles une réponse existe dans les Guidelines adoptées.

Dans les 07 jours suivant la réunion, le demandeur doit adresser par mail une proposition de procès verbal de réunion (PV). Le PV revu par la DPM sera envoyé au demandeur par courrier.

D'une manière générale, l'avis, fondé sur les informations fournies par la firme, est donné en fonction des connaissances scientifiques les plus récentes, sans préjuger des évolutions et des développements futurs.

Les recommandations et les opinions exprimées durant la réunion d'avis scientifiques ne sont que les opinions personnelles des experts internes ou externes invités à participer à la réunion.

7. Pharmacovigilance

Les études cliniques réalisées avant l'AMM sont, généralement, conduites chez des populations réduites et sur une période limitée ne permettant pas l'identification des événements indésirables rares.

Par conséquent, une surveillance rapprochée de l'innocuité clinique de ces produits, pour toutes les indications approuvées, ainsi qu'une évaluation continue du rapport bénéfice/risque est nécessaire dans la phase de post-commercialisation.

Au moment du dépôt du dossier d'AMM auprès de l'autorité compétente du médicament, le demandeur d'AMM (pour les produits importés et pour les produits fabriqués localement) doit soumettre une description du système de pharmacovigilance qui sera implémenté et un Plan de Gestion des Risques (PGR) approprié.

Le PGR doit décrire les activités prévues suite à la mise sur le marché du produit et les méthodes basées sur les spécifications de sécurité. Dans certains cas, des mesures de minimisation du risque telles qu'un matériel éducatif pour les patients et/ou les médecins traitants, permettant une utilisation plus sûre du MBS, pourraient être associées.

Toute surveillance spécifique liée à la sécurité, qui est imposée sur le MBR ou les médicaments de sa classe, doit être incorporée dans le PGR du MBS y compris la conduite d'études cliniques en post marketing, sauf si un justificatif montrant qu'une telle mesure n'est pas nécessaire a été fourni et validé par l'autorité compétente du Médicament.

En outre, les risques potentiels supplémentaires identifiés lors de l'examen des données obtenues avec le MBS doivent être soumis à une surveillance de sécurité supplémentaire (par exemple une immunogénicité accrue).

Le titulaire de l'AMM doit fournir, régulièrement, des rapports sur la sécurité post-commercialisation du MBS. Ces rapports doivent inclure toutes les informations sur la tolérance du produit administré. Les informations sur la sécurité doivent être évaluées d'une manière scientifique et comporter une évaluation de la fréquence et de la causalité des événements indésirables.

Le demandeur d'AMM du MBS doit nommer une personne qualifiée responsable de la Pharmacovigilance, qui doit notifier et rapporter à l'autorité compétente tous les effets indésirables qui se produisent en Tunisie et dans tous les pays où le MBS est commercialisé.

Les principes de la planification de la pharmacovigilance doivent répondre aux exigences décrites dans les «*Guideline on good pharmacovigilance practices for Arab countries*» qui sont disponibles en résumés dans le site web du Centre National de Pharmacovigilance¹³.

Après l'obtention de l'AMM, l'autorité compétente, surveillera le respect par les titulaires de leurs engagements et de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

8. Interchangeabilité

L'interchangeabilité est la possibilité de changer un médicament par un autre dont on attend le même effet clinique. Cela pourrait signifier remplacer un MBR par un biosimilaire (ou *vice versa*), ou d'un biosimilaire par un autre biosimilaire.

Cette opération est autorisée au cas par cas, tout dépend du type du MBR, de la pathologie traitée et du profil des patients concernés ; selon un consensus national établi entre les différentes parties prenantes et validé par les autorités règlementaires.

9. Procédure applicable pour les médicaments biologiques déjà enregistrés

Pour les produits biologiques autorisés avant la date de publication de ce guide et dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée suite à une démarche d'évaluation d'un générique, le titulaire d'AMM doit soumettre, au moment du renouvellement de son AMM, une description de son système de pharmacovigilance et un Plan de Gestion des Risques (PGR) approprié, ainsi que les différents rapports sur la sécurité post-commercialisation du produit concerné. Ces rapports incluent toutes les informations sur la tolérance du produit administré.

Ces données de pharmacovigilance seront évaluées par l'autorité compétente du médicament qui surveillera le respect par les titulaires de leurs engagements et de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

10. Bases légales et documents connexes

- 1- WHO; *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)*. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixtieth report (19-23 October 2009). WHO Technical Report Series No. 977, 2013 - Annex 2.
- 2- DPM ; Guide de l'enregistrement des médicaments à usage humain, 3^{ème} édition. Mai 2016 : http://www.dpm.tn/PDF/Guide_DPM.pdf.
- 3- EMA ; *Guideline on similar biological medicinal products* : EMA/CHMP/437/04 Rev 1 du 23 Octobre 2014.
- 4- EMA ; *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues* ; EMA/CHMP/BWP/247713/2012 du 22 Mai 2014.
- 5- ICH Q2 (R1): *validation of analytical procedures: text and methodology*, November 2005
- 6- ICH Q5C, *Step 4 Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/138/95 - adopted Dec. 95)*
- 7- ICH Q5E : *comparability of biotechnology/biological products subject to changes in their manufacturing process- 2004*.
- 8- ICH Q6B, *Step 4 Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96 - Adopted March 99)*.
- 9- WHO; *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology*. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987).
- 10- Journal Officiel de la République Tunisienne. Textes réglementaires relatifs à l'expérimentation médicale des médicaments à usage humain : http://www.dpm.tn/Francais/ind_dpm.html:
 - Arrêté du ministre de la santé du 1^{er} juin 2015, portant approbation de la modification et du complément du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine approuvé par l'arrêté du 28 mai 2001;
 - Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du formulaire du consentement éclairé dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine tel que modifié par l'arrêté du 16 mai 2018 ;

- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, relatif à la création des comités de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et fixant leurs attributions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement ;
- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du fichier spécial des volontaires sains participants à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés la médecine humaine ;
- Arrêté du ministre de la santé du 13 janvier 2015, fixant le modèle du contrat relatif aux frais et aux montants des compensations au profit des volontaires sains dans le cadre de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine ;
- Décret n° 2014-3657 du 3 octobre 2014, modifiant et complétant le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine ;
- Décret n° 2001-1076 du 14 mai 2001, portant modification du décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine ;
- Décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine ;
- Décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente.

11- *Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins: EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1.*

12- *World Health Organization - annex 7-WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 : WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing.*

13- *Guideline on good pharmacovigilance practices for Arab countries, July 2015: <http://www.pharmacovigilance.rns.tn/pdf/lien%20guideline.pdf>.*