



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :061

# APPROCHE REGLEMENTAIRE POUR L'EVALUATION D'UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE AU MAROC

## THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

**Madame Bouchra ENNACHACH**

*Née le 15 Janvier 1987 à Marrakech*

Pour l'Obtention du Diplôme de

# Docteur en Pharmacie

**Mots Clés** : Biosimilaires - Cadre Réglementaire - Exercice de comparabilité -  
Interchangeabilité - Maroc

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Yahia CHERAH**

Professeur de la Pharmacognosie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de la Chimie Analytique

**Monsieur Faouzi MOULAY EL ABBES**

Professeur de la Pharmacologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de la Chimie Thérapeutique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

## 1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

#### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la EMPR**  
Neurologie

#### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité**

#### **des Orangers**

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

#### **Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

#### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de EMPT**  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen**

#### **de la EMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophthalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophthalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

**(Cheikh Khalifa)**

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Enseignant militaire

Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir\*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLEH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Enseignant militaire

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

**Ibn Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*

Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI  
Mohamed Ali

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
  
Anatomie Pathologique  
  
Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
  
Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*

Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie  
  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne

Enseignant militaire

Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie

Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

## 2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Enseignant militaire



# *Dédicaces*



*À ceux qui me sont les plus chers À ceux qui ont toujours cru en moi*

*A mes Parents,*

*Je vous remercie d'avoir été à mes côtés et d'avoir rendu la vie en tant qu'étudiante plus facile. Un merci ne sera jamais suffisant pour tout le soutien que vous m'apportez dans les bons comme dans les moins bons moments.*

*A Papa, A Maman,*

*Merci d'être là toujours à mes cotés et de penser à moi, même après mon départ de la maison.*

*Vous avez su illuminer notre chemin malgré les difficultés qui se présentaient sur les vôtres. Même si nous n'avons pas pris les bonnes décisions tout le temps, cela a contribué à qui je suis aujourd'hui. Si j'en suis là c'est grâce à tout le soutien que tu m'avez apporté, soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolident encore plus et se perpétuent.*

*Merci.*

*A ma chère tante et deuxième Mamie Saida Mastouri,*

*Aucun mot ne peut exprimer mon respect et ma considération pour ton soutien et tes encouragements. Je te dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que tu m'apportes chaque jour et de votre extraordinaire convivialité. Que le Dieu tout-puissant te bénisse et te donne la santé et le bonheur*

*A ma sœur Najlaa, A mes adorables frères Med & Aymane & Zakaria*

*A tous les moments d'enfance passés avec vous chers frères, en gage de mon profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté. Vous m'avez*

*A mes amis et amies ; la réussite dépend grandement des amis qui nous entourent*

*HAYAT, HOUDA, DOUAA, ILHAM, AFAF, RIME,*

*SIHAM, HALIMA, FATIMA ZAHRA, LOUBNA, OUMAIMA,*

*BOUCHRA*

*LARRE, HAMZA, HICHAM, AMINE, ANAS, AL MAHDI,*

*ABDELHADI, WALID, HASSANE, MILOUD, REDOUANE*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes professeurs de physique, de chimie, de science du vivant*

*Mr Abdelfdil Mohamed, Mr Ikrima, Mr Jalil*

*Mme Lemmini, Mme Marhoum, Mme faiza*

*Je tiens à vous écrire un « Merci » sincère pour votre soutien, votre enseignement et vos conseils tout au long de mon cursus qui vient de s'écouler. Je voudrais que vous sachiez que vos élèves garderont toute leur vie un très bon souvenir de vos sacrifices pour bâtir des étudiants avec un esprit scientifique et critique, des étudiants pas comme les autres.*

*A mes Professeurs d'Anesthésie Réanimation*

*A tous les infirmiers, a tous les infirmiers en anesthésie réanimation*

*A ma chère promotion en Anesthésie Réanimation 2006-2009*

*Un grand merci pour votre amabilité, votre soutien et vos encouragements.*

*Que ce travail soit l'expression de mon estime pour vous et que Dieu vous protègent , vous accorde santé, succès et plein de bonheur dans votre vie.*

*A mes collègues :*

*Amol Nirantar, Amol Kotkar, Sophia Voorakkar, Kashif Anwar, Asmae  
, Wafaa,, Khalil Allah , Khadija, Bouchra*

*Un grand merci pour votre amabilité, votre soutien et vos encouragements*

*A l'Adorable Docteur Attjioui Houda,*

*Vos messages de soutien m'ont donné plus force face aux épreuves*

*Vos mots de réconfort sont des espoirs dans lesquels je m'abreuve*

*Votre fidèle amitié est une source d'humanité qui m'aide à tenir dans la  
souffrance*

*Merci à vous, votre aide et vos pensées me donnent beaucoup d'espérance.*

*A mon enseignant secret, Au Confrère dévoué, Docteur Hicham El Horr,*

*Te dire merci avec un message simple est ma façon de te signifier ma grande  
reconnaissance.*

*Quand l'altruisme et les soucis de l'autre habitent aussi bellement une personne  
c'est que cette personne est un être de sagesse emplie d'humanité.*

*Merci pour tout, Merci sincère et fraternel...*

*Je te suis très reconnaissante Mon ami fidèle et précieux,*

*C'est dans l'épreuve que l'on reconnaît un grand ami*

*A l'aimable Professeur Rachid El Fatimy,*

*Ces quelques mots de remerciement sont l'expression de ma grande reconnaissance*

*Votre aide désintéressée est un geste de sympathie qui me comble d'amitié*

*Votre solidarité et gentillesse me rappellent que de vous avoir comme ami est une  
chance*

*Au Professeur Dafr Allah Bennajeh,*

*Votre grand soutien et votre grande disponibilité m'ont vraiment touché*

*J'espère un jour vous rendre la pareille, être à la hauteur de votre générosité*

*Un grand merci à vous, votre geste j'ai beaucoup apprécié*

*À ceux qui me sont toujours encouragés - Je dédie cette thèse à...*

*Au Directeur du Laboratoire Pharmaceutique NOVOPHARMA*

*Mr Jawad Zerrad,*

*Je fus chanceuse d'avoir eu un patron « Trois en un ». Leader, mentor,  
enseignant. Pour résumer, une personne qui comprend la meilleure façon de  
conduire ses collaborateurs.*

*Un homme qui a su transformer nos faiblesses en forces et nous donner le goût  
du challenge et du travail bien fait. Un homme qui ne s'est jamais emporté, qui  
n'a jamais faibli. Merci d'avoir été notre inspiration au cours de mon stage et ma  
première expérience professionnelle*

*A mon maitre de stage Mme Alaoui Zineb*

*Mon mentor tout simplement ,la toute première personne avec laquelle j'ai travaillé et mon premier contact avec l'industrie pharmaceutique lors de mon stage de fin d'étude et ma première expérience professionnelle , J'ai trouvé en vous un mentor, une personne qui a su me guider dans l'acquisition de mes compétences, dans les décisions à prendre, dans l'éthique professionnelle, dans la façon d'être humain dans un univers qui ne l'est pas toujours qui est l'industrie pharmaceutique grâce a son soutien à ses nombreux conseils ,*

*Zineb a l'âme d'une formatrice et je ne la remercierai jamais assez d'avoir bâti en moi le Pharmacien industriel que je suis aujourd'hui.*

*Merci d'avoir cru en mes capacités quand moi-même je n'y croyais plus. Une page de ma vie se tourne ici et c'est en partie grâce à vous.*

*Les rencontres dans la vie sont comme le vent. Certaines nous effleurent juste la peau, d'autres nous renversent.*

*Nathan Malor*



# *Remerciements*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur le professeur CHERRAH YAHIA Professeur de l'Enseignement  
Supérieur de Pharmacologie Faculté de médecine et de pharmacie Rabat*

*Ce fut un grand honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.*

*Votre parcours professionnel, vos compétences incontestables, votre charisme  
et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent  
une grande admiration et un profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*Monsieur le professeur FAOUZI My EL ABBES*

*Professeur de Pharmacologie Faculté de médecine et de pharmacie Rabat*

*Je vous remercie d'avoir proposé de juger ce travail. Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur ELHARTI JAOUAD*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de La Chimie Thérapeutique Faculté  
de médecine et de pharmacie Rabat*

*Vous avez accepté avec amabilité de bien vouloir juger ce travail. Veuillez  
trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR*

*le PROFESSEUR BOUATIA MUSTAPHA*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de La Chimie Analytique Faculté de  
médecine et de pharmacie Rabat*

*Honorée cher professeur que vous ayez accepté d'encadrer ma thèse, Je vous  
remercie énormément pour votre patience et de m'avoir donné la force  
nécessaire et le courage d'aller jusqu'au bout.*

*Veillez agréer cher professeur l'assurance de ma reconnaissance et ma  
profonde admiration*



## *Liste des abréviations*



<b>3D</b>	Trois dimensions
<b>3R</b>	Reduire -raffiner-remplacer
<b>A4F</b>	fractionnement par couplage flux force asymétrique
<b>ADA</b>	Anti drugantibody (anticorp anti produit )
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Ag/AC</b>	Antigène/Anticorps
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AQ</b>	Assurance qualité
<b>ASMF</b>	Active Substance Master Files
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>AUC</b>	L'air sous la courbe
<b>BCT</b>	banques de cellules de travail
<b>BMT</b>	banque cellulaire maitresse
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de fabrication
<b>CA</b>	chiffre d'affaires
<b>CE</b>	exercice de comparabilité
<b>CEP</b>	certificat de conformité à la pharmacopée européenne
<b>Cf.</b>	Conformément
<b>COVID</b>	coronavirusdisease 2019
<b>CPP</b>	certificat de produit pharmaceutique
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>DGPSA</b>	Direction générale des produits de santé et des aliments canada
<b>DMF</b>	Drug Master File
<b>DMP</b>	Direction de médicament et pharmacie
<b>DP</b>	downstream process
<b>EC</b>	European council
<b>e-CTD</b>	Electronic Common Technical Document
<b>EEE</b>	Espace economique européen
<b>ELISA</b>	enzyme-linkedimmunosorbentassay (dosage immuno-enzymatique)

<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPI</b>	Etablissement pharmaceutique industriel
<b>EST</b>	encéphalopathie spongiforme transmissible
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>FT-IR</b>	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
<b>G\$</b>	billion de dollars (un milliard de dollars )
<b>HLA</b>	Humanleukocyteantigen
<b>HPAEC-PAD</b>	chromatographie ionique couplée à l'ampérométrie pulsée
<b>HPLC</b>	high performance liquid chromatography
<b>ICH</b>	international Council for Harmonisation
<b>ICH</b>	international Council for Harmonisation
<b>IEC</b>	Commission électrotechnique internationale
<b>IEF</b>	Isoelectrofocalisation
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LD</b>	Ligne directrice
<b>LNCM</b>	laboratoire National de contrôle des médicaments
<b>LS-MS</b>	Liquid Chromatography-mass spectrometry
<b>MALDI-TOF-MS</b>	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of flight-Mass spectrometry
<b>MALS</b>	chromatographie analytique d'exclusion de taille
<b>MB</b>	medicament biologiques
<b>MBR</b>	médicament Biologique de référence
<b>MBS</b>	Médicament Biosimilaire
<b>MHWL</b>	Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
<b>MUI</b>	Millions d'unités
<b>OGM</b>	organisme génétiquement modifié
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>P\$</b>	quadrillion de dollars (mille billions )
<b>PD</b>	Pharmacodynamique
<b>PGR</b>	Plan de gestion de risque

<b>PHS</b>	Public health service
<b>PK</b>	Pharmacocinetique
<b>PP</b>	Plan de Parmacovigilence
<b>PPV</b>	Prix public de vente
<b>PSUR</b>	Periodicsafety update report
<b>QOS</b>	QualityOverallSummury (résumé global de la qualité)
<b>QTTP</b>	Profil Qualité du Produit Cible
<b>R&amp;D</b>	Recherche and developpement
<b>SC</b>	Sous cutané
<b>SFC</b>	Chromatographie en phase supercritique
<b>SM</b>	Spectrométrie de masse
<b>TCAM</b>	taux de croissance annuelle moyenne
<b>TNF</b>	Tumornecrosis factor
<b>TPM</b>	Total productive Maintenance
<b>UP</b>	upstream process
<b>USA</b>	États-Unis d'Amérique
<b>USD</b>	United states Dollar



## *Liste des illustrations*



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Divers appellations des médicaments biosimilaires .....	7
Tableau II: Principales différences physicochimiques entre un générique et un MBS.....	8
Tableau III: Comparaison de développement des génériques versus biosimilaire .....	9
Tableau IV : Conséquences des différences physicochimiques sur la fabrication et le contrôle du MBS&MG.....	11
Tableau V: Aperçu sur les paramètres de caractérisation des MBS et des substances actives biologiques .....	23
Tableau VI: Caractérisation physicochimiques et implications des études comparatives .....	28
Tableau VII: Types d'impuretés & études comparatives.....	30
Tableau VIII: Résumé des paramètres d'évaluation de la similarité non clinique.....	33
Tableau IX: Résumé des paramètres d'évaluation de la similarité clinique .....	35
Tableau X: Etudes cliniques de PK lors des études comparatives .....	36
Tableau XI: Avantages et inconvénients des essais de Non-infériorité et des essais d'équivalence .....	39
Tableau XII: Arborescence et contenu du Module 1 : Renseignements d'ordre administratif selon le contexte Marocain.....	68
Tableau XIII: Arborescence et contenu du Module 2 : QOS .....	73
Tableau XIV: Arborescence et contenu du Module 3 –Qualité.....	78
Tableau XV : Arborescence et contenu du Module 4 .....	103
Tableau XVI: Arborescence du Module 5 .....	110
Tableau XVII: Les médicaments biologiques commercialisés au Maroc au 30/03/2021.....	118
Tableau XVIII: Effet de la concurrence sur le prix de certains biosimilaires (2016-2019)...	123

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Classification des produits biologiques selon leurs procédés d'obtention .....	13
Figure 2: Divers étapes de développement génétique .....	17
Figure 3: Bioproduction proprement dite .....	18
Figure 4: Phase scale up upstream process .....	19
Figure 5: Etape de purification downstream process .....	20
Figure 6: Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication .....	24
Figure 7: Caractéristiques du protocole des études d'efficacité.....	38
Figure 8: Principales caractéristiques de recueil des données de phase IV .....	45
Figure 9: Procédure d'enregistrement d'un médicament biologique similaire .....	56
Figure 10: Procédure de relais d'enregistrement en cas de pharmaceutique irrecevable.....	58
Figure 11: Procédure de relais si avis défavorable de la commission nationale d'AMM.....	59
Figure 12: Procédure de relais en cas de non-conformité analytique .....	60
Figure 13: Structure du format CTD .....	67
Figure 14: Produits biologiques dont le brevet a expiré et sont lancés dans le Top EU5 par catégorie thérapeutique (ventes en USD 2019).....	116
Figure15: Estimation des ventes des produits biologiques dont le brevet expire entre 2020 et 2025 par catégorie thérapeutique [ .....	117
Figure 16: Répartition des MBS et MBR commercialisés au Maroc par aires thérapeutiques au 30/03/2021 .....	119
Figure 17: Evolution en volume du marché pharmaceutique privé en MUI.....	120
Figure 18 : Evolution de nombre d'unités produites par catégorie de médicament (2015-2019) .....	120
Figure 19 : Evolution de CA par catégorie de médicament (2015-2019) .....	121
Figure 20 : TCAM et CA de quelques biosimilaires en 2019 .....	121



# *Sommaire*



<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 : Médicament biologique versus médicament chimique.....</b>	<b>4</b>
I. Définitions.....	5
1. Médicament.....	5
2. Médicament de référence.....	5
3. Médicament biologique .....	5
4. Médicament générique.....	6
5. Médicament biosimilaire .....	6
II. Différences entre médicament générique et biosimilaire.....	8
1. Différences physicochimiques .....	8
2. Différences au niveau du développement .....	9
3. Différences au niveau de la fabrication et du contrôle .....	10
III. Classifications des médicaments biologiques.....	12
1. Classification réglementaire des médicaments biologiques .....	12
2. Classification des médicaments biologiques selon le procédé biotechnologique.....	13
<b>Chapitre 2 : Développement et fabrication des biosimilaires .....</b>	<b>14</b>
I. Modélisation technique du MBS.....	15
1. Choix Médicament biologique de référence .....	15
2. Caractérisation du MBR .....	16
II. Développement du MBS.....	17
1. Développement génétique.....	17
2. Confection de banques cellulaires .....	17
III. Bioproduction proprement dite.....	18
1. Upstreamprocess .....	18
2. Downstreamprocess .....	19
2.1. Récolte.....	19
2.2. Purification .....	19
2.3. Analyse de la protéine recombinante .....	20
3. Formulation galénique .....	20
4. Conditionnement.....	21

5. Contrôle de la qualité .....	21
5.1. Contrôle des matières premières .....	21
5.2. Contrôle du procédé de fabrication .....	22
5.3. Contrôle de la substance active biologique et du produit fini .....	23
6. Les lignes directrices ICH et leurs places dans le procédé de fabrication des MBS ....	24
<b>Chapitre 3 : Enjeux réglementaires de la preuve de la biosimilarité .....</b>	<b>25</b>
I. Approche de biosimilarité .....	26
1. Etudes comparatives en termes de Qualité .....	27
1.1. Système d'expression .....	27
1.2. Caractérisation.....	27
1.2.1. Propriétés physicochimiques.....	27
1.2.2. Activité biologique .....	29
1.2.3. Pureté et impureté.....	29
1.2.4. Propriétés immunochimiques .....	30
1.2.5. Spécifications .....	31
1.2.6. Procédures analytiques .....	31
1.2.7. Stabilité.....	32
II. Etudes comparatives non clinique .....	32
1. Approche de sécurité non clinique.....	32
2. Etudes non cliniques in vitro.....	33
3. Etudes non cliniques in vivo .....	34
3.1. Activité biologique /pharmacodynamie .....	34
3.2. Etudes de toxicité non clinique .....	34
III. Etude comparatives clinique.....	35
1. Approche de comparabilité clinique .....	35
2. Etudes cliniques de Phase I.....	36
2.1. Etude PK .....	36
2.2. Etudes de PD .....	36
2.3. Études PK / PD de confirmation .....	37
3. Etudes cliniques de Phase II .....	37

4. Etudes cliniques de Phase III .....	37
4.1. Etudes de l'efficacité clinique .....	38
4.2. Etudes de sécurité clinique .....	40
4.3. Etudes immunogénicité .....	40
4.4. Extrapolation des données d'efficacité et de sécurité .....	42
5. Etudes cliniques de Phase IV .....	43
5.1. Pharmacovigilance .....	43
5.2. Plan de gestion de risque .....	44
5.3. Résumé des caractéristiques du produit et étiquetage : .....	45
6. Interchangeabilité des MBS .....	46
<b>Chapitre 4 : Cadre réglementaire des biosimilaires au Maroc .....</b>	<b>48</b>
I. Obligations légales de mise sur le marché d'un médicament à usage humain .....	49
II. Obligations légales de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire au Maroc .....	50
1. Base juridique nationale .....	50
2. Apport de la circulaire N°041 DMP/2016 .....	52
2.1. Champ d'application .....	52
2.2. Les études de comparabilité .....	52
2.2.1. Qualité .....	52
2.2.2. Données de comparabilité non cliniques .....	53
2.2.3. Données de comparabilité cliniques .....	53
2.2.4. Extrapolation des indications .....	54
2.2.5. Information, traçabilité et étiquetage .....	55
2.2.6. Pharmacovigilance & Plan de gestion de risque .....	55
III. Procédure d'enregistrement d'un médicament biosimilaire .....	56
1. Demande de nouvelle AMM .....	56
1.1. Dossier pharmaceutique recevable .....	56
1.2. Cas particulier lors de demande d'une nouvelle AMM .....	57
1.2.1. Dossier pharmaceutique irrecevable .....	57
1.2.2. Avis défavorable de la commission nationale d'AMM .....	58
1.2.3. Cas de non-conformité analytique .....	59

2. Autres procédures en relation avec l'enregistrement des médicaments .....	60
2.1. Transfert d'AMM.....	60
2.2. Retrait et /ou suspension d'AMM .....	60
2.3. Renouvellement quinquennal .....	61
2.4. Demande de modification d'AMM : .....	61
2.5. L'ATU : Autorisation temporaire d'utilisation .....	61
3. Fixation des prix des MBS.....	62
IV. Dispositions particulières aux statuts de fabrication de MBS au Maroc.....	62
1. Cas de fabrication de PF à partir d'une SA développée au Maroc ou importée sans transfert technologique.....	63
2. Cas de fabrication de PF à partir d'une SA développée au Maroc ou importée avec transfert technologique du partenaire technique .....	63
2.1. Définition du transfert technologiques .....	63
2.2. Exigences requises pour valider un transfert technologique .....	63
<b>Chapitre 5 : Quelles exigences pour un CTD d'un médicament biologique similaire ....</b>	<b>65</b>
I. Principes généraux .....	66
II. Module 1-Informations Administratives.....	67
III. Module 2-Résumé du CTD.....	73
IV. Module 3 – Qualité.....	78
V. Module 4 - Données non cliniques .....	103
VI. Module 5 - Données cliniques.....	110
<b>Chapitre 6 : Paysage économique et barrières à la commercialisation des biosimilaire</b>	<b>113</b>
.....	
I. Enjeux de commercialisation des médicaments biosimilaire.....	114
1. Barrière .....	114
2. Motivations .....	114
II. Paysage économique des biosimilaire .....	115
1. Marché mondiale des biosimilaire .....	115
2. Marché Nationale des biosimilaire .....	117
2.1. Médicaments biosimilaires commercialisés au Maroc.....	117

2.2. Analyse du marché biosimilaire marocain .....	119
<b>Conclusion.....</b>	<b>124</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>126</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>130</b>



# *Introduction*



Les médicaments biologiques occupent une part de plus en plus importante dans l'industrie pharmaceutique au niveau mondial, la part des biomédicaments a évoluée de 10 à 15 % ces dernières années [1]. Le développement des biomédicaments ont transformé les perspectives des patients atteints de nombreuses maladies chroniques et parfois handicapantes en assurant un traitement sûr et efficace.

Un nombre important de biomédicaments sont des médicaments «biosimilaires», c'est-à-dire qu'ils présentent une similarité avec un médicament biologique de référence, dans tous leurs principaux aspects [2]. Comme tout médicament biologique, le biosimilaire est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci et souvent fabriqués par des technologies innovantes de pointes.

Aujourd'hui, les médicaments biosimilaires font partie intégrante de l'offre de traitements biologiques innovants et efficaces. Ces traitements moins onéreux par rapport aux médicaments de références représentent un réel enjeu sociétal tout en présentant des garanties adéquates concernant la sécurité des patients.

Pour encourager leur introduction sur le marché, la législation marocaine encadre leur développement jusqu'à leur mise sur le marché, en tenant en compte non seulement de l'état de l'art de la science, mais également des guidelines internationales publiées et du retour de l'expérience des autorités réglementaires des autres pays.

La réglementation des médicaments biosimilaires met en place un cadre réglementaire solide qui se base pour leur développement sur 3 critères essentiels : Qualité, Sécurité et Efficacité et pour leur évaluation sur la base du rapport bénéfice/risque en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché .[3]

Il est important de mentionner qu'un médicament biosimilaire n'est pas un générique, les exigences pour prouver l'innocuité et l'efficacité pour un biosimilaire sont spécifiques au produit car les données non cliniques et cliniques doivent être déterminées au cas par cas [4] .

La principale question à laquelle un demandeur de biosimilaire doit faire face, est de savoir combien de tests sont nécessaires pour démontrer la biosimilarité et le type de données à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché du biosimilaire.

De ce constat, le processus réglementaire d'enregistrement d'un médicament bio similaire est un exercice complexe et exigeant, vient s'ajouter sur le cout du développement de la molécule biologique et de la formulation galénique et essais cliniques relativement couteux et laborieux.

Le présent travail a donc comme objectif essentiel de fournir aux professionnels de la santé des informations complète sur les aspects scientifiques et réglementaires qui concernent l'utilisation des médicaments biosimilaires allant du développement jusqu'au suivi de la pharmacovigilance Ainsi que leur applicabilité et leur introduction à l'heure actuelle sur le marché Marocain.

Dans un premier temps, nous allons aborder quelques généralités concernant les principales différences entre les médicaments chimiques et biologiques en particulier le médicament générique versus le médicament biosimilaire , ensuite nous allons traiter les implications de la réglementation à l'échelle mondiale ainsi que la procédure d'enregistrement et les textes de loi au niveau national par rapport à cette catégorie de médicaments subséquemment sont ralié quelques implications de l'exercice de comparabilité pour la preuve de la biosimilarité sur le document CTD

Finalement, nous avons essayééciter quelques données du paysage économique et la pénétration des biosimilaires au Maroc au vu des résultats publiés parle conseil de la concurrence sur l'exercice pharmaceutique au Maroc.



*Chapitre 1 :*  
*Médicament biologique versus*  
*médicament chimique*



# I. Définitions

## 1. Médicament

On entend par "médicament", au sens de la présente loi, « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »[5].

## 2. Médicament de référence

Le médicament de référence est le médicament princeps commercialisé au Maroc ou à défaut commercialisé à l'échelle internationale, dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité ont été établie sur la base d'un dossier d'enregistrement complet. [6]

L'utilisation d'un médicament princeps non commercialisé au Maroc devra être justifiée[7]

Si le médicament princeps n'est plus commercialisé au Maroc ni au niveau international, le ministère de la Santé après avis d'un comité [8] , dont il fixe la composition et les modalités de fonctionnement, désigne le médicament de référence qui peut être utilisé conformément aux directives de l'OMS relatives au choix des comparateurs.[9]

## 3. Médicament biologique

La loi marocaine ne prévoit une définition du Médicament Biologique que lors de la publication de la circulaire[10] relative aux MBS :

« Un médicament biologique est un produit dont la substance active 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 » [10][11]

## 4. Médicament générique

Pour mieux distinguer entre un médicament générique et un MBS, nous rappelons la définition d'une spécialité générique [5].

La spécialité générique d'une spécialité de référence est considérée comme une spécialité qui a :

- La même composition qualitative et quantitative en principes actifs
- La même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et
- dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique[6].

Pour l'application du présent paragraphe, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Les conditions d'application du présent paragraphe ainsi que les critères scientifiques justifiant, le cas échéant, la dispense des études de biodisponibilité sont fixés par voie réglementaire[12].

## 5. Médicament biosimilaire

Selon la circulaire relative aux exigences spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biosimilaire [10],prenant références des LD de l'OMS[13], de l'EMA[14][15]et celles de l'ICH :

Un MBS est un médicament biologique similaire à un MBR de telle manière que ces deux derniers aient :

- La même composition quantitative et qualitative en principe actif
- La même forme pharmaceutique
- La même voie d'administration

➤ La même posologie

L'approche médicament générique n'est pas scientifiquement appropriée, du moment qu'il ne s'agit pas d'une copie intégrale [16][17], tandis que l'hypothèse «médicaments biologiques similaires», basée sur un exercice de comparabilité devra alors être suivie [18], en raison de différences liées notamment à :

- La variabilité de la matière première.
- La variabilité des procédés de fabrication....

Le MBS nécessite la réalisation des données précliniques et cliniques supplémentaires, le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir toxicologiques et autres non-cliniques et des données cliniques appropriées) sont déterminées au cas par cas conformément aux lignes directrices scientifiques en vigueur [13][14][15].

Cependant, l'appellation attribuée au MBS à un MBR ainsi que le champ d'application couvert par la définition correspondante diffère d'une réglementation à l'autre, le **tableau I** résume ces diverses appellations et définitions par organisme régulateur [19]

**Tableau I: Divers appellations des médicaments biosimilaires**

Organisme	EMA	FDA	MHWL	DMP	OMS	INDE	DGPSA	Mexico
Désignation	Biosimilar (Similar biological medicinal product) [14][15]	Biosimilar [20][21]	Biosimilar product[22]	Biosimilaire [10]	Similar biotherapeutic product [10]	Similarbiologic [23]	Subsequent-entry biologic [24][25]	Biocomparable [26][27]

## II. Différences entre médicament générique et biosimilaire

### 1. Différences physicochimiques

Un médicament générique et un MBS présentent certaines différences[28][29], les principales différences sont représentées dans le tableau II.

**Tableau II: Principales différences physicochimiques entre un générique et un MBS[30][2][31][32][33]**

	Médicament Générique	Médicament biosimilaire
<b>Taille</b>	Molécule unique Petite taille	Mélange de molécules apparentés Grande taille
<b>Structure</b>	Simple Indépendante des procédés de fabrication	Complexe & Hétérogène Dépendante des procédés fabrication Modification post traductionnelle
<b>Liaison chimiques</b>	Liaisons stables entre les différents atomes	Protéines présentant des liaisons stables & des liaisons instables
<b>Poids moléculaire</b>	Bas	Haut

## 2. Différences au niveau du développement

Les différences entre le développement des médicaments génériques avec le médicament biosimilaire sont décrites dans le tableau III (Liste non exhaustive)

**Tableau III: Comparaison de développement des génériques versus biosimilaire[16]**

	Médicament Générique	Médicament biosimilaire
<b>Concept de développement</b>	Bioéquivalence	Similarité en terme de qualité de sécurité et d'efficacité
<b>Voie d'Administration</b>	Entérale ou parentérale	Parentérale (SC&IV)
<b>dossier de demande d'AMM</b>	Etudes de bioéquivalence	Essais précliniques & essais clinique de phase I et PHASE III
<b>Potentiel immunogène</b>	Présent mais relativement faible	Médicament sous formes protéique plus au moins glucosylés à haut potentiel immunogène
<b>Durée de développement</b>	3à 5 ans	7à 8 ans
<b>Cout du développement</b>	1à 5 M USD	100 à 200 M USD

Trois problématiques découle des différences citées dans le paragraphe ci-dessus et pouvant constituer un frein à la reproduction parfaite et fiable d'un médicament biologique [34]:

- Une structure moléculaire complexe ce qui implique l'usage de systèmes cellulaires vivants pour les produire ou les extraire.[12]
- Nécessité de méthodes analytiques pour l'identification, la caractérisation et le dosage du produit doivent permettre d'identifier précisément la structure 3D de la spécialité afin de garantir une activité thérapeutique et un profil de sécurité et de tolérance similaire à chaque usage chez les patients.[16]

➤ Le procédé de fabrication qui fait partie intégrante de la définition du produit [11]

Ces points représentent les étapes critiques lors du développement d'un biomédicament mais on peut les contrôler et les adapter afin d'obtenir les spécifications souhaitées du produit fini.

Néanmoins ceci implique un coût ainsi qu'une durée plus élevée pour développer un médicament biologique.

En raison de ces différences fondamentales, du procédé de fabrication plus complexe et délicat, une réglementation plus complexe et une voie d'approbation spécifique sont nécessaires pour l'autorisation de mise sur le marché des produits biologiques en général et de leurs produits biosimilaires en particulier et seront des facteurs parmi d'autre expliquant le coût financier qui revient plus conséquent que celui d'un générique.

### **3. Différences au niveau de la fabrication et du contrôle**

Les différences physicochimiques présentes entre le médicament générique et le médicament biosimilaire engendrent des différences au niveau de la fabrication et du contrôle de ces médicaments qui sont représentées dans le tableau IV.

**Tableau IV : Conséquences des différences physicochimiques sur la fabrication et le contrôle du MBS&MG**

<b>Procédé de fabrication</b>	<b>Médicament Générique</b>	<b>Médicament biosimilaire</b>
<b>Caractérisation</b>	Processus chimique prévisible Des copies identiques peuvent être réalisés au laboratoire par des chimistes	Processus biotechnologique complexe Protéine exprimée dans des cellules vivantes dont il est difficile de concevoir des copies exactes Récolté et purifié lors d'une série d'étapes hautement sensibles
<b>Contrôle &amp; assurance qualité</b>	Structure simple caractérisation complète	Structure complexe caractérisation incomplète
<b>Stabilité</b>	Nécessite en moyenne : 50 tests et contrôles pour l'identification, déterminer le titre et la pureté établir et établir la qualité et l'efficacité	Nécessite en moyenne : 250 tests et contrôles pour l'identification, déterminer le titre et la pureté établir et établir la qualité et l'efficacité
<b>Stockage</b>	Relativement plus stable	Sensible aux conditions de stockage et de manipulations à cause de leurs structures protéiques
<b>Condition de conservation</b>	Souvent à température ambiante	Condition plus strictes

### III. Classifications des médicaments biologiques

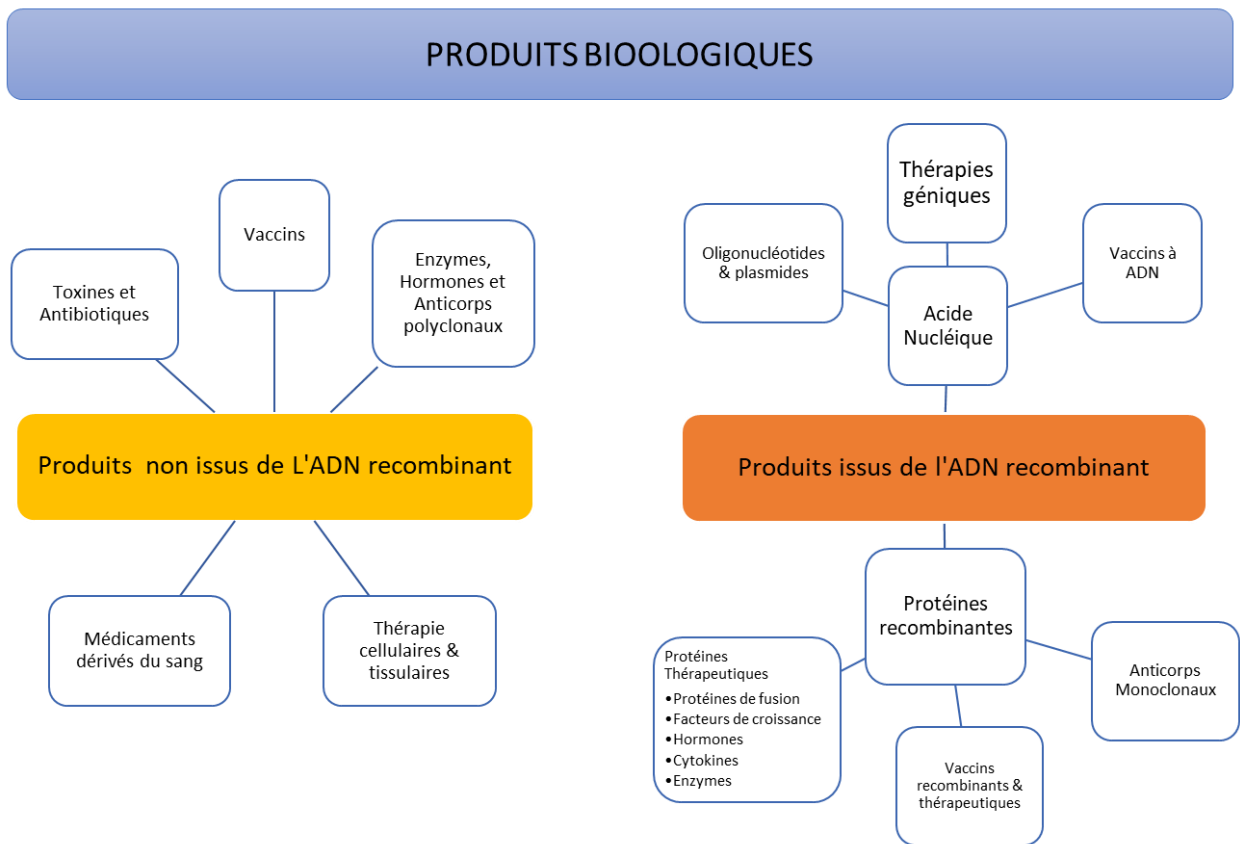
#### 1. Classification réglementaire des médicaments biologiques

La définition ci-dessus prévue par la loi marocaine du médicament biologique prend source de la directive européenne 2001/83/EC ; cette dernière englobe des médicaments issus des organismes vivants, mais qui ne représentent pas le même degré de complexité en occurrence les antibiotiques qui n'impliquent pas d'interrogations réglementaires ou scientifiques particulières.

Cette définition fut amendée et complétée par la Directive 2003/63/EC, et quatre sous-catégories spécifiques entrent ainsi dans le cadre de la nouvelle définition européenne des médicaments biologiques [30][11]:

- Médicaments immunologiques (dont les vaccins)
- Médicaments dérivés du sang et du plasma humain [36](immunoglobulines et albumines)
- Médicaments de thérapies innovantes[37] :
  - Médicaments de thérapies géniques
  - Médicaments de thérapies cellulaires somatiques
  - Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
  - Médicaments de thérapies innovantes combinées
- Médicaments issus de procédés biotechnologiques spécifiques :
  - L'ADN recombinant
  - L'expression contrôlée des gènes
  - Les méthodes à base d'hybridome et d'anticorps monoclonaux.

## 2. Classification des médicaments biologiques selon le procédé biotechnologique



**Figure 1: Classification des produits biologiques selon leurs procédés d'obtention**



*Chapitre 2 :*  
*Développement et fabrication*  
*des biosimilaires*



# I. Modélisation technique du MBS

## 1. Choix Médicament biologique de référence

Les industriels doivent justifier le choix du comparateur de manière rationnelle[9]. Pour cela, les instances réglementaires européenne et internationale ont établi un nombre de critères pour accompagner ces derniers.

Les considérations de l'OMS pour le choix d'un MBR peuvent être résumées comme suit[13]:

- Le MBR doit être commercialisé pendant une durée appropriée et avoir un historique d'usage pour que la démonstration de la similarité soit appuyée par un ensemble consistant de données acceptables quant à l'innocuité et l'efficacité.
- Le fabricant doit démontrer que le MBR choisi est adapté pour prendre en charge la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un MBS.
- Le MBR doit être autorisé sur la base de données complètes sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité. Par conséquent, un MBS n'est pas considéré comme un choix pour un MBR.
- Un MBR unique est utilisé tout au long du développement
- Il faut démontrer que les principes actifs du MBR et du MBS sont similaires.
- Il est possible d'utiliser un MBR autorisé hors des autorités du pays en question, sous réserve de justifier la pertinence du comparateur au regard du MBR autorisé au niveau local.

Les facteurs suivants doivent être pris en compte dans le choix d'un MBR commercialisé dans un autre pays :

- Le MBR devrait être autorisé et largement commercialisé dans un autre pays qui a un cadre et des principes réglementaires bien établis, ainsi qu'une expérience considérable en matière d'évaluation de produits biologiques et d'activités de surveillance post-commercialisation.

- L'acceptation de l'utilisation d'un MBR pour l'évaluation d'un MBS dans un pays n'implique pas l'approbation de l'utilisation du MBR par cette autorité.

Ces spécifications rejoignent dans leur globalité l'ensemble des critères fixés par l'EMA et la FDA[38]

La réglementation européenne exige que le MBR doit être autorisé via la procédure centralisée ou bien dans un état membre et commercialisé dans l'EEE[39][40][41][42], tandis que selon la FDA en vertu de l'article 351 (k) de la loi PHS les lots de MBR utilisés dans l'exercice de comparabilité peuvent être fabriqués en dehors du territoire américain si ce site de fabrication est bien enregistré au USA ou non enregistré aux états unis sous réserve de faire le bridge avec le MBR enregistré en interne[43][44].

## 2. Caractérisation du MBR

La caractérisation du MBR est primordiale puisqu'elle est le moyen pour identifier les attributs critiques de la qualité et détecter ainsi la présence des différences pouvant affecter la structure primaire, secondaire ou tertiaire de la protéine cible qui sont susceptibles d'avoir à leur tour un impact sur le profil qualité, innocuité, sécurité et efficacité clinique du MBS, or de légères variations peuvent être admises par les autorités sous réserves de justifier leurs caractères non nocifs [18]

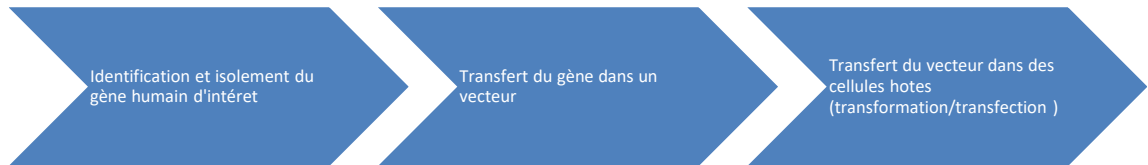
En outre cette caractérisation permettrait de définir le Profil Qualité du Produit Cible ou QTPP [15][45] ; une fois établi, ce dernier permettra de déterminer la composition de la substance active du MBS envisagé qui devra contenir une version de la substance active du MBR.

La substance active est susceptible d'avoir quelques variabilités de compositions et de formes ou encore des impuretés relatifs au procédé de fabrication de chaque fabricant de substances actives, par conséquent, le procédé de fabrication du produit fini serait donc différent de celui du MBR.

## IV. Développement du MBS

### 1. Développement génétique

La figure ci-dessous résume les principales étapes du développement génétique :[46][47][48]



**Figure 2: Divers étapes de développement génétique**

### 2. Confection de banques cellulaires

Le substrat cellulaire issu du développement génétique est destiné à constituer des banques de cellules :

Une banque cellulaire maitresse (BMT) est obtenue après n générations de la culture du clone recombinant d'intérêt choisi, la population ainsi obtenue est répartie en une centaine de fractions (aliquotes) et cryo-conservées dans de l'azote liquide généralement.

Les cellules de la BMT sont développées pour former les banques de cellules de travail (BCT), chaque lot de production sera initié à partir d'un tube de BCT. Une fois cette dernière est épuisée, ces étapes sont redémarrées à partir de la même BMT.

Grâce à ce système de banques cellulaires, la production des différents lots sera toujours initiée à partir du même clone recombinant sélectionné, ce qui contribue grandement à la reproductibilité du procédé.[49]

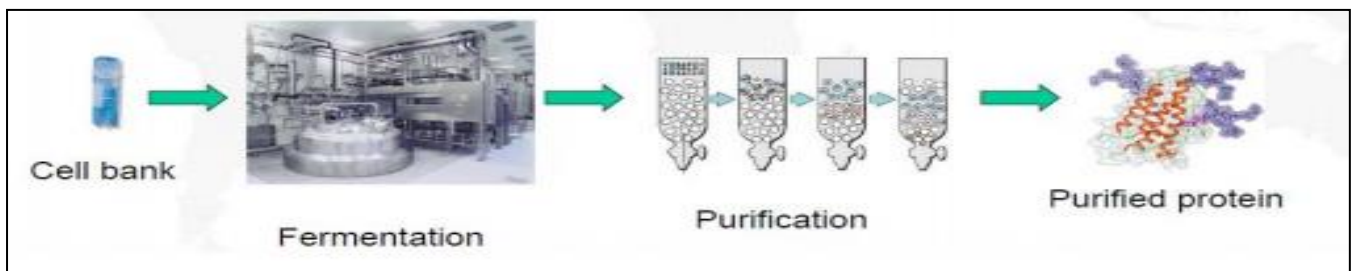
Ces réserves cellulaires sont conservées dans plusieurs endroits distincts, ultra sécurisés, conçues pour couvrir plusieurs dizaines d'années de production.

## V. Bioproduction proprement dite

La fabrication des médicaments biologiques est réalisée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication [50] pour garantir que le médicament biologique est produit et contrôlé de manière cohérente selon une norme appropriée à son utilisation prévue, l'étape de la fabrication proprement dite est une étape critique car elle pourrait entraîner des variations de la qualité du produit fini [31][51].

La bioproduction démarre par une phase d'upstream (culture cellulaire) où la molécule d'intérêt est produite dans un bioréacteur, puis d'une phase de downstream consistant à isoler et purifier la biomolécule. [52]

La bioproduction s'achève par une mise en forme pharmaceutique. Ces trois étapes clés doivent s'enchaîner dans des temps relativement courts jusqu'à la formulation pour les stabiliser.[53]

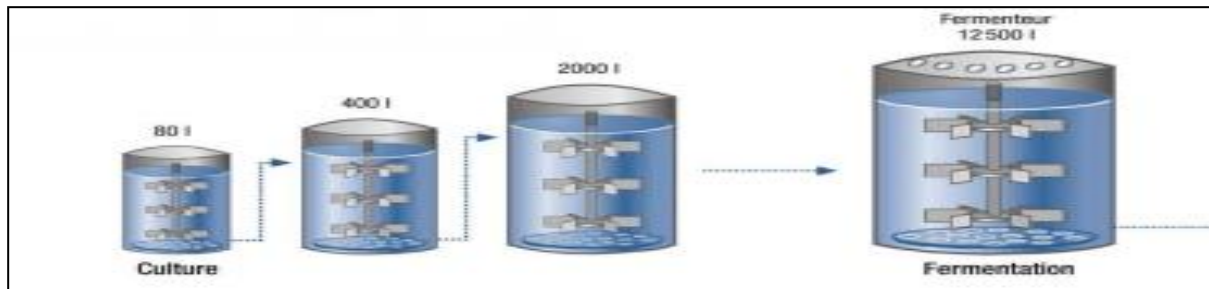


**Figure 3: Bioproduction proprement dite**

### 1. Upstreamprocess

Cette étape démarre par la préparation du milieu de culture avec une phase de montée en échelle pour atteindre une concentration cellulaire optimale à inoculer dans le bioréacteur final.

Un tube de BCT, constituée à partir d'une BMT est décongelé et mis en culture dans un milieu de culture approprié contenant des nutriments essentiels : La production d'un lot à l'échelle industrielle commence à cette étape.



**Figure 4: Phase scale up upstream process**

La culture cellulaire est amplifiée (phase scale up) par passage successifs dans des bioréacteurs de taille croissante jusqu'à obtention de la concentration cellulaire optimale à inoculer dans le bioréacteur de taille industrielle.[54]

## 2. Downstreamprocess

Le downstream process consiste à récolter la protéine d'intérêt puis à la purifier grâce à diverses techniques analytiques adaptées à la nature de la substance active et aux caractéristiques recherchées pour le produit fini dans le but de proposer un produit pur et sûr pour le patient.

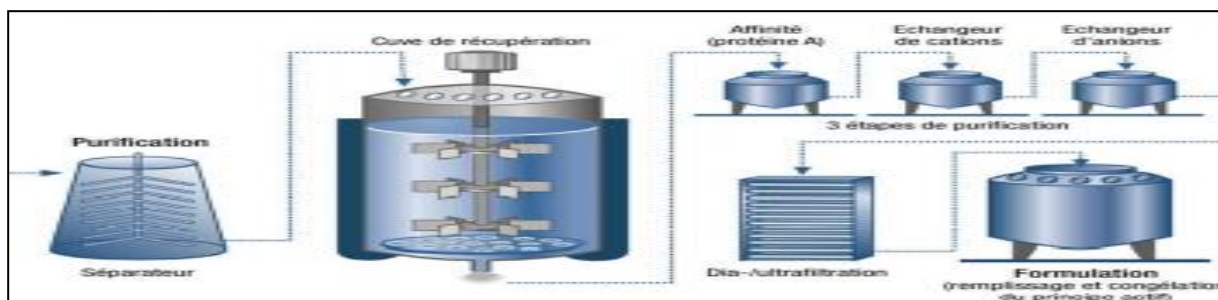
### 2.1. Récolte

Les techniques de récolte dépendent du type de système d'expression de la protéine :

- Système d'expression intracellulaire : les cellules sont séparées du milieu de culture et sont récupérées, et leur lyse par choc osmotique par exemple, permet alors de libérer la protéine.
- Système d'expression extracellulaire : Les cellules sont donc éliminées et le milieu de culture qui contient la protéine est recueilli. La récolte s'effectue généralement par filtration et/ou centrifugation pour séparer la protéine d'intérêt des différents constituants indésirables tels que le milieu et les débris cellulaires.

### 2.2. Purification

Les protéines récoltées sont mélangées à de nombreuses impuretés, ce mélange est purifié jusqu'à l'obtention d'une protéine de pureté optimale pour la commercialisation.



**Figure 5: Etape de purification downstream process**

### 2.3. Analyse de la protéine recombinante

La caractérisation analytique constitue une étape critique lors de l'élaboration d'un MBS car les industriels doivent démontrer que la structure et l'activité de leur médicament sont comparables à celles du MBR.

La protéine thérapeutique doit être fonctionnelle pour avoir l'effet thérapeutique recherché pour cela, elle est caractérisée par rapport à une protéine de référence ; ceci dans le but de détecter toute différence pouvant stimuler un effet immunogène chez le patient

Le recours à des modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation...) est possible si nécessaire pour assurer la stabilité du repliement des structures, l'ancrage dans les membranes, la solubilité... .

## 3. Formulation galénique

La formulation d'un médicament consiste en l'association de la substance active à des excipients dans une forme galénique appropriée.

La formulation galénique du MBS devrait prendre en compte la stabilité du produit fini ainsi que la compatibilité entre la substance active, les excipients, les diluants et les contenants /systèmes de fermeture.

La forme galénique pour les produits pharmaceutiques protéinés est une préparation liquide ou une préparation cryo-desséchée, Néanmoins d'autres formes avancées puissent être développées.[55]

Les formes liquides sont relativement faciles à développer et convient à l'administration du produit, tandis que les produits lyophilisés sont mieux adaptés au transport et au stockage

#### 4. Conditionnement

Cette étape suit l'étape de fabrication et a comme rôles principaux l'identification, la protection du médicament et la garantie de la stabilité et l'intégrité du médicament.

#### 5. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité des médicaments biologiques et biosimilaires repose, comme pour tout médicament, sur les contrôles des matières premières, du procédé de fabrication, de la substance active et du produit fini.

##### 5.1. Contrôle des matières premières

Les contrôles de qualité classiques à effectuer pour chaque matière première utilisée dans un procédé de fabrication, **nécessitent** une attention particulière au risque d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) pour les produits biologiques et notamment les matières premières d'origine animale ou humaine.[56]

Le contrôle porte sur l'ensemble des MB utilisées lors de la fabrication du MB par exemple :

- Cellule hôte et vecteur d'expression:
- Identité du gène d'intérêt codé dans le vecteur d'expression
- Structure du vecteur d'expression
- Stabilité génétique
- Contrôle de phénotype et de génotype de la cellule hôte
- Banque cellulaire
- Identité des banques cellulaires....

Le but de l'analyse de système d'expression est de vérifier que la séquence codante d'intérêt a été intégrée dans le vecteur d'expression et qu'elle est maintenue dans la cellule hôte tout au long de la production, cette caractérisation suit la guideline Q5B version en vigueur [57].

La caractérisation des banques cellulaires utilisées pour la production des MB se fait conformément aux recommandations de la guideline Q5D [58].

Quant à la pureté, elle permet de contrôler l'absence d'agents étrangers potentiellement oncogènes ou infectieux de types viraux, bactériens, fongiques ou mycoplasmiques.[59]

La stabilité des banques cellulaires consiste à évaluer la viabilité des cellules et déterminer une limite d'âge in vitro pour la production.[60]

## 5.2. Contrôle du procédé de fabrication

La maîtrise et le contrôle du procédé de fabrication ainsi que des étapes critiques et/ou intermédiaires de la fabrication permet d'éviter le plus possible la survenue de toute variation émanant du process pouvant affecter les données de sécurité, d'efficacité et d'innocuité du biosimilaire candidat à l'exercice de comparabilité, on distingue ainsi :

### ➤ Contrôles en ligne ou in situ/ in-line monitoring :

Par l'utilisation de capteurs directement placés dans la cuve ou les lignes de flux périphériques pour la surveillance du procédé

**Exp:** pH, T°, cc en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> dissous, agitation,

### ➤ Contrôle hors-ligne ou off-line monitoring :(échantillonnages)

**Exp:** la densité cellulaire, le dosage du cc en protéine produite est effectué pour contrôler le rendement de la production (HPLC ou immuno- essai).

Si des variations surviennent, ces dernières doivent être évaluées selon la guideline ICH Q5E, version en vigueur. [61]

### 5.3. Contrôle de la substance active biologique et du produit fini

Cette caractérisation se fait conformément à la guideline ICH Q6B[62]

Le tableau V énonce les principaux paramètres à évaluer avec quelques exemples de méthodes utilisées pour la caractérisation :

**Tableau V: Aperçu sur les paramètres de caractérisation des MBS et des substances actives biologiques**

Caractérisation	Critère	Méthode
<b>Caractérisation physicochimique</b>	Séquence peptidique	MALDI-TOF-MS, LS-MS
	Poids moléculaire	Spectrométrie de masse
	Conformation spatiale	Dichroïsme Circulaire
	Modification post-traductionnelles	FT-IR
	Charge	Fluorescence
	Hydrophobicité	HPLC, HPAEC-PAD, CE
<b>Activité biologique</b>	Puissance	Tests in vivo, in vitro et/ou biochimique (liaison agoniste/récepteur)
<b>Propriétés immunochimiques (ACM)</b>	Affinité, avidité, immuno-réactivité, fonctions effectrices des anticorps	Test liaison Ag/AC Western blot, Immuno-précipitation
<b>Profil de pureté/Impuretés</b>	Variants de masse	SFC-MALS-A4F-MALS, SM
	Variants de charge	CE, IEC, IEF, SM, cartographie peptidique
	Variants conformationnels	Dichroïsme circulaire, FT-IR, fluorescence,
	Variants glycosidiques	HPLC ,HPAEC-PAD, CE
	Variants ponts disulfures	TPM, fluorescence
	Proteines cellule hôte	ELISA
	ADN résiduel	Hybridation
Autres impuretés liées au procédé de fabrication	Chromatographie liquide, ELISA, etc.	

## 6. Les lignes directrices ICH et leurs places dans le procédé de fabrication des MBS

L'OMS est admise en qualité d'observateur au comité directeur de l'ICH, elle n'intervient pas directement dans la rédaction ou l'élaboration des directives et n'exerce aucun contrôle sur leur approbation. [63]

Comme décrit dans ce chapitre chaque ligne directrice ICH traite une certaine étape critique du processus de fabrication et du contrôle ainsi que la mise en stabilité des MB.

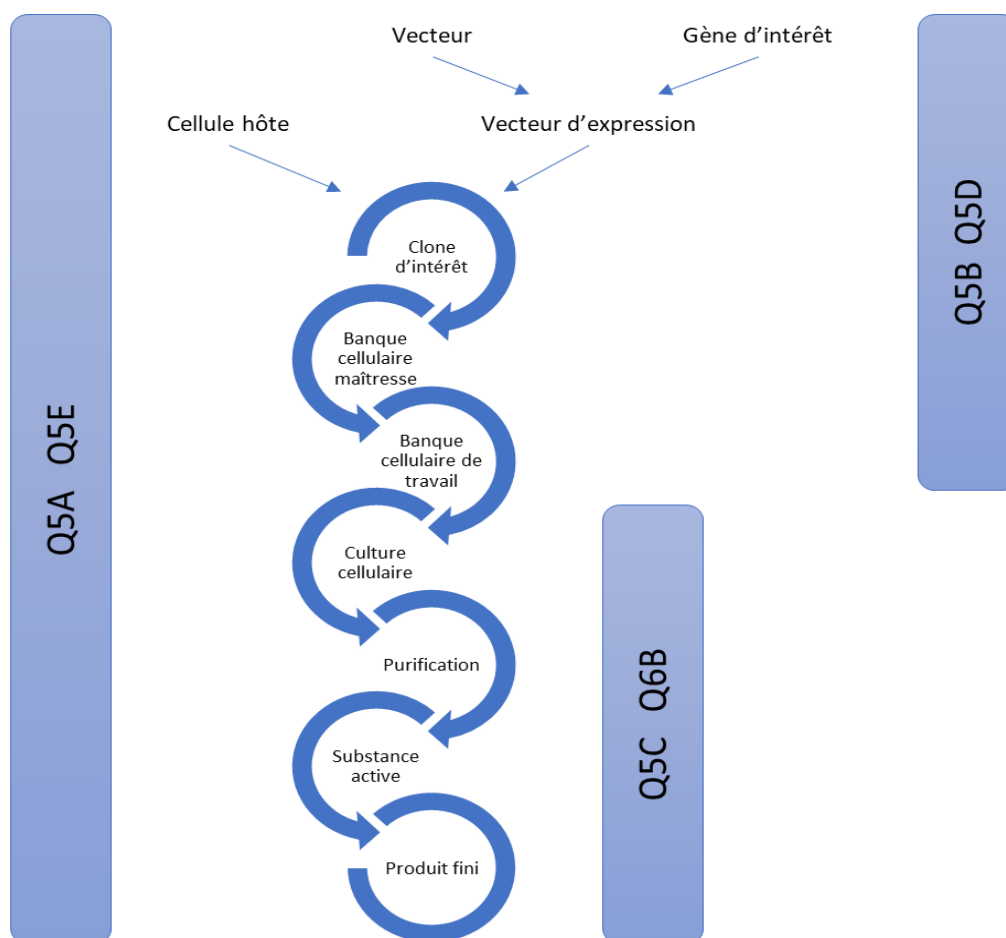


Figure 6: Place des guidelines ICH dans le procédé de fabrication [64]



*Chapitre 3 :*  
*Enjeux réglementaires*  
*de la preuve de la biosimilarité*



## I. Approche de biosimilarité

L'EMA a été la première autorité de régulation à établir un cadre pour l'approbation des biosimilaires, publiant des lignes directrices en 2005 [4]. Depuis lors, l'agence a publié d'autres directives générales et spécifiques aux produits biosimilaires[15][39]

D'autres directives sur les biosimilaires ont été publiées sur d'autres marchés strictement réglementés, tels que l'Australie, le Canada, le Japon, la République de Corée et les États-Unis. [24][65][66][67][68]

En outre, en 2009, l'OMS a publié des directives visant à fournir des «principes acceptables au niveau mondial» pour l'évaluation des biosimilaires[13]. Ces directives sont considérées comme une étape vers l'harmonisation mondiale des exigences d'approbation des biosimilaires.[69]

Les exigences réglementaires pour l'approbation des biosimilaires sont généralement alignées scientifiquement et partagent de nombreuses caractéristiques clés.

Bien que des différences mineures existent entre ces agences, avec quelques légères différences de terminologie, tous nécessitent une approche par étapes et en tête-à-tête pour établir la biosimilarité par l'exercice de la comparabilité [49]:

Dans un premier temps, des études analytiques sont menées pour confirmer la haute similarité structurelle et fonctionnelle du MBS avec MBR.

Des études non cliniques démontrent que le MBS agit sur la même cible ou a le même processus physiologique et présente une toxicité similaire à celle du produit de référence.

Un élément crucial dans l'évaluation d'un produit biosimilaire est un programme d'essais cliniques sur mesure qui compare la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité clinique et l'immunogénicité du MBS à celles de son référent.

Cependant, il est primordial de faire la distinction entre la biosimilarité et la comparabilité.[70]

## 1. Etudes comparatives en termes de Qualité

### 1.1. Système d'expression

Le MBS et le MBR doivent être exprimés par le même type de cellule hôte afin d'aboutir à la même séquence d'acides aminés et en même temps de minimiser la survenue de changements importants des attributs critiques de qualité susceptibles d'avoir un impact sur l'immunogénicité.[28]

Le système d'expression du MBS ne doit être changé que si le fabricant peut démontrer de manière convaincante que la structure de la molécule n'est pas affectée ou que le profil clinique du produit ne changera pas. Ceci n'est pas possible pour les glycoprotéines, car les modèles de glycosylation varient considérablement entre les différents types de cellules hôtes.[28]

### 1.2. Caractérisation

#### 1.2.1. Propriétés physicochimiques

L'exercice de comparabilité physico-chimique comprend l'évaluation des paramètres physico-chimiques et l'identification de la structure de la substance active et des impuretés liées aux procédés de fabrications. [71]

Toute différence détectée entre le MBS et le MBR doit être justifiée tout en respectant le profil micro-hétérogène du MBR. [18]

Le tableau VI montre quelques paramètres physicochimiques à évaluer ainsi que les exigences de comparabilité.[19][72]

**Tableau VI: Caractérisation physicochimiques et implications des études comparatives**

<b>Attributs</b>	<b>Paramètre à analyser</b>	<b>Exigences comparabilité</b>
<b>Identité</b>	Composition d'acides aminés	Même séquence d'acides aminés
<b>Structure chimique</b>	Séquence d'acides aminés et Séquences N /C-terminales Peptide mapping Ponts S – S Groupes SH libres	pour le MBS et MBR
<b>Propriétés physico-chimiques</b>	Structure II, III, IV Isoformes Taille, Agrégats Charge Hydrophobicité	Toute modification /troncation doit être quantifiée et toute variation intrinsèque ou liée au système d'expression doit être décrite.
<b>Profil de Glycosylation &amp; Modifications post traductionnelles [18]</b>	Profil global des Glycanes sites de glycolations types de glycolations liaisons et séquences non humaines	Si présence doivent être soigneusement comparés toute différence doit être justifiée tout en respectant le profil micro-hétérogène du MBR

Les tests physicochimiques seuls ne sont pas suffisants pour la caractérisation du MBS, des analyses de l'activité biologique sont nécessaires pour compléter les données relatives à la conformation spatiale de la molécule.[13][15][20]

### **1.2.2. Activité biologique**

L'activité biologique est la capacité spécifique du produit à obtenir un effet biologique défini.[13][45][19]

L'évaluation des propriétés biologiques notamment l'activité biologique du MBS et du MBR est une étape essentielle dans l'établissement d'un profil de caractérisation complet, des approches d'analyse différentes et complémentaires doivent être envisagés et les tests doivent être sensibles, spécifiques et suffisamment discriminatoire.[62]

La nature des tests primaires dépend des propriétés biologiques du produit (tests de liaison ligand-Récepteur, des tests enzymatiques, des tests cellulaires, des tests fonctionnels ....).[13][45]

Des tests orthogonaux peuvent être adoptés pour tenir en compte des limitations concernant la validation caractéristique des dosages biologiques primaires. [13]

Le résultat des dosages biologiques appropriés est fourni et exprimé en unités d'activité par rapport à un étalon de référence international ou national, si disponible et adapté, les références sont confrontés aux sections non cliniques et / ou cliniques du dossier pharmaceutique. [13][45]

### **1.2.3. Pureté et impureté**

La pureté et les impuretés du MBS et du MBR doivent être comparées à la fois qualitativement et quantitativement par le biais des tests analytiques primaires et orthogonales de confirmation , au cas par cas, toute impureté et toute différence même minimale doit être identifiée et quantifiée.[13][15][45]

Le tableau VII ,ci-dessous nous décrit quelques impuretés potentielles ainsi que leurs implications sur les études comparatives :

**Tableau VII: Types d'impuretés & études comparatives**

Type d'impuretés	Exemples	Exercice de comparabilité
<b>Impuretés Liés au procédé de fabrication</b>	Proteines de la Cellule hôte ADN résiduel Variants	L'exercice de comparabilité ne peut pas être pertinent pour prouver la biosimilarité Analysés selon les procédures analytiques en vigueur
<b>Polluants Liés au procédé de fabrication</b>	Contaminants : Endotoxines Charge microbienne Stérilité	La comparaison ne peut pas être pertinente dans l'exercice de comparabilité des biosimilaire. Analysé selon les procédures analytiques en vigueur
<b>Impuretés Liés au produit</b>	Isoformes Variants de Masse Variants de charge Variants de profil glycosidique	Exercice de comparabilité avec des tests primaires et des tests orthogonaux Comparabilité en condition de stress ++++ Pour le MBS et le MBR il faut prendre en compte les voies de dégradations respectifs Pour le MBR : mentionner l'âge/la durée de conservation et leur effet potentiel sur le profil qualité

#### **1.2.4. Propriétés immunochimiques**

Lorsque les propriétés immunochimiques font partie de la caractérisation (par exemple pour les anticorps ou les produits à base d'anticorps)[73][74], le fabricant doit confirmer que le MBS est comparable au MBR en termes de spécificité, d'affinité, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle, si applicable.[13][15][45]

### **1.2.5. Spécifications**

Établir des normes ou des spécifications est basé sur l'expérience du fabricant et les résultats expérimentaux obtenus en testant et en comparant le MBS et le MBR.[13]

Les spécifications défini pour le MBS ne seront pas les mêmes que pour le MBR puisque le processus de fabrication est différent mais le fabricant doit démontrer, dans la mesure du possible, que les limites fixées pour une spécification donnée ne sont pas significativement plus larges que la norme de variabilité du MBR pendant la durée de vie du produit, sauf si justifiables .[13][15][45]

Les tests à inclure dans les spécifications de la SA et du MBS sont définis dans la LD ICH Q6B et la monographie en vigueur, et les procédures analytiques inhérente doivent être validées.[62][75]

### **1.2.6. Procédures analytiques**

Une batterie d'analyses de pointe est nécessaire pour déterminer la structure, la fonction, la pureté et l'hétérogénéité des produits.

Les méthodes employées devraient séparer et analyser les différentes variantes du produit en fonction des différentes propriétés chimiques, physiques et biologiques sous-jacentes des molécules de protéines.

Chaque technique se fait dans des conditions différentes et sur la base de différentes propriétés physico-chimiques, en conséquence, une méthode peut détecter des variantes qu'une autre méthode ne détecte pas.

L'exercice de comparabilité doit d'être aussi complet que possible afin de minimiser la possibilité de présence de différences non détectées entre le MBR et le MBS qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité clinique .

Les seuils analytiques de chaque technique (par exemple la sensibilité et le seuil de la résolution) doivent être pris en compte lors de la détermination de la similarité entre un MBS et un MBR.[13][62]

### **1.2.7. Stabilité**

Les études de stabilité sont menées selon la ligne directrice ICH Q5C , elles sont réalisées sur la substance active et le produit fini et doivent être effectuées en utilisant leurs conditionnements et/ou systèmes de fermeture destinés à leur stockage.[76][77][78]

Les études de stabilité accélérée constituent un élément important dans la détermination de la similarité entre un MBS et un MBR :

- Elles peuvent révéler des propriétés autrement cachées d'un produit qui justifierait une évaluation supplémentaire,
- Elles sont également importants pour identifier les voies de dégradation du produit, menés en tête-à-tête entre le MBS au MBR , qui seront utiles pour déterminer la similarité des produits en montrant un profil de dégradation comparable.
- Elles peuvent montrer que des contrôles supplémentaires doivent être utilisés dans le processus de fabrication et pendant le transport et le stockage du produit afin de garantir l'intégrité du produit.

Les données de stabilité devraient étayer les conclusions concernant les conditions de stockage et de transport recommandées et la durée de conservation ou de stockage de la substance active, du produit fini et des produits intermédiaires qui peuvent être stockés pendant des périodes importantes .

## **II. Etudes comparatives non clinique**

### **1. Approche de sécurité non clinique**

Les études pré cliniques nécessaires sont réduites avec à minima l'exigence des études de toxicité à doses répétées si la similarité au niveau de la qualité moléculaire est démontrée avec une expérience clinique large du MBR.[13]

Le protocole des études non clinique est basé sur les résultats de démonstration de la similarité lors des études de comparabilité analytiques afin de cibler les caractéristiques du MBS, dès lors des données non cliniques supplémentaires peuvent s'avérer nécessaire si :

- Présence de différence notable entre les systèmes d'expressions, les méthodes de purification entre le MBS et le MBR ....
- Le (s) mode (s) d'action (s) du produit fini sont mal connus ou mal compris.
- Toxicité significative et/ou index thérapeutique étroit de la substance active.
- Données cliniques limités du MBR.

Ces études sont réalisées sur la forme pharmaceutique finale destinée à être mise sur le marché sauf justification contraire, et doivent être comparatives et conçues pour mettre en évidence les différences de réponse entre le MBS et le MBR.[13][79][80][81]

## 2. Etudes non cliniques in vitro

Ces études doivent être spécifiques, sensibles et discriminatoires afin d'établir les causes éventuelles de non similarité et de vérifier que ces variations n'ont pas d'impact sur le profil efficacité, sécurité, innocuité du MBS .

Un aperçu sur les paramètres pour l'évaluation de la similarité non cliniques est décrit dans le tableau VIII :

**Tableau VIII: Résumé des paramètres d'évaluation de la similarité non clinique**

Comparabilité	Analyses	Paramètres analysés
<b>préclinique</b>		
<b>In vitro</b>	Evaluation du profil	Activité PD
Spécifique	pharmacologique	Profil de liaison au récepteur
Sensibles	Toxicologique	
Discriminatoires		
<b>In vivo</b>		Activité biologique /PD
Modèle animal		Toxicité non-clinique à :
pertinents		dose unique et dose répétée et
Respect de 3R [82]		études toxicocinétiques

### **3. Etudes non cliniques in vivo**

Le protocole des études non cliniques in vivo doit être conçu en prenant en compte un certain nombre de points.

#### **3.1. Activité biologique /pharmacodynamie**

Doit être appropriée par rapport à l'activité clinique, elle est extraite des études réalisées dans la partie qualité, ou bien évaluée aussi si possible dans le cadre des études de toxicité à dose répétées,

L'évaluation in vivo de l'activité biologique / PD peut être inutile s'il existe des dosages in vitro qui ont été validés comme reflétant de manière fiable l'activité pharmacodynamique cliniquement pertinente du MBR.

#### **3.2. Etudes de toxicité non clinique**

En plus de sa place dans l'exercice de comparabilité, l'étude de toxicité à doses répétées, permet de s'assurer qu'aucune toxicité imprévue ne pourrait survenir lors des études cliniques du MBS sur l'humain, bien que la valeur prédictive des modèles animaux pour l'immunogénicité chez l'homme soit considérée comme faible. [13][83]

La toxicité non clinique doit être déterminée dans au moins une étude de toxicité à doses répétées réalisée sur une espèce appropriée et comprenant des mesures toxicocinétiques (titres ADA, la réactivité croisée avec les homologues, protéines endogènes et capacité de neutralisation des produits par ces anticorps) et d'une durée suffisante pour permettre la détection de différences potentielles de toxicité et de réponses anticorps entre le MBS et le MBR. [13]

Si réalisée sur la forme pharmaceutique destinée à être utilisée lors des études cliniques, elle permettrait ainsi de détecter la toxicité potentielle due à la fois à la substance active, aux impuretés et au produit fini.

En fonction de la voie d'administration, la tolérance locale doit être évaluée. Si possible, cette évaluation peut être effectuée dans le cadre de l'étude de toxicité à doses répétées décrite.[13]

### III. Etude comparatives clinique

#### 1. Approche de comparabilité clinique

Les données cliniques pivots doivent être générées à l'issue du produit fini candidat de la preuve de biosimilarité, tout écart par rapport à cette recommandation doit être justifié et des données supplémentaires peuvent être nécessaires, telles que la pharmacocinétique, notamment les études de transition comparant les profils pharmacocinétiques des produits des formulations précédente et finale.( Tableau XI) .

Pour les changements dans le processus de fabrication, la LD ICH Q5E doit être suivie.[61]

Un aperçu sur les paramètres pour l'évaluation de la similarité non cliniques est décrit dans le tableau IX :

**Tableau IX: Résumé des paramètres d'évaluation de la similarité clinique**

Comparabilité Clinique	Analyses	Paramètres analysés
<b>PK/PD</b>	Evaluation du profil PK&PD	Absorption /Biodisponibilité Clairance, demi-vie
<b>Essais cliniques</b>	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité	Efficacité Sécurité Immunogénicité

Il s'agit d'une approche de comparabilité par étapes et une importance particulière doit être apportée à l'examen de l'immunogénicité pendant toute l'évaluation clinique du MBS.[13]

## 2. Etudes cliniques de Phase I

### 2.1. Etude PK

Le déroulement des études cliniques de PK est représenté dans le tableau X .[79][13]

**Tableau X: Etudes cliniques de PK lors des études comparatives**

Doses	Protocole	Paramètres à mesurer	Technique analytique
<b>A dose unique</b> Suffisante pour évaluer la similarité du profil cinétique	<b>En cross over+Wash-out</b> Elimine la variabilité interindividuelle  Taille de l'échantillon réduite	<b>AUC</b> (paramètre primaire)  <b>Clairance et / ou demi-vie d'élimination</b>  (peuvent différer entre MBR&MBS)	critères d'acceptation entre le MBS et le MBR prédéfinis et justifiés.  plage de quantification exactitude précision Spécifique sensible
<b>A doses multiples</b> <b>similarité des profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre,</b>	<b>En bras parallèles</b> <b>+Wash-out</b>  Adaptée aux médicaments avec une longue demi-vie et fortement immunogène  Taille de l'échantillon plus grande	<b>IDEM</b>	<b>IDEM</b>

### 2.2. Etudes de PD

Il est conseillé au fabricant de garantir des profils pharmacodynamiques similaires avant de procéder aux essais cliniques, surtout si une différence dans les profils pharmacocinétiques, d'importance clinique inconnue, a été détectée.

Dans les études pharmacodynamiques comparatives, les effets pharmacodynamiques doivent être étudiés dans une population appropriée en utilisant une ou des doses situées dans

la partie raide de la courbe dose-réponse afin d'augmenter les chances de détecter des différences potentielles entre le MBS et le MBR.[13]

Les marqueurs pharmacodynamiques doivent être sélectionnés sur la base de leur pertinence clinique.[13]

### **2.3. Études PK / PD de confirmation**

Si les études PK/ PD comparatives sont conçues et exécutées de manière appropriée, elle sont souvent plus sensibles à la détection de différences potentielles d'efficacité par rapport aux essais utilisant des paramètres cliniques, les limites d'acceptation pour la démonstration de la similarité des paramètres PK/PD de confirmation doivent être prédéfinies et dûment justifiées.[13]

## **3. Etudes cliniques de Phase II**

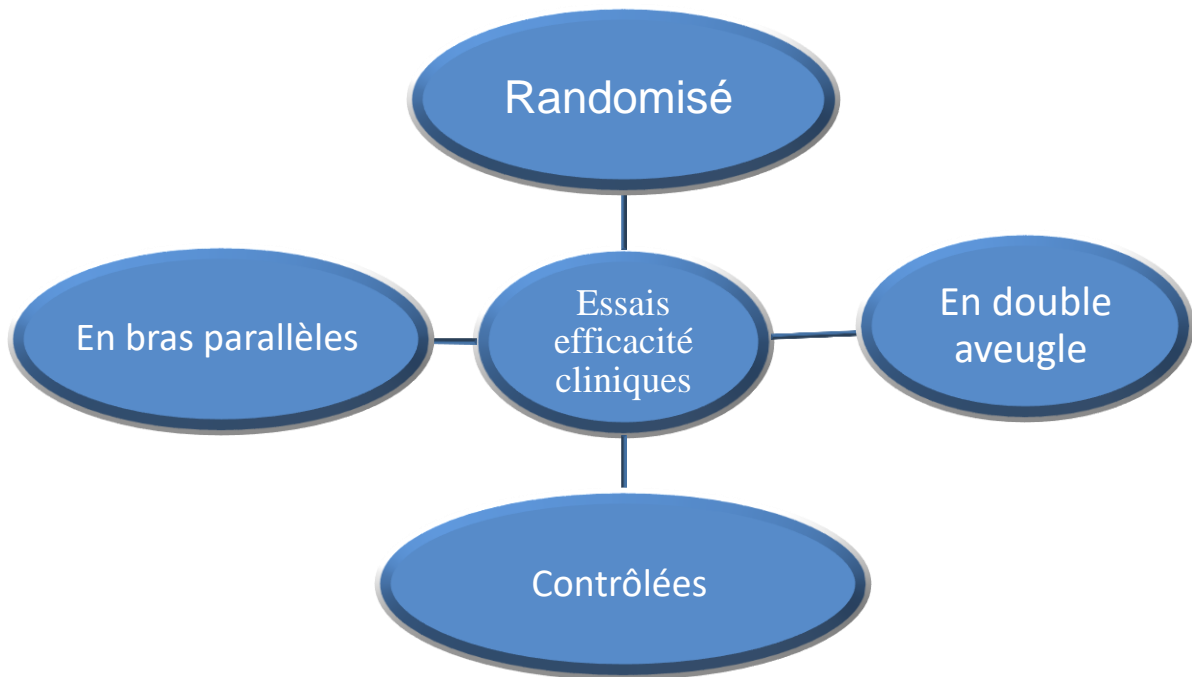
Le choix de la dose thérapeutique, de la forme galénique, des populations cibles permettant de démontrer l'efficacité cliniques ne sont désormais pas nécessaires pour un MBS , ces données étant déjà établis pour le MBR choisi ,néanmoins à la limite de présence de variations mineures , le fabricant a le choix de faire des études de phase II en vue d'affiner le profil de tolérance du MBS .[84]

## **4. Etudes cliniques de Phase III**

Il s'agit d'études cliniques de confirmation du profil de tolérance et d'efficacité cliniques faites sur une population représentative de celle de l'AMM du MBR[85][86], en prenant en compte les variabilités interindividuelles et intraindividuelles tout en respectant les exigences des instances réglementaires sur l'élaboration des essais clinique pour les médicaments d'origine biologiques en particulier les MBS ; pour ces derniers, les études cliniques de phase III sont réalisées sur une seule indication thérapeutiques dont l'extrapolation aux indications thérapeutiques du MBR choisi est possible .[87][88]

#### 4.1. Etudes de l'efficacité clinique

Les études d'efficacité thérapeutique n'ont pas pour objectif de démontrer l'efficacité du principe actif en lui-même car elle est préétablie avec le MBR, l'objectif est de prouver une efficacité comparable et équivalente au MBR par le biais des études d'équivalences et/ou les études de non-infériorité[28][87], la figure 7 souligne les caractéristiques relatives au protocole des études de l'efficacité clinique :[13]



**Figure 7: Caractéristiques du protocole des études d'efficacité [28]**

Le tableau XI énonce les avantages et les inconvénients des études d'équivalences et de non infériorité selon les recommandation de l'OMS :

**Tableau XI: Avantages et inconvénients des essais de Non-infériorité et des essais d'équivalence[13]**

Type d'étude	Avantages	Inconvénients
<b>Equivalence</b>	<p>La possibilité d'extrapolation de l'efficacité sur d'autres indications thérapeutiques du MBR.</p> <p>La plus appropriée pour confirmer que le MBS est équivalent au MBR;</p> <p>Actuellement elle est à la base de l'approbation des MBS</p>	<p>La taille de l'échantillon requis doit être plus grande pour atteindre la puissance d'une étude de non infériorité</p> <p>Un constat de la supériorité conduirait à l'échec de l'essai d'équivalence. et la possibilité de démontrer qu'elle n'est pas cliniquement significative est quasi impossible.</p>
<b>Non-infériorité</b>	<p>La taille de l'échantillon requis est plus petite pour atteindre la puissance d'un essai d'équivalence</p> <p>concept de non infériorité n'élimine pas que le MBS puisse être statistiquement et cliniquement supérieur au MBR.</p> <p>Il est possible de démontrer qu'une supériorité du MBS au MBR n'est pas cliniquement significative</p>	<p>La démonstration de la non infériorité ne garantit pas la possibilité d'extrapolation sur d'autres indications thérapeutiques du MBR</p> <p>Il est difficile de justifier à posteriori qu'une efficacité statistiquement supérieure n'est pas cliniquement significative.</p> <p>Si la supériorité observée est significative cliniquement le concept biosimilaire est non applicable, il s'agit d'un nouveau produit différent du MBR</p> <p>La démonstration que la supériorité en terme d'efficacité pour le MBS n'est pas associée à une augmentation des effets indésirables est obligatoire dans tous les cas. Actuellement aucune expérience d'autorisation de mise sur le marché d'un MBS basés sur des études de non infériorité</p>

## 4.2. Etudes de sécurité clinique

Il s'agit d'études comparatives de préférence, étendues obtenues chez un nombre suffisant de patients dans le but de fournir une base de données adéquate, elles suivent la même logique que les essais précédents et comprennent le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables.[13]

Les risques ainsi identifiés lors des essais cliniques réalisés sur le MBS, correspondent souvent à des événements/effets indésirables fréquents à court terme.

Ces risques sont souvent dus à un procédé de fabrication différent [61] ,ces données sont quasi-suffisantes lors de la soumission de demande d'AMM, or une surveillance plus étroite de la sécurité clinique du MBS est généralement nécessaire lors de la phase IV à postériori de la commercialisation du MBS.[13]

## 4.3. Etudes immunogénicité

Étant donné que les MBS sont des molécules biologiquement actives, ils peuvent déclencher des réponses immunitaires, par conséquent, l'immunogénicité peut être un obstacle pour le développement de ces médicaments et doit être prise en compte.

Plusieurs facteurs peuvent entraîner la formation des anticorps anti produit (ADA) tels que : le terrain( par exemple, les haplotypes HLA de classe II, âge, comorbidité ,expositions préalable au MB [84] , de la variabilité inter et intra individuelle ,la voie d'administration(l'administration intraveineuse s'est avérée moins immunogène que l'administration intramusculaire et sous-cutanée)[89], du schéma thérapeutique , nature de la substance active et sa teneur en épitopes HLA ,des excipients elle doit toujours être étudiée chez l'homme car les données issues des études sur l'animal ne sont généralement pas prédictives de la réponse immunitaire chez l'homme.

La présence d'impuretés, de différences structurelles liées au processus de fabrication ou bien aux mauvaises conditions de stockages, à la stabilité du produit peuvent augmenter le risque de formation d'ADA [13][89] ; des changements mineurs dans la structure de la substance active peuvent engendrer de graves conséquences cliniques, c'est pourquoi une attention particulière est soulevée sur la sécurité des MBS.

Certains essais d'immunogénicité sont effectués lors développement du médicament biologique ; néanmoins, le meilleur est d'établir ces tests de sécurité et d'immunogénicité du MB est de les réaliser lors d'un essai clinique [13].

Même si l'efficacité et l'innocuité d'un MBS et d'un MBR se sont avérées désormais similaires, l'immunogénicité peut encore être différente [13], d'où elle doit être étudiée avant leur autorisation de mise sur le marché suivant la même logique comparative menée en parallèle .

Les conséquences de l'immunogénicité peuvent varier considérablement et vont des effets cliniquement insignifiants à des effets indésirables graves et pouvant mettre en jeu le pronostic vital, en outre les anticorps de liaison, les anticorps neutralisant peuvent affecter l'efficacité du MBS ;ce phénomène pourrait être un composite d'effets PK, PD et de sécurité[13].

En général, la quantité de données obtenues à partir des essais comparatifs d'efficacité (c'est-à-dire les essais qui sont alimentés pour leur critère d'efficacité principal) permettra de détecter une augmentation marquée de l'immunogénicité du MBS par rapport au MBR et sera suffisante avant l'autorisation. [13]

Lorsqu'un développement d'ADA cliniquement significatif a été signalé avec le MBR ou la classe de substance, mais qu'il est trop rare à capturer avant l'AMM, un plan de gestion des risques spécifique pour le MBS doit être mis en œuvre pour évaluer le risque post-commercialisation[13].

Si l'efficacité et la sécurité doivent être extrapolées par le fabricant du MBS à d'autres indications approuvées du MBR, il faut veiller à ce que l'immunogénicité soit étudiée dans la population de patients présentant le risque le plus élevé de réponse immunitaire et d'événements indésirables d'origine immunologique[13].

Le fabricant du MBS doit justifier les détails de la stratégie de dépistage des anticorps, de plus les ADA détectés doivent être décrits plus en détail et leurs implications cliniques potentielles doivent être évaluées[13].

La période d'observation requise pour les tests d'immunogénicité dépendra de la durée prévue du traitement et du moment prévu pour le développement des ADA , dans le cas

d'administration prolongée , les données recueillis sur une période d'un an,dans certains cas plus courte , seront généralement suffisants préalablement à la demande d'AMM[13],

De manière globale étant donné que les données sur l'immunogénicité préalables à la demande d'AMM sont souvent limitées, une description plus détaillée du profil d'immunogénicité peut être nécessaire post-commercialisation[13].

#### 4.4. Extrapolation des données d'efficacité et de sécurité

Une fois la haute similarité entre le MBS et le MBR a été argumentée de manière convaincante, le MBS peut être approuvé pour d'autres indications cliniques du MBR qui n'ont pas été directement testés dans des essais cliniques si une justification scientifique appropriée est fournie par le fabricant et si certaines conditions scientifiques spécifiées dans la ligne directrice sont remplies [13].

Selon la FDA, lorsque les données dérivées d'une étude clinique sont suffisantes pour démontrer l'innocuité, la pureté et la puissance dans des conditions d'utilisation appropriées, il est possible que le MBS soit autorisé pour une ou plusieurs conditions d'utilisation supplémentaires pour lesquelles le MBR est autorisé, Cependant, une justification scientifique suffisante de l'extrapolation des données cliniques doit être fournie par l'EPI [65].

Pour l'EMA, dans le cas où le MBR a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du MBS doivent être justifiées ou, si nécessaire, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées [79].

Dans certains cas, il peut être possible d'extrapoler la similarité thérapeutique montrée dans une indication à d'autres indications du MBR ;la justification dépendra de l'expérience clinique, des données de littérature disponibles, du fait que les mêmes mécanismes d'action ou les mêmes récepteurs soient impliqués ou non dans toutes les indications, entre autres [79].

Les éventuels problèmes de sécurité dans différentes sous-populations devraient également être traités et évalués.[79]

Pour le cas des anticorps monoclonaux, l'EMA considère que l'extrapolation des données cliniques d'efficacité et de sécurité à d'autres indications du MBR (non spécifiquement étudiées

lors du développement clinique du MBS) est possible sur la base des preuves fournies par l'exercice de comparabilité et avec une justification adéquate.[80]

Dans certains cas, les essais cliniques exigés par la législation pour comparer les MBS avec les MBR correspondants peuvent être excédentaires par rapport aux exigences et peuvent même être un obstacle au développement de MBS.

## 5. Etudes cliniques de Phase IV

### 5.1. Pharmacovigilance

Comme pour la plupart des médicaments biologiques, les données issues des périodes pré-AMM sont limitées généralement à identifier tous les effets indésirables potentiels d'un MBS.

En particulier, il est peu probable que des événements indésirables rares se produisent dans les populations limitées d'essais cliniques testés avec le MBS[13], souvent ces essais détectent principalement des effets indésirables fréquents et à court terme.

Ces données sont généralement suffisantes avant l'autorisation, mais une surveillance plus étroite de la sécurité clinique du MBS est généralement nécessaire dans la phase post-commercialisation.[13][79]

Un exemple pertinent est le cas de l'immunogénicité des médicaments biologiques, où, même si l'efficacité et l'innocuité se sont avérées similaires, l'immunogénicité peut encore être différente.[90]

En raison des faits mentionnés ci-dessus, un plan de pharmacovigilance (PP) qui intègre une surveillance étroite de la sécurité clinique du MBS dans toutes les indications approuvées et une évaluation continue du rapport bénéfices –risques est obligatoire dans la phase post-commercialisation des MBS.[13]

Au moment de la commercialisation du MBS, le PP spécifique doit obligatoirement être déjà conçu en détail par l'EPI [13], les autorités de réglementation sont les garants du respect des engagements de commercialisation et des exigences post-approbation [13]

Tout surveillance de sécurité spécifique imposée au MBR ou à la classe du produit doit être incorporée dans le plan de Pharmacovigilance du MBS et si des risques potentiels

supplémentaires sont rencontrés avec le MBS, des mesures appropriées doivent également être envisagés et inclus dans le PP.[13][91]

Les rapports de sécurité post-commercialisation (PSURs) doivent inclure toutes les informations sur la tolérance du produit reçues par le titulaire de l'AMM.[91]

## 5.2. Plan de gestion de risque

Une démarche proactive est appelée : « Plan de Gestion de Risques », c'est une exigence réglementaire pour les industries pharmaceutiques lors du dépôt du dossier de demande d'AMM, l'efficacité en matière de minimisation de risques du PGR lui-même doit être évaluée continuellement en post-commercialisation.[92]

Le PGR est constitué de six parties en général :

Partie I : Aperçu sur le produit

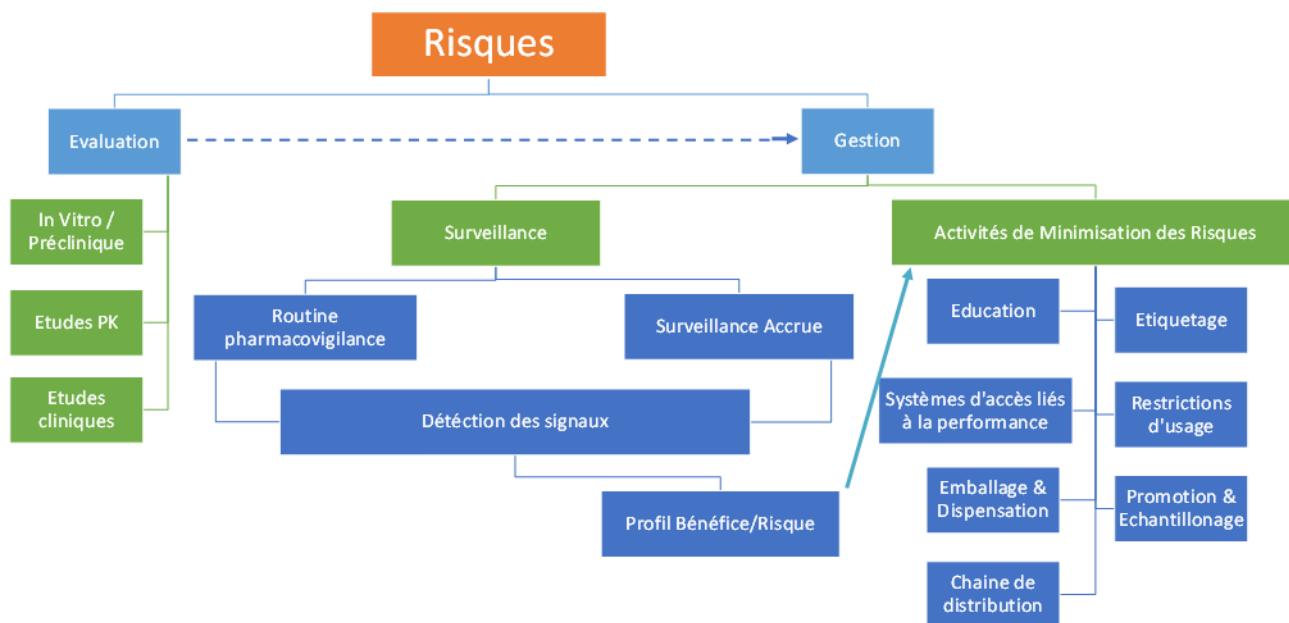
Partie II : Spécification de sécurité :

Partie III : Plan de pharmacovigilance

Partie IV : Plan d'études d'efficacité post commercialisation

Partie V : Mesures de minimisation de risques

Partie VI : Résumé du PGR



Partie VII : annexes

**Figure 8: Principales caractéristiques de recueil des données de phase IV**

### 5.3. Résumé des caractéristiques du produit et étiquetage :

Dans le cas des biomédicaments dont les réactions peuvent être spécifiques à un médicament, à un lot, si le biosimilaire porte la même DCI que le biomédicament princeps et que le prescripteur n'indique que cette DCI, il sera difficile de savoir lors d'un événement quel médicament a été administré au patient, rendant le rattachement à celui-ci difficile. Il est donc important que les biosimilaires soient distincts des molécules princeps par leurs noms commerciaux et leurs DCI.

Les informations de prescription du MBS doivent être aussi similaires que possible à celles du MBR, à l'exception des aspects spécifiques au produit, tels que des excipients. Ceci est particulièrement important pour la posologie et les informations relatives à la sécurité,

Y compris les mises en gardes, les effets indésirables et les contre-indications, cependant le MBS pourrait avoir moins d'indications que le MBR.

L'EPI doit désormais rédiger son propre résumé des caractéristiques du produit pour son MBS objet de la demande d'AMM.[13]

## 6. Interchangeabilité des MBS

Contrairement aux médicaments chimiques, un MBR qui est interchangé à plusieurs reprises avec un MBS peut provoquer des réponses immunogènes qui pourraient compromettre le profil efficacité et la tolérance des deux médicaments. [93]

Ainsi, il faut éviter de passer fréquemment d'un MBR à un MBS, car des différences même mineurs, telles que celles liées au procédé de fabrication, pourraient déclencher une réponse immunitaire .[93]

Ce problème est particulièrement critique lors du traitement de patients atteints de maladies chroniques, qui ont une longue espérance de vie et font généralement face à des thérapies à long terme.

En outre l'interchangeabilité peut affecter de manière significative les programmes de pharmacovigilance, ce qui peut générer une confusion entre le MBS et son référent lors de la surveillance post-commercialisation.[94]

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé, un produit pharmaceutique interchangeable est «un produit qui devrait avoir le même effet clinique que le produit de comparaison et peut le remplacer dans la pratique clinique.»[95],il n'y pas actuellement de guideline de l'OMS concernant l'interchangeabilité.

L'EMA n'inclut pas de recommandations sur l'interchangeabilité, et l'autorité décisionnelle relative aux politiques de substitution (y compris la substitution automatique) appartient aux autorités réglementaires nationales [96],quant au choix de la prescription d'un MBS à la place de son MBR doit être confié à des médecins. [96][97]

Aux États-Unis, le terme interchangeable fait également référence aux MBS qui «peuvent être substitués au MBR sans l'intervention du médecin qui a prescrit ce dernier». Aux États-

Unis, un biosimilaire peut être considéré comme interchangeable avec son référent si un essai clinique n'a pas révélé de perte d'efficacité et d'augmentation du risque de tolérance après au moins un seul changement du MBR.[98]

Les biosimilaires ne sont pas simplement une option thérapeutique à la disposition des médecins, mais sont à privilégier s'ils présentent un avantage économique, en particulier pour le traitement des patients naïfs (pas de contact primaire du système immunitaire avec le MBR),et les patients naïfs secondaires (contact primaire du système immunitaire avec le MBRavec période de sevrage suffisamment longue en fonction basé sur l'état clinique).[99][100]



*Chapitre 4 :  
Cadre réglementaire des  
biosimilaires au Maroc*



## I. Obligations légales de mise sur le marché d'un médicament à usage humain

Selon l'article 8 de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie au Maroc :

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

- ✓ Mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
- ✓ Garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
- ✓ Démontrer son intérêt thérapeutique ... .

En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier :

- ✓ Qu'il a fait procéder à l'analyse qualitative et quantitative du médicament ;
- ✓ Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle.[5]

Par application de l'article 8 sus cité, l'homologation d'un médicament à usage humain est basée sur 3 critères essentiels : Qualité, Sécurité et Efficacité ,ainsi ce médicament sera évalué sur la base de son rapport bénéfice/risque. [5]

Lors de l'évaluation du dossier de demande d'AMM, une commission nationale d'autorisation de mise sur le marché est constituée auprès du ministère de la Santé et est consultée sur l'efficacité, l'innocuité et l'intérêt thérapeutique.[8]

L'objectif de l'évaluation est de valider qu'une composition qualitative et quantitative est celle qui a été initialement déclarée ; que le médicament n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi et que l'effet thérapeutique est bien établi, bien suffisamment justifié par le demandeur et ne fait pas défaut.

Le dossier de demande d'AMM élaboré sous un format appelée Common Technical Document (CTD) et est soumis à la DMP .[8][101]

Le contenu du CTD est défini par arrêté ministériel en application au décret 2-14-841 publié le 05 Aout 2015 [102]; il s'articule en 5 modules qui permettent de compiler l'ensemble des données acquises au cours du développement du médicament.[101]

La circulaire N°15 DMP/00 relative au dossier de demande d'AMM d'un médicament à usage humain est paru un an après (23/02/2016) pour expliquer le contenu du CTD fixé par le décret de l'AMM [101]; ainsi elle stipule :

- La composition du dossier pharmaceutique sous format CTD
- Présentation du dossier
- Modèles des étiquettes d'identification
- Tableau résumant les modalités de dépôt de dossier
- L'articulation et le contenu des divers modules du CTD seront détaillés dans le chapitre VI de ce document.

## **IV. Obligations légales de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire au Maroc**

### **1. Base juridique nationale**

Le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 nov. 2006) portant promulgation de la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie publié le 22 Novembre 2006 ne précise aucun cadre réglementaire spécifique pour l'homologation d'un MBS au Maroc.

Par l'article N°27 (section II chapitre II) de la loi 17-04 l'administration considère l'institut Pasteur habilité à fabriquer, importer et commercialiser des médicaments d'origine biologique par dérogation aux dispositions des articles 19 et 26 de ladite loi.[5]

C'est donc un vide juridique concernant la réglementation nationale des médicaments d'origine biologique.

Dix ans après la promulgation de la loi N° 17-04 portant sur le médicament et la pharmacie, est publié le décret n° 2-14-841 publié le 5 août 2015 relatif à l'autorisation de mise

sur le marché des médicaments à usage humain qui entame en parties les médicaments biosimilaires spécifiquement dans deux de ses articles :

➤ L'article 7 Chapitre II :

Cet article souligne que lors de la demande d'AMM portant sur un médicament biosimilaire, le dossier pharmaceutique du dit médicament doit satisfaire aux essais de comparabilité tout en faisant référence aux guidelines de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) portant sur les médicaments biologiques similaires.[103]

➤ Article 35 Chapitre VI :

Cet article stipule que la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché est consultée sur l'intérêt thérapeutique ,l'efficacité et l'innocuité de tout médicament biologique similaire.[102]

Les deux articles ne décrivent pas alors les modalités de la confection et l'exercice de la comparabilité pour prouver la similarité dans le contexte national ni les exigences spécifiques aux dossiers pharmaceutiques pour homologation d'un MBS.

La circulaire N°041 DMP/2016 publiée un an plus tard, le 26 Avril 2016 [10], faisant suite à l'article 7 du décret sus cité[102], pour fixer les exigences spécifiques pour l'enregistrement des MBS . Les termes de cette circulaire définissent et arrêtent :

- Les champs d'application ;
- Les études de comparabilité ;
- L'information, la traçabilité, l'étiquetage
- La pharmacovigilance.

## 2. Apport de la circulaire N°041 DMP/2016

### 2.1. Champ d'application

Cette circulaire porte sur l'homologation des MBS dont le principe actif est développée par la technologie de l'ADN recombinant ou composés de substance active extraite de source biologique[10]. Le MBS et le MBR doivent avoir la :

- Même composition quantitative et qualitative en principe actif
- Même forme pharmaceutique
- Même voie d'administration
- Même posologie

L'évaluation du dossier demande d'AMM repose sur une notion de biosimilarité par comparaison directe entre un MBS et un MBR dans le but de :

- Démontrer la haute similarité en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.
- Justifier les différences, s'il y a lieu, et évaluer ainsi leurs impacts en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un MBS est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, La démonstration de la biosimilarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.[10]

### 2.2. Les études de comparabilité

#### 2.2.1. Qualité

Il s'agit de comparaison directe entre le MBS et son référent, des attributs de qualité notamment :

- ✓ La caractérisation physicochimique
- ✓ La quantité en principe actif et l'activité biologique
- ✓ La pureté et les impuretés
- ✓ Caractéristiques immunochimiques .....

Par conséquent les différences constatées, si présentes, doivent être justifiées à l'égard de leur impact sur la sécurité, l'innocuité et sur l'efficacité.[10]

### **2.2.2. Données de comparabilité non cliniques**

Il s'agit des données recueillis à partir des :

Essais in-vitro : pour établir la comparabilité de l'activité biologique et de la pharmacodynamie

- Essais in-vivo : réalisés sur un modèle animal pertinent.
- Essais pharmacodynamiques et pharmacocinétiques
- Au moins une étude de toxicité à dose multiples

La nécessité de conduire des études in-vivo dépend des résultats des études pharmacotoxicologiques in vitro.[10]

Ces essais doivent être comparatifs et doivent être de durée suffisante pour permettre de détecter des différences entre les deux médicaments, ils doivent être conduits avec la forme pharmaceutique finale du produit ,le cas échéant, une justification scientifique est requise.[10]

### **2.2.3. Données de comparabilité cliniques**

La comparabilité clinique doit être réalisée étape par étape.[10]

#### *➤ Etudes de PK :*

Doivent être conçues en utilisant la même voie d'administration entre les deux médicaments et des doses qui rentrent dans la gamme thérapeutique recommandée pour le médicament de référence. Les données de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination sont réalisées de préférence chez les patients et pouvant être effectuées chez des sujets sains, lorsque c'est justifié.[10]

#### *➤ Études de PD :*

Le but est de garantir un profil pharmacodynamique similaire des deux produits avant de commencer l'essai clinique de confirmation :

Données sur l'effet du médicament à long terme qui peuvent être combinées aux études PK et aux essais d'efficacité et d'innocuité. [10]

Données sur la nature, la gravité et la fréquence des effets indésirables. Ces études doivent être comparatives et permettent de détecter des différences entre les deux médicaments.[10]

➤ *Des études efficacité-sécurité (essais cliniques) :*

Réalisées à la même posologie pour les deux médicaments. Les données de sécurité doivent être comparatives et relevées sur un nombre suffisant de patients. Ces données concernent notamment les événements indésirables et l'immunogénicité (dépistage des anticorps). Si le médicament de référence a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité doivent être justifiées séparément pour chacune des indications revendiquées pour le biosimilaire.[10]

#### **2.2.4. Extrapolation des indications**

Si les deux médicaments ont été jugés similaires à la suite des essais cliniques portant sur une seule indication, l'extrapolation de ces données vers d'autres indications du médicament de référence n'est possible que si toutes les conditions suivantes sont remplies :[10][13]

- L'essai clinique réalisé est assez sensible pour détecter les différences entre le biosimilaire et le médicament de référence.
- Le mécanisme d'action est le même dans les autres indications.
- Les données de sécurité et d'immunogénicité du biosimilaire sont suffisantes et satisfaisantes et permettent une extrapolation.
- Si le modèle de l'essai clinique réalisé est de non infériorité et ses conclusions sont satisfaisantes et peuvent être extrapolables aux autres indications avec les justifications scientifiques nécessaires.

Si ces conditions ne sont pas remplies, il faut fournir des données cliniques complémentaires pour l'indication proposée à l'ajout. Il faut aussi présenter un rapport détaillé sur le rapport bénéfice/risque de l'extrapolation proposée vers une ou plusieurs indications.[13][10]

## **2.2.5. Information, traçabilité et étiquetage**

### *➤ Informations :*

Le médicament biosimilaire doit disposer de son propre RCP tout en précisant qu'il s'agit d'un biosimilaire. Il ne peut pas utiliser l'intégralité du RCP du médicament de référence [10]

### *➤ Traçabilité et étiquetage :*

Les biosimilaires doivent répondre à des règles de traçabilité totale qui permettent de suivre exactement, lot par lot, les médicaments depuis leur mise sur le marché jusqu'à leur utilisation par le patient, l'utilisation du nom commercial au lieu de la DCI lors de la prescription d'un MBS ,en outre les modalités de recueil des données de traçabilité et de leur conservation doivent clairement être définis lors de l'élaboration du PP et du PGR .[10]

## **2.2.6. Pharmacovigilance & Plan de gestion de risque**

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament.

Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.[10]

Pour tout biosimilaire[10], il faut fournir :

- Le plan de gestion de risque (PGR) et le plan de pharmacovigilance.
- L'engagement du Pharmacien Responsable à suivre la sécurité du MBS après sa commercialisation.
- Des rapports périodiques de sécurité sur l'utilisation post-commercialisation.
- Dans le cas où le produit est importé ou fabriqué sous License, il faut fournir en plus des données de pharmacovigilance ci-dessus :
- Le suivi de la pharmacovigilance dans le pays d'origine et le ou les pays où le médicament est commercialisé.

- L'attestation de commercialisation dans le pays d'origine ou dans d'autres pays, le cas échéant, en précisant la date de la 1ère commercialisation et qu'il est toujours commercialisé.

## V. Procédure d'enregistrement d'un médicament biosimilaire

### 1. Demande de nouvelle AMM

Selon l'article 35, la commission nationale d'AMM est consultée par le ministère de la santé sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité de tout MB. le délai d'obtention d'AMM si le dossier pharmaceutique déposé est complet, est de 15 mois.[8]

#### 1.1. Dossier pharmaceutique recevable

L'étape de la recevabilité a pour objectif principal la vérification de la complétude et de l'authenticité des documents fournis au niveau du CTD, une fois recevable, la DMP a l'obligation d'informer le demandeur par écrit dans un délai de 60 jours.[102].

La figure 9 décrit le processus ainsi que les délais fixés par l'administration si le dossier pharmaceutique est jugé recevable. [102][104]

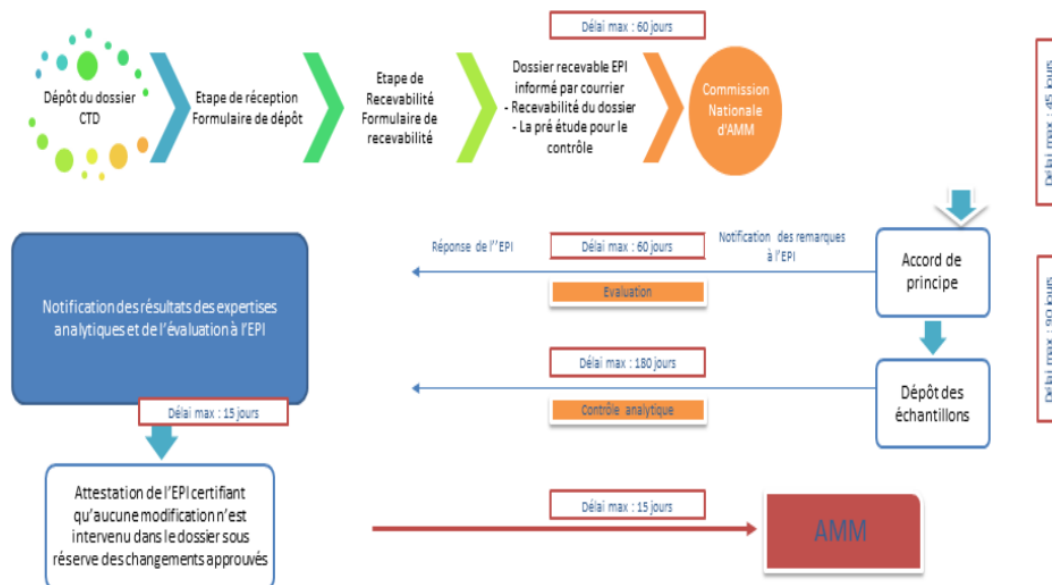


Figure 9: Procédure d'enregistrement d'un médicament biologique similaire

Dès lors la commission nationale des médicament est consulté concernant le profil efficacité, innocuité et sécurité du MBS candidat de la demande d'AMM et un accord de principe est communiqué par l'administration dans un délai de 45 jours, ensuite l'EPI à l'obligation de déposer les échantillons du médicament pour contrôle analytiques, simultanément à la vérification de la conformité du contenu du dossier pharmaceutique par le service assurance qualité de la division LNCM dans un délai maximal de 90 jours.[102]

L'administration ,après étude de dossier, peut faire des remarques et /ou demander une documentation complémentaire,émanant par le service AQ du LNCM lors des vérifications du dossier technique et dont l'EPI doit répondre dans les délais fixés dans les courriers manants de l'administration.[102]

Une fois les résultats des expertises analytiques sont favorables, l'EPI est notifiée, ce dernier devra attester qu'aucune modification n'est intervenu dans le dossier sous réserve des changements approuvés ,15 jours de la date de dépôt de l'attestation qu'aucun changement n'a été apporté au médicament, l'AMM est délivré à l'EPI (figure 10). [102]

En vue d'accompagner les établissements industriels pour l'enregistrement des médicaments, des formulaires sont élaboré et mis à jour régulièrement .[3]

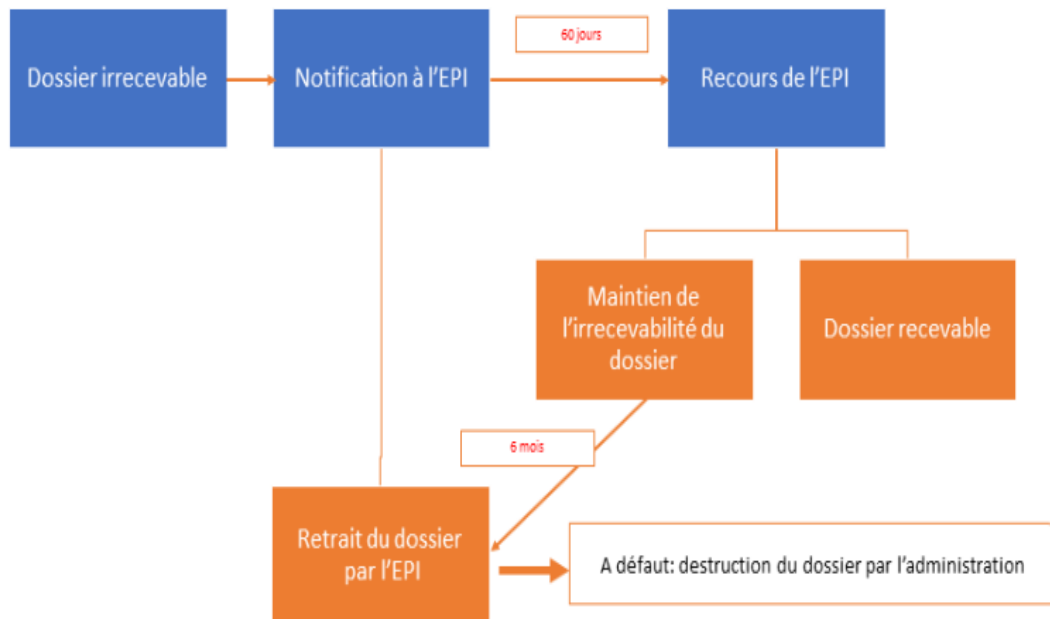
## 1.2. Cas particulier lors de demande d'une nouvelle AMM

### 1.2.1. Dossier pharmaceutique irrecevable

En cas d'irrecevabilité motivée l'administration a l'obligation d'informer l'EPI par lettre recommandée avec accusé de réception. Ce dernier peut procéder au recours dans un délai de 60 jours.[102]

Si l'avis d'irrecevabilité est maintenu par l'administration le dossier pharmaceutique est retiré par l'EPI, à défaut possibilité de destruction du dossier par l'administration (délai de 6 mois) . [102]

Le processus à suivre lors de dossier pharmaceutique irrecevable est détaillé dans la figure 10 :



**Figure 10: Procédure de relais d'enregistrement en cas de pharmaceutique irrecevable**

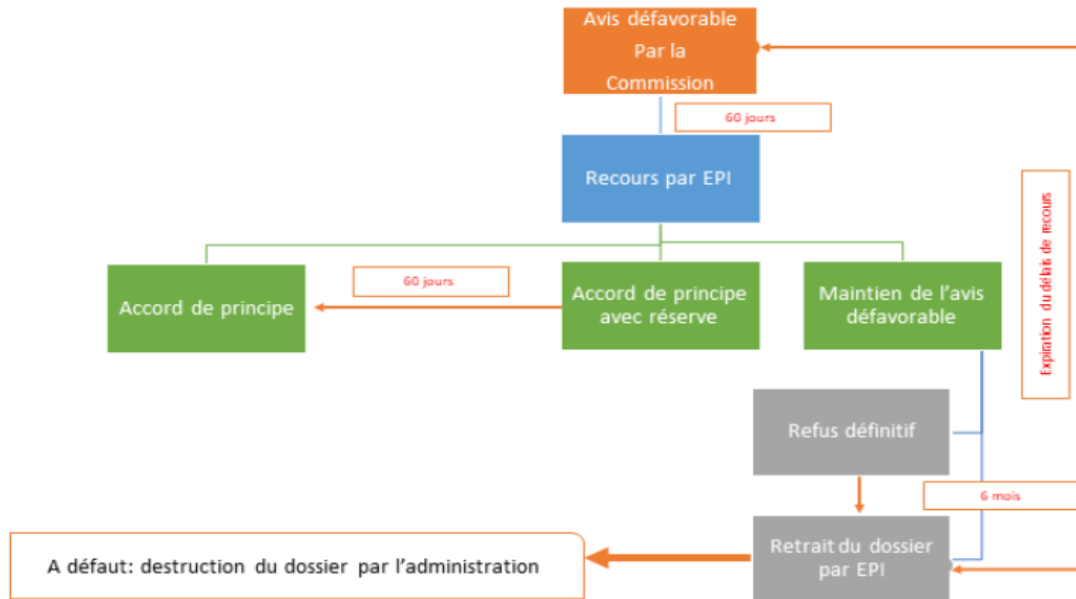
### 1.2.2. Avis défavorable de la commission nationale d'AMM

En cas de refus motivé, par la commission nationale d'AMM l'administration en informe l'EPI par lettre recommandée, ce dernier garde le droit de faire un recours dans un délai de 60 jours, dès lors deux cas de figures peuvent arriver :

Un accord sous réserve est élaboré par l'administration et l'EPI s'engage d'honorer les réserves émises par cette commission .[102]

L'avis de la commission sur l'intérêt thérapeutique du MBS est maintenu, ainsi le dossier pharmaceutique est retiré ou à défaut détruit par l'administration (Délai 6mois).[102]

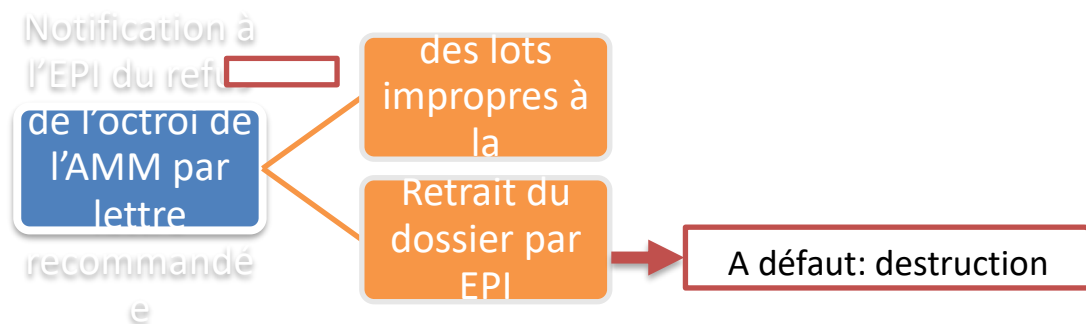
Le processus à suivre lors de refus motivé de la commission nationale est décrit dans la figure 11:



**Figure 11: Procédure de relais si avis défavorable de la commission nationale d’AMM**

### 1.2.3. Cas de non-conformité analytique

En cas de non-conformité analytique l’EPI est informé par lettre motivé de la part de l’administration du refus de la demande d’AMM comme décrit dans la figure 12 , ce dernier s’engagent alors de détruire tous les lots impropres à la consommation dans un délai de un an.[102]



**Figure 12: Procédure de relais en cas de non-conformité analytique**

## 2. Autres procédures en relation avec l'enregistrement des médicaments

### 2.1. Transfert d'AMM

L'autorisation de mise sur le marché peut être transférée après accord écrit de(s) titulaire(s) d'AMM avec engagement des deux parties concerné par le transfert d'assurer un approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives, la composition du dossier de demande de transfert d'AMM est fixée par les alinéa de l'article 29 chapitre IV du décret sus cité ,sinon l'administration peut demander toutes autres documentations supplémentaires applicables au cas par cas dépendamment du statut du MBS ,du type de contrat de fabrication.....[102]

### 2.2. Retrait et /ou suspension d'AMM

L'autorisation est retirée ou suspendue par l'administration ou bien sur demande dument justifiée du titulaire d'AMM, selon les modalités prévues par voie réglementaire.[102][5]

### 2.3. Renouvellement quinquennal

Parmi les apports du décret d'AMM , une nouvelle démarche pour le renouvellement quinquennal des AMM est introduite. [102]

En outre l'administration a mis en place des formulaires pour accompagner les industriels pour la confection et la présentation du dossier de renouvellement quinquennal [102][3]

### 2.4. Demande de modification d'AMM

Il n'y a pas de textes de loi marocains concernant la gestion des demandes de modification d'AMM pour les médicaments issus de biotechnologie y compris les MBS.

Néanmoins, les directives de l'OMS et de l'ICH sont suivies à l'heure actuelle, dans l'attente de la publication de ligne directrice par l'administration marocaine.[105][106]

### 2.5. L'ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

L'AMM ne fait pas obstacle à l'utilisation à titre exceptionnel de certains biosimilaires lorsqu'ils sont destinés à traiter des pathologies graves[7], s'il n'existe pas de médicament autorisé et susceptible de se substituer aux traitements en cours, ou lorsqu'ils sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lorsqu'ils sont autorisés à l'étranger.

On distingue deux types d'ATU :

#### ➤ **ATU de cohorte :**

Elle concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique. L'autorisation est délivrée à la demande du laboratoire pharmaceutique qui doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

#### ➤ **ATU nominative :**

Elle est délivrée pour un seul malade nommément désigné à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

L'enregistrement et la commercialisation des MBS reste une alternative actuellement pour répondre à la non disponibilité d'AMM et /ou la rupture de stock pour certains de ces thérapies sur le marché marocain.

### 3. Fixation des prix des MBS

Après de longues consultations avec les industriels, le ministère de la Santé a promulgué un nouveau décret de fixation des prix publics de vente des médicaments le 18 décembre 2013. ce dernier est entré en vigueur le 19 avril 2014.[107]

Par dérogation aux dispositions de l'article 13, le PPV des MBR est établi Cf. aux dispositions de l'article 3, de l'article 4 et de l'article 7 , et le PPV de son biosimilaire est déterminé conformément à la réglementation en vigueur Cf. aux articles 4, 5 et 7 et 10. [107]

Néanmoins par dérogation aux dispositions de l'article 5, le taux minimum de réduction du PFHT du PFHT du MBR applicable à ses biosimilaires est de 30% quelque soit la tranche de PFHT dudit MBR.[107]

Le PPV d'un MBS n'est jamais supérieur au PPV du MBR.[107]

## VI. Dispositions particulières aux statuts de fabrication de MBS au Maroc

Actuellement Il y a peu de médicaments biologiques à la fabrication locale au Maroc, cependant divers EPI commencent actuellement à pencher vers les remises à niveau de leurs sites de fabrications afin de commencer à développer et fabriquer des MBS.[84]

Néanmoins, pour une fabrication locale des MBS trois cas de figure se présentent :

- Fabrication PF à partir d'une substance active développée au Maroc
- Fabrication de PF à partir d'une substance active importée sans transfert technologique
- Fabrication de PF à partir d'une substance active importée avec transfert technologique

## **1. Cas de fabrication de PF à partir d'une SA développée au Maroc ou importée sans transfert technologique**

La fabrication se fait selon les BPF [50][105], et le dossier pharmaceutique ainsi que les modalités de dépôt suivent la même approche d'exercice de comparabilité prévue par la circulaire relative aux médicaments biologiques similaires [10][104], les essais non cliniques et cliniques sont réalisés en concertation avec l'administration .

## **2. Cas de fabrication de PF à partir d'une SA développée au Maroc ou importée avec transfert technologique du partenaire technique**

### **2.1. Définition du transfert technologiques**

Le transfert de technologie est une procédure rationnelle pour contrôler le transfert un processus mené de toute la documentation ainsi que son expertise professionnelle entre l'étape du développement et de la fabrication ou entre différents sites de fabrication.[108]

Il s'agit d'un programme systématique qui peut être utilisé pour transférer les connaissances enregistrées et expérience acquise lors du développement et / ou de la commercialisation.[108]

Le transfert de technologie comprend à la fois le transfert de documents et le transfert de capacités. Démontré que l'unité réceptrice doit mettre en œuvre efficacement pour respecter les éléments critiques de la technologie transférée en plus de la satisfaction des recommandations des autorités réglementaires


### **2.2. Exigences requises pour valider un transfert technologique**

Le transfert de technologie doit suivre les recommandations de l'OMS , en outre, il doit être soutenu par une documentation solide et approuvé par l'administration. [7][108]


Pour cela ,le demandeur d'AMM doit déposer lors de la demande d'AMM toutes documentations y compris :

- Le contrat qualité de transfert entre le donneur d'ordre et le bénéficiaire du transfert, précisant les conditions et la portée du transfert.

- La procédure et le rapport de transfert signé par le mandant et le cessionnaire.
- La documentation élaborée d'une manière comparative relative aux qualifications et validations entre le site de fabrication du donneur d'ordre et du bénéficiaire du transfert technologique .



*Chapitre 5 :  
Quelles exigences pour un  
CTD d'un médicament  
biologique similaire*



## I. Principes généraux

Grace au processus ICH[109], les exigences techniques et réglementaires requises pour l'enregistrement des médicaments ont été considérablement harmonisés dans les Etats-Unis, le Japon et les pays de l'Union européenne. L'évaluation des dossiers par les autorités réglementaires et la communication avec le demandeur de l'AMM sera facilitée par l'adoption d'un document standardisé avec des éléments communs sous format CTD : Common Technical Document,[110]

Ce dernier est standardisé en terme :

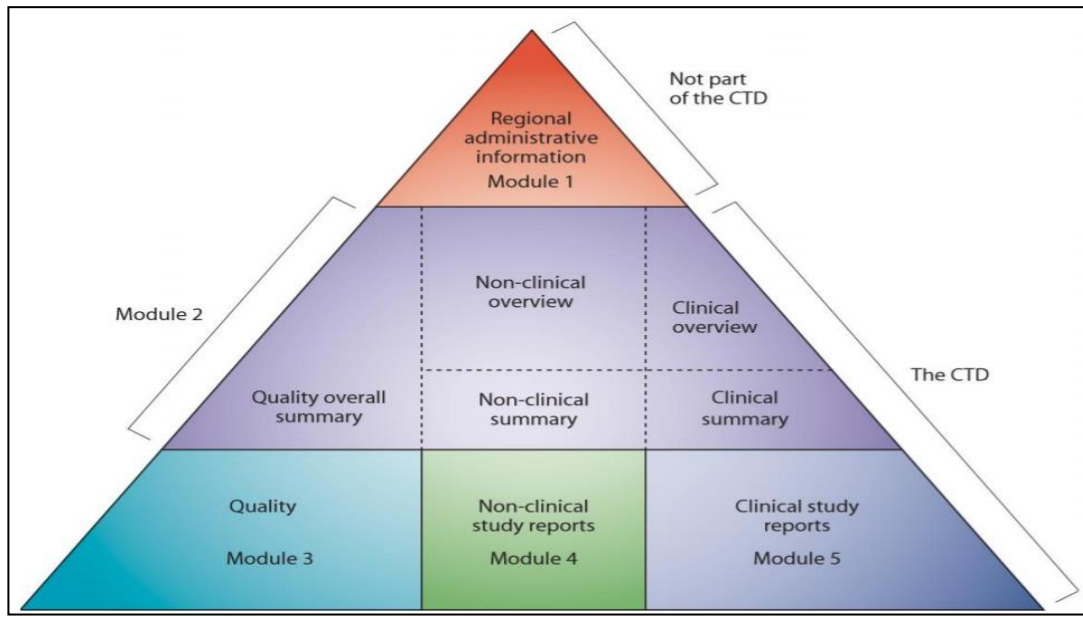
Organisation : modules, section et sous sections.[110]

Contenu : niveau de données requises selon le type du produit pharmaceutique.[110]

Au Maroc, le décret n° 2-14-841 du 5 Aout 2015 mis en application le 23 février 2016 a formalisé les modalités de dépôt du dossier de demande d'AMM sur le marché marocain en adoptant pour la composition du dossier, le format Commun Technical Document (CTD).[102]

Le dossier de demande d'AMM doit comporter les cinq modules du CTD en outre, l'exercice de comparabilité est un niveau d'informations additionnel pour les MBS ,quel que soit la stratégie suivie , l'organisation des modules du CTD est décrite dans la ligne directrice

La structure du format CTD est représentée dans la figure 13 ,comme exigé par la LD ICH M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain » (version en vigueur). [95] [110]



**Figure 13: Structure du format CTD[111]**

Dans ce chapitre nous allons décrire les éléments des différentes parties du format CTD afin de faciliter l'élaboration d'un dossier pharmaceutiques pour un MBS du Module1 au Module5 .

## II. Module 1- Informations Administratives

Il s'agit d'une partie administrative dont le contenu est variable et propre à chaque pays ou la demande d'AMM est soumise ;

Au Maroc il est requis dans son intégralité pour toute nouvelle demande d'AMM (Tableau XII) ; les données administratives étant réduites lors des renouvellements quinquennaux et des variations.

**Tableau XII: Arborescence et contenu du Module 1 : Renseignements d'ordre administratif selon le contexte Marocain**

Section	Module 1	Contenu
1.0	Lettre de demande d'autorisation de mise sur le marché de médicament à usage humain dûment signée par le pharmacien responsable de l'EPI	Conformément à la circulaire N°15 DMP/00 [101]
1.1	Tables des matières	Une table de matière exhaustive des modules de 1 à 5
1.2	Formulaire de demande (annexe I)	Cf. exemplaire dans la circulaire N°15 DMP/00 , dûment renseigné et signé par le Pharmacien responsable de l'EPI
1.3	<b>Information sur le produit :</b> Il est exigé d'identifier le produit fini par le nom de marque au lieu de la DCI	
1.3.1	<b>Résumé des caractéristiques du produit :</b> Le médicament biosimilaire doit disposer de son propre RCP tout en précisant qu'il s'agit d'un biosimilaire. Il ne peut pas utiliser l'intégralité du RCP du MBR[10]	
1.3.2	<b>Notice et Etiquetage</b>	
1.3.2.1	Notice	La notice destinée au patient présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible en langue Française et en langue Arabe.  Un modèle de notice applicable au Maroc est donné dans l'Annexe III de la circulaire N°15 DMP/00 du dossier de demande d'AMM. [101]

1.3.2.2	Etiquetage	L'étiquetage est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur le conditionnement primaire et secondaire du produit fini en langue Française et en langue Arabe. Un modèle de l'étiquetage applicable au Maroc c'est l'Annexe IV de la circulaire N°15 DMP/00 du dossier de demande d'AMM[101]
1.3.3	Echantillons	Le demandeur d'AMM dépose un projet d'étiquetage du conditionnement primaire et secondaire.[101]
1.4	Informations concernant les experts	Fournir les CV des experts ayant participé à l'élaboration de rapport d'expertise (QOS) en termes de qualité, données non cliniques et données cliniques [101]
1.5	Exigences spécifiques pour différents types de demandes	-
1.6	Evaluation du risque pour l'environnement	Évaluation des risques environnementaux / écotoxicité (pour les non-OGM) .[92][112] Données relatives à l'évaluation des risques environnementaux pour produits contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM)[92][112]
1.7	Information sur la pharmacovigilance	Un PGR et un plan de pharmacovigilance renfermant les activités post commercialisation ainsi que les démarches proposées pour suivre la sécurité du biosimilaire .ils doivent intégrer le système de surveillance des événements indésirables signalés avec ces médicaments incluant les données sur l'immunogénicité au Maroc[91][112]

		<p>Les PSURs dans tous les pays ou le MBR est commercialisé doivent être jointe [113]</p> <p>Engagement du pharmacien Responsable de l'EPI à suivre la sécurité du MBS après sa commercialisation [113]</p>
<p><b>Documents accompagnant le module 1</b> [101]: Responsabilité du demandeur sur l'authenticité, la fiabilité et l'actualisation des documents fournis [102]</p>		
<p><b>Certificats</b> [102]</p>		
Certificats BPF et lettres d'engagement de fabricant de la Substance Active		Copie certifié conforme
Certificats BPF et lettres d'engagement de fabricant du produit fini si le médicament est sous licence		Copie certifié conforme
Autorisation d'ouverture de l'EPI		Copie certifié conforme
Certificats BPF et lettres d'engagement de l'EPI		Copie certifié conforme
Contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication ,de contrôle de conditionnement ,de stockage ,de vente ou de distribution à un autre EPI et pour l'EPI demandeur d'AMM et pour le laboratoire commettant		Copie certifié conforme
Certificat de conformité pour TSE-BSE[114]		-
<p><b>Attestations</b> [102]</p>		

AMM du pays d'origine pour les produits importé sous licence	Copie certifié conforme
CPP du pays d'origine pour les produits importé sous licence	Copie certifié conforme
Liste des pays ou une demande AMM a été présentée	-
Liste des pays ou une demande AMM a été accordée	-
Autorisation de dépôt de dossier pharmaceutique signé par le laboratoire pharmaceutique commettant en vue de demande d'AMM pour les produits sous licence [102]	Copie certifié conforme
Attestation de commercialisation du produit fini dans le pays d'origine en précisant la date de la première commercialisation et qu'il est toujours commercialisé[5]	Copie certifié conforme
Attestation de commercialisation du produit fini dans d'autre pays en précisant la date de la première commercialisation et qu'il est toujours commercialisé[5]	Copie certifié conforme
La décision du refus d'AMM du médicament intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays ,autres que le pays d'origine ,comportant les motifs du refus [5]	Copie certifié conforme

<p>Si fabrication locale avec transfert technologique [7][108]</p>	<p>Le contrat qualité de transfert entre le donneur d'ordre et le bénéficiaire du transfert, précisant les conditions et la portée du transfert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la procédure et le rapport de transfert signé par le mandant et le cessionnaire.</li> <li>- la documentation élaborée d'une manière comparative relative aux qualifications et validations entre le site de fabrication du donneur d'ordre et du bénéficiaire du transfert technologique.</li> </ul>
<p><b>Quittance de paiement des droits fixes d'enregistrement[101] : la somme dépend de la nature de la demande [115]</b></p>	

### III. Module 2-Résumé du CTD

Il s'agit d'un résumé synthétique des modules 3,4,5 il est réalisé par un expert : résumé global de la qualité (QOS), il devrait inclure des extraits d'informations suffisantes de chaque section desdits modules pour fournir à l'administration un aperçu global du dossier pharmaceutique objet de la demande d'AMM.(Tableau XIII)

Le QOS ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justification qui n'étaient pas déjà inclus dans le module 3 ou dans d'autres parties du CTD à l'exception cas des justifications dans les cas où les directives en vigueur n'ont pas été suivies.[40][110][116][111] .

**Tableau XIII: Arborescence et contenu du Module 2 : QOS**

Section	Module 2 : RESUMES	Contenu
2.1	Table globale des matières	Doit englober toutes les parties requises sur le document. avec leurs paginations exactes
2.2	Introduction	Nom de l'EPI Spécialité : Forme galénique, Nom commercial, DCI, posologie, voie d'administration, présentations, indication(s) proposé(s) Substance(s) active(s):Nom et forme chimique, le ou les noms des fabricants de la substance active
2.3	Résumé global de la qualité	
2.3. S	Substance active	
2.3. S.1	Information générale	Inclut les informations de 3.2.S.1.
2.3. S.2	Fabrication	Informations sur le fabricant de la substance active Noms de ou des fabricants &adresses des sites de fabrication Brève description du procédé de fabrication et des contrôles encours

		<p>Schéma de fabrication comme fourni en 3.2.S.2.2.</p> <p>Une description de la source des matières premières et des autres substance d'origine biologique utilisé dans la fabrication de la substance active comme décrit en 3.2.S.2.3</p> <p>Une discussion sur la sélection et la justification des étapes de fabrication critiques, des contrôles de processus et des critères d'acceptation.</p> <p>Mettre en évidence les intermédiaires de processus critiques, comme décrit en 3.2.S.2.4;</p> <p>Une description de l'évaluation et / ou du processus de la validation, comme décrit au 3.2.S.2.5.</p> <p>Un bref résumé des variations réalisées lors du développement et de leurs impacts sur la reproductibilité du process comme décrit en 3.2.S.2.6.</p> <p>Le QOS doit également faire référence aux études non cliniques et cliniques qui ont utilisées des lots affectés par ces variations</p>
2.3. S.3	Caractérisation	<p>Une description du produit fini, des substances apparentées</p> <p>Un résumé des propriétés générales, des caractéristiques et des données de caractérisation (par exemple, la structure primaire et d'ordre supérieur et l'activité biologique), comme décrit au 3.2.S.3.1,</p>
2.3. S.4	Contrôle de la substance active	<p>La spécification de 3.2.S.4.1.</p> <p>Un bref résumé des procédures analytiques et de la validation si (applicable)</p> <p>Justification de la ou des spécifications</p>

		Un tableau récapitulatif des analyses de lots de 3.2.S.4.4+/- graphes
2.3. S.5	Normes ou substances de référence	Présentation sous forme de tableau des informations du 3.2.S.5
2.3. S.6	Conditionnement et système de fermeture	Une brève description et une discussion des informations, à partir de 3.2.S.6, doivent être incluses.
2.3. S.7	Stabilité	<p>Un résumé des études réalisées (conditions, lots, procédures analytiques), comme décrit dans 3.2.S. 7.1.</p> <p>Une brève discussion des résultats et des conclusions, des conditions de stockage proposées, de la date du nouveau test ou de la durée de conservation, le cas échéant, comme décrit dans 3.2.S. 7.1.</p> <p>Le protocole de stabilité post-AMM, tel que décrit au 3.2.S.7.2, devrait être inclus.</p> <p>Un tableau récapitulatif des résultats de stabilité de 3.2.S.7.3, avec une représentation graphique si possible, devrait être fourni.</p>
2.3. P	<b>PRODUIT FINI</b>	
2.3. P.1	Description et composition du produit fini	Les informations et la composition de 3.2.P.1 doivent être fournies.
2.3. P.2	Développement pharmaceutique	<p>Une discussion des informations et des données de 3.2.P.2</p> <p>Un tableau récapitulatif de la composition des formulations utilisées dans les essais cliniques</p>
2.3. P.3	Fabrication(s)	<p>Les informations de 3.2.P.3 doivent inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informations sur le fabricant: nom et adresse(s) des</li> </ul>

		<p>sites de fabrication, conditionnement, contrôle de la qualité et mise en stabilité....</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une brève description du processus de fabrication et du contrôle des étapes critiques et intermédiaires</li> <li>• Un schéma de fabrication, comme fourni sous 3.2.P.3.3.</li> <li>• Une brève description de l'évaluation du processus et / ou la validation du process comme décrit au 3.2.P.3.5.</li> </ul>
2.3. P.4	Contrôle des excipients	Un bref résumé de la qualité des excipients, excipients à effet notoire comme décrit en 3.2.P.4, doit être inclus.
2.3. P.5	Contrôle du produit fini	<p>Les spécifications de 3.2.P.5.1 doivent être fournies.</p> <p>Un bref résumé des procédures d'analyse et de leurs paramètres de validation, de la justification de la (des) spécification (s), et de la caractérisation des impuretés doivent être fournis.</p> <p>Un tableau récapitulatif des analyses de lots fourni sous 3.2.P.5.4, avec une représentation graphique, doit être inclus.</p>
2.3. P.6	Normes ou substances de référence	Les informations de 3.2.P.6 (présenté sous forme de tableau, le cas échéant) doivent être incluses.
2.3. P.7	Conditionnement et système de fermeture	Une brève description et une discussion des informations en 3.2.P.7 doivent être incluses.
2.3. P.8	Stabilité	<p>Un résumé des études entreprises (conditions, lots, procédures analytiques) et une brève discussion des résultats et des conclusions des études de stabilité et de l'analyse des données doivent être inclus.</p> <p>Des conclusions concernant les conditions de stockage et la durée de conservation et, le cas échéant, les conditions</p>

		<p>de stockage en cours d'utilisation et la durée de conservation doivent être données.</p> <p>Un tableau récapitulatif des résultats de stabilité de 3.2.P.8.3, avec une représentation graphique le cas échéant, doit être inclus.</p> <p>Le protocole de stabilité post-approbation, tel que décrit au 3.2.P.8.2, doit être fourni.</p>
2.3. A	Annexes	
2.3. A.1	Installations et équipements	Un résumé des informations sur les installations décrites sous 3.2.A.1 doit être inclus
2.3. A.2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	<p>Une discussion sur les mesures mises en œuvre pour contrôler les agents endogènes et adventices en production devrait être incluse.</p> <p>Un tableau récapitulatif des facteurs de réduction de la clairance virale de 3.2.A.2 doit être fourni.</p>
2.3. A.3	Excipient	Toute information en rapport d'un excipient nouveau ou à effet notoire ou d'origine animal devrait être fournie si applicable
2.3. R	Informations régionales	Une brève description des informations spécifiques à la région, comme indiqué sous «3.2.R», devrait être incluse, si applicable.
2.4	Résumé des études non-cliniques	
2.5	Résumé des études cliniques	

## IV. Module 3 – Qualité

Séparé en deux parties distinctes, une partie correspondant à la substance active (souvent documentée par un Drug Master File (DMF), un CEP, le cas échéant un ASMF et la seconde partie correspondant au produit fini ; c'est-à-dire toutes ces données servent à documenter un processus de fabrication reproductible et maîtrisé pour aboutir à un produit de qualité stable. [104][117][116], le tableau XIV précise les divers données nécessaires pour établir le module 3 ; ceci en outre des données des études de comparabilité avec le MBR .

**Tableau XIV: Arborescence et contenu du Module 3 –Qualité**

Section	Module 3 : QUALITE	Contenu
3.1	Tables des matières	Doit englober toutes les parties requises sur le document avec leurs paginations exactes
3.2	Corps de données	Il s'agit de l'ensemble des données de 3.2.S substance active à 3.3références bibliographiques
3.2. S	Substance active	
3.2. S.1	Information générale	
3.2. S.1.1	Nomenclature	Des informations sur la nomenclature de la substance médicamenteuse doivent être fournies. Par exemple: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dénomination commune internationale recommandée (DCI);</li> <li>• Nom officiel, le cas échéant;</li> <li>• Nom (s) chimique (s);</li> <li>• Code d'entreprise ou de laboratoire ..... ..</li> </ul>
3.2. S.1.2	Structure	La séquence schématique d'acides aminés indiquant les sites de glycosylation ou d'autres modifications post-traductionnelles et la masse moléculaire relative doit être

		fournie, le cas échéant.
3.2. S.1.3	Propriétés générales	<p>Une liste doit être fournie des propriétés physico-chimiques et autres propriétés pertinentes de la substance médicamenteuse, y compris l'activité biologique pour les biotechnologies.</p> <p>Lignes directrices de référence de l'ICH: Q6B</p>
3.2. S.2	Fabrication	
3.2. S.2.1	Fabricant (s)	Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation de production proposée participant à la fabrication et aux essais doivent être fournis.
3.2. S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	<p>La description du processus de fabrication de la substance active est une obligation du demandeur pour la fabrication de cette dernière</p> <p>Des informations devraient être fournies pour décrire correctement le processus de fabrication et les contrôles de processus.</p> <p>Des informations doivent être fournies sur le processus de fabrication, qui commence généralement par un ou plusieurs flacons de la banque de cellules et comprend la culture cellulaire, les récoltes, les réactions de purification et de modification, les conditions de remplissage, de stockage et d'expédition.</p> <p><u>Définition de taille de lot (s)</u> Une explication du système de numérotation des lots, y compris des informations concernant toute mise en</p>

		commun de récoltes ou d'intermédiaires et la taille ou l'échelle des lots doit être fournie
3.2. S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	<p><u>UP&amp;DP</u></p> <p>Le schéma de processus de fabrication depuis l'inoculum d'origine (par exemple, les cellules contenues dans un ou plusieurs flacons de BCT) jusqu'à la dernière opération de récolte c'est-à-dire les opérations de l'unité et intermédiaires.</p> <p>Les informations relatives à chaque étape du process doivent être décrit par exemple:</p> <p>-Les niveaux de doublement de la population , La concentration cellulaire, Les volume, Le pH, Les temps de culture, Les temps de maintien et la température.....</p> <p>Les étapes critiques et les intermédiaires critiques pour lesquels des spécifications sont établies (comme mentionné au 3.2.S.2.4) doivent être identifiés et une description de chaque étape du processus dans le schéma de fabrication doit être fournie.</p> <p>Les informations devraient être incluses, par exemple la taille de lot ; les milieux de culture et autres additifs); les équipements majeurs; et les contrôles de processus, y compris les essais en cours de processus et les paramètres opérationnels, les étapes du processus, les</p>

		<p>équipements et les intermédiaires avec des critères d'acceptation.</p> <p>Informations sur les procédures de transfert de matériel entre les étapes, l'équipement, les zones et les bâtiments, le cas échéant, et les conditions d'expédition et de stockage doivent être fournies.</p> <p><u>Réactions de purification et de modification</u></p> <p>Un organigramme qui illustre les opérations unitaires de purification depuis la ou les récoltes spécimen brut jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance active doit être fourni accompagné des divers paramètres de monitoring (par exemple, volumes, pH, temps de traitement critique, temps de maintien, températures et profils d'élution et sélection de la fraction, stockage des produits intermédiaires ..... ) de telle manière à fournir :</p> <p>a- Les étapes critiques pour lesquelles des spécifications sont établies comme indiqué en 3.2.S.2.4 doivent être identifiées telle que mentionnées sur le schéma de fabrication, et décrite (la balance, les tampons et autres réactifs, les principaux équipements et les matériaux).</p> <p>b- Pour les matériaux tels que les membranes et les résines de chromatographie il faudrait :</p> <p>- Des informations sur les conditions</p>
--	--	--

		<p>d'utilisation et de réutilisation doivent également être fournies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des études de validation pour la réutilisation et la régénération des colonnes et des membranes</li> </ul> <p>c- La description devrait inclure des contrôles de processus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Les essais en cours de processus et des paramètres opérationnels</li> <li>-Les critères d'acceptation pour les étapes de process ,les équipements et les produits intermédiaires.</li> </ul> <p>d- Les procédures de retraitement avec des critères de retraitement de tout intermédiaire ou de la substance active</p> <p>e- Les procédures utilisées pour transférer le matériel entre les étapes, l'équipement, les zones et les bâtiments, et les conditions d'expédition et de stockage</p> <p><u>Réactions de purification et de modification</u></p> <p>Un organigramme qui illustre les opérations unitaires de purification depuis la ou les récoltes spécimen brut jusqu'à l'étape précédant le remplissage de la substance active doit être fourni accompagné des divers paramètres de monitoring (par exemple, volumes, pH, temps de traitement critique, temps de maintien, températures et profils d'élution et sélection de la fraction, stockage</p>
--	--	--

		<p>des produits intermédiaires .....)de telle manière à fournir :</p> <p>a- Les étapes critiques pour lesquelles des spécifications sont établies comme indiqué en 3.2.S.2.4 doivent être identifiées telle que mentionnées sur le schéma de fabrication, et décrite (la balance, les tampons et autres réactifs, les principaux équipements et les matériaux).</p> <p>b- Pour les matériaux tels que les membranes et les résines de chromatographie il faudrait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des informations sur les conditions d'utilisation et de réutilisation doivent également être fournies.</li> <li>- Des Études de validation pour la réutilisation et la régénération des colonnes et des membranes</li> </ul> <p>c- La description devrait inclure des contrôles de processus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Les essais en cours de processus et des paramètres opérationnels</li> <li>-Les critères d'acceptation pour les étapes de process, les équipements et les produits intermédiaires.</li> </ul> <p>d- Les procédures de retraitement avec des critères de retraitement de tout intermédiaire ou de la substance active</p> <p>e- Les procédures utilisées pour transférer le</p>
--	--	---

		<p>matériel entre les étapes, l'équipement, les zones et les bâtiments, et les conditions d'expédition et de stockage</p> <p><u>Remplissage, stockage et transport (expédition)</u></p> <p>Une description de la procédure de remplissage de la substance active , des contrôles de processus (y compris les tests en cours de processus et les paramètres opérationnels) et les critères d'acceptation doivent être fournis. Le (s) système (s) de fermeture du contenant utilisé pour l'entreposage de la substance médicamenteuse (détails en 3.2.S.6.) et les conditions de stockage et d'expédition de la substance médicamenteuse doivent être décrit</p>
3.2. S.2.3	Contrôle des matières	<p><u>Contrôle de la source et des matières premières d'origine biologique</u></p> <p>Des résumés des informations sur la sécurité virale des matériaux d'origine biologique doivent être fournies. (Détails en 3.2.A.2.)</p> <p><u>Source, historique et génération du substrat cellulaire</u></p> <p>Informations sur la source du substrat cellulaire et analyse du système d'expression utilisé pour modifier génétiquement les cellules et incorporé dans le clone cellulaire initial utilisé pour développer le Master Cell Bank doit être fournie comme décrit dans Q5B et Q5D.</p>

		<p><u>Caractérisation et analyse des système de banque de cellules</u></p> <p>Les informations sur le système de banque de cellules, les activités de contrôle de qualité et la stabilité de la lignée cellulaire pendant la production et le stockage (y compris les procédures utilisées pour générer la ou les banques de cellules maître et de travail) doivent être fournies comme décrit dans Q5B et Q5D.</p> <p>Lignes directrices de référence de l'ICH: Q5A, Q5B, Q5C et Q5D</p>
3.2. S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires	<p><u>Étapes critiques:</u></p> <p>Les essais et les critères d'acceptation (avec justification, y compris les données expérimentales) exécutés aux étapes critiques identifiées en 3.2.S.2.2 du processus de fabrication pour s'assurer que le processus est contrôlé doivent être fournis.</p> <p><u>Intermédiaires:</u></p> <p>Des informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés au cours du processus doivent être fournies.</p> <p><u>Stabilité :</u> Les données de stabilité supportant les conditions de stockage doivent être fournies</p>

<p>3.2. S.2.5</p>	<p>Validation et/ou évaluation de procédé</p>	<p>Des études de validation et / ou d'évaluation des procédés pour le traitement aseptique et la stérilisation doivent être incluses.</p> <p>Des informations suffisantes doivent être fournies sur les études de validation et d'évaluation pour démontrer que le processus de fabrication (y compris les étapes de retraitement) est adapté à son objectif prévu et pour justifier la sélection des contrôles de processus critiques (paramètres opérationnels et essais en cours de fabrication) et leurs limites pour les étapes critiques de fabrication (par exemple, culture cellulaire, récolte, purification et modification). Le plan de réalisation de l'étude doit être décrit et les résultats, l'analyse et les conclusions de la ou des études exécutées doivent être fournis.</p> <p>Les procédures analytiques et la validation correspondante doivent être croisées (par exemple, 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) ou fournies dans le cadre de la justification de la sélection des contrôles de processus critiques et des critères d'acceptation.</p> <p>Pour les étapes de fabrication destinées à éliminer ou inactiver les contaminants viraux, les informations issues des études d'évaluation doivent être fournies en 3.2.A.2.</p>
-------------------	---	--

<p>3.2. S.2.6</p>	<p>Développement du procédé de la fabrication</p>	<p>L'historique du développement du processus de fabrication, tel que décrit en 3.2.S.2.2, doit être fourni.</p> <p>La description des changements apportés à la fabrication des lots de substance active utilisés à l'appui de la demande d'AMM (p. Ex., Études non cliniques ou cliniques) devrait inclure, par exemple, des changements au procédé ou à l'équipement critique et la raison du changement doit être expliquée.</p> <p>Les informations sur les lots de substance active fabriqués au cours du développement, telles que le numéro de lot, l'échelle de fabrication et l'utilisation (par exemple, stabilité, matériau de référence non clinique) en relation avec le changement, doivent être fournies.</p> <p>L'importance du changement doit être évaluée par et son impact sur la qualité de la substance active (et / ou intermédiaire).</p> <p>Si les changements de fabrication sont importants, des données provenant d'essais analytiques comparatifs sur les lots de substance active correspondants doivent être fournies pour déterminer l'impact sur la qualité de la substance médicamenteuse (voir Q6B pour des conseils supplémentaires).</p> <p>Une discussion des données, y compris une justification de la sélection des tests et de</p>
-------------------	---	---

		<p>l'évaluation des résultats, devrait être incluse.</p> <p>Les tests utilisés pour évaluer l'impact des changements de fabrication sur la ou les substances actives et le ou les produits finis correspondants peuvent également inclure des études non cliniques et cliniques.</p> <p>Des références croisées à l'emplacement de ces études dans d'autres modules de la soumission doivent être incluses.</p> <p>Il convient de se référer aux données sur la substance active fournies à la section 3.2.S.4.4</p>
3.2. S.3	Caractérisation	
3.2. S.3.1	Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques	Pour le produit souhaité et les substances apparentées , des détails doivent être fournis sur la structure primaire, secondaire et d'ordre supérieur, les formes post-traductionnelles (par exemple, les glycoformes), l'activité biologique, la pureté et les propriétés immunochimiques.
3.2. S.3.2	Impuretés	Des informations sur les impuretés doivent être fournies.
3.2. S.4	Contrôle de la substance active	
3.2. S.4.1	Spécifications	La spécification de la substance médicamenteuse doit être fournie
3.2. S.4.2	Procédures analytiques	Les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active doivent être fournies.
3.2. S.4.3	Validation de procédures analytiques	Des informations de validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester la substance médicamenteuse, doivent

		être fournies.
3.2. S.4.4	Analyses de lots	La description des lots et les résultats des analyses de lots doivent être fournis.
3.2. S.4.5	Justification de la spécification	Une justification de la spécification de la substance active doit être fournie.
3.2. S.5	Normes ou substances de référence	Des informations sur les substances de référence ou les matériaux de référence utilisés pour les tests de la substance active doivent être fournies.
3.2. S.6	Conditionnement et système de fermeture	<p>Une description du (des) système (s) de fermeture des contenants doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant de l'emballage primaire et leurs spécifications.</p> <p>Les spécifications devraient inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques avec des dessins, si possible). Les méthodes non pharmacopée (avec validation) doivent être incluses.</p> <p>Pour les composants d'emballage secondaire non fonctionnels, seule une brève description doit être fournie</p> <p>L'adéquation doit être discutée en ce qui concerne, par exemple, le choix des matériaux, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux de conditionnement avec la substance active , y compris la sorption( absorption and adsorption considéré comme un processus unique) au récipient et la lixiviation, et / ou la sécurité des matériaux de conditionnement</p>
3.2. S.7	Stabilité	

3.2. S.7.1	Résumé et conclusions concernant la stabilité	Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés. Le résumé devrait inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que des conclusions concernant les conditions de stockage et la date de re-test ou la durée de conservation, selon le cas.
3.2. S.7.2	Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité	Le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement de stabilité doivent être fournis.
3.2. S.7.3	Données sur la stabilité	<p>Les résultats des études de stabilité (par exemple, les études de dégradation forcée et les conditions de stress) doivent être présentés dans un format approprié tel qu'un tableau, un graphique ou un récit.</p> <p>Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.</p>
3.2. P	Produit fini	
3.2. P.1	Description et composition du produit fini	<p>Il s'agit de la description du produit fini et de sa composition doit être fournie tel que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la forme galénique</li> <li>• La composition, c'est-à-dire la liste de tous les composants et leur quantité par unité (y compris les surdosages) ;la fonction des composants, et une référence à leurs normes de</li> </ul>

		<p>qualité (par exemple, pharmacopées, monographies internes ou spécifications du fabricant).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Description du (des) diluant (s) de reconstitution d'accompagnement.</li> <li>• Type de conditionnement et de système de fermeture utilisés pour la forme posologique et le diluant de reconstitution qui l'accompagne.</li> </ul>
3.2. P.2	Développement pharmaceutique	<p>Elle doit contenir des informations sur les études de développement menées pour établir que la forme posologique, la formulation, le processus de fabrication, le conditionnement et le système de fermeture, les attributs microbiologiques et les instructions d'utilisation sont adaptés à l'objectif spécifié dans la demande d'AMM</p> <p>Les études décrites ici se distinguent des contrôles de routine réalisés selon les spécifications. De plus, cette section doit identifier et décrire la formulation et les caractéristiques du procédé (paramètres critiques) qui peuvent influencer la reproductibilité des lots fabriqués, la performance et la qualité du produit fini.</p> <p>Les données d'appui et les résultats d'études spécifiques ou de la littérature publiée peuvent être inclus ou joints à la section Développement pharmaceutique. Des données complémentaires peuvent être référencées dans les sections non cliniques ou cliniques de la demande.</p>
3.2. P.2.1	Constituants du produit fini	
3.2. P.2.1.1	Substance active	<p>La compatibilité de la substance médicamenteuse avec les excipients énumérés en 3.2.P.1 doit être discutée. De plus, les principales caractéristiques physico-chimiques de la</p>

		substance médicamenteuse qui peuvent influencer la performance du produit médicamenteux doit être discutée. Pour les produits combinés, la compatibilité des substances médicamenteuses entre elles doit être discutée et avec le dispositifs médical le cas échéant
3.2. P.2.1.2	Excipients	Le choix des excipients énumérés en 3.2.P.1, leur concentration, leurs caractéristiques pouvant influencer la performance du produit fini doivent être discutés en fonction de leurs fonctions respectives.
3.2. P.2.2	Produit fini	
3.2. P.2.2.1	Développement de la formulation	Un bref résumé décrivant le développement du produit médicamenteux doit être fourni, en tenant compte de la voie d'administration et de l'utilisation proposées. Les différences entre les formulations cliniques et la formulation (c'est-à-dire la composition) décrites en 3.2.P.1 doivent être discutées. Les résultats d'études comparatives in vitro ou d'études comparatives in vivo doivent être discutés le cas échéant.
3.2. P.2.2.2	Surdosages	Tout surdosage dans la ou les formulations décrites en 3.2.P.1 doit être justifié
3.2. P.2.2.3	Propriétés physico-chimiques et biologiques	Les paramètres relatifs à la performance du produit médicamenteux, tels que le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution granulométrique, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité biologique ou la puissance et / ou l'activité immunologique, devraient être prise en compte

3.2. P.2.3	Développement du procédé de fabrication	<p>Le choix et l'optimisation du processus de fabrication décrit en 3.2.P.3.3, en particulier ses aspects critiques, doivent être expliqués. Le cas échéant, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.</p> <p>Les différences entre le ou les processus de fabrication utilisés pour produire les lots des études cliniques pivots et le processus décrit en 3.2.P.3.3 qui peuvent influencer les performances du produit doivent être discutées.</p>
3.2. P.2.4	Conditionnement et système de fermeture	<p>La conformité du conditionnement et du système de fermeture (décrit en 3.2.P.7) utilisé pour l'entreposage, le transport (expédition) et l'utilisation du produit fini doit être discutée en tenant compte, par exemple, du choix des matériaux, de la protection contre l'humidité et de la lumière, de la compatibilité des matériaux de construction avec la forme posologique (y compris la sorption dans le contenant et la lixiviation), la sécurité des matériaux de construction et les performances (telles que la reproductibilité de l'administration de dose à partir du dispositif lorsqu'il est présenté comme faisant partie du produit médicamenteux).</p>
3.2. P.2.5	Attributs de la qualité microbiologique	<p>Le cas échéant, les attributs microbiologiques de la forme posologique devraient être discutés, y compris, par exemple, justifier de ne pas effectuer de tests de limites microbiennes pour les produits non stériles et la sélection et l'efficacité des systèmes de conservation dans les produits contenant des agents de conservation antimicrobiens.</p> <p>Pour les produits stériles, l'intégrité du système de fermeture du contenant pour éviter la contamination microbienne doit être prise en compte.</p>

3.2. P.2.6	Compatibilité	la compatibilité du produit fini avec le (s) diluant (s) de reconstitution ou les dispositifs de dosage (p.ex., précipitation de la substance active en solution, sorption sur les récipients d'injection, stabilité) doit être abordée afin de fournir des informations appropriées et à l'appui pour l'étiquetage.
3.2. P.3	Fabrication	
3.2. P.3.1	Fabricant (s)	Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque site ou installation de production proposée participant à la fabrication et aux essais doivent être fournis.
3.2. P.3.2	Formule de fabrication du lot	Une formule de lot doit être fournie qui comprend une liste de tous les composants de la formule unitaire à utiliser dans le processus de fabrication, leurs quantités par lot, y compris les excédents, et une référence à leurs normes de qualité.
3.2. P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations	<p>Un schéma de fabrication doit être présenté indiquant les étapes du processus et montrant où les divers composants entrent dans le processus. Les étapes critiques et les points auxquels les contrôles de processus, les tests intermédiaires ou les contrôles du produit final sont effectués doivent être identifiés.</p> <p>Une description narrative du processus de fabrication, y compris le conditionnement, qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production doit également être fournie.</p> <p>Les procédés ou les nouvelles technologies et les opérations de conditionnement qui affectent directement la qualité du produit doivent être décrits avec plus de détails.</p>

		<p>L'équipement doit au moins être identifié par type (par exemple, mélangeur à tambour, homogénéisateur en ligne) et capacité de travail, le cas échéant.</p> <p>Les étapes du processus doivent avoir les paramètres de processus appropriés identifiés, tels que le temps, la température ou le pH. Les valeurs numériques associées peuvent être présentées comme une plage attendue.</p> <p>Les plages numériques pour les étapes critiques doivent être justifiées dans la section 3.2.P.3.4. Dans certains cas, les conditions environnementales doivent être indiquées.</p> <p>Les propositions de retraitement des matières premières doivent être justifiées. Toutes les données à l'appui de cette justification doivent être référencées ou classées dans cette section (3.2.P.3.3).</p> <p>De plus pour les installations : voir 3.2.A.1, le cas échéant</p>
3.2. P.3.4	<p>Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires</p>	<p><u>Étapes critiques:</u></p> <p>Des essais et des critères d'acceptation devraient être fournis (avec justification, y compris les données expérimentales) exécutés aux étapes critiques identifiées en 3.2.P.3.3 du processus de fabrication, afin de garantir que le processus est contrôlé.</p> <p><u>Intermédiaires:</u></p> <p>Des informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés au cours du processus doivent être fournies.</p>
3.2. P.3.5	<p>Validation et/ou évaluation de procédé</p>	<p>La description, la documentation et les résultats des études de validation et / ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le processus de fabrication (par exemple, validation du</p>

		<p>processus de stérilisation ou traitement ou remplissage aseptique).</p> <p>Une évaluation de la sécurité virale doit être fournie en 3.2.A.2, si nécessaire.</p>
3.2. P.4	Contrôle des excipients	
3.2. P.4.1	Spécifications	Les spécifications des excipients doivent être fournies.
3.2. P.4.2	Procédures analytiques	Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies;
3.2. P.4 .3	Validation des procédures analytiques	Les informations de validation analytique, y compris les données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies, le cas échéant.
3.2. P.4 .4	Justification des spécifications	Le cas échéant, une justification des spécifications proposées pour les excipients doit être fournie.
3.2. P.4 .5	Excipients d'origine humaine ou animale	Pour les excipients d'origine humaine ou animale, des informations doivent être fournies concernant les agents adventices (par exemple, sources, spécifications; description des tests effectués; données de sécurité virale). (Détails en 3.2.A.2).
3.2. P.4 .6	Excipients nouveaux	Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un produit pharmaceutique ou par une nouvelle voie d'administration, des détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles, avec des références croisées aux données de sécurité à l'appui (non cliniques et / ou cliniques) doivent être fournis conformément au format de la substance active. (Détails en 3.2.A.3).

3.2. P.5	Contrôle du produit fini	
3.2. P.5.1	Spécification (s)	Les spécifications du produit fini doivent être fournies
3.2. P.5.2	Procédures analytiques	Les procédures analytiques utilisées pour tester le produit pharmaceutique doivent être fournies.
3.2. P.5.3	Validation des procédures analytiques	Les données de validation analytique, y compris les données expérimentales, pour les procédures analytiques utilisées pour tester le produit pharmaceutique, doivent être fournies
3.2. P.5.4	Analyses de lots	Une description des lots et les résultats des analyses de lots doivent être fournis.
3.2. P.5.5	Caractérisation des impuretés	Des informations sur la caractérisation des impuretés devraient être fournies, si elles ne l'ont pas été précédemment dans "3.2.S.3.2 Impuretés"
3.2. P.5.6	Justification des spécification(s)	La justification des spécifications du produit fini proposé doit être fournie.
3.2. P.6	Normes ou substances de référence	Les données sur les substances de référence ou les étalon utilisés pour tester le produit fini devraient être fournis, s'ils n'ont pas été préalablement fournis dans «3.2.S.5 Normes ou matériels de référence».
3.2. P.7	Conditionnement et système de fermeture	Une description du conditionnement et du système de fermeture doit être fournie, y compris l'identité des matériaux de construction de chaque composant du conditionnement primaire et ses spécifications. Les spécifications devraient inclure la description et l'identification (et les dimensions critiques, avec des dessins le cas échéant). Les méthodes non pharmacopée (avec validation) doivent être incluse, le cas échéant.

		<p>Pour les composants du conditionnement secondaire non fonctionnels (par exemple, ceux qui n'offrent pas de protection supplémentaire ni ne servent à livrer le produit), seule une brève description doit être fournie, par contre si ces composants sont fonctionnels des informations supplémentaires doivent être fournies.</p> <p>Les informations sur la compatibilité doivent se trouver dans 3.2.P.2.</p>
3.2. P.8	Stabilité	
3.2. P.8.1	Résumé et conclusion en matière de stabilité	<p>Les types d'études menées, les protocoles utilisés et les résultats des études doivent être résumés.</p> <p>Le résumé doit inclure, par exemple, des conclusions concernant les conditions de stockage et la durée de conservation et, le cas échéant, les conditions de stockage en cours d'utilisation et la durée de conservation.</p>
3.2. P.8.2	Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité	Le protocole de stabilité post-approbation et l'engagement de stabilité doivent être fournis
3.2. P.8.3	Données concernant la stabilité	<p>Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans un format approprié (par exemple, sous forme de tableaux, graphique, narratif). Des informations sur les procédures analytiques utilisées pour générer les données et la validation de ces procédures doivent être incluses.</p> <p>Les informations sur la caractérisation des impuretés se trouvent en 3.2.P.5.5.</p>

		Des données brutes représentatives montrant les profils de dégradation du produit doivent être fournies dans le dossier de demande d'AMM.
3.2. A	Annexes	
3.2. A .1	Installations et équipements (Médicaments biologiques uniquement)	<p>Un schéma devrait être fourni pour illustrer le flux de fabrication, y compris le mouvement des matières premières, du personnel, des déchets et des intermédiaires à l'intérieur et à l'extérieur des zones de fabrication.</p> <p>Les informations doivent être présentées en ce qui concerne les zones ou les pièces adjacentes qui peuvent être préoccupantes pour le maintien de l'intégrité du produit.</p> <p>Les informations sur tous les produits de développement ou approuvés fabriqués ou manipulés dans les mêmes zones que le produit objet de la demande d'AMM doivent être incluses.</p> <p>Une description sommaire de l'équipement en contact avec le produit et de son utilisation (dédiée ou multi-usage) doit être fournie.</p> <p>Des informations sur la préparation, le nettoyage, la stérilisation et le stockage des équipements et matériels spécifiés doivent être incluses</p> <p>Des informations devraient être incluses sur les procédures (par exemple, le nettoyage et la planification de la production) et les caractéristiques de conception de l'installation (par exemple, les classifications des zones) pour éviter la contamination ou la contamination croisée des zones et de l'équipement, où les opérations de préparation des banques de cellules et de fabrication des produits sont effectuées</p>

3.2. A .2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	<p>Les informations évaluant le risque de contamination potentielle par des agents fortuits doivent être fournies dans cette section</p> <p><u>Pour les agents adventices non viraux:</u></p> <p>Des informations détaillées doivent être fournies sur la prévention et le contrôle des agents adventices non viraux (par exemple, agents d'encéphalopathie spongiforme transmissibles, bactéries, mycoplasmes, champignons). Ces informations peuvent inclure, par exemple, la certification et / ou l'analyse des matières premières et des excipients, et le contrôle du processus de production, en fonction du matériau, du processus et de l'agent.</p> <p><u>Pour les agents adventices viraux:</u></p> <p>Des informations détaillées issues des études d'évaluation de la sécurité virale doivent être fournies dans cette section. Les études d'évaluation de la sécurité virale doivent démontrer que les matériaux utilisés dans la production sont considérés comme sûrs et que les approches utilisées pour tester, évaluer et éliminer les risques potentiels pendant la fabrication sont appropriées. Le candidat doit se référer à Q5A, Q5D et Q6B pour plus d'informations.</p>
3.2. A .2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	<p><u>Matériaux d'origine biologique</u></p> <p>Les informations de base pour évaluer la sécurité virologique des matériels d'origine animale ou humaine (par exemple, fluides biologiques, tissus, organes, lignées cellulaires) doivent être fournies. (Voir les informations connexes dans 3.2.S.2.3 et 3.2.P.4.5).</p> <p>Pour les lignées cellulaires, informations sur la sélection, les tests et la sécurité une évaluation de la contamination</p>

		virale potentielle des cellules et une qualification virale des banques de cellules devraient également être fournies. (Voir les informations connexes en 3.2.S.2.3).
3.2. A .2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	<p><u>Essais aux étapes appropriées de la production</u></p> <p>La sélection des tests virologiques qui sont effectués pendant la fabrication (par exemple, substrat cellulaire, test en vrac non transformé ou après la clairance virale) doit être justifiée.</p> <p>Le type d'essai, la sensibilité et la spécificité de l'essai, le cas échéant, et la fréquence des essais doivent être inclus.</p> <p>Les résultats des tests pour confirmer, à un stade approprié de fabrication, que le produit est exempt de contamination virale doivent être fournis. (Voir les informations connexes dans 3.2.S.2.4 et 3.2.P.3.4).</p>
3.2. A .2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	<p><u>Test viral de vrac non traité</u></p> <p>Conformément à Q5A et Q6B, les résultats des tests viraux de vrac non transformé doivent être inclus</p> <p>Études de clairance virale</p> <p>Conformément à Q5A, la justification et le plan d'action pour évaluer la clairance virale ainsi que les résultats et l'évaluation des études de clairance virale doivent être fournis. Les données peuvent inclure celles qui démontrent la validité du modèle réduit par rapport au modèle commercial ; processus d'échelle; l'adéquation des procédures d'inactivation ou d'élimination virale pour la fabrication des équipements et des matériaux; et des étapes de fabrication capables d'enlever ou inactiver des virus. (Voir les informations connexes dans 3.2.S.2.5 et 3.2.P.3.5).</p>
3.2. A .3	Excipients	

3.2. R	Informations régionales	<p>Toute information supplémentaire sur la substance active et / ou le produit pharmaceutique spécifique à chaque région doit être fournie dans la section R de la demande.</p> <p>Les industriels doivent consulter les directives régionales appropriées et / ou les autorités réglementaires locales pour obtenir des conseils supplémentaires.</p>
3.3	Références bibliographiques	La documentation clé référencée doit être fournie

## V. Module 4 - Données non cliniques

Cette partie décrit les études précliniques sur des modèles in vitro et sur des modèles animaux pertinents adaptés au produit objet de la demande d'AMM en vue de documenter la sécurité d'utilisation du produit, les essais sur l'animal sont motivé par une autorisation d'essais délivrée par l'administration , les données de l'évaluation préclinique doivent inclure en plus des données citées ci-dessous dans le tableau XV inclure :[83]

Données des études comparatives à dose répétée chez l'espèce animale choisie.

Données des études comparatives de liaison aux récepteurs ou sur des cellules pour établir la comparabilité de l'activité pharmacodynamique In vivo chez l'animal

**Tableau XV : Arborescence et contenu du Module 4**

<b>Section</b>	<b>Module 4 : Rapports des études non cliniques</b>	<b>Contenu</b>
4.1	Tables des matières	Une table des matières doit être fournie qui répertorie tous les rapports d'études non cliniques et indique l'emplacement de chaque rapport d'étude dans le document technique commun.
4.2	Rapport d'études	<p>Le but de cette section devrait être d'introduire le réviseur au produit pharmaceutique et à son utilisation clinique proposée. Les éléments clés suivants devraient être couverts :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• De brèves informations concernant la structure du produit pharmaceutique (de préférence, un diagramme de structure doit être fourni) et les propriétés pharmacologiques.</li><li>• Informations concernant l'indication clinique, la dose et la durée d'utilisation proposées par le médicament</li></ul>

4.2.1	Pharmacologie	<p>Les principaux résultats des études pharmacologiques doivent être brièvement résumés en environ 2 à 3 pages. Cette section doit commencer par une brève description du contenu du paquet de données pharmacologiques, en soulignant tous les aspects notables tels que les critères d'inclusion / d'exclusion de données particulières (par exemple, l'absence d'un modèle animal).</p> <p>Cette section offre l'occasion de discuter de l'évaluation pharmacologique et de considérer l'importance de tout problème qui survient.</p>
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire	<p>Les études sur la pharmacodynamie primaire doivent être résumées et évaluées. Dans la mesure du possible, il serait utile de relier la pharmacologie du médicament aux données disponibles (en termes d'innocuité, d'activité, etc.) sur d'autres médicaments de la classe.</p>
4.2.1.2	Pharmacodynamie secondaire	<p>Les études sur la pharmacodynamie secondaire doivent être résumées par système d'organe, le cas échéant, et évaluées dans cette section.</p>
4.2.1.3	Pharmacodynamie de sécurité	<p>Les études pharmacologiques de sécurité doivent être résumées et évaluées dans cette section. Dans certains cas, des études pharmacodynamiques secondaires peuvent contribuer à l'évaluation de l'innocuité lorsqu'elles prédisent ou évaluent les effets indésirables potentiels chez l'homme. Dans de tels cas, ces études pharmacodynamiques secondaires doivent être envisagées parallèlement aux études pharmacologiques de sécurité.</p>

4.2.1.5	Interactions pharmacodynamiques	Si elles ont été réalisées, les études d'interactions pharmacodynamiques doivent être brièvement résumées dans cette section.
4.2.2	Pharmacocinétique	Les principaux résultats des études pharmacocinétiques doivent être brièvement résumés en environ 2 à 3 pages. Cette section devrait commencer par une description de la portée de l'évaluation pharmacocinétique, en soulignant, par exemple, si les espèces et les souches examinées étaient celles utilisées dans les évaluations pharmacologiques et toxicologiques, et si les formulations utilisées étaient similaires ou identiques.
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation	Cette section doit contenir un bref résumé des méthodes d'analyse des échantillons biologiques, y compris les limites de détection et de quantification d'une procédure analytique. Si possible, les données de validation pour la méthode analytique et la stabilité des échantillons biologiques doivent être discutées dans cette section. L'impact potentiel des différentes méthodes d'analyse sur l'interprétation des résultats doit être discuté dans les sections pertinentes suivantes.
4.2.2.2	Absorption	L'étape de l'absorption est non applicable pour les MB car les formes galéniques disponibles actuellement sont les formes injectables .
4.2.2.3	Distribution	Les données suivantes doivent être résumées dans cette section: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études de distribution tissulaire</li> <li>• Liaison et distribution des protéines dans les cellules sanguines</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études de transfert placentaire</li> </ul> <p>Paramètres cinétiques, équivalence et / ou non infériorité (études pharmacocinétiques sériques / plasmatiques / sanguines)</p>
4.2.2.4	Métabolisme	<p>Les données suivantes doivent être résumées dans cette section:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structures chimiques et quantités de métabolites dans les échantillons biologiques</li> <li>• Voies métaboliques possibles</li> <li>• Métabolisme in vitro, y compris les études sur le P450</li> <li>• Induction et inhibition enzymatiques .....</li> </ul>
4.2.2.5	Excrétion	<p>Les données suivantes doivent être résumées dans cette section:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voies et ampleur de l'excrétion</li> <li>• Excrétion dans le lait</li> </ul>
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques (non clinique)	<p>Si elles ont été réalisées, les études pharmacocinétiques non cliniques d'interaction médicamenteuse (in vitro et / ou in vivo) doivent être brièvement résumées dans cette section.</p>
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques	<p>Si des études ont été réalisées sur des modèles de maladie non cliniques (par exemple, des animaux insuffisants rénaux), elles doivent être résumées dans cette section.</p>
4.2.3	Toxicologie	<p>Les principaux résultats des études toxicologiques doivent être brièvement résumés en quelques pages. Dans cette section, l'étendue de l'évaluation toxicologique peut être indiquée par l'utilisation d'un tableau répertoriant les principales études toxicologiques.</p> <p>La portée de l'évaluation toxicologique doit être décrite</p>

		par rapport à l'utilisation clinique proposée. Un commentaire sur le statut BPL des études doit être inclus.
4.2.3.1	Toxicité à dose unique	Les données sur les doses uniques doivent être résumées très brièvement, par espèce, par voie. Dans certains cas, il peut être utile de fournir les données sous forme de tableau.
4.2.3.2	Toxicité à doses répétées	Les études doivent être résumées dans l'ordre par espèce, par voie et par durée, en donnant de brefs détails sur la méthodologie et en soulignant les résultats importants (par exemple, la nature et la gravité de la toxicité pour les organes cibles, les relations dose (exposition) / réponse, aucun effet indésirable observé, etc.). Les études non-pivots peuvent être résumées de manière moins détaillée
4.2.3.3	Génotoxicité	Les études doivent être brièvement résumées dans l'ordre suivant: <ul style="list-style-type: none"> <li>• système cellulaire non mammifère in vitro</li> <li>• système cellulaire de mammifères in vitro</li> <li>• système mammifère in vivo (y compris une évaluation toxicocinétiques de soutien)</li> <li>• autres systèmes</li> </ul>
4.2.3.4	Cancérogénicité	Une brève justification doit expliquer pourquoi les études ont été choisies et la base de la sélection des doses élevées. Les études individuelles doivent être résumées dans l'ordre suivant: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études à long terme (par ordre d'espèce; y compris les études de recherche de l'aire de répartition qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée sous la toxicité à doses répétées ou la pharmacocinétique)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études à court ou moyen terme (y compris les études de recherche de fourchettes qui ne peuvent pas être incluses de manière appropriée sous la toxicité à doses répétées ou la pharmacocinétique)</li> <li>• Autres études</li> </ul>
4.2.3.5	Toxicité dans la reproduction et le développement	<p>Les études doivent être résumées dans l'ordre suivant, en donnant de brefs détails sur la méthodologie et en soulignant les résultats importants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fertilité et développement embryonnaire précoce</li> <li>• Développement embryo-fœtal</li> <li>• Développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle</li> <li>• Études dans lesquelles les descendants (animaux juvéniles) sont dosés et / ou évalués plus avant, si de telles études ont été menées.</li> </ul> <p>Si des plans d'étude modifiés sont utilisés, les sous-titres doivent être modifiés en conséquence.</p>
4.2.3.6	Tolérance locale	<p>Si des études de tolérance locale ont été réalisées, elles doivent être résumées par espèce, par voie et par durée, en donnant de brefs détails sur la méthodologie et en mettant en évidence les résultats importants.</p>
4.2.3.7	Autres études de toxicité	<p>«Si d'autres études ont été réalisées, elles doivent être résumées. Le cas échéant, la justification des études doit être fournie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigénicité</li> <li>• Immunotoxicité</li> <li>• Études mécanistiques (si non rapportées ailleurs)</li> <li>• Dépendance</li> <li>• Etudes sur les métabolites</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes sur les impuretés</li> <li>• Autres études "</li> </ul>
4.3	Références bibliographiques	
annexe A	Exemples de tableaux et de figures pour les résumés écrits	<p>Les tableaux et figures de l'annexe A ne sont présentés qu'à titre d'exemple. Les candidats doivent fournir des tableaux et des figures en utilisant un format adapté au produit.</p> <p>Les références de l'étude doivent être incluses dans le tableau ou le texte.</p> <p>Les tableaux doivent inclure des statistiques, le cas échéant.</p>
annexe B	Les résumés non cliniques sous forme de tableaux – Modèles	présentés selon les directive de l'ICH[116]
annexe C	Les résumés non cliniques sous forme de tableaux - Exemples	présentés selon les directive de l'ICH[116]

## VI. Module 5 - Données cliniques

C'est le recueil des études cliniques menées sur l'homme dans le cadre des essais de Phase I, II, III.

La nature et le déroulement des études cliniques dépend des caractéristiques biologiques du MBS, d'où le contenu du module clinique est au cas par cas ,Néanmoins il suit la même Arborescence exigée par l'ICH comme décrits dans le tableau XVI .

**Tableau XVI: Arborescence du Module 5**

Section	Module 5 : RAPPORT D'ETUDES CLINIQUES
5.1	Table des matières des rapports d'études cliniques
5.2	Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau
5.3	<b>Rapports d'études cliniques</b>
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.1.1	Rapports d'études de biodisponibilité
5.3.1.2	Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence
5.3.1.3	Rapports d'études de corrélation In vitro-In vivo
5.3.1.4	Rapports de méthodes de bio-analyse et d'analyse
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.2.1	Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma
5.3.2.2	Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction
5.3.2.3	Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme

5.3.3.1	Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains
5.3.3.2	Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients
5.3.3.3	Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques
5.3.3.4	Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques
5.3.3.5	Rapports d'études de pharmacocinétique de la population
5.3.4	Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme
5.3.4.1	Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains
5.3.4.2	Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.5.1	Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée
5.3.5.2	Rapports d'études cliniques non contrôlées
5.3.5.3	Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude
5.3.5.4	Autres rapports d'études
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaires de rapport de cas et des listes individuelles de patients
5.4	Références dans la littérature

Le dossier de demande d'AMM peut être alors soumis sous CTD en format papier , en outre, la soumission électronique est une soumission dans laquelle les données du CTD fournies à l'appui de la demande sont déposées sur un support électronique en suivant les recommandations européennes harmonisées pour les formats des fichiers et les tables des matières en e-CTD [118], Néanmoins, la soumission en format électronique n'est pas encore applicable au Maroc .



*Chapitre 6 :  
Paysage économique et  
barrières à la commercialisation  
des biosimilaire*



# I. Enjeux de commercialisation des médicaments biosimilaire

## 1. Barrière

Le cadre réglementaire très exigeant constitue une arme à double tranchant ; d'une part il pourrait être une barrière au développement des MBS surtout à propos de ses exigences quantaux essais cliniques pertinents et dont le budget est très conséquent et la probabilité moindre d'obtenir les AMMs et forte possibilité de les suspendre lorsque un incident de sécurité survient ; n'oublions pas la question de l'interchangeabilité qui est très limitée et la substitution automatique quasi impossible, d'autre part, ce cadre juridique est conçu ainsi pour assurer la sécurité et l'innocuité du biosimilaire,

De plus l'investissement dans une usine de production pour MBS revient plus coûteux en comparaison avec celui de la gamme générique des médicaments classiques ; le budget est important en terme de compétences experte en ce domaine, des équipements et des infrastructures nécessaires. Il serait évident que, les EPI qui ont plus de recul en biotechnologie par leur expertise en R&D, production, marketing, ventes, comme Amgen et BiogenIdec, auront un avantage considérable par sur les nouvelles entreprises novices dans ce domaine.

Malgré tous les obstacles entravant le développement des biosimilaires, il existe encore de nombreuses motivations.

## 2. Motivations

L'impact du développement de MBS sur la réduction des prix est croissant selon le nombre des concurrents et de la nature du marché par exemple le développement de MBS des anti-TNF a entraîné une baisse prix du médicament référent de 25% au lancement du premier biosimilaire, de 50% au troisième ; lorsque le nombre de concurrents dépasse ou atteint cinq, le marché est souvent dominé par les Appels d'Offre et la baisse pourrait glisser jusqu'à moins de 70% du prix du MBR. [119]

Ces nouvelles thérapies fournissent une source d'avantages financiers à long terme, offrent une opportunité de résoudre le problème de la baisse de productivité des pipelines et jettent les bases de l'établissement d'une nouvelle plate-forme de R&D dans le futur. Les

biosimilaires représentent une alternative de soins abordable par rapport aux MBR, notamment pour les marchés émergents ou le cadre réglementaire n'est pas encore bien exigeant, et en particulier la motivation d'économiser de l'argent pour le patient, et pour les agences de remboursement et des établissements de soins de santé.[120]

La crise du COVID 19, bien qu'à court terme a pu avoir représenté une interruption temporaire de certains des projets, accentuera probablement encore plus la nécessité de générer davantage d'économies .[121]

## **II. Paysage économique des biosimilaire**

Dans ce paragraphe nous traitons l'analyse économique du marché national et international des MBS dans la période entre 2015 et 2019 à la limite des données disponibles du fait de la confidentialité des indicateurs par le ministère de la santé, mais il est important de donner un aperçu du marché pharmaceutique mondial des biosimilaires.

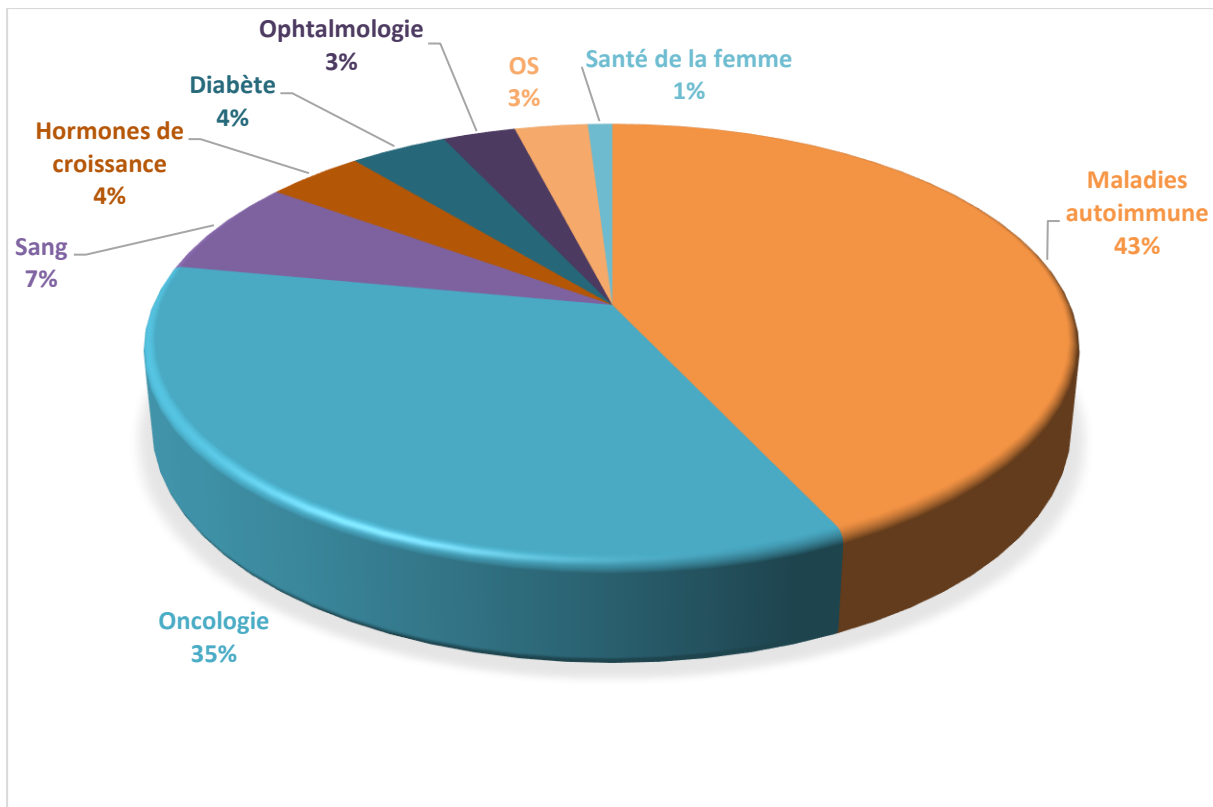
### **1. Marché mondiale des biosimilaire**

Le premier biosimilaire, la somatropine a été approuvé en Europe en 2006, dix ans que les réticences sur son profil d'efficacité et de sécurité ont été oubliées suite au succès clinique recueilli.

En juillet 2020, 18 molécules contenant des biosimilaires ont été enregistrées en Europe, dont 15 correspondent à 57 produits sur le marché. Bien sûr, COVID-19 a ralenti la mise sur le marché de nouveaux biosimilaires, mais l'EMA a tout de même approuvé quatre produits biosimilaires cette année. En outre, 16 autres MBS sont en cours d'évaluation.[122]

Selon biopharmalinks[119], la pénétration de biosimilaire en 2019 est estimée à 23% avec une forte variation concernant les molécules et les pays. En raison de l'adoption des anti-TNF le segment croît annuellement de 5 à 8%.

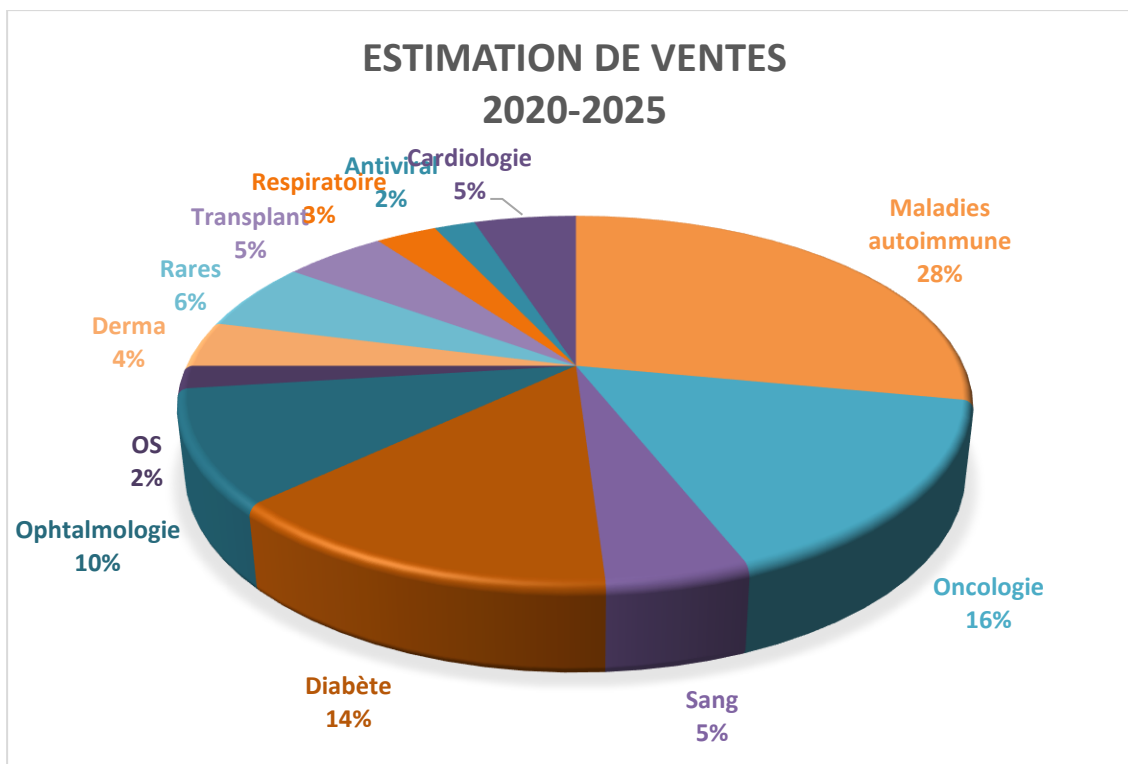
Selon les résultats de l'étude Pugartch[123], des MBS de produits biologiques qui rapporte entre 2.7 et 5.4 G\$ peuvent être développés.



**Figure 14: Produits biologiques dont le brevet a expiré et sont lancés dans le Top EU5 par catégorie thérapeutique (ventes en USD 2019)[120]**

Les produits biologiques ayant un potentiel biosimilaire, dits de 2<sup>ème</sup> vague, réalisent un chiffre d'affaire allant à 79P\$ avec un pic allant jusqu'à 101 millions de ventes soit près de 50% de plus que les dits « première vague » bien plus parmi eux certains atteindront le niveau des blockbusters, allant de 1 à 12 P\$ de ventes annuelles (biopharmalinks).

Les figuresci dessous (nous montre l'évolution des ventes par classe thérapeutique entre la première vague (2019) et la deuxième vague biologiques dont les brevets expireront entre 2020 et 2025.



**Figure15: Estimation des ventes des produits biologiques dont le brevet expire entre 2020 et 2025 par catégorie thérapeutique [124]**

## 2. Marché Nationale des biosimilaire

Comme à l'échelle mondiale ; la leçon à retenir au niveau national de la pandémie du COVID-19 est la nécessité de disposer d'un tissu industriel national pour la riposte et mise sur le marché de produits de santé de première nécessité des prix équitables et de haute qualité, et garantir la souveraineté nationale en matière de soins de santé.

### 2.1. Médicaments biosimilaires commercialisés au Maroc

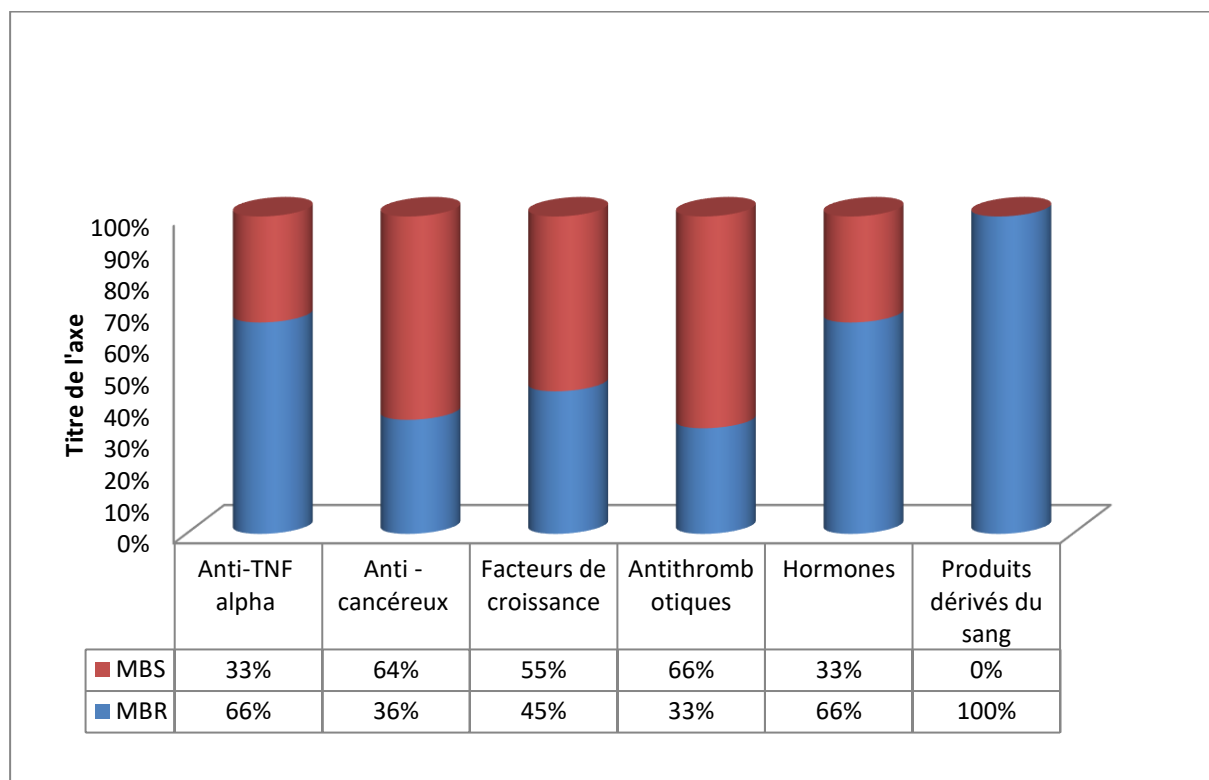
Approximativement 195 biomédicaments sont commercialisé au Maroc dont 61 % sont des MBR et 39% sont des biosimilaires. [125]

Le tableau XVII comporte des données extraite du site de la DMP concernant les médicaments biologiques autorisés et commercialisés par DCI au Maroc :

**Tableau XVII: Les médicaments biologiques commercialisés au Maroc au 30/03/2021**

Classe thérapeutique	DCI	Nombre de MBR	Nombre de MBS
Anti-TNF alpha	Adalimumab	2	2
	Infliximab	1	1
	Etanercept	3	0
Anti -cancéreux	Bevacizumab	2	2
	Rituximab	4	2
	Trastuzumab	2	10
Facteurs de croissance	Filgrastim	2	5
	Lenograstim	2	0
	Pegfilgrastim	1	0
	Darbépoetine	2	0
	Epoetine alfa	5	17
	Epoetine beta	4	0
	ERYTHROPOETINE	2	0
Antithrombotiques	Enoxaparine	6	12
Hormones	Follitropine alfa	6	5
	FOLLITROPINE ALFA	// 0	1
	LUTROPINE ALFA		
	Somatropine	0	7
	Insuline aspartate	0	7
	Insuline Glargine	7	5
	Insuline Lispro	6	0
	insuline humaine biogénétique	13	0
	insuline humaine biogénétique	9	0
	Isophane		
	insuline humaine biogénétique	9	0
Produits dérivés du sang	Isophane biphasique		
	immunoglobuline humaine normale	12	0
	immunoglobuline humaine	2	
	immunoglobuline humaine ANTI-D	5	0
	immunoglobuline humaine de l'hepatite B	4	0
	fragments F(ab')2 d'immunoglobuline tétanique équine	1	0
immunoglobuline tétanique	1	0	

Les biosimilaires commercialisés au Maroc sont répartis en 6 principales aires thérapeutiques comme le montre la figure 16. [125]



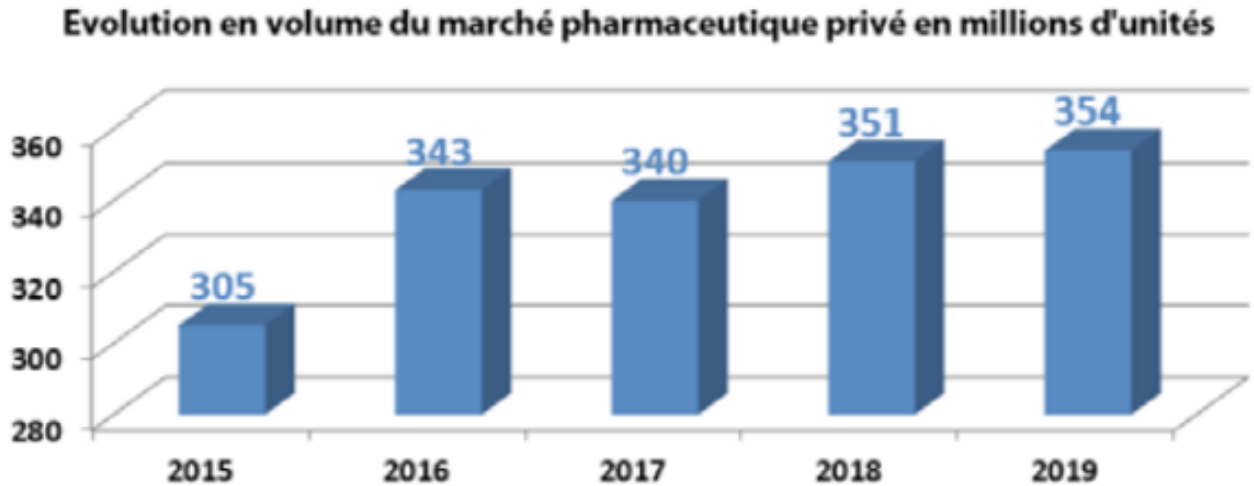
**Figure 16: Répartition des MBS et MBR commercialisés au Maroc par aires thérapeutiques au 30/03/2021**

Suite à la confidentialité et le non accessibilité des informations au niveau du MS, concernant les dates d’obtention des AMM ainsi que le statut de fabrication, cette partie n’a pas été traitée dans cette thèse.

## 2.2. Analyse du marché biosimilaire marocain

Comme le montre la figure 16, le marché pharmaceutique privé, a produit en 2019 près de 354 M de boîtes, avec une hausse de près de 14% par rapport à l’année 2015 (305 MUI) .

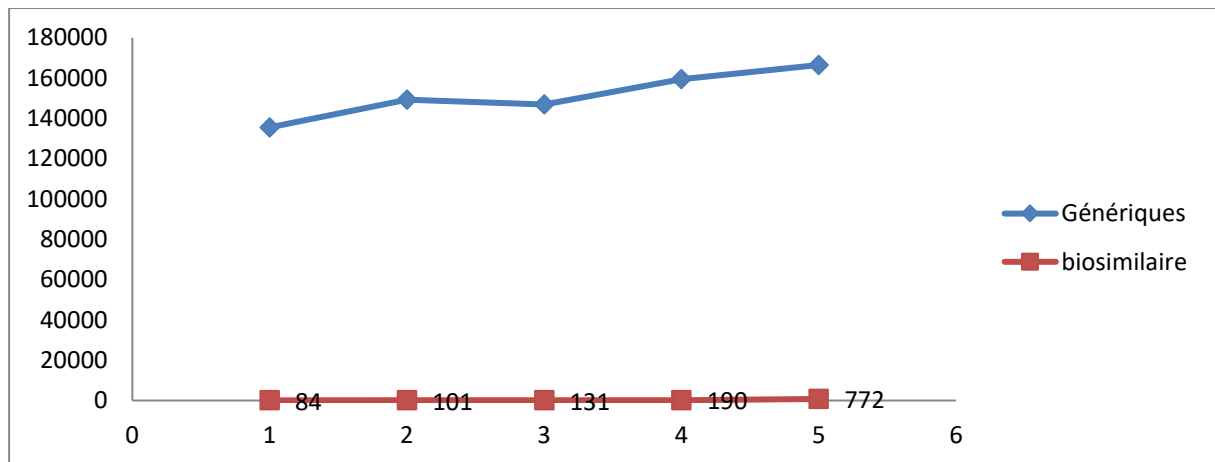
En 2019, les ventes privées en médicament ont atteint 354 MUI comme le montre la figure 17 :



**Figure 17: Evolution en volume du marché pharmaceutique privé en MUI[126]**

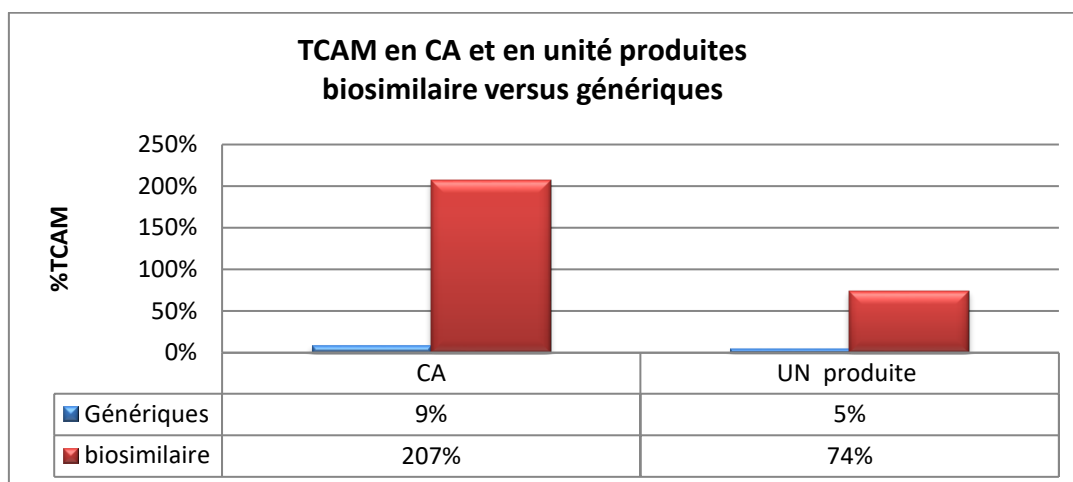
Néanmoins, cette évolution n'était pas égale pour toutes les catégories des médicaments, la plus grande partie fut représentée par des médicaments génériques qui dominent dans le marché .

Le nombre d'unités produites de biosimilaires a augmenté de près de 2.7% par rapport à l'année 2015, un rendement qui demeure faible en comparaison avec celui des génériques qui ont connu une hausse de leur production de 20% durant la même période (figure 18) .[126]



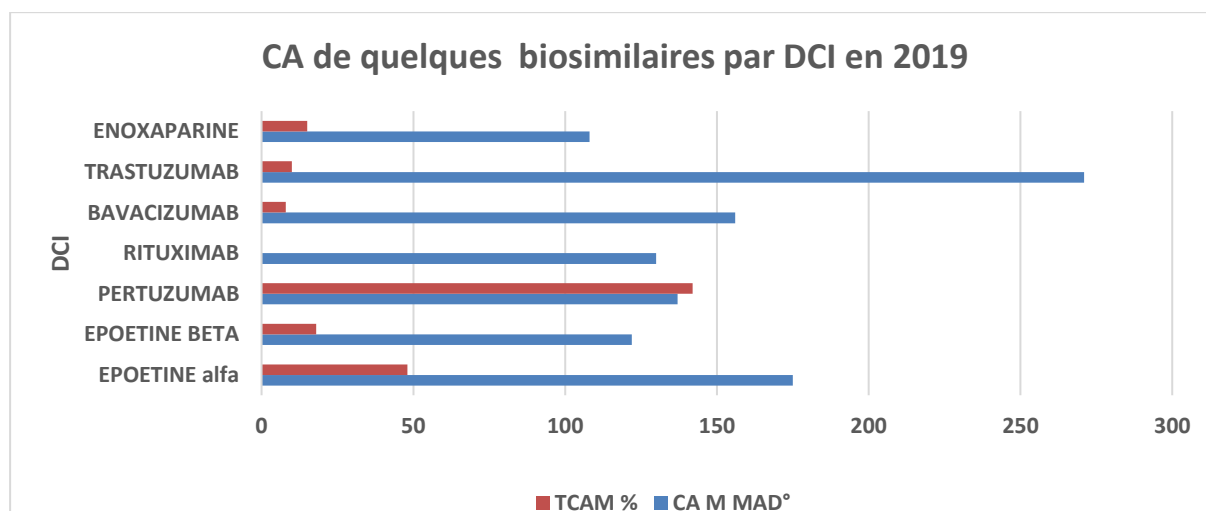
**Figure 18 : Evolution de nombre d'unités produites par catégorie de médicament (2015-2019)**

Néanmoins, les biosimilaires ont connu une croissance annuelle moyenne qui reste significative en comparaison avec celle du médicament générique durant la même période avec un TCAM de 74 % en unités produites, et de 207% en chiffre d'affaire [126]



**Figure 19 : Evolution de CA par catégorie de médicament (2015-2019)**

En outre en 2019, certains MBS commercialisés au Maroc ,dites molécules monopolistiques, , ont réalisé des CA importants ;avec une évolution régulière pour l'Epoetine alfa et le Pertuzumab (TCAM plus élevé) en comparaison avec le Trastuzumab, le Rituximab, le Bevacizumab[126] .



**Figure 20 : TCAM et CA de quelques biosimilaires en 2019**

Parmi les objectives du plan d'accélération industrielle 2014-2020 est de placer les premiers pionniers du Maroc dans la technologie des biosimilaires .[127]

En revanche, selon les résultats relevés lors de l'avis du Conseil de la Concurrence A/4/20 ,relatif à la situation de la concurrence dans le marché du médicament au Maroc paru le 3 kaada 1441 (25 juin 2020), la politique pharmaceutique nationale n'a pas mis en œuvre de mesures pratiques pour stimuler des laboratoires locaux à mettre les molécules biosimilaires sous le monopole du marché marocain. Le coût de production de ces molécules et le coût de leur mise sur le marché sont évidemment importants.[126]

Les prix des MBS demeurent très élevés par rapport aux médicaments génériques, ceci malgré les baisses généralisées des prix des médicaments depuis 2013 [126] .

Les baisses de prix durant la période comprise entre 2016 et 2019 varient entre 22% et 56% ( figure 21) suite à l'introduction de nouveaux concurrents mais qui restent sans incidences positives en termes d'accès des citoyens aux médicaments.[126]

En outre, le système de remboursement des médicaments est peu transparent, affecté par une couverture médicale non généralisée. [128]

**Tableau XVIII: Effet de la concurrence sur le prix de certains biosimilaires (2016-2019)**  
[126]

Désignation	n EPI		Baisse entre 2016&2019
	2016	2019	
BEVACIZUMAB 100 mg injectable	1	2	-56%
BEVACIZUMAB 400 mg injectable	1	2	-53%
TRASTUZUMAB 150 mg injectable	1	3	-39%
RITUXIMAB 100 mg injectable	1	2	-38%
RITUXIMAB 500 mg injectable	1	2	-50%
IMATINIB 100 mg comprimés ou gélules	3	2	-31%
IMATINIB 400 mg comprimés ou gélules	1	2	-35%
FACTEUR ANTIHEMOPHILIQUE VIII 250 UI injectable	2	4	-26%
FACTEUR ANTIHEMOPHILIQUE VIII 500 UI injectable	2	4	-27%
FACTEUR ANTIHEMOPHILIQUE VIII 1000 UI injectable	2	4	-27%
CARBOPLATINE 150 mg injectable	4	4	-24%
CARBOPLATINE 450 mg injectable	4	4	-22%



## *Conclusion*



L'innovation dans le domaine de la santé connaît un véritable essor pour le développement de nouvelles opportunités thérapeutiques qui présente une piste importante pour améliorer les soins offerts aux patients.

Les biosimilaires représentent un moyen intelligent et prometteur permettant aux patients de bénéficier d'un traitement abordable et d'alléger le fardeau financier associé aux soins de santé.

L'approbation de nouveaux produits biosimilaires donnera lieu à des opportunités lucratives pour les acteurs du marché et des entreprises des pays émergents, de tailles moyennes, désireuses de se lancer dans la R&D notamment en ce qui concerne les alternatives à faible coût aux traitements onéreux pour les nouveaux produits dans les domaines des maladies chroniques et autres.

Aujourd'hui, la réglementation sur les biosimilaires au Maroc est renforcée par la mise en application des textes réglementaires qui arrêtent et définissent les modalités d'enregistrement des médicaments y compris des biosimilaires. On assiste dernièrement à une augmentation des dépôts de dossiers issus de la biotechnologie en vue de l'octroi de l'AMM. Tous ces produits sont importés et donc ont déjà l'autorisation de mise sur le marché dans leurs pays d'origine.

La crise de la Covid-19 a mis en lumière la fragilité des systèmes de santé et les limites de la dépendance étrangère en matière de chaînes d'importation et d'approvisionnement, démontrant l'importance d'une production locale soutenue par les pouvoirs publics, garante de l'autonomie sanitaire du pays.

De ce fait, il est recommandé de soutenir le développement et la fabrication locale de ces biomédicaments ainsi que de faciliter l'accessibilité à des traitements innovants de qualité sécuritaire et efficace pour les maladies chroniques et disponible sur le marché à un moindre coût.

Il est à noter également que les autorités réglementaires au Maroc doivent fournir plus d'efforts dans l'accompagnement des industriels et la mise à disposition de toutes les informations concernant le développement, la fabrication et le processus d'enregistrement de cette catégorie de médicament et de combler le vide réglementaire qui concerne les biosimilaires.



## *Résumés*



## Résumé :

**Titre :** Approche réglementaire pour l'évaluation d'un médicament biosimilaire au Maroc

**Auteur :** Ennachach Bouchra

**Directeur de la thèse :** Professeur BOUATIA Mustapha

**Mots clés :** Biosimilaire, Cadre Réglementaire, Exercice de comparabilité, Biosimilarité, CTD Interchangeabilité, Maroc

Les médicaments biologiques innovants sont la pierre angulaire de la thérapie pour un large nombre de maladies, actuellement, les biosimilaires constituent une alternative rentable et rationnelle aux médicaments biologiques originaux et ont aidé à améliorer l'accès des patients à ces thérapies.

En revanche contrairement aux MG issus de procédés chimiques, le développement des MB repose sur des organismes vivants d'où il n'y a pas deux substances médicamenteuses biologiques exactement identiques et par conséquent l'approche générique standard n'est pas applicable pour démontrer la similarité entre un MBS et un MBR et une démonstration de la similarité par comparaison directe entre le MBR et le MBS en terme de qualité ,sécurité en plus de l'équivalence thérapeutique dans au moins une indication du MBR est exigé par les instances réglementaires .

Au Maroc, tout médicament doit obtenir au préalable une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'administration sur la base d'un dossier de demande d'AMM sous format CTD ,et suit la procédure administrative de dépôt Cf. au décret 2-14-841 et à la circulaire 041 DMP/2016 relative au MBS axée sur l'exercice de la comparabilité pour prouver la similarité entre le MBS et le MBR .

L'établissement d'un équilibre entre une étude de comparabilité complète, et la conception de stratégies rentables pour assurer un meilleur accès aux MBS, ainsi que la révision des prix et des systèmes de remboursement devraient être l'objectif principal des autorités réglementaires pour accompagner et encourager les industriels à investir dans la fabrication locale des MBS pour pallier aux obstacles de la dépendance étrangère ,l'une des leçons retenus de la pandémie COVID-19

L'un des éléments majeurs pour promouvoir le marché des MBS est le renforcement des dispositifs de surveillance post-AMM pour tracer le profil immunogène de ces thérapies et en conséquence dissiper les réticences des prescripteurs et des patients quant à l'interchangeabilité et favoriser par la suite la prescription primaire des biosimilaires..

## Abstract

**Title** : Regulatory approach for the evaluation of a biosimilar drug in Morocco

**Author** :Ennachach Bouchra

**Thesis supervisor** : Professor BOUATIA Mustapha

**Keywords** : Biosimilars, Regulatory Framework, Comparability exercise, Biosimilarity, Interchangeability, Morocco

Biothérapeutiques are the cornerstone of therapy for a large number of diseases, nowadays biosimilars are a cost-effective and rational alternative to original approved biologic medicinal product and have helped improve patient access to these therapies.

On the other hand, unlike generics resulting from chemical processes, the development of biological drugs relies on living organisms from which there are no two exactly identical biological medicinal substances and therefore the standard generic approach is not applicable to demonstrate the similarity between a biosimilar and its reference medicine and a demonstration of similarity by direct comparison between MBR and MBS in terms of quality, safety in addition to therapeutic equivalence in at least one indication of the originator is required by the regulatory authorities

In Morocco, any drug must first obtain a marketing authorization issued by the administration on the basis of an MA application file in CTD format, and follows the administrative procedure of submission in accordance with decree 2-14- 841 and the provisions of circular 041 DMP / 2016 relating to the SBP focused on the exercise of comparability to prove similarity between the SBP and its RBPs.

Striking a balance between a comprehensive comparability exercise, and designing cost-effective strategies to ensure better access to MBS, as well as reviewing prices and reimbursement systems should be the primary objective of national regulatory authorities to support and encourage manufacturers to invest in the local manufacture of MBS to overcome the obstacles of foreign dependence which was one of the lessons learned from the COVID-19 pandemic

Besides one of the major elements for promoting the biosimilar market is the strengthening of post-marketing surveillance systems to trace the immunogenic profile of these therapies and consequently to dispel the reluctance of prescribers and patients regarding the interchangeability of these highly similar copies. And subsequently encourage the primary prescription of biosimilars

## ملخص

العنوان:

المؤلف: النشاش بشرة

مدير الأطروحة: الأستاذ بوعطية مصطفى

الكلمات المفتاحية: البدائل الحيوية ، الإطار التنظيمي ، ممارسة المقارنة ، التشابه الحيوي ، قابلية للتبادل ، المغرب

تعد الأدوية البيولوجية المبتكرة حجر الزاوية في علاج عدد كبير من الأمراض . حاليًا ، البدائل الحيوية هي بديل فعال ومنطقي من حيث التكلفة للأدوية البيولوجية الأصلية وقد ساعدت في تحسين ولوج المريض إلى هذه العلاجات.

من ناحية أخرى ، على عكس الأدوية البسيطة كيميائية التصنيع، يعتمد تطوير الأدوية البيولوجية على الكائنات الحية وبالتالي لا يمكن الحصول على مادتين دوائيتين بيولوجيتين متطابقتين تمامًا ، وبالتالي فإن المنهج المتبع لترخيص الأدوية الجينية لا ينطبق في حالة إثبات التكافؤ بين البديل الحيوي و العلاج المرجعي ، حيث تتطلب السلطات التنظيمية للأدوية إثبات التشابه العالي من خلال المقارنة المباشرة بين البديل الحيوي و العلاج المرجعي

في المغرب ، لترخيص تسويق علاج ما يجب أن يحصل أولاً على ترخيص تسويق صادر عن الإدارة على أساس ملف "طلب ترخيص تسويق" بملف صيدلاني محرر يتبع متطلبات المجلس الدولي لتنسيق المتطلبات التقنية للمستحضرات الصيدلانية للاستخدام البشري ، مع تطبيق المساطر الإدارية التي تنظم "تقديم طلب ترخيص تسويق" وفقاً لأحكام للمرسوم عدد 214.841 وإرشادات الرسالة الوزارية عدد 041 م.أ.ص/ 2016 لترخيص البدائل الحيوية التي تنص على كيفية ممارسة المقارنة لإثبات التشابه بين العلاجين اللذين سبق ذكرهما أعلاه

يجب أن تعمل السلطات التنظيمية الوطنية على تحقيق التوازن بين تطبيق المسطرة المعتمدة لترخيص البدائل الحيوية وتصميم استراتيجيات مريحة لضمان الولوج الفعال لهذه الأدوية ، وكذلك مراجعة الأسعار وأنظمة التعويض من طرف نظام التأمين الصحي ، لتشجيع المختبرات الصيدلانية على الاستثمار في التصنيع المحلي للبدائل الحيوية للتغلب على عقبات التبعية الأجنبية التي كانت أحد الدروس المستفادة من عواقب وباء كوفيد19

و من أحد العناصر الرئيسية للترويج البدائل الحيوية هو تعزيز أنظمة المراقبة ما بعد التسويق لتتبع العواقب المناعية لهذه العلاجات وبالتالي طمأنة الأطباء والمرضى فيما يتعلق بقابلية التبادل والتماثل العلاجي للبدائل الحيوية وتعزيز وصفها كعلاج أولي



## *Références bibliographiques*



- [1] « Médicaments biosimilaires : Une nécessaire réglementation », *Doctinews / magazine professionnel d'informations médicale*, juill. 10, 2012. <https://www.doctinews.com/index.php/archives/45-univers-pharma-/1880-medicaments-biosimilaires-une-necessaire-reglementation> (consulté le avr. 24, 2021).
- [2] « Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé », p. 40.
- [3] « DMP ». <http://dmp.sante.gov.ma/dph-processus-evaluation> (consulté le avr. 20, 2021).
- [4] « Guideline on Similar Biological Medicinal Products », p. 7, 2005.
- [5] « Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie ». <https://adala.justice.gov.ma/production/legislation/fr/civil/DahirMedicamentpharmacie.htm> (consulté le mars 24, 2021).
- [6] « L'article premier du décret N°2-17-429 du 1er Mars 2019 soudécret n° 2-17-429 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPR ODUITSDESANTE/d%C3%A9cret%20n%C2%B0%202-17-429%20relatif%20%C3%A0%20la%20bio%C3%A9quivalence%20des%20m%C3%A9dicaments%20g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf>.
- [7] « Décret n° 2-17-429 relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques.pdf ». Consulté le: mars 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPR ODUITSDESANTE/d%C3%A9cret%20n%C2%B0%202-17-429%20relatif%20%C3%A0%20la%20bio%C3%A9quivalence%20des%20m%C3%A9dicaments%20g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf>.

- [8] « décret 2-14-841.pdf relatif à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain Chapitre VI de la commission d'AMM des médicaments ». Consulté le: mars 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPR ODUITSDESANTE/2-14-841.pdf>.
- [9] « General background notes on the list of international comparator pharmaceutical productsAnnex5.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Annex5.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex5.pdf?ua=1).
- [10] H. L. Ministère de santé , « Circulaire N°041DMP/2016 , relative aux exigences spécifiques pour l'enregistrement des médicaments biosimilaire ». avr. 26, 2016.
- [11] « Partie I de l'Annexe I de la Directive 2001/83/EC (amendée par la Directive 2003/63/EC) ». Consulté le: mars 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>.
- [12] « point 6 l'article 2 chapitre premierdahir\_1-06-151\_du\_22-novembre-2006\_fr\_PMA.pdf ». Consulté le: mars 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/dahir\\_1-06-151\\_du\\_22-novembre-2006\\_fr\\_PMA.pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/dahir_1-06-151_du_22-novembre-2006_fr_PMA.pdf).
- [13] « Guidelines on Evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)TRS\_977\_Annex\_2.pdf ». Consulté le: mars 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_therapeutics/TRS\\_977\\_Annex\\_2.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1).
- [14] « CHMP/437/04 London, 30 October 2005 Guideline on Similar Biological Medicinal Products », p. 7, 2005.

- [15] « 18 December 2014 EMEA//BMWP/42832/2005 Rev1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues », p. 13.
- [16] D. Girault *et al.*, « Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique », *Therapies*, vol. 70, n° 1, p. 37-46, janv. 2015, doi: 10.2515/therapie/2014233.
- [17] L. Zuñiga et B. Calvo, « Biosimilars approval process », *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 56, n° 3, p. 374-377, avr. 2010, doi: 10.1016/j.yrtph.2009.11.004.
- [18] P. M. Sullivan et L. M. DiGrazia, « Analytic characterization of biosimilars », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 74, n° 8, p. 568-579, avr. 2017, doi: 10.2146/ajhp150971.
- [19] Z. Desanvicente-Celis, A. Gomez-Lopez, et J.-M. Anaya, « Similar biotherapeutic products: overview and reflections », *Immunotherapy*, vol. 4, n° 12, p. 1841-1857, déc. 2012, doi: 10.2217/imt.12.128.
- [20] C. for D. E. and Research, « Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product », *U.S. Food and Drug Administration*, avr. 24, 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product> (consulté le avr. 15, 2021).
- [21] B. Dorantes Calderón et I. M. Montes Escalante, « Médicaments biosimilaires. Controverses scientifiques et juridiques », *Farm Hosp*, vol. 34 Suppl 1, p. 29-44, mars 2010, doi: 10.1016/S1130-6343(10)70007-6.
- [22] « 000153851.pdf ». Consulté le: avr. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>.

- [23] « Guidelines\_on\_Similar\_Biologics,2016.pdf ». Consulté le: avr. 15, 2021. [En ligne].  
Disponible sur:  
[http://dbtindia.gov.in/sites/default/files/uploadfiles/Guidelines\\_on\\_Similar\\_Biologics%20C2016.pdf](http://dbtindia.gov.in/sites/default/files/uploadfiles/Guidelines_on_Similar_Biologics%20C2016.pdf).
- [24] S. Canada, « Lignes directrices Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires », *aem*, nov. 29, 2016.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-medicaments-biologiques-biosimilaires-1.html> (consulté le avr. 15, 2021).
- [25] Genfaz, « Produits biologiques ultérieurs (biosimilaires) au Canada: approches de l'interchangeabilité et de l'extrapolation des indications et des utilisations - GaBI Journal ». <http://gabi-journal.net/subsequent-entry-biologics-biosimilars-in-canada-approaches-to-interchangeability-and-the-extrapolation-of-indications-and-uses.html> (consulté le avr. 15, 2021).
- [26] C. López Silva, « [Mexico recovers leadership on regulation of biosimilar biotech drugs] », *Gac Med Mex*, vol. 148, n° 1, p. 83-90, févr. 2012.
- [27] « -mexico-reglamento-de-insumos-para-la-salud-es.pdf ». Consulté le: avr. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.emergobyul.com/sites/default/files/file/-mexico-reglamento-de-insumos-para-la-salud-es.pdf>.
- [28] C. E. Emmanouilides, M. I. Karambola, et M. Beredima, « Biosimilaires: espoir et inquiétude », *J Oncol Pharm Pract*, vol. 22, n° 4, p. 618-624, août 2016, doi: 10.1177/1078155215603232.
- [29] J.-H. Trouvin, « Caractéristiques des biosimilaires », in *Les biosimilaires*, J.-L. Prugnaud et J.-H. Trouvin, Éd. Paris: Springer, 2011, p. 1-26.

- [30] « Comment classe-t-on les médicaments ? » <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments> (consulté le avr. 15, 2021).
- [31] J. M. Mrozovski, « Les biosimilaires, des biomédicaments comme les autres ? », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 58, n° 586, p. 44-47, mai 2019, doi: 10.1016/j.actpha.2019.03.019.
- [32] A.-L. Abraham, « Caractérisation et analyse évolutive des répétitions intragéniques: une étude au niveau des gènes, des séquences protéiques et des structures tridimensionnelles », p. 191.
- [33] « Etat-des-lieux-ANSM-2013.pdf ». Consulté le: avr. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/10/Etat-des-lieux-ANSM-2013.pdf>.
- [34] *Les biosimilaires*. 2011.
- [35] J. Dumas et B. Robert, « [Bioproduction of pharmaceutical proteins: review and perspectives] », *Med Sci (Paris)*, vol. 25 Spec No 2, p. 18-26, mai 2009, doi: 10.1051/medsci/2009252s18.
- [36] « Médicaments dérivés du sang - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/\(offset\)/5#paragraph\\_9524](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/(offset)/5#paragraph_9524) (consulté le avr. 15, 2021).

- [37] « [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4) - Recherche Google ». [https://www.google.fr/search?q=http%3A%2F%2Fdev4-afssaps-marche2017.integra.fr%2FL-ANSM%2FMedicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique%2FLes-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP%2F%28offset%29%2F4&source=hp&ei=Smd4YIfqAYS4a9LmiPAE&iflsig=AINFCbYAAAAAYHh1Wp\\_D8BWptbMZHChmIPQSjBteRQe7&oq=http%3A%2F%2Fdev4-afssaps-marche2017.integra.fr%2FL-ANSM%2FMedicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique%2FLes-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP%2F%28offset%29%2F4&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ7gxY7gxgkBN0AHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQKGAQGqAQdnd3Mtd2l6&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwiHt8Ww04DwAhUE3BoKHVIzAk4Q4dUDCAc&uact=5](https://www.google.fr/search?q=http%3A%2F%2Fdev4-afssaps-marche2017.integra.fr%2FL-ANSM%2FMedicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique%2FLes-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP%2F%28offset%29%2F4&source=hp&ei=Smd4YIfqAYS4a9LmiPAE&iflsig=AINFCbYAAAAAYHh1Wp_D8BWptbMZHChmIPQSjBteRQe7&oq=http%3A%2F%2Fdev4-afssaps-marche2017.integra.fr%2FL-ANSM%2FMedicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique%2FLes-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP%2F%28offset%29%2F4&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ7gxY7gxgkBN0AHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQKGAQGqAQdnd3Mtd2l6&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwiHt8Ww04DwAhUE3BoKHVIzAk4Q4dUDCAc&uact=5) (consulté le avr. 15, 2021).
- [38] I. Gherghescu et M. B. Delgado-Charro, « The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA », *Pharmaceutics*, vol. 13, n° 1, déc. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics13010048.
- [39] European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), « European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications », p. 27.
- [40] R. DAUE, « Les règles régissant les médicaments dans la Communauté européenne, Notice To Applicants, volume 2A: Procédures pour l'autorisation de mise sur le marché, chapitre 1 (section 6): Autorisation de Mise sur le Marché. Commission Européenne. Révision 3 du novembre 2005, Bruxelles, ENTR/F2/BL D(2002) », *Santé publique - European Commission*, déc. 20, 2017. [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en) (consulté le avr. 16, 2021).

- [41] « Article 10 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128). » Consulté le: avr. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_cons2009/2001\\_83\\_cons2009\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf).
- [42] « Article 8 de la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que modifiée (JO L 311, 28/11/2004, p. 67 – 128) ». Consulté le: avr. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>.
- [43] « l'article 351 (k) de la Loi PHS Lois, règlements et documents d'orientation de la FDA », p. 15.
- [44] E. Cazap, I. Jacobs, A. McBride, R. Popovian, et K. Sikora, « Global Acceptance of Biosimilars: Importance of Regulatory Consistency, Education, and Trust », *Oncologist*, vol. 23, n° 10, p. 1188-1198, oct. 2018, doi: 10.1634/theoncologist.2017-0671.
- [45] « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) ». Consulté le: avr. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf).
- [46] S. Ezzarad, « MEDICAMENTS BIOLOGIQUES : SPECIFICITES ET APPLICATIONS EN ONCOLOGIE. », 2018, Consulté le: avr. 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17090>.

- [47] « Production d'une protéine membranaire humaine par cultures en réacteurs de cellules animales recombinantes Obtention de la lignée CHO recombinante et études cinétiques en réacteurs discontinus et semi-continus ». Consulté le: avr. 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/INPL\\_T\\_1992\\_CHEVALOT\\_I.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/INPL_T_1992_CHEVALOT_I.pdf).
- [48] J. Dumas et B. Robert, « Bioproduction de protéines thérapeutiques - Revue et perspectives », *Med Sci (Paris)*, vol. 25, p. 18-26, févr. 2009, doi: 10.1051/medsci/2009252s18.
- [49] J.-L. Prugnaud et J.-H. Trouvin, *Les biosimilaires*. Paris: Springer Paris, 2011.
- [50] « WHO good manufacturing practices for biological products ». <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-WHO-gmp-for-biological-products> (consulté le mars 24, 2021).
- [51] E. Masson, « Les biosimilaires, des biomédicaments comme les autres ? », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1294091/les-biosimilaires-des-biomedicaments-comme-les-aut> (consulté le avr. 17, 2021).
- [52] « Les défis de la production des biomédicaments | Amgen », *Amgen, Inc.* <http://www.amgen.fr/fr-FR/science/defis-production-medicaments> (consulté le mars 23, 2021).
- [53] I. pharma, « Culture cellulaire: Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques », avr. 2011, Consulté le: avr. 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: </culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248>.
- [54] Y.-M. Huang, W. Hu, E. Rustandi, K. Chang, H. Yusuf-Makagiansar, et T. Ryll, « Maximizing productivity of CHO cell-based fed-batch culture using chemically defined media conditions and typical manufacturing equipment », *Biotechnol Prog*, vol. 26, n° 5, p. 1400-1410, oct. 2010, doi: 10.1002/btpr.436.

- [55] W. Wang et S. Ohtake, « Science and art of protein formulation development », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 568, p. 118505, sept. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118505.
- [56] M. Schleef, *DNA-Pharmaceuticals: Formulation and Delivery in Gene Therapy, DNA Vaccination and Immunotherapy*. John Wiley & Sons, 2006.
- [57] Anonymous, « ICH Q5B Analysis of the expression construct in cell lines used for production rDNA-derived protein products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5b-analysis-expression-construct-cell-lines-used-production-rdna-derived-protein-products> (consulté le mars 25, 2021).
- [58] Anonymous, « ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production biotechnological/biological products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5d-derivation-characterisation-cell-substrates-used-production-biotechnologicalbiological> (consulté le mars 25, 2021).
- [59] Anonymous, « ICH Q5A (R1) Quality of biotechnological products: viral safety evaluation biotechnology products derived from cell lines human or animal origin », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5a-r1-quality-biotechnological-products-viral-safety-evaluation-biotechnology-products-derived> (consulté le mars 25, 2021).
- [60] C. Martin, « Étude des procédés d'amplification de cellules souches mésenchymateuses humaines », p. 380.
- [61] Anonymous, « ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5e-biotechnologicalbiological-products-subject-changes-their-manufacturing-process> (consulté le mars 25, 2021).

- [62] Anonymous, « ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6b-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnologicalbiological-products> (consulté le mars 25, 2021).
- [63] « LIE\_Recherche\_Biomedicale\_Sujets\_Humains.pdf ». Consulté le: avr. 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/LIE\\_Recherche\\_Biomedicale\\_Sujets\\_Humains.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/LIE_Recherche_Biomedicale_Sujets_Humains.pdf).
- [64] J. Ahamrouni, « Intérêts économiques et aspect réglementaire des biosimilaires. », Thesis, 2017.
- [65] F. P. FDA/CDER/"Purdie, « Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry », p. 27, 2015.
- [66] « Biosimilar medicines regulation », p. 13, 2018.
- [67] « Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics ». Consulté le: mars 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>.
- [68] « Biosimilaire | Bio & Cosmétique | Nos Travaux | Miniserie de Sécurité Alimentaire et Médicamenteuse ». [https://www.mfds.go.kr/eng/wpge/m\\_37/de0110241001.do](https://www.mfds.go.kr/eng/wpge/m_37/de0110241001.do) (consulté le avr. 18, 2021).
- [69] M. McCamish et G. Woollett, « Worldwide experience with biosimilar development », *MABs*, vol. 3, n° 2, p. 209-217, avr. 2011, doi: 10.4161/mabs.3.2.15005.
- [70] V. Azevedo *et al.*, « Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics », *Clin Rheumatol*, vol. 35, n° 12, p. 2877-2886, déc. 2016, doi: 10.1007/s10067-016-3427-2.

- [71] Anonymous, « ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities biotechnological/biological entities) », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnologicalbiological> (consulté le mars 25, 2021).
- [72] A. Al-Sabbagh, E. Olech, J. E. McClellan, et C. F. Kirchhoff, « Development of biosimilars », *Semin Arthritis Rheum*, vol. 45, n° 5 Suppl, p. S11-18, avr. 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.002.
- [73] « Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use », p. 10.
- [74] « Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins », p. 24.
- [75] S. Canada, « Q2(R1) : Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie », *aem*, juin 05, 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html> (consulté le avr. 19, 2021).
- [76] Anonymous, « ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnologicalbiological-products> (consulté le mars 25, 2021).
- [77] « Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products », p. 3, 2001.
- [78] Anonymous, « ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products> (consulté le avr. 19, 2021).
- [79] « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues », p. 13.

- [80] « Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues », p. 16.
- [81] Anonymous, « ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s6-r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals> (consulté le avr. 19, 2021).
- [82] « La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-pre-clinique/experimentation-animale/regle-3-r-reduire-raffiner-remplacer> (consulté le avr. 19, 2021).
- [83] S. Canada, « M3(R2) : Directive sur les études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques chez l'humain et Les autorisations de mise en marché de produits pharmaceutiques », *aem*, janv. 21, 2016. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/multidisciplinaire/directive-etudes-innocuite-non-cliniques-requises-etudes-cliniques-chez-humain-autorisations-mise-marche-produits-pharmaceutiques.html> (consulté le mars 24, 2021).
- [84] « Memoire Online - L'avènement du biosimilaire : un nouveau défi réglementaire et scientifique pour les industries de santé - Rokiatou SAMAKE », *Memoire Online*. [https://www.memoireonline.com/04/11/4416/m\\_Lavenement-du-biosimilaire--un-nouveau-defi-reglementaire-et-scientifique-pour-les-industries18.html](https://www.memoireonline.com/04/11/4416/m_Lavenement-du-biosimilaire--un-nouveau-defi-reglementaire-et-scientifique-pour-les-industries18.html) (consulté le avr. 24, 2021).
- [85] « E 9 Statistical Principles for Clinical Trials », p. 37, 2006.
- [86] « E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials », p. 30, 2006.

- [87] Anonymous, « Choice of a non-inferiority margin », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/choice-non-inferiority-margin> (consulté le avr. 19, 2021).
- [88] Anonymous, « ICH E8 General considerations for clinical studies », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies> (consulté le avr. 19, 2021).
- [89] G. Dranitsaris, E. Amir, et K. Dorward, « Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations », *Drugs*, vol. 71, n° 12, p. 1527-1536, août 2011, doi: 10.2165/11593730-000000000-00000.
- [90] « La prédiction de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques | médecine/sciences ». [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2012/01/medsci2012281p82/medsci2012281p82.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2012/01/medsci2012281p82/medsci2012281p82.html) (consulté le avr. 25, 2021).
- [91] Anonymous, « Good pharmacovigilance practices », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> (consulté le avr. 20, 2021).
- [92] Anonymous, « Risk management plan (RMP): questions and answers », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/risk-management-plan-rmp-questions-answers> (consulté le avr. 20, 2021).
- [93] T. Dörner et J. Kay, « Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt », *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, n° 12, p. 713-724, déc. 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.110.
- [94] A. F *et al.*, « Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. », *Clin Exp Rheumatol*, vol. 33, n° 1, p. 1-4, nov. 2014.

- [95] « TRS 937 - 40th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations ». [https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_TRS\\_937](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_937) (consulté le avr. 20, 2021).
- [96] S. Brosch, « Session on identification and traceability of biological products », p. 8.
- [97] N. Mbaeliachi et R. Gonzalez-Quevedo, « Questions and Answers on Biosimilar Medicines », p. 12.
- [98] « FDA. Biologics Price Competition and Innovation Act ». Consulté le: avr. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/78946/download>.
- [99] « Prise de position finale de l'Italie sur les biosimilaires et la nouvelle procédure de prix et de remboursement - GaBI Journal ». <http://gabi-journal.net/italys-final-position-paper-on-biosimilars-and-new-price-and-reimbursement-pathway.html> (consulté le avr. 20, 2021).
- [100] M. Biggioggero *et al.*, « The challenging definition of naïve patient for biological drug use », *Autoimmunity Reviews*, vol. 14, n° 6, p. 543-546, juin 2015, doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.016.
- [101] « Circulaire N°15 DMP/00 ». Consulté le: avr. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/AMM.pdf>.
- [102] « Décret N° 2-14-841.pdf relatif à l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPR ODUITSDESANTE/2-14-841.pdf>.
- [103] « 2-14-841.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAUPR ODUITSDESANTE/2-14-841.pdf>.

- [104] « Critères de recevabilité du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://dmp.sante.gov.ma/upload/uploadinterne/Crit%C3%A8res%20de%20recevabilit%C3%A9%20du%20dossier%20de%20demande%20d'autorisation%20de%20mise%20sur%20le%20march%C3%A9.pdf>.
- [105] « Annex\_3\_WHO\_TRS\_1011\_web-7.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/Annex\\_3\\_WHO\\_TRS\\_1011\\_web-7.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Annex_3_WHO_TRS_1011_web-7.pdf?ua=1).
- [106] « Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products », p. 13, 2006.
- [107] « Décret n°2-13-852 du 18 décembre 2013 relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [http://dmp.sante.gov.ma/upload/textes\\_legislatifs\\_et\\_reglementaires/3Decret/D%C3%A9cret%20n%C2%B02-13-852%20du%2018%20d%C3%A9cembre%202013%20relatif%20aux%20conditions%20et%20aux%20modalit%C3%A9s%20de%20fixation%20du%20prix%20public%20de%20vente%20des%20m%C3%A9dicaments%20fabriqu%C3%A9s%20localement%20ou%20import%C3%A9s.pdf](http://dmp.sante.gov.ma/upload/textes_legislatifs_et_reglementaires/3Decret/D%C3%A9cret%20n%C2%B02-13-852%20du%2018%20d%C3%A9cembre%202013%20relatif%20aux%20conditions%20et%20aux%20modalit%C3%A9s%20de%20fixation%20du%20prix%20public%20de%20vente%20des%20m%C3%A9dicaments%20fabriqu%C3%A9s%20localement%20ou%20import%C3%A9s.pdf).
- [108] « TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf).
- [109] « Site Web officiel de l'ICH: ICH ». <https://www.ich.org/> (consulté le avr. 23, 2021).

- [110] Anonymous, « ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals human use - organisation CTD », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd> (consulté le avr. 23, 2021).
- [111] « Fig. 1. The triangle of the Common Technical Document (CTD). This... », *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/figure/The-triangle-of-the-Common-Technical-Document-CTD-This-triangle-shows-the\\_fig1\\_287621669](https://www.researchgate.net/figure/The-triangle-of-the-Common-Technical-Document-CTD-This-triangle-shows-the_fig1_287621669) (consulté le avr. 19, 2021).
- [112] « WHO\_Risk\_Assessment\_for\_BTP\_2nd\_PC\_10\_Dec\_2014.pdf ». Consulté le: avr. 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/biologicals/WHO\\_Risk\\_Assessment\\_for\\_BTP\\_2nd\\_PC\\_10\\_Dec\\_2014.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_BTP_2nd_PC_10_Dec_2014.pdf?ua=1).
- [113] « bonnes\_pratiques\_de\_pharmacovigilance.pdf ». Consulté le: avr. 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/bonnes\\_pratiques\\_de\\_pharmacovigilance.pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf).
- [114] « What is a BSE/TSE Certificate and Why Should You Care? | GoldBio ». <https://www.goldbio.com/articles/article/what-is-a-bsetse-certificate-and-why-should-you-care> (consulté le avr. 24, 2021).
- [115] « Arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances n° 783-06 du 24 avril 2006 fixant les tarifs des services rendus par la DMP\_Fr.pdf ». Consulté le: avr. 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [http://dmp.sante.gov.ma/upload/textes\\_legislatifs\\_et\\_reglementaires/4Arrete/Arr%C3%AAAt%C3%A9%20conjoint%20du%20ministre%20de%20la%20sant%C3%A9%20et%20du%20ministre%20des%20finances%20n%C2%B0%20783-06%20du%202024%20avril%202006%20fixant%20les%20tarifs%20des%20services%20rendus%20par%20la%20DMP\\_Fr.pdf](http://dmp.sante.gov.ma/upload/textes_legislatifs_et_reglementaires/4Arrete/Arr%C3%AAAt%C3%A9%20conjoint%20du%20ministre%20de%20la%20sant%C3%A9%20et%20du%20ministre%20des%20finances%20n%C2%B0%20783-06%20du%202024%20avril%202006%20fixant%20les%20tarifs%20des%20services%20rendus%20par%20la%20DMP_Fr.pdf).

- [116] « Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use ctd\_05-2008\_en.pdf ». Consulté le: mars 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf).
- [117] « M 4 QCommon Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use -Quality », p. 23, 2006.
- [118] « Electronic Common Technical Document Specification », *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*, janv. 01, 2010. [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml) (consulté le avr. 24, 2021).
- [119] « Biopharmalinks | Business Development in Biosimilars & Biotech », *biopharmalinks*. <https://www.biopharmalinks.com> (consulté le avr. 23, 2021).
- [120] M. Duffaud, « Les enjeux des biosimilaires, du modèle économique à la valorisation », p. 114, 2015.
- [121] G. B. affaires Directeur développement des, « COVID-19 : Comment se préparer à une 2e vague ». <https://www.petalmd.com/blog/fr/covid-19-se-pr%C3%A9parer-2e-vague> (consulté le avr. 23, 2021).
- [122] « Demandes de biosimilaires en cours d'examen par l'EMA - Juillet 2020 / Général / Biosimilaires / Accueil - GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative ». <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-applications-under-review-by-EMA-July-2020> (consulté le avr. 23, 2021).
- [123] « Selected Works and Publications », *Pugatch Consilium*. <http://www.pugatch-consilium.com/?p=2518> (consulté le avr. 23, 2021).

- [124] « La deuxième vague de biosimilaires Nouveaux scénarios Nouvelles règles ». <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-second-wave-of-biosimilars-new-scenarios-new-rules-0001> (consulté le avr. 23, 2021).
- [125] « DMP ». <http://dmp.sante.gov.ma/recherche-medicaments> (consulté le avr. 23, 2021).
- [126] « Avis-du-Conseil-de-la-Concurrence-Num-A.4.20-FR-du-15-01-21.pdf ». Consulté le: avr. 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://conseil-concurrence.ma/cc/ar/wp-content/uploads/sites/2/2021/01/Avis-du-Conseil-de-la-Concurrence-Num-A.4.20-FR-du-15-01-21.pdf>.
- [127] « Plan d'Accélération Industrielle 2014-2020 | Ministère de l'Industrie, du Commerce et de l'Économie Verte et Numérique ». <http://www.mcinet.gov.ma/fr/content/plan-d%E2%80%99acc%C3%A9l%C3%A9ration-industrielle-2014-2020> (consulté le avr. 25, 2021).
- [128] par S. es-siari, « Biosimilaires : Les Explications De L'ANAM Sur Le Remboursement ». <https://www.ecoactu.ma/anam-biosimilaires-remboursement/> (consulté le avr. 25, 2021).



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

أن أحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



رقم الأطروحة: 061

المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2021

# النهج التنظيمي لدراسة و تقييم البدائل الحيوية في المغرب

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

**السيدة بشرة النشاش**

المزودة في 15 يناير 1987 بمراكش

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البدائل الحيوية - الإطار التنظيمي - ممارسة المقارنة - التشابه الحيوي - قابلية للتبادل - المغرب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد يحيى الشراح  
أستاذ في علم الصيدلة  
السيد مصطفى بوعطية  
أستاذ في الصيدلة السريرية  
السيد فوزي مولاي العبسي  
أستاذ في علم الصيدلة  
السيد جواد الحارثي  
أستاذ في الكيمياء العلاجية