



# LA VALIDATION DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE POUR LA FABRICATION DES BIOSIMILAIRES EN TUNISIE



Dr. Jihène KHLIF(1), Dr. Sameh BEN TKHAYAT (2), Dr. Mouna TAHARI(1), Mouna REBAÏ (3)

(1) Inspection Pharmaceutique - Direction Régionale de la Santé de Sfax

(2) Direction de la Pharmacie et du Médicament

(3) GSB Sfax

## Introduction

L'émergence des médicaments biologiques ces vingt dernières années s'est accompagnée d'impacts majeurs en matière de production.

Les DCI des médicaments biologiques représentent près de 50% du total des DCI selon l'OMS.

Le transfert de technologies (TT) des pays industrialisés aux pays en voie de développement offre une opportunité aux pays bénéficiaires, de fabriquer des produits complexes (comme les biologiques), localement, et contribuer ainsi à les rendre plus accessibles aux patients.

Ce transfert de technologie peut prendre plusieurs formes: accords de licence, communication d'informations, mise à disposition d'un savoir-faire et de compétences ou encore de supports techniques et de matériel.

En Tunisie le transfert de technologie présente une solution efficace pour fabriquer localement quelques vaccins et plusieurs médicaments biosimilaires.

Néanmoins, il nécessite une évaluation et une validation par l'autorité compétente du Médicament selon les recommandations internationales.

## Matériel et méthodes

Dans ce travail, nous avons réalisé en premier lieu une revue bibliographique :

-de la réglementation Tunisienne ;

-des publications nationales et des guides techniques publiés évoquant le sujet du transfert de technologie (guide des biosimilaires) ;

- des guidelines Internationales de l'OMS et de l'ICH sur le transfert de technologie et plus particulièrement celui des produits biologiques.

En second lieu, nous avons collecté quelques données : Des publications de la DPM; Des publications de l'institut pasteur.

→ Et ce, afin d'exposer le besoin national concernant la fabrication des médicaments biologiques et d'identifier les exigences réglementaires pour la validation des transferts de technologie(s).



## Résultats et discussion

Fabrication des Médicaments Biologiques :

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

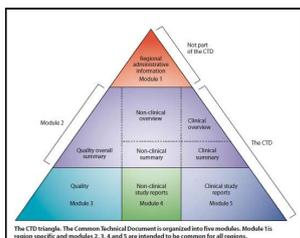
- La complexité et l'hétérogénéité sont inhérentes à la nature des produits biologiques issus de lignées cellulaires ou d'organismes vivants et à leur processus de production par biotechnologie (voir le tableau).

La variabilité biologique des sources de production et les différences de modes de fabrication peuvent **impacter les propriétés cliniques des produits**. → La fabrication des biomédicaments nécessite une **maîtrise parfaite du process**.

**Définition du transfert de Technologie (OMS)**

Une **procédure logique**

qui contrôle le transfert de tout procédé (**process**) avec toute sa **documentation** et son **expertise** professionnelle entre la phase de développement (labo de recherche) et celle de fabrication (industrie de médicament) ou entre **différents sites de fabrication (entre 2 partenaires techniques)**.



**Formulation d'un Biosimilaire (PF) à partir d'une SA importée avec TT:**

Le TT doit être validé par l'autorité compétente :

**selon les exigences nationales et celles des directives de l'OMS relatives au TT,**

sur la base de la documentation fournie et notamment des résultats de la **comparaison du produit du fabricant local et de celui du partenaire technique** sur un nombre de lots suffisants (un minimum de 3 lots de tailles commerciales).

**Validation du Transfert de Technologie**

Le demandeur doit fournir à l'autorité compétente, avec la demande d'AMM:

1. **Le contrat qualité** du transfert entre le donneur d'ordre et le receveur détaillant les conditions et le **champ du transfert** ;
2. **Le protocole et le rapport** de transfert de technologie conjointement signés par le donneur d'ordre et le receveur ;
3. **Le protocole et le rapport** de transfert analytique, si applicable, conjointement signés par le donneur d'ordre et le receveur ;
4. **Les documents de validation et de qualifications** (process, locaux et équipements) comportant une comparaison complète entre les données du donneur d'ordre et celles du receveur.

**Formulation d'un Biosimilaire (PF) à partir d'une SA importée avec TT:**

Le demandeur d'AMM doit fournir en plus de la documentation de validation du TT :

1. Module 3 : le dossier pharmaceutique du demandeur en plus des résultats de l'exercice de comparabilité avec le MBR ainsi qu'avec le MBS du partenaire technique selon la directive **ICH Q5E**.
2. Toutes les études de comparabilité menées par le partenaire technique (Qualité, Précliniques et Cliniques) **(selon les guidelines des biosimilaires de l'EMA, pour la qualité, et de l'OMS pour le reste)**;
3. Le PGR et les rapports de pharmacovigilance relatifs au produit fini du partenaire technique.

→ Des inspections pharmaceutiques sont indispensables à ce niveau pour vérifier la concordance des données de la documentation fournies à la réalité, aussi bien au niveau du site du partenaire technique qu'au niveau du site du fabricant local.

**Enregistrement d'un Biosimilaire avec TT en Tunisie :**

- **Une fois le TT est validé**, au vu de l'évaluation
    - ✓ des résultats des études précliniques et cliniques du **partenaire technique**
    - ✓ du dossier du demandeur local,
  - ✓ de l'inspection des sites de production du partenaire technique et du fabricant local
- l'autorité compétente **peut** demander des études cliniques complémentaires de **phase I et/ou III** avec le PF fabriqué en Tunisie.
- Avant l'octroi de l'AMM, le demandeur local doit déposer le PGR à appliquer en Tunisie.

→ **Gain de temps énorme**  
→ **Accès plus rapide aux biosimilaires en Tunisie**

DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENTS CHIMIQUES ET BILOGIQUES ET IMPACTS SUR LEUR PRODUCTION	
MÉDICAMENTS D'ORIGINE CHIMIQUE	MÉDICAMENTS D'ORIGINE BILOGIQUE
<b>TAILLE ET STRUCTURE</b>	
Le principe actif possède une <b>structure simple et de petite taille</b> .	Les médicaments biologiques sont <b>fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes</b> . Ils peuvent être de <b>taille mille fois supérieure</b> et posséder une <b>structure plus complexe</b> .
<b>FABRICATION STANDARD</b>	
Des <b>copies identiques</b> peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.	Ils sont fabriqués à partir d'une <b>lignée cellulaire unique</b> , par conséquent il est <b>impossible d'en concevoir des copies identiques</b> .
<b>ASSURANCE QUALITÉ DU PRODUIT</b>	
La fabrication de petites molécules chimiques est <b>moins complexe</b> . Elle requiert en moyenne <b>50 tests et contrôles</b> pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	La production de médicaments biologiques est <b>plus complexe</b> . Environ <b>200 tests et contrôles</b> sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.
<b>CARACTÉRISATION</b>	
Structure <b>simple</b> pouvant être entièrement caractérisée.	Structure <b>complexe</b> , difficile à caractériser entièrement.
<b>STABILITÉ</b>	
Généralement <b>plus stable</b> .	De par leur nature protéique, ces médicaments sont <b>très sensibles aux changements d'environnement</b> . Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.
<b>IMMUNOGÉNÉCITÉ</b>	
Faible <b>potentiel immunogène</b> . Les molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	Fort <b>potentiel immunogène</b> . Les médicaments biologiques sont de <b>larges protéines</b> capables d'induire une réponse immunitaire.

## Conclusion

- ✓ Les biosimilaires représentent une solution durable à des problèmes complexes de santé publique.
- ✓ En dépit de leur complexité de production, ils représentent un challenge pour plusieurs fabricants locaux en Tunisie.
- ✓ Le transfert de technologie (TT) offre une opportunité aux industriels tunisiens pour acquérir le savoir faire avec toute sa documentation et son expertise à partir de partenaires techniques étrangers « qualifiés ».
- ✓ La validation des TT par l'autorité compétente est une responsabilité assez lourde nécessitant une évaluation documentaire méticuleuse et des inspections exhaustives des sites concernés.
- ✓ Cette validation reste l'étape clé pour considérer les données précliniques et/ou cliniques du partenaire technique et accélérer l'accès au marché Tunisien de produits biologiques innovants, tout en garantissant leur qualité, efficacité et sécurité.

Journée « La vaccination anti covid-19 » / 27 mars 2021

### Références

1. Loi n° 63-15 du 31 Mai 1963, relative à l'inspection des Pharmacies et des autres entreprises pharmaceutiques.
2. Loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine tel que modifiée par la loi n° 99-73 du 26 Juillet 1999.
3. Décret n° 70-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination ainsi que la publicité y afférente.
4. Arrêté du ministre de la santé publique du 10 septembre 1996, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession.
5. Guide de l'enregistrement des Médicaments Biosimilaires en Tunisie, 2018 : [http://www.dpm.tn/images/pdf/guide\\_biosimilaires.pdf](http://www.dpm.tn/images/pdf/guide_biosimilaires.pdf)
6. Base de données de la DPM : [www.dpm.tn](http://www.dpm.tn) (Publique INDUSTRIE)
7. Publications de l'Institut Pasteur de Tunis : [www.ip.tn](http://www.ip.tn)
8. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. World Health Organization - annex 7-WHO Technical Report Series, No 963, 2011.
9. ICH Q5: Comparability of biotechnology / biological products subject to changes in their manufacturing process 2004
10. WHO Document: Pharmaceutical Production and Related Technology Transfer, WHO 2011
11. WHO Document: Increasing Access to Vaccines Through Technology Transfer and Local Production, WHO 2011