



SOLUTIONS POUR TESTER DES PRODUITS BIOLOGIQUES

## Services complets pour développeurs et fabricants de produits biologiques

Le processus d'approbation permettant de garantir l'identité, la puissance, la pureté, l'innocuité et l'efficacité d'un produit biopharmaceutique est complexe. Suivre ce parcours efficacement est essentiel pour que le produit connaisse un succès commercial. Avec plus de 50 ans d'expérience, l'équipe de test de produits biologiques de Charles River possède indéniablement les connaissances, l'expertise et les capacités pour résoudre des projets complexes provenant d'entreprises de biotechnologies et pharmaceutiques du monde entier. Nous proposons des services de tests et de fabrication mondiaux sur mesure qui facilitent et accélèrent le développement de médicaments, du concept à la commercialisation du produit. Notre principale priorité est la qualité, que nous mettons en œuvre grâce à des formations continues et des programmes d'audit internes pour assurer que nos pratiques sont conformes aux directives réglementaires mondiales. Nous soutenons nos clients pendant tout le cycle de développement de produits biologiques, de la découverte aux études précliniques et cliniques jusqu'à l'autorisation de commercialisation du produit. Nous possédons les moyens pour répondre aux besoins de nos clients partout dans le monde, et nous disposons de programmes spécialisés pour les entreprises qui se concentrent sur les vaccins, la thérapie cellulaire et le développement de produits biosimilaires. Nos établissements aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Irlande, en France et en Allemagne forment un réseau scientifique mondial qui nous permet d'offrir à nos clients des solutions flexibles et complètes pour optimiser les ressources et les résultats.

### Domaines d'expertise :

- Banque et caractérisation de cellules
- Caractérisation de produits
- Analyses des impuretés/résidus
- Études de clairance virale
- Tests de libération de lot
- Tests de stabilité
- Biosécurité *in vivo*
- Tests d'activité *in vivo* et *in vitro*
- Tests de challenge avec vaccin
- Production d'antisérums monoclonaux/polyclonaux
- Essais de produits biosimilaires
- Vaccins
- RightSource<sup>SM</sup>
- Consulting et gestion de projet

EVERY STEP OF THE WAY

### **Banque et caractérisation de cellules**

Les lignées cellulaires doivent être testées pour la présence de contaminants généraux ou spécifiques afin de garantir l'innocuité du produit biologique associé. Notre équipe collabore avec les clients pour développer des programmes de banques de cellules rigoureusement scientifiques et à moindre coût. Nous fabriquons des banques de cellules pour mammifères, microbes, insectes, levures et cellules souches. Nous pouvons fournir des services de stockage de cellules adaptés et ce, en toute conformité avec les directives des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Nous proposons des tests de pureté, de stérilité, d'identité et de stabilité génétique et un large éventail d'essais différents pour la caractérisation de produits disponibles dans notre gamme exhaustive de tests. Notre personnel technique expérimenté peut personnaliser un projet pour créer et caractériser des banques de cellules maîtresses, des banques de cellules de travail, des banques de cellules de recherche, des cellules en fin de cycle de production et des cellules à la limite du vieillissement cellulaire *in vitro*, en fonction des demandes du client.

### **Caractérisation de produits**

Tous les nouveaux produits biologiques doivent être caractérisés avant leur inclusion dans un essai clinique. La caractérisation physico-chimique d'un produit comprend une gamme de méthodes analytiques et moléculaires pour élucider les structures primaires et secondaires. Nous soutenons le développement de produits biologiques et biopharmaceutiques complexes grâce à notre expertise en caractérisation structurelle et fonctionnelle pour compléter les dossiers réglementaires aux États-Unis, en Europe et au Japon.

### **Analyses des impuretés/résidus**

La caractérisation du processus de purification est un volet important de la section portant sur les contrôles chimiques et de fabrication (CCF) des dossiers réglementaires. Pour soutenir la « qualité par la conception » de tous les processus, l'analyse des impuretés résiduelles de processus est une étape essentielle. Pour toutes les étapes de processus, nous prenons en charge les analyses d'impuretés telles que les résidus de protéine A, d'ADN, de tween, d'IPTG, de TRIS, de PEI, d'endotoxines et de protéines de cellules hôtes. En plus des méthodes génériques, nous proposons le transfert ou le développement et la validation de méthodes, afin d'obtenir des méthodes personnalisées et propres au produit.

### **Études de clairance virale**

Tous les fabricants de produits biologiques sont obligés d'évaluer la capacité du processus de fabrication à générer un produit sûr pour une utilisation chez l'homme. C'est pour cela qu'une étude de clairance virale est réalisée pour évaluer les étapes clés du processus de fabrication afin de garantir l'élimination ou la neutralisation efficace des virus. Nos scientifiques possèdent une expérience approfondie en conception et réalisation d'études de clairance virale, notamment la clairance de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), pour une large gamme de produits. Nous utilisons une approche personnalisée qui comprend des conseils et une assistance réglementaire pour la sélection d'étapes de processus et de modèles de virus, la réduction des processus de purification et les conceptions subséquentes de protocoles d'étude dans l'optique de garantir la mise en place d'un programme réussi permettant de respecter les échéances.

### **Tests de libération de lot**

Tous les produits accédant aux marchés pharmaceutiques locaux ou mondiaux doivent être testés selon les BPF pour garantir une libération conforme aux spécifications approuvées. Les tests de libération comprennent une panoplie d'études préalablement validées pour démontrer la conformité du produit. Charles River propose des services de tests de libération pour les substances médicamenteuses en gros, ainsi que pour les produits cliniques et commercialisés dans l'Union européenne, aux États-Unis et sur tout autre marché à réglementation particulière. L'implication d'un seul fournisseur permet d'uniformiser les tests de libération mondiaux. Nous proposons une gamme complète de services, y compris des analyses adaptées aux tests d'activité *in vivo* et *in vitro*, des tests analytiques et microbiologiques, des essais pyrogènes et des tests d'activation de monocytes (TAM) pour déterminer la pureté, l'identité et toute autre caractéristique biochimique et biophysique.

### **Tests de stabilité**

Les produits biologiques possèdent des caractéristiques distinctes. La qualité de ces produits doit être testée dans plusieurs conditions environnementales (température, humidité, luminosité...) pour confirmer leur stabilité pendant la période de conservation prévue. Nous offrons des services de stockage et d'essais de stabilité pour substances médicamenteuses et produits finis conformes aux directives de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH, International Conference on Harmonisation) afin d'appuyer les études cliniques, les demandes de licence et les engagements post-commercialisation.

### **Biosécurité *in vivo***

Pour faciliter les évaluations d'innocuité et conformément aux directives BPF, nous proposons des essais de biosécurité *in vivo* (BIV) dans nos laboratoires agréés par l'association pour l'évaluation et l'agrément des soins animaliers en laboratoire (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC). Les services d'essais BIV incluent la production d'anticorps de souris/rat/hamster (MAP/RAP/HAP), les essais de virus inapparents, les tests de tumorigénécité et les tests de toxicité anormale et de sécurité générale.

### **Tests d'activité *in vivo* et *in vitro***

La détermination de l'activité est nécessaire pour les dépôts de dossiers réglementaires et les libérations de lots pour tous les produits biopharmaceutiques. Nous pouvons soutenir le développement de tests d'activité *in vivo* grâce à des études de détermination utilisant des paramètres d'investigation (p. ex. niveau de dose et voie d'administration) suivies par une validation et une mise en oeuvre. Nous menons également des essais biologiques *in vivo* pour démontrer l'efficacité et l'innocuité. Ces essais incluent des évaluations d'adjuvants, des tests d'activité pour la libération de lot, des épreuves de challenge par bactérie et vaccin, et des tests de stabilité pour une gamme variée de produits, notamment des hormones, des vaccins, des neurotoxines, des allergènes, des antivenins, des bactéries et des produits sanguins.

Les essais biologiques *in vitro* peuvent également être utilisés pour déterminer l'activité d'un produit biopharmaceutique en comparant sa réponse biologique associée à son mode d'action par rapport à celle d'une préparation de contrôle. Nous proposons des essais biologiques cellulaires pour la détermination de l'activité de nombreux types de produits, notamment EPO, PTH, G-CSF, GM-CSF, interféron et de nombreux anticorps monoclonaux.

### **Tests de challenge avec vaccin**

Les études de challenge avec bactéries ou vaccins *in vivo* sont désormais un élément important de la découverte et du développement de médicaments. Pour concevoir un test de challenge chez l'animal qui pourra être transposé chez l'homme, il faut tenir compte de la voie d'infection, de la dose infectieuse, des espèces animales permissives, de la formulation du vaccin, des biomarqueurs, des réponses immunitaires et des critères d'évaluation de la maladie. Charles River mène des tests de challenge *in vivo* avec des pathogènes BSL-2. Dans le respect de notre engagement à traiter humainement les animaux, nous adhérons à toutes les réglementations, au code d'éthique animal et aux critères de sécurité lorsque nous travaillons avec des pathogènes. Les scientifiques de nos services Microbiologie, Découverte, Produits biologiques et Évaluation de la sécurité assistent les clients pour les aspects non cliniques et réglementaires du développement de vaccins.

### **Production d'antisérums monoclonaux et polyclonaux**

Charles River offre la production d'antisérums monoclonaux et polyclonaux dans de nombreuses espèces comme les rongeurs et les animaux de ferme (moutons et chèvres étant le plus souvent utilisés). Les projets peuvent être personnalisés pour satisfaire les exigences des clients et les normes BPF. D'autres types de produits sont disponibles, notamment des produits sanguins défibrinés, sang total + anticoagulant (citrate de sodium, solution d'Alsever, héparine), sérum, plasma et sang lysé.

### **Essais de produits biosimilaires**

Avec ses décennies de succès dans l'élaboration de produits biologiques, Charles River est un partenaire idéal pour le développement de produits biosimilaires. Nous fournissons des solutions ciblées pour répondre aux exigences spécifiques de tests et de fabrication spécifiques liées aux produits biosimilaires. Nos services comprennent la création de banques de cellules, la caractérisation et le stockage, les tests de biosécurité, les évaluations de processus pour la clairance virale, la caractérisation des produits originaux et biosimilaires, notamment la spectrométrie de masse, les études de comparabilité de dégradation forcée et non-agressive de produits originaux et biosimilaires, les études de stabilité, les études d'équivalence, les essais biologiques et les tests de libération de produit. En outre, en tant qu'organisme de recherche sous contrat disposant de véritables capacités de bout en bout, notre équipe d'évaluation de la sécurité peut améliorer l'efficacité opérationnelle en procurant tous les services nécessaires incluant une large gamme de tests soutenant le processus de développement. Ces services peuvent inclure des études de toxicologie pour démontrer la biosimilarité, des essais analytiques (analyse de formulation posologique) et bioanalytiques (toxicocinétique et immunogénécité), l'immunocytochimie (p. ex. cross-réactivité tissulaire) et l'immunologie (p. ex. cytométrie de flux et autres biomarqueurs selon le cas).

### **Vaccins**

---

Dans le cadre du programme de vaccins de Charles River, nous nous appuyons sur notre réseau scientifique mondial pour apporter flexibilité et commodité aux entreprises de vaccins pour le développement de leurs produits. Nous fabriquons des vaccins viraux vivants et atténués et nous menons des tests de challenge avec virus dans des systèmes d'expression cellulaires conformément aux exigences BPF, tant pour les études précliniques que les phases précoces d'essais cliniques. Nous proposons des tests allant de la libération de banques de cellules et de stocks viraux à la libération de lots de vaccins en gros.

### **RightSource<sup>SM</sup>**

Une vingtaine d'années d'expérience en gestion d'établissement, de personnel et de services de consulting associés à la gestion de longue date de laboratoires de tests de contrôle qualité font de Charles River le meilleur choix pour les besoins en personnel de nos clients. Le programme d'affectation de personnel scientifique RightSource<sup>SM</sup> de Charles River est une solution flexible d'internalisation/externalisation pour les développeurs et fabricants de produits biologiques. Le programme RightSource<sup>SM</sup> résout les problèmes liés à l'externalisation des tests de produits biologiques en fournissant des solutions personnalisées qui permettent aux clients de conserver, selon leur choix et leur vision stratégique et de rentabilité, un degré de maîtrise plus ou moins élevé sur leurs ressources internes, immobilisations et établissements. Nous collaborons avec nos clients pour l'évaluation des programmes de tests de contrôle qualité en passant en revue leurs structures de tests actuelles et en sélectionnant un mélange de solutions d'internalisation et d'externalisation les plus adaptées et les plus rentables.

### **Consulting et gestion de projet**

Parmi la gamme de services proposés par Charles River, le service de consulting propose des conseils réglementaires ainsi que CCF à nos clients pour les aider à planifier, anticiper et aborder les obstacles associés à la commercialisation d'un produit biologique. Notre approche intégrée permet de gagner du temps et de faire des économies grâce à la génération d'informations exactes pour une prise de décision rapide. Nos gestionnaires de projets dévoués croient en une communication constante et pertinente afin d'assurer que les clients soient informés à chaque étape. Nous nous engageons à fournir les meilleurs services et soins individuels possibles pour accélérer le développement des produits biologiques, des tests de découverte à la libération des produits.