



Biomédicaments en France

état des lieux 2011

Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012

STEFFEN Laetitia (Version 3)

Table des matières

I.	Introduction sur les biomédicaments.....	4
II.	Présentation des données.....	5
1.	Méthodologie	5
	Périmètre	5
	1ere étape : sur la base de l'étude de 2008, recenser les médicaments issus du génie génétique commercialisés en France au 30 septembre 2011.....	5
	2° étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances à propos des médicaments issus du génie génétique.....	6
2.	Résultats	6
	1ere étape : sur la base de l'étude de 2008, recenser les médicaments issus du génie génétique commercialisés en France à fin septembre 2011.	6
	2° étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances à propos des biomédicaments.....	7
3.	Amélioration du service médical rendu (ASMR).....	10
III.	Eléments de marché	13
1.	Historique	13
2.	Economie du biomédicament	16
	a. Données internationales.....	16
	b. Données nationales.....	16
	c. Bioproduction	17
	d. Place des biosimilaires	18
IV.	Anticorps monoclonaux	20
1.	Introduction	20
	a. Structure des anticorps.....	20
	b. Mode d'action des anticorps	21
	c. Le concept d'anticorps monoclonal.....	22
	d. Effets toxiques des anticorps monoclonaux	23

2. Classification par aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux	25
3. Données économiques	26
4. Anticorps monoclonaux biosimilaires.....	26
Conclusion.....	27

Remerciements au Comité de Pilotage :

Dominique Debiais, Directeur des Affaires Règlementaires et Economiques, Amgen

Isabelle Diaz, Directeur biotechnologies et recherche, LEEM

Gilles Paintaud, Professeur CHRU de Tours

I. Introduction sur les biomédicaments

Le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ¹».

Les biomédicaments au sens strict du terme ont la caractéristique d'être produits à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires.

Les biomédicaments sont caractérisés par 3 approches technologiques :

- la technologie de l'ADN recombinant consistant à introduire un gène étranger et à le faire exprimer dans un micro-organisme, dans des cellules animales, végétales ou dans un organisme supérieur,
- l'expression contrôlée de gènes qui codent pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes ou eucaryotes,
- les méthodes à base d'hybridome pour la production d'anticorps monoclonaux.

Les biomédicaments se répartissent dans de nombreuses catégories dont principalement :

- les vaccins : le principe étant de stimuler le système immunitaire pour assurer sa protection contre une maladie infectieuse donnée. Plusieurs types de vaccins existent :
 - les vaccins produits à partir d'agents infectieux inactivés ou atténués,
 - les vaccins produits à partir de toxines inactivées,
 - les vaccins synthétiques ou recombinants.
- les protéines thérapeutiques : cette catégorie a pris son essor grâce aux protéines recombinantes qui sont produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Cette catégorie comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes,

1. Définition de la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 et le droit français (loi n°2007-248 du 26 février 2007 modifiant l'article L.5111-1 du code de la santé publique).

- les anticorps monoclonaux : ce sont des anticorps qui proviennent d'une seule source, groupe de cellules clonées, reconnaissant uniquement un seul type d'antigène.

II. Présentation des données

1. Méthodologie

Cette première partie consiste à faire un état des lieux des médicaments issus du génie génétique (définis selon l'annexe du règlement (CE) n°1394/2007²) commercialisés en France, sur la base de l'étude réalisée en 2008 par le Leem : « Place et importance des biotechnologies dans le médicament en 2008 ».

Périmètre

L'objectif de cette première partie est de recenser les médicaments issus du génie génétique disponibles sur le marché français en 2011.

En choisissant de limiter l'étude à l'analyse des médicaments issus du génie génétique décrit à l'annexe 1 du règlement³, nous sommes en mesure de recenser les médicaments issus du génie génétique disponibles sur le marché français au 30 septembre 2011, nous avons également ajouté à ces médicaments comme indiqué en introduction les vaccins même non recombinants car produits à partir d'organismes vivants.

1ere étape : sur la base de l'étude de 2008, recenser les médicaments issus du génie génétique commercialisés en France au 30 septembre 2011.

Dans cette étude, ne sont pas considérées les protéines d'extraction, telles que les protéines dérivées du plasma.

Afin de garder une cohérence avec l'étude de 2008, les différents dosages et formes pharmaceutiques d'un même médicament ont été écartés : chaque médicament compte une seule fois.

Les différentes bases de données suivantes ont été utilisées :

- Les agences réglementaires du médicament :

² Règlement (CE) n°1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n 726/2004).

³ Certains des produits listés ayant obtenu une AMM avant 1995 sont pris en compte car ils répondent à la définition du point 1 de l'annexe du règlement (CE) n°726/2004

- Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>
- Haute Autorité de Santé – Commission de la Transparence : <http://www.has-sante.fr>
- Les bases de données inter-pharmaceutiques :
- Club Inter Pharmaceutique (CIP) : <http://www.cipclub.org/adherent/accueil.htm>
- Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistique (GERS) : <http://www.gie-gers.fr/>

2^e étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances à propos des médicaments issus du génie génétique.

Les différents outils de classification utilisés sont :

- le classement pharmaco-thérapeutique (Classement ATC) : qui permet de faire le lien entre la nature de la molécule et la cible thérapeutique sur laquelle elle va agir,
- le classement pharmacologique : il précise la nature du médicament.

2. Résultats

1^{ere} étape : sur la base de l'étude de 2008, recenser les médicaments issus du génie génétique commercialisés en France à fin septembre 2011.

Médicaments issus du génie génétique commercialisés en France au 30 septembre 2011

Au 30 septembre 2011, 130 médicaments sont commercialisés en France (Cf : ANNEXE 1 : « Listes des biomédicaments, commercialisés en France au 30 septembre 2011 »).

Evolution par rapport à l'étude de 2008

Au 30 septembre 2011, 11 molécules répertoriées dans l'état des lieux de 2008 ne sont plus commercialisées en France pour cause de retrait ou suspension d'AMM ou de retrait de commercialisation

Médicaments issus du génie génétique ayant obtenu une AMM centralisée (juillet 2008 au 30 septembre 2011) et non commercialisés en France

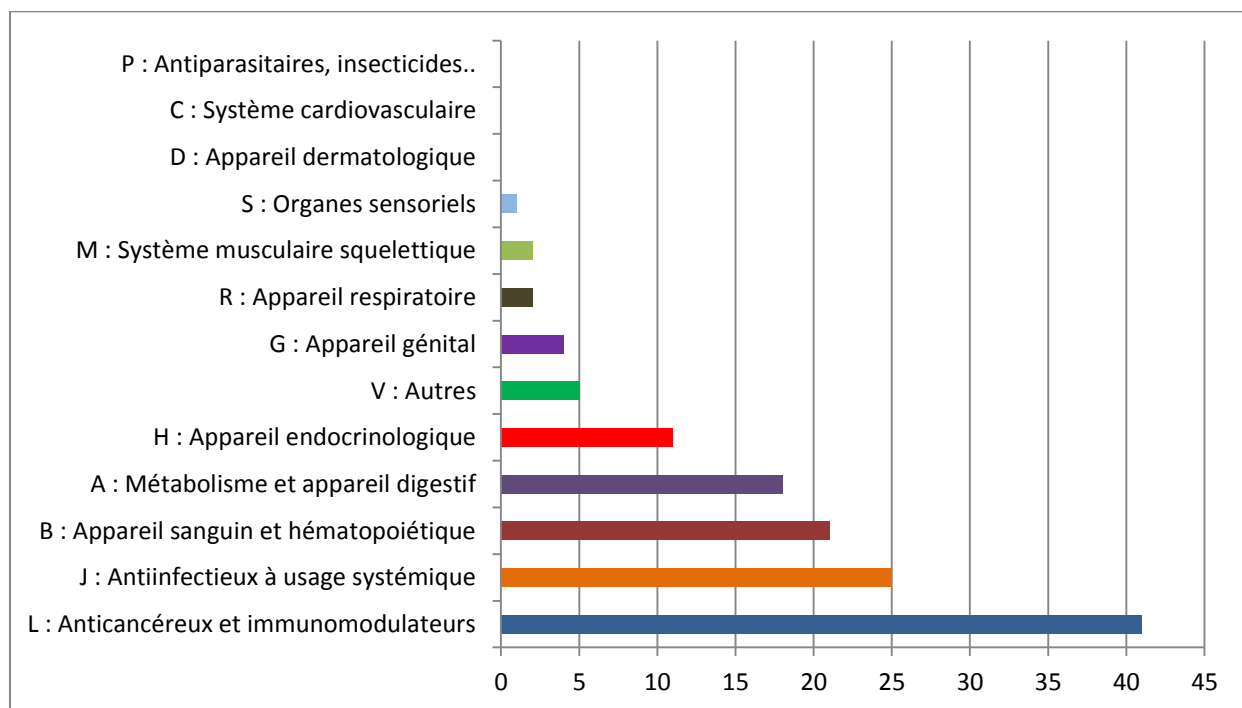
Depuis la mise à jour 2008, il y a 15 biomédicaments qui ont obtenu une AMM centralisée mais qui ne sont pas commercialisés en France (Cf. ANNEXE 2).

2^e étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances à propos des biomédicaments.

Classification ATC

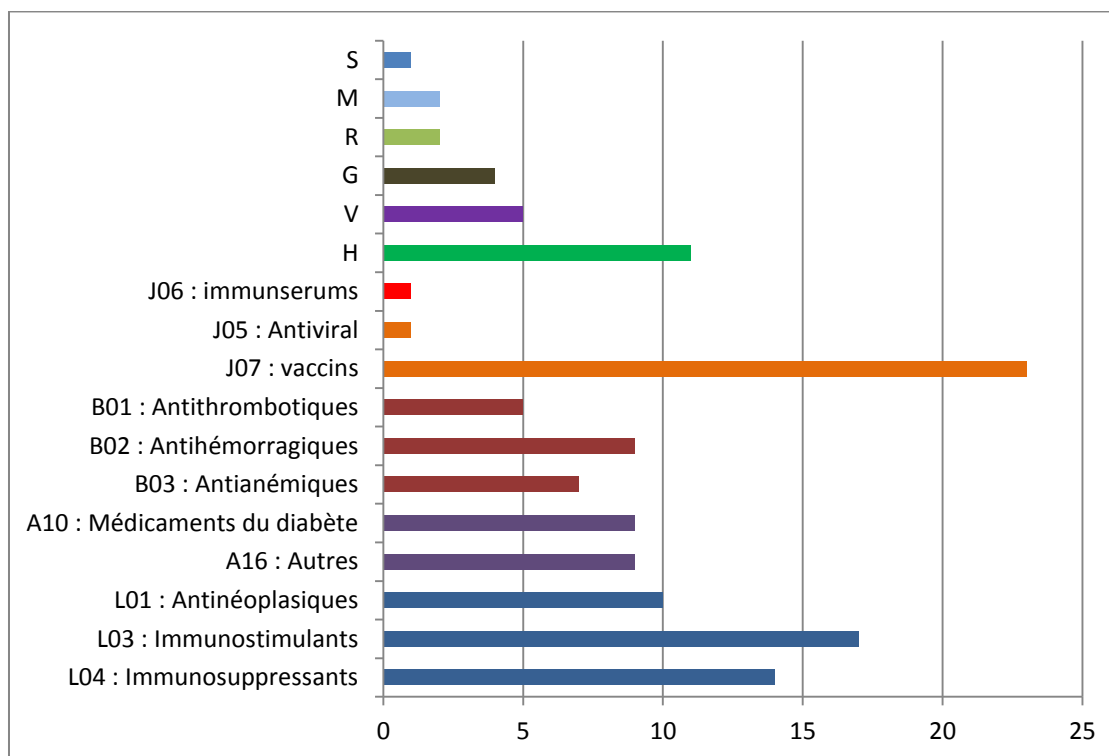
Le système ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) est une classification internationale des médicaments. Dans cette classification réalisée par l’OMS, les médicaments sont subdivisés en 14 groupes principaux sur la base de l’organe ou du système sur lequel ils agissent. Ils sont ensuite répartis sur la base de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques en quatre niveaux supplémentaires.

Figure 1: Classification ATC de niveau 1 des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)



Avec la classification ATC de niveau 1 (figure 1), on constate que la classe la plus représentée est celle des anticancéreux et des immunomodulateurs (L) avec 32% des 130 médicaments commercialisés en France.

Figure 2: Classement ATC de niveau 2 des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)



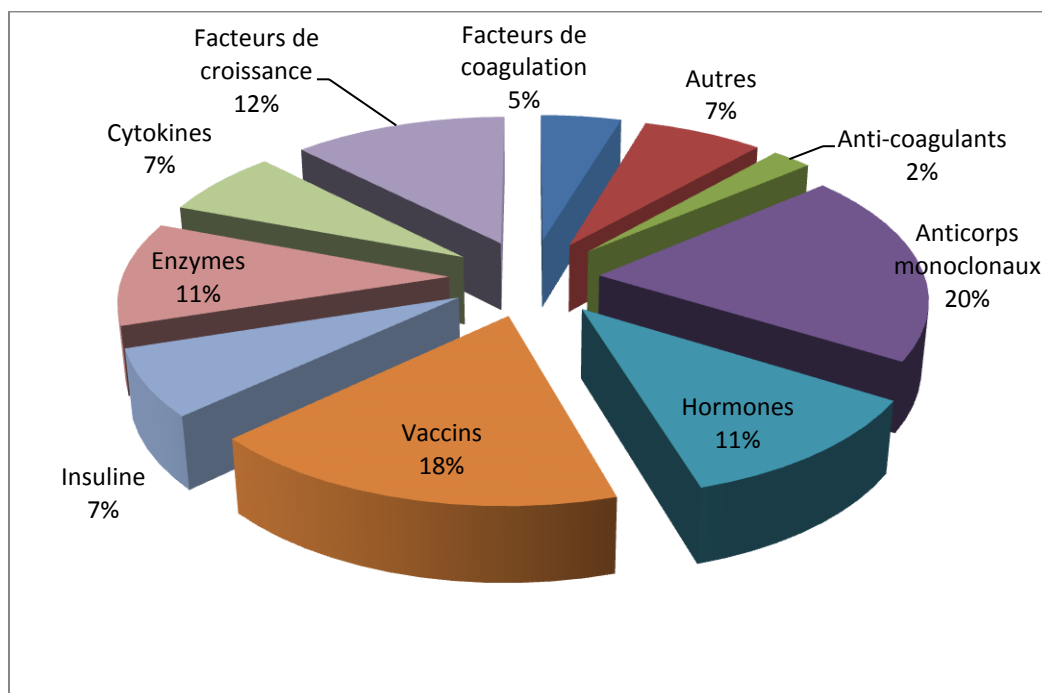
Avec la classification ATC de niveau 2, on constate que dans la classe anti-infectieuse à usage systémique (J) on retrouve 92% de vaccins (J07). Ce classement montre la prédominance des vaccins dans les biomédicaments avec 23/130 médicaments, soit 18%.

Classification pharmacologique

La classification pharmacologique différencie les biomédicaments en fonction de leur nature. Elle permet de regrouper les médicaments en grandes familles pharmacologiques.

Les 130 biomédicaments disponibles sur le marché français se répartissent en 9 classes pharmacologiques majeures. Dans les classes les plus représentées, on retrouve les anticorps monoclonaux (20%), les vaccins (18%), les facteurs de croissance (12%), les hormones (11%) et les enzymes (11%). Ces 5 classes majoritaires représentent 72% des biomédicaments sur le marché français.

Figure 3: Classification pharmacologique des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)



Classification par aires thérapeutiques.

La classification par aires thérapeutiques prend en compte toutes les aires thérapeutiques ciblées par chacun des médicaments. Un médicament peut donc ici être comptabilisé plusieurs fois quand il cible différentes aires thérapeutiques. En effet, on découvre parfois une nouvelle indication thérapeutique à un biomédicament le plus souvent aux anticorps monoclonaux. Prenons l'exemple de Mabthera® (rituximab) qui a obtenu plusieurs indications thérapeutiques en oncologie/hématologie dont :

- le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance,
- en association à une chimiothérapie « CHOP » pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif.

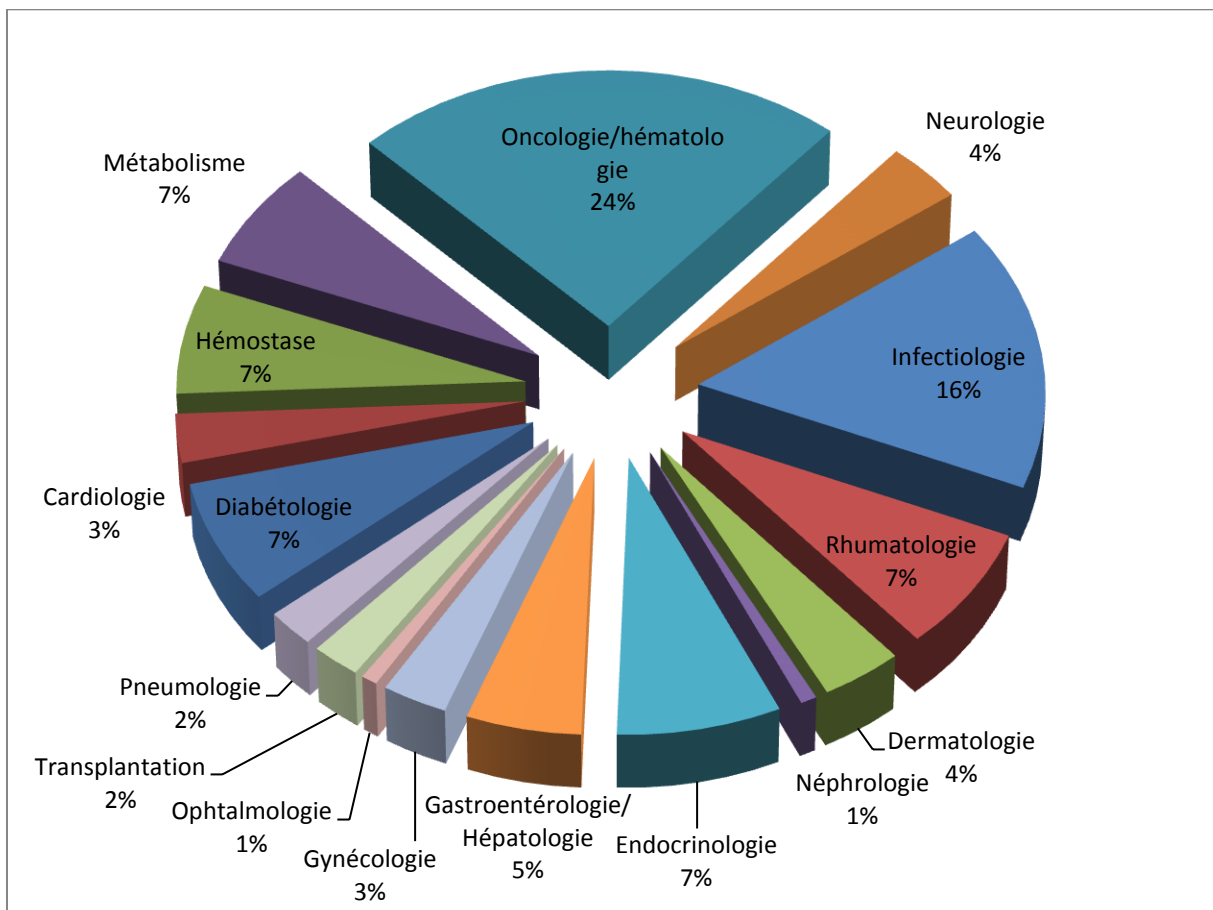
ainsi qu'une indication thérapeutique en rhumatologie :

- traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Cette classification permet d'avoir, pour chaque aire thérapeutique, une vision réelle des réponses biothérapeutiques disponibles.

L'ensemble des biomédicaments cible 16 aires thérapeutiques. Les 6 aires thérapeutiques majeures sont : la cancérologie/hématologie avec 24%, l'infectiologie avec 16%, le diabète avec 7%, l'endocrinologie avec 7%, l'hémostase avec 7% et la rhumatologie avec 7%.

Figure 4: Classification par aires thérapeutiques des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)



3. Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe ou à une stratégie thérapeutique de référence. La Commission de la Transparence de la HAS (Haute autorité de santé) évalue l'ASMR en 5 niveaux. Ces niveaux prennent en compte l'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. Les cinq niveaux d'ASMR sont :

- ASMR de niveau I : progrès thérapeutique « majeur »
- ASMR de niveau II : amélioration « importante »
- ASMR de niveau III : amélioration « modérée »
- ASMR de niveau IV : amélioration « mineure »
- ASMR de niveau V : absence d'amélioration

La classification selon l'ASMR reste difficile, en effet il est courant qu'on attribue à un même médicament plusieurs niveaux d'ASMR selon son indication thérapeutique ou les médicaments ou stratégies thérapeutiques auxquels on le compare. Prenons l'exemple de l'Avastin® qui reçoit une ASMR de niveau II dans le cas du cancer colorectal mais une ASMR de niveau IV dans le cas du cancer des bronches NPC (Non à Petites Cellules).

Figure 5 : Classification des 130 biomédicaments (biosimilaires compris) commercialisés en France (au 30 septembre 2011) en fonction de leur ASMR

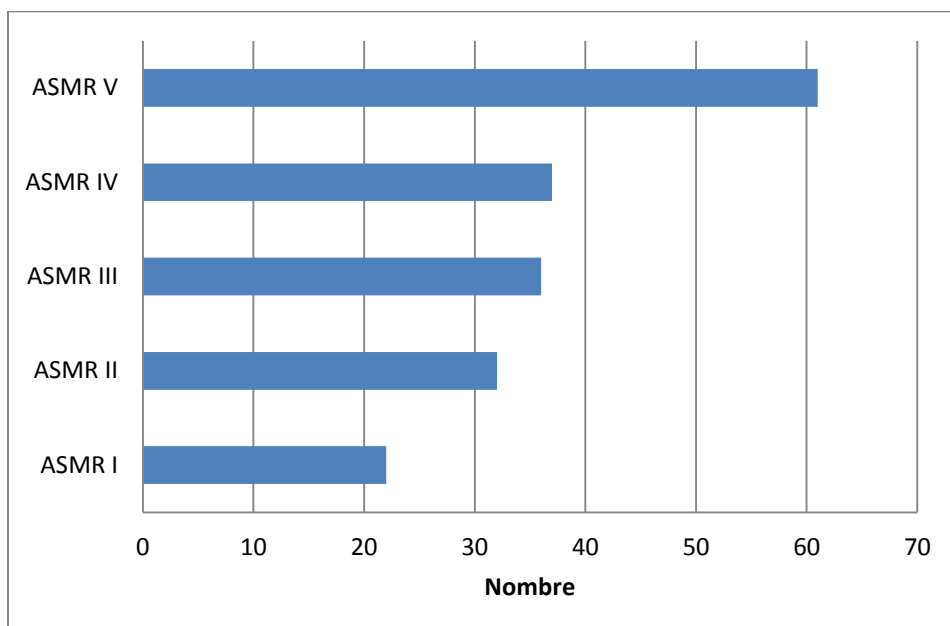
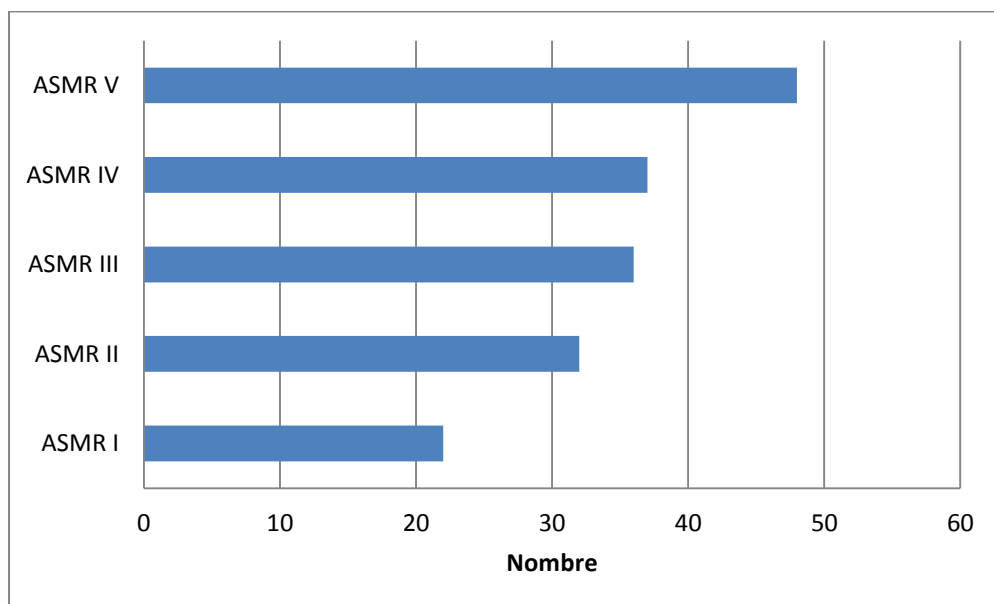


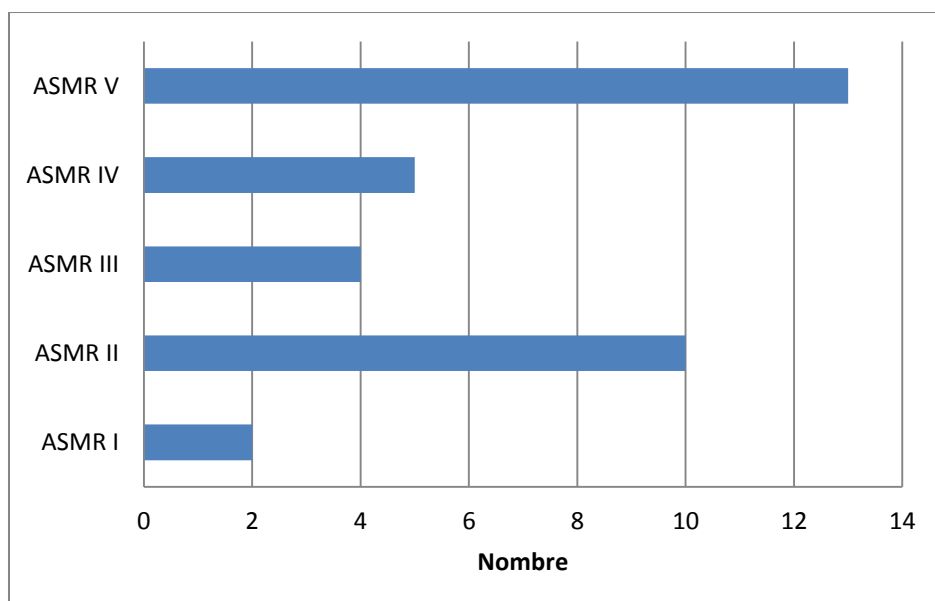
Figure 6: Classification des 117 biomédicaments (à l'exclusion des biosimilaires) commercialisés en France (au 30 septembre 2011) en fonction de leur ASMR



Tous les biosimilaires ont une ASMR V puisqu'ils n'apportent pas d'amélioration par rapport au biomédicament de référence.

13% des ASMR obtenues par les biomédicaments à l'exclusion des biosimilaires sont de niveau I, 18% de niveau II, 21% de niveau III et 21% de niveau IV. La classe V reste importante avec 28%.

Figure 7: Classification des biomédicaments en primo inscription (à l'exclusion des biosimilaires) commercialisés en France (de janvier 2008 au 30 septembre 2011) en fonction de leur ASMR



Pour la période de janvier 2008 à fin septembre 2011 la répartition des ASMR est légèrement différente de celle du nombre total de biomédicament (à l'exclusion des biosimilaires), on retrouve 6% d'ASMR de niveau I, 29% de niveau II, 12% de niveau III et 15% de niveau IV. La classe V qui reste toujours la plus importante avec 38% subit une légère augmentation.

III. Éléments de marché

1. Historique

En 2004, l'étude prévoyait une croissance exponentielle du nombre de biomédicaments commercialisés en France, avec un doublement tous les 5 ans des médicaments recombinants mis à la disposition des patients, et prévoyait de ce fait un nombre de biomédicaments supérieur à 200 en 2009.

Figure 8: Evolution et **prévision en 2004** du nombre de biomédicaments à venir sur le marché français (de l'étude du comité biotechnologie du Leem de juin 2004)

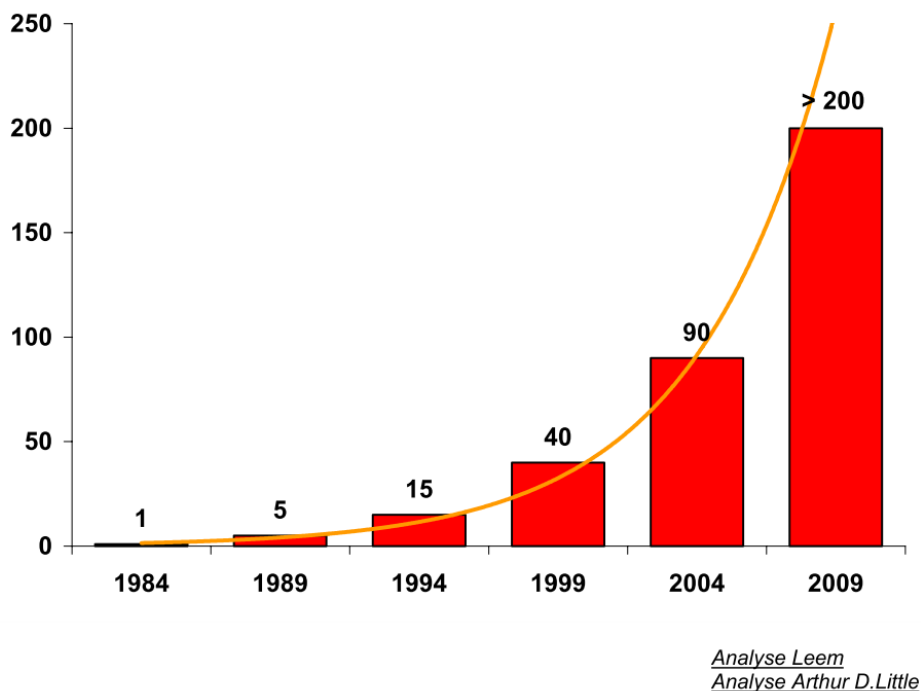
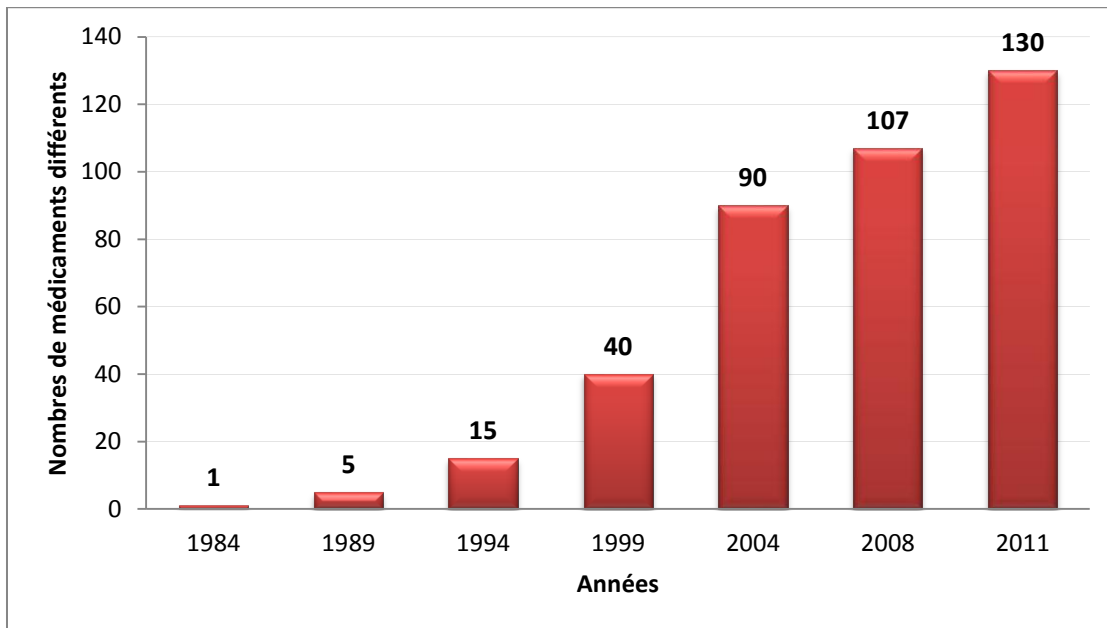


Figure 9: Evolution *mesurée* du nombre de biomédicaments commercialisés en France



Au vu de l'état des lieux du 30 septembre 2011, il semble que les prévisions de 2004 aient été un peu trop optimistes. L'évolution n'est plus exponentielle mais semble s'infléchir sur la dernière période

Ceci est corroboré par le nombre d'enregistrements de biomédicaments par la FDA (figure 7).

Figure 10: Part des biomédicaments parmi les nouvelles molécules approuvées par la FDA (d'après FDA et Nature Reviews/ Drug Discovery)

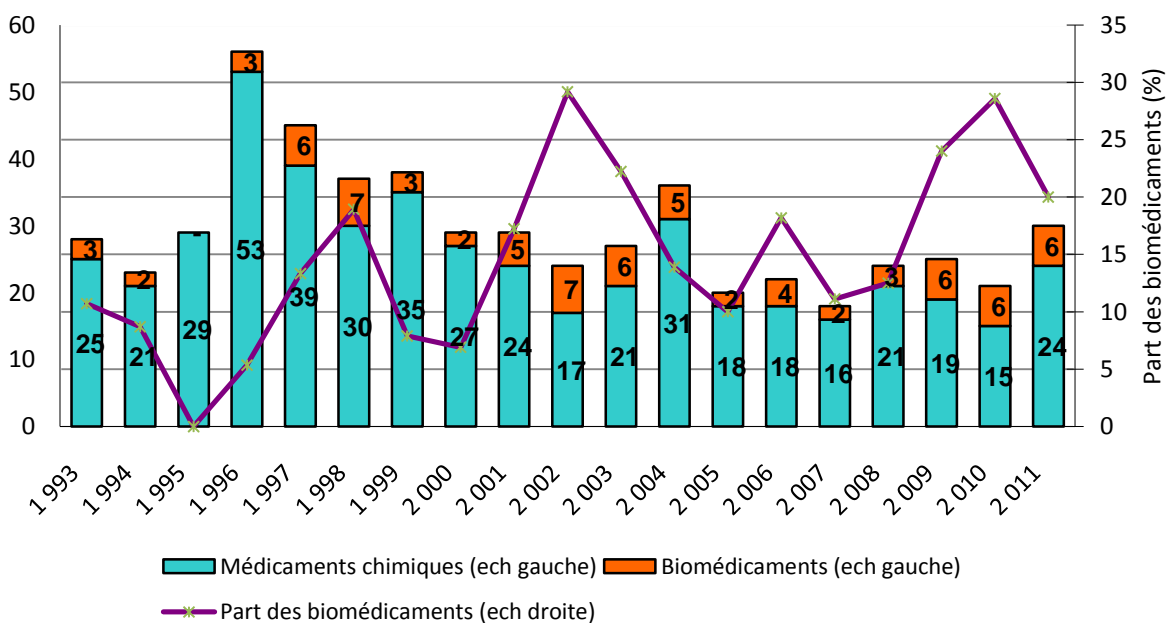
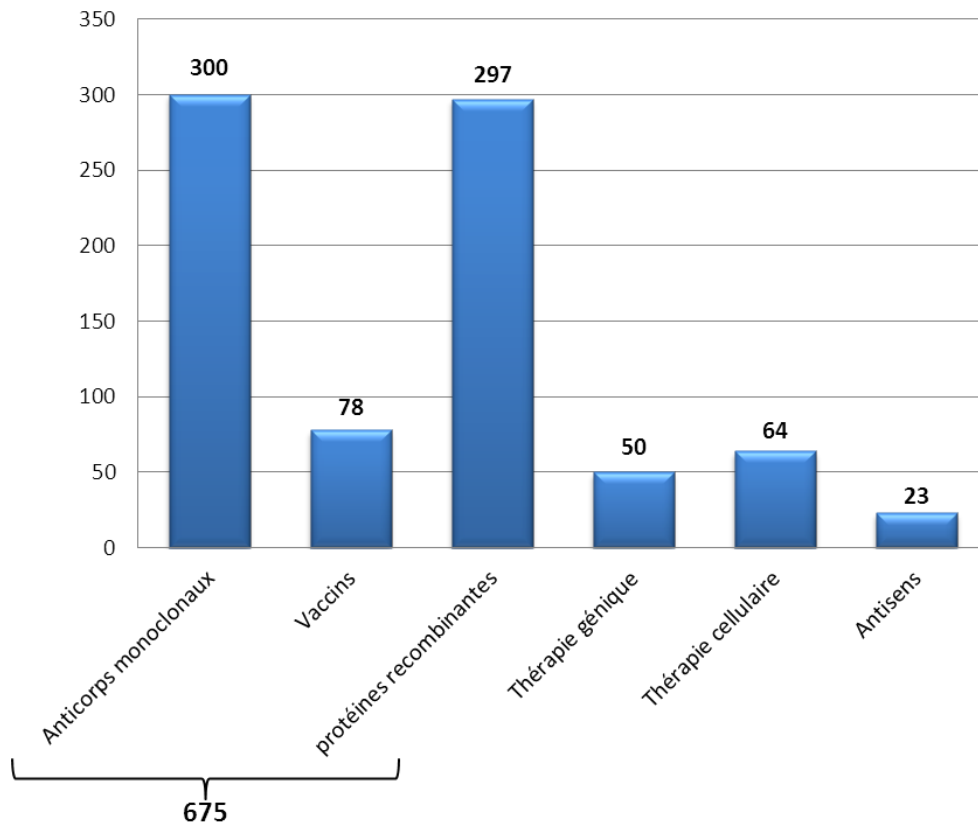


Figure 11: Biomédicaments en développement d'après PhRMA, Biotechnology 2011



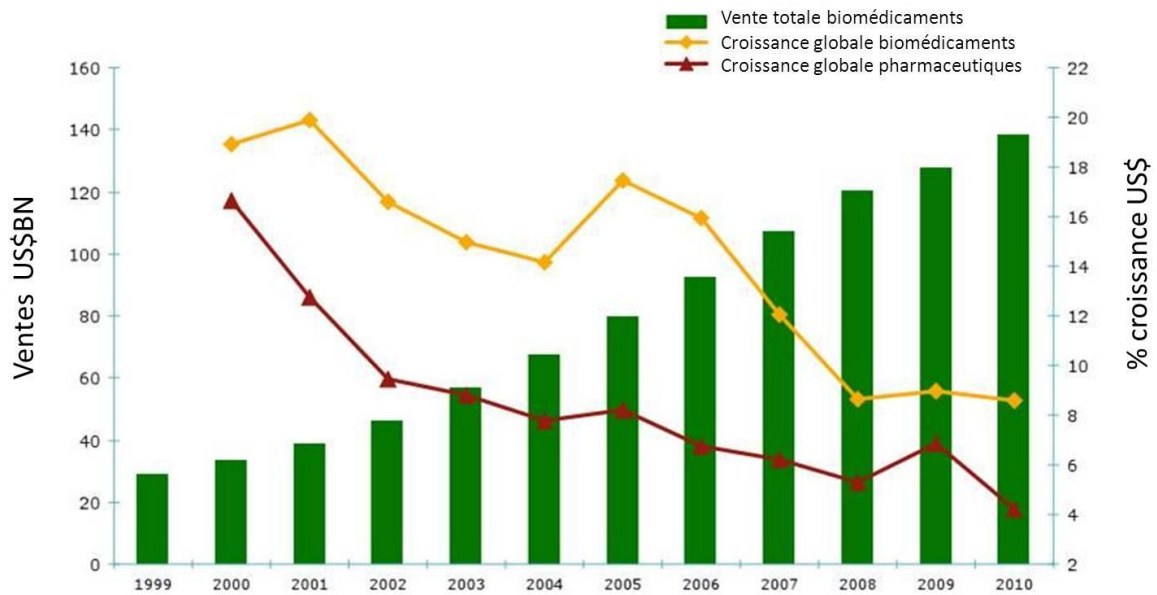
Toutefois, le nombre de biomédicaments en développement en 2011, 812, est bien supérieur à celui de 2008, 633, ceci traduisant une dynamique réelle de recherche dans ce domaine.

Bien que les produits de thérapie génique et cellulaire soient pris en compte, en absence de réglementation spécifique, ce dynamisme reste vrai lorsque l'on s'intéresse aux anticorps monoclonaux, aux vaccins et aux protéines recombinantes 675 en 2011 contre 507 en 2008.

2. Economie du biomédicament

a. Données internationales

Figure 12: Marché des biomédicaments dans le monde



Source: IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2010, Biologic market only

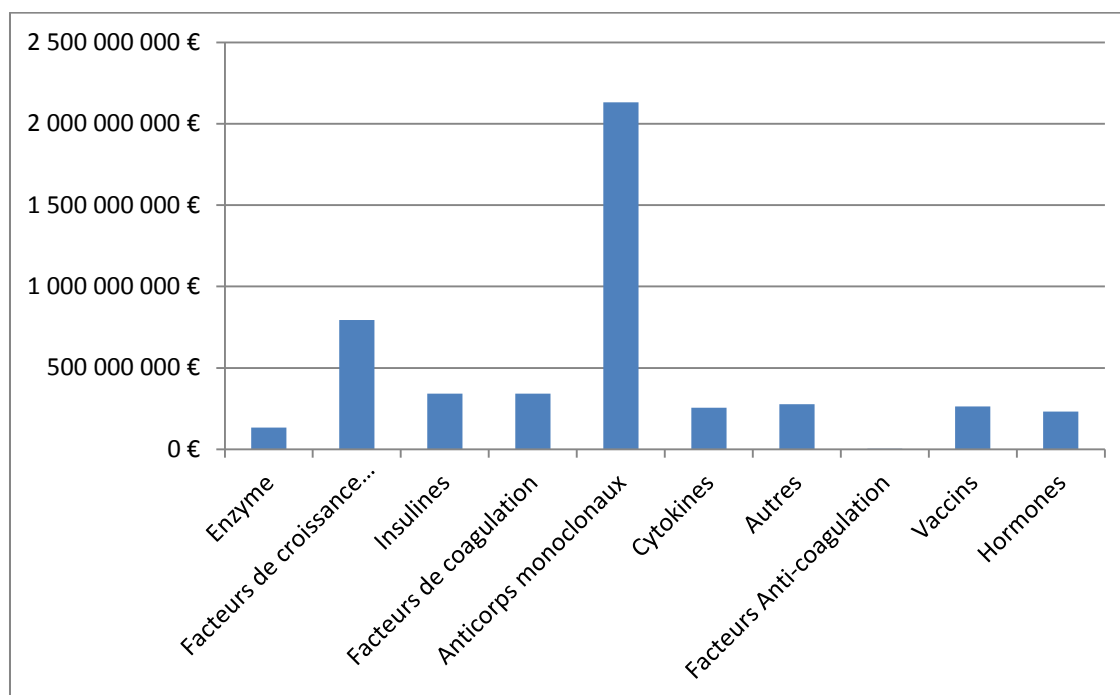
Le produit de la vente des biomédicaments au niveau international augmente progressivement au cours des années, les biomédicaments maintiennent une croissance supérieure à celle de l'industrie pharmaceutique dans le monde.

En effet, même si l'enregistrement de nouveaux biomédicaments n'augmente pas sensiblement depuis 2004-2005 (cf figure 9), les biomédicaments restent des traitements sophistiqués, onéreux et doivent être très souvent administrés à l'hôpital.

b. Données nationales

En France dans la période d'octobre 2010 à octobre 2011, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est d'un peu moins de 4,8 milliards d'euros. Le chiffre d'affaires de la ville est d'environ 2,6 milliards alors qu'à l'hôpital celui-ci est de 2,2 milliards. Cependant, certains chiffres d'affaires de biomédicaments ne sont pas référencés dans le GERS et le chiffre d'affaires mentionné pour l'hôpital est un chiffre d'affaires catalogue et non réel (il ne prend pas en compte les remises que les laboratoires accordent aux hôpitaux).

Figure 13 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique (d'octobre 2010 à octobre 2011).



Comme indiqué dans cette figure, les anticorps monoclonaux montrent une prédominance dans le chiffre d'affaires des biomédicaments avec plus de 2 milliards d'euros pour les 12 mois considérés.

c. Bioproduction

D'après un état des lieux publié en 2010 par le ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, la France avec 39 sites de production biologique et biotechnologique est bien placée dans ce domaine au niveau mondial.

On annonce dans ce rapport, une projection pour 2012 qui semble se réaliser, sur les 39 sites, 25 sont des sites de production industrielle de lots commerciaux ou mixtes et 14 sont des sites de production de lots cliniques, employant près de 13 000 personnes.

La localisation de ces 39 sites est regroupée autour de 4 bassins principaux :

- la région Rhône-Alpes,
- la vallée de la Seine,
- l'Alsace,
- le département du Nord.

Ce premier bassin situé autour de l'agglomération lyonnaise est né de l'implantation historique des leaders français du vaccin et du diagnostic.

La France exerce une supériorité dans le domaine des vaccins, avec 40% de l'effectif global contrairement aux anticorps monoclonaux et protéines recombinante qui ne mobilisent que 9% de l'effectif global.

Le rapport du ministère estime que depuis les années 2000, c'est plus de 2,7 milliard d'euros qui auront été investis en France, avec un rythme des investissements qui s'accélère puisque sur la période 2006-2012 la part engagée s'élève à plus de 1,9 milliard d'euros, constat très encourageant pour ce domaine.

d. Place des biosimilaires

- Les biosimilaires

Suite à l'échéance de brevets importants de biomédicaments (par exemple Aprex®, Neupogen®), les autorités de santé se sont interrogées sur l'application des procédures allégées prévues pour les médicaments génériques aux médicaments biologiques. Avec la possibilité pour les fabricants de lancer des versions génériques de médicaments issus du génie génétique, l'Union européenne a considéré à nouveau la problématique selon les caractéristiques de ces médicaments. La notion de « médicament générique » suppose une même composition et une bioéquivalence prouvée sur la base d'études de biodisponibilité.

Or, il existe une certaine variabilité lors de la fabrication d'un biomédicament (matières premières, procédé de fabrication) : le médicament biologique similaire ne peut donc pas être considéré comme un générique du médicament de référence (Considérant 15, Directive 2004/27/CE) :

« Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'actions thérapeutiques »

Dès lors, l'équivalence du profil sous les angles de l'efficacité et de la sécurité devra être prouvée par des essais précliniques et cliniques appropriés (Article 10, directive 2004/27/CE) :

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques (...), les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés (...) doivent être fournis »

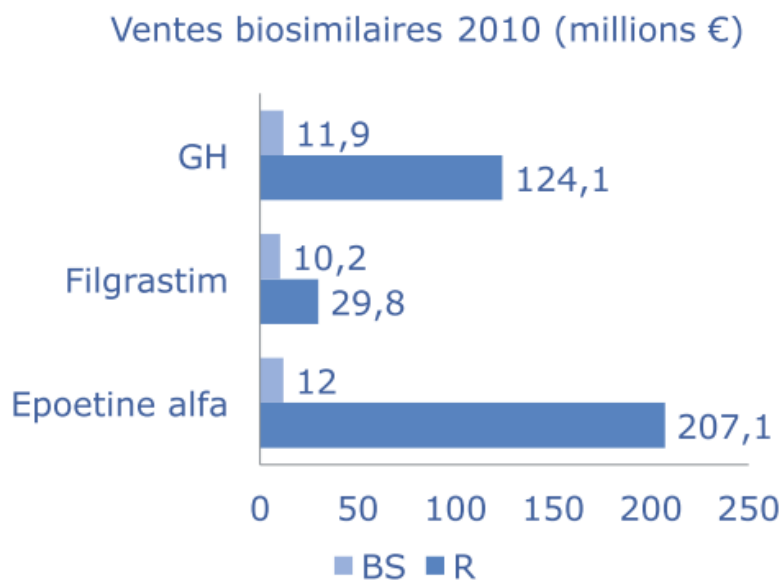
L'Europe et donc la France, ont adopté une position claire quant aux produits biosimilaires : ils ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. Une telle position n'existe pas encore aux Etats-Unis, où aucune législation n'a pour l'heure été adoptée.

Les principaux biosimilaires commercialisés en France sont les érythropoïétines (Binocrit®, Betacrit®, Retacrot® et Neorecormon®), le filgrastim (Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio® et Nivestim®) et la somatropine (Omnitrope®, Saizen®, Zomacton®, Nutropin AQ®, Norditropine®).

- Impact économique

Le prix des biosimilaires est d'environ 30% moins élevé que leurs produits de référence. En 2010, ils représentaient 9,4% du marché ciblé.

Figure 14 : Ventes des produits biosimilaires en France en 2010 (en million €) (Figure tirée de afssaps - rapport d'expertise - juillet 2011)



BS: Biosimilaires; R: Produit de référence
 Epoetine alfa: R: Eprex, BS: Binocrit, Retacrit
 Filgrastim: R: Neupogen, BS: Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim
 GH: R: Genotropin, BS: Omnitrope
 Sources Afssaps

IV. Anticorps monoclonaux

1. Introduction

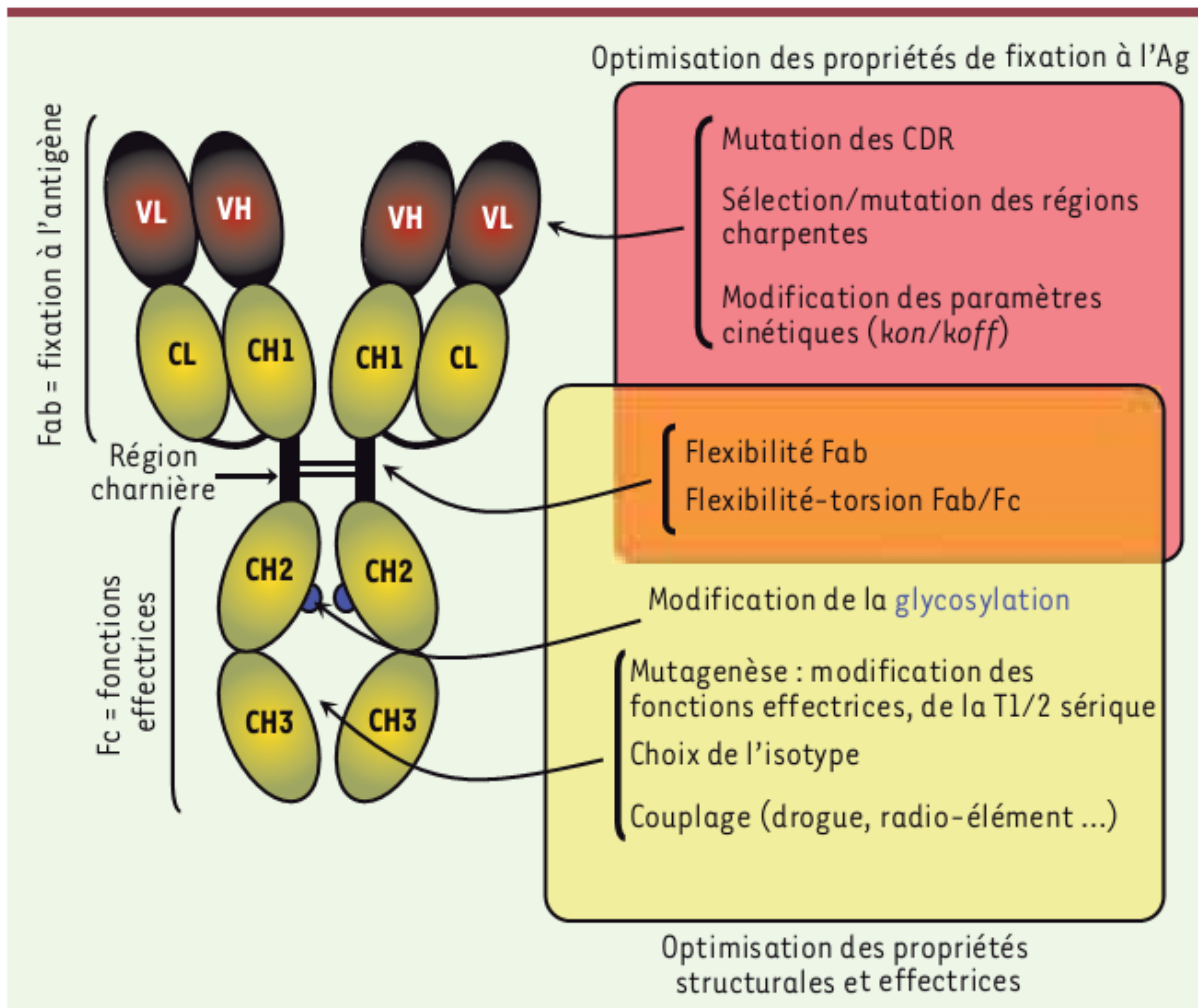
De manière générale, les anticorps sont des molécules d'immunoglobulines (Ig) ayant une séquence spécifique d'acides aminés qui leur permet d'interagir sélectivement avec l'antigène (Ag) qui induit leur synthèse dans les lymphocytes B, particulièrement les plasmocytes. Les anticorps monoclonaux (Acm) sont des copies identiques d'anticorps naturellement présents dans l'organisme. Ils sont utilisés dans le traitement de diverses maladies. Cependant, plusieurs anticorps peuvent partager plusieurs propriétés sans avoir le même mécanisme d'action. Leur structure reste complexe avec une caractérisation de leurs propriétés physicochimiques, biologiques et fonctionnelles (Abes et al, Médecine/Sciences 2009).

a. Structure des anticorps

La connaissance des Acm est importante pour permettre entre autre de bien les utiliser et les manipuler.

Les fonctions de fixation à l'Ag et d'induction de fonctions effectrices correspondent à deux entités topologiques : la région Fab (Fragment antigen binding) qui contient à son extrémité les domaines variables (VH et VL) et la région Fc (Fragment cristallisable). Les IgG sont constitués de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L)

Figure 15 : Structure et organisation des Anticorps monoclonaux (tiré de Abes et al, Médecine/Sciences 2009)



Le paratope correspond à la zone de l'Acm interagissant avec l'épitope, elle est localisée au niveau des domaines VH et VL. Les six régions hypervariables localisées au sein de ces domaines sont appelées CDR. Ces régions constituent la zone de contact avec l'épitope et confèrent ainsi la spécificité de liaison à l'Ag.

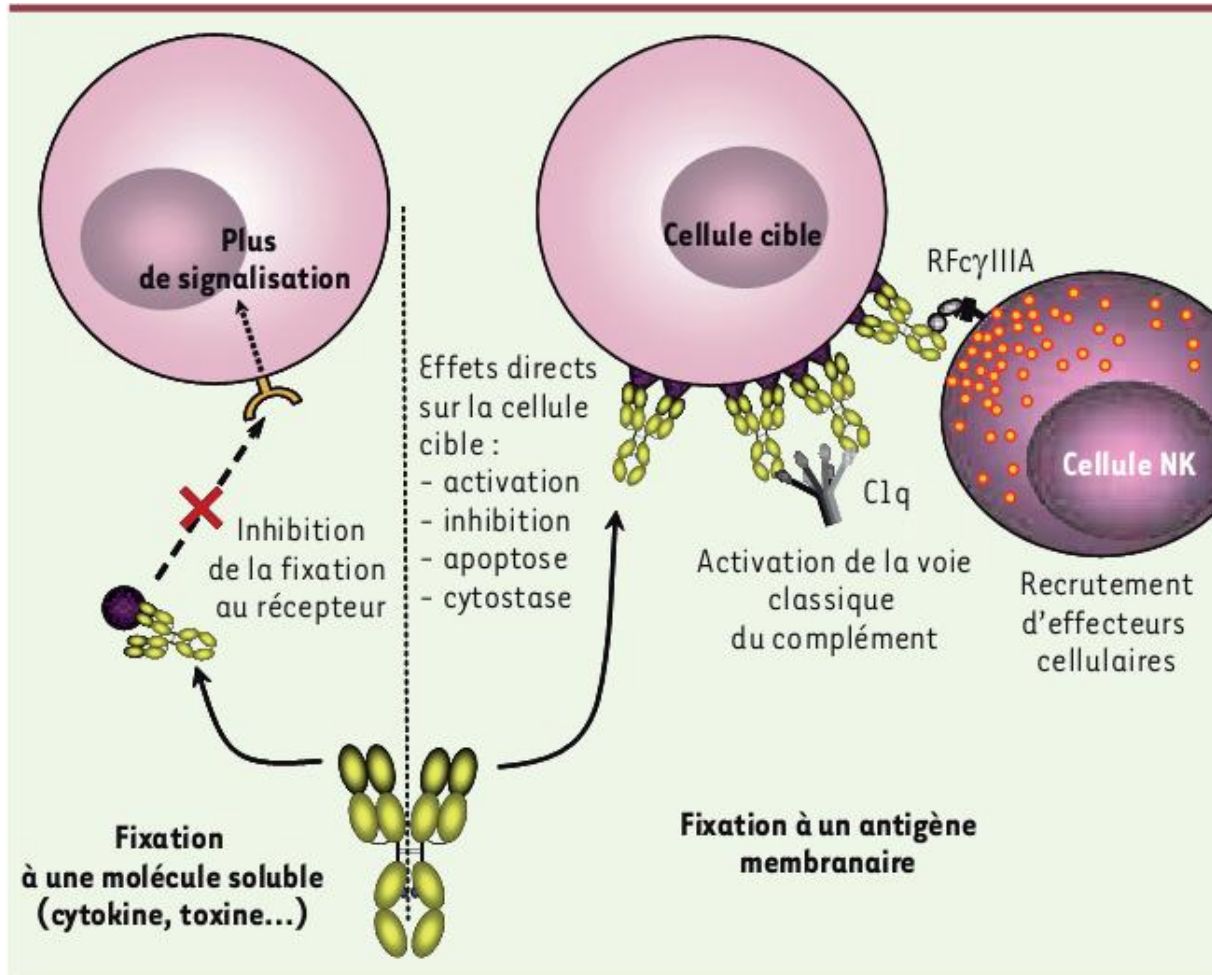
Les anticorps peuvent lier une grande variété d'antigènes. Mais un Ac donné ne reconnaîtra qu'un seul épitope.

b. Mode d'action des anticorps

L'action d'un anticorps variera selon sa cible. Si la cible est soluble, l'Ac empêche la fixation de l'Ag à son récepteur présent à la surface des cellules, cela conduit à une absence de signalisation. Si la cible est membranaire, l'Ac fixe l'Ag présent à la surface de la cellule

cible et peut ainsi induire des effets directs ou le recrutement et l'activation d'effecteurs cellulaires ou moléculaires.

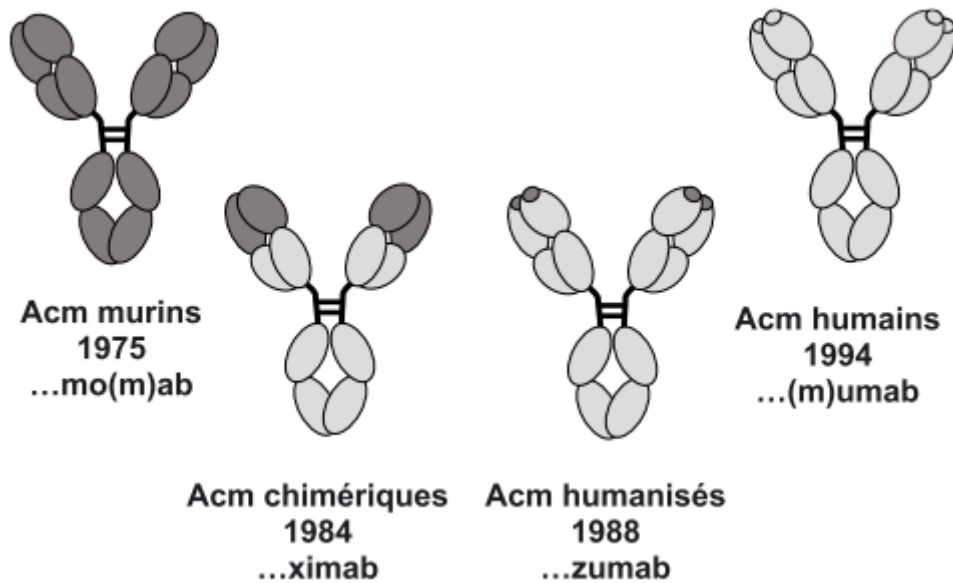
Figure 16 : Mécanisme d'action des anticorps (tiré de Abes et al, Médecine/Sciences, 2009)



c. Le concept d'anticorps monoclonal

La fabrication d'anticorps monoclonaux recombinants depuis une dizaine d'années a permis de révolutionner un grand nombre de pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires et le rejet de greffe. Cette révolution a eu lieu grâce à la mise au point de la technique des hybridomes qui permet la fusion d'un lymphocyte B murin normal produisant un seul anticorps et d'une cellule dite myélomateuse murine immortelle ne sécrétant pas d'anticorps. Cette fusion produit un hybridome immortel producteur d'un anticorps monoclonal, plus particulièrement la production d'une immunoglobuline G (IgG) unique dirigée contre un épitope unique.

Figure 17: Degré d'humanisation des anticorps monoclonaux (tiré de Paintaud G et al, *Thérapie*, 2009)



Les premiers anticorps monoclonaux fabriqués étaient murins et présentaient de nombreux inconvénients. En effet, les Acm présentent plusieurs types de déterminants antigéniques, leur administration peut provoquer une réponse immunitaire dirigée contre les déterminants isotypiques de l'Ac. Ainsi, ces Ac peuvent réduire l'efficacité thérapeutique de l'Acm et également occasionner des manifestations par hypersensibilité de type 1 (allergie immédiate) ou de type 3 (par génération de complexes immunocirculants).

Pour réduire ces effets, les anticorps monoclonaux apparus par la suite furent des anticorps monoclonaux recombinants, avec une humanisation progressive.

On peut distinguer plusieurs classes dans les anticorps monoclonaux recombinés :

- anticorps monoclonaux chimériques : constitués de régions variables (VH et VL) murines et de régions constantes (H et L) humaines. Une telle construction génétique permet de produire un Ac hybride dont la partie constante, humaine, n'est pas ou très peu immunogène chez l'Homme,
- anticorps monoclonaux humanisés : ils présentent un plus grand degré d'humanisation des régions variables avec une substitution des régions hypervariables d'Acm murins aux régions hypervariables de domaines VH et VL humains,
- anticorps monoclonaux recombinants intégralement humains.

d. Effets toxiques des anticorps monoclonaux

Depuis leur introduction dans l'arsenal thérapeutique, on peut regrouper les effets toxiques observés en clinique en quatre types :

- le syndrome de libération de cytokines,
- l'induction de pathologies auto-immunes,
- la toxicité d'organes,
- les infections opportunistes.

Ces effets peuvent être classés en fonction du mécanisme d'action des anticorps, comprenant ainsi une toxicité en relation avec l'effet pharmacologique ou avec l'expression dans les tissus sains et les effets non liés à la cible. Nous nous intéresserons particulièrement à cette deuxième catégorie avec l'immunogénicité. Celle-ci dépend du contenu en séquences non humaines dans l'Ac. Les anticorps murins étant les plus immunogéniques, leur utilisation est limitée à une courte durée. L'arrivée sur le marché des anticorps chimériques, humanisés et complètement humains, a réduit l'immunogénicité. Un problème important lié à l'immunogénicité des anticorps thérapeutiques est l'augmentation de leur vitesse d'élimination causée par la formation de complexes immuns rapidement éliminés par le système réticulo-endothélial. Une étude a montré chez la souris que l'injection d'un Ac anti-idiotypique spécifique d'un Ac administré précédemment augmente la clairance de celui-ci de manière dose-dépendante. Ce résultat suggère que malgré l'absence de séquences non humaines, il y aura toujours une réponse immunogénique liée à l'injection d'Ac thérapeutiques du fait de la présence d'épitopes immunogènes sur les régions hypervariables (Pallardy, Médecine/Sciences, 2009).

2. Classification par aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux

Figure 18 : Classification par aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux commercialisés en France (au 30 septembre 2011) (d'après les avis de la Commission de la Transparence de la HAS).

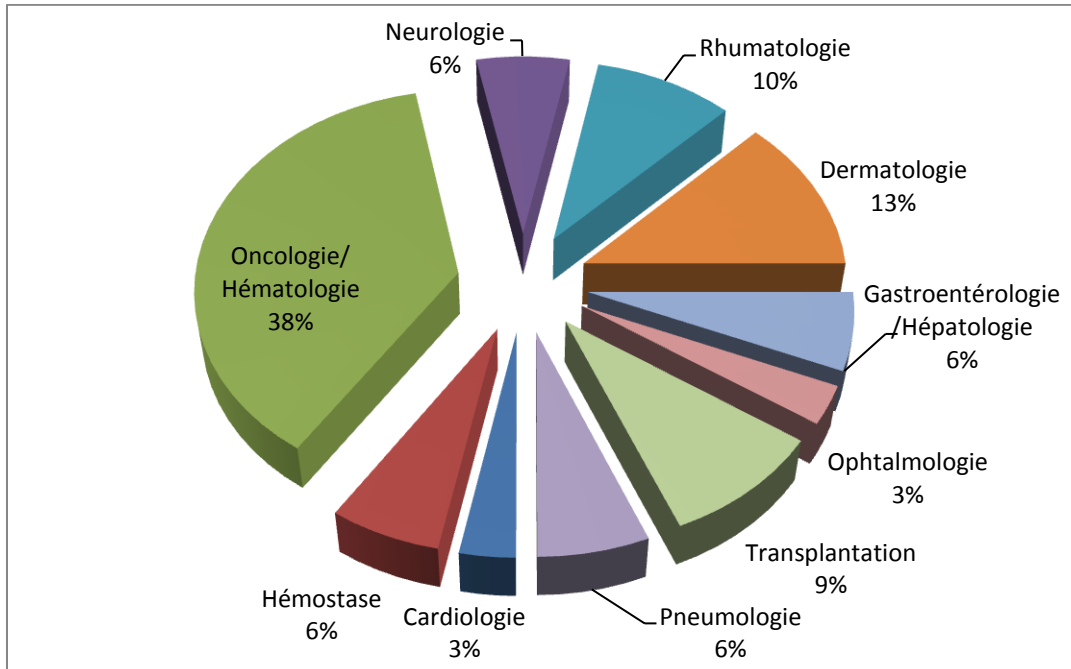
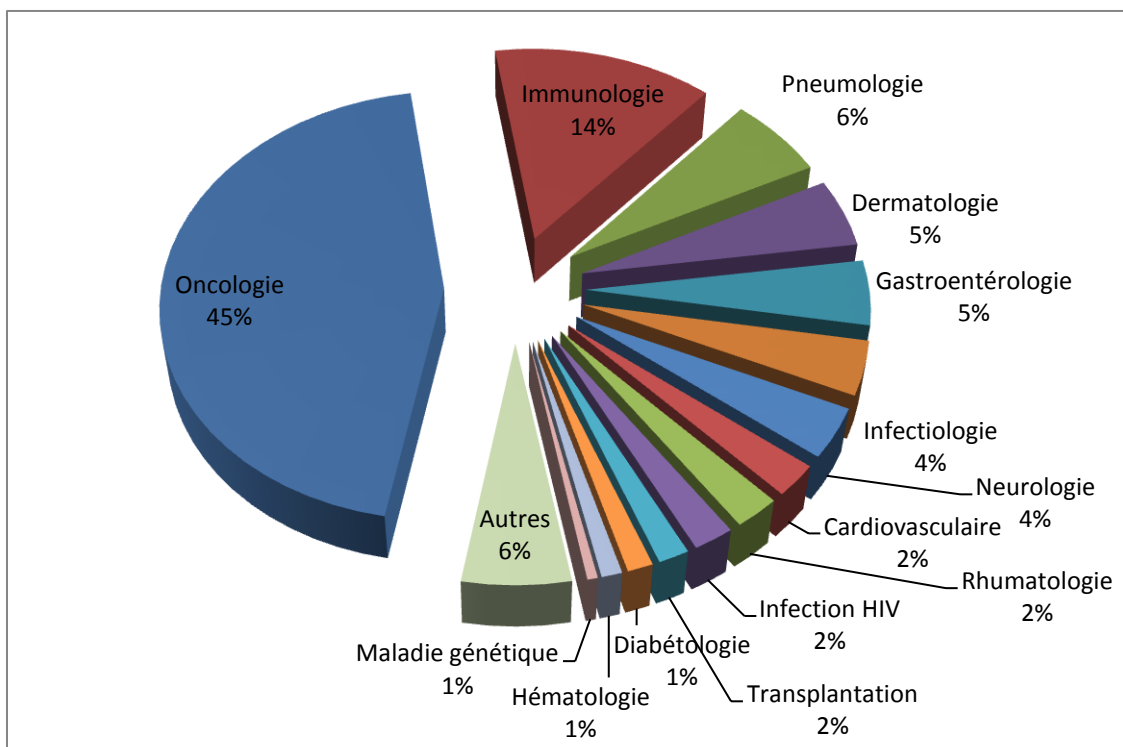


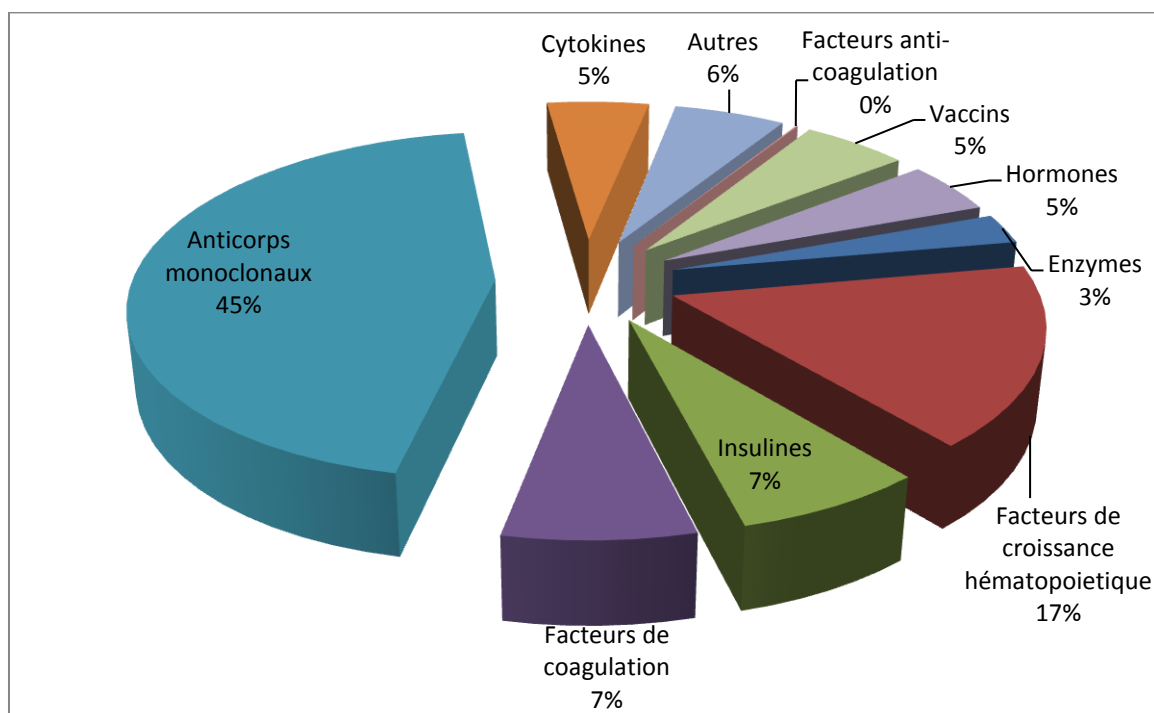
Figure 19 : Classification par aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux en développement (d'après PhRMA, biotechnology, 2011).



D'après les aires thérapeutiques des anticorps monoclonaux en développement, on retrouve une répartition beaucoup plus importante de ceux-ci comparé aux anticorps monoclonaux déjà commercialisés, avec l'apparition de nouvelles aires comme l'immunologie ou les maladies génétiques. On retrouve toujours la plus grande importance de l'oncologie dans cette classification.

3. Données économiques

Figure 20 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique en pourcentage. (D'octobre 2010 à octobre 2011)



Les anticorps monoclonaux restent la classe largement majoritaire dans le chiffre d'affaires des biomédicaments avec 45%.

4. Anticorps monoclonaux biosimilaires

La place des biosimilaires devient de plus en plus importante au sein des biomédicaments, comme pour tout biomédicament, il est possible de développer un anticorps monoclonal biosimilaire à un anticorps monoclonal de référence.

Aucun anticorps monoclonal biosimilaire n'est pour l'instant commercialisé en France. Cependant, dans les cinq prochaines années, nous verrons tomber dans le domaine public les brevets d'anticorps monoclonaux déjà commercialisés tels Mabthera®, Herceptin® ou

Remicade®. Un guide expliquant les données pré-cliniques et cliniques requises pour l'obtention d'une AMM d'un anticorps monoclonal qui revendique la similarité avec un autre déjà autorisé est disponible sur le site internet de l'EMA.

Conclusion

Les anticorps monoclonaux bevacizumab, cetuximab, trastuzumab... ont permis de révolutionner la prise en charge de certains cancers ces dernières années. Aujourd'hui les industriels cherchent à décupler l'efficacité de ces biomédicaments en les couplant à des molécules cytotoxiques qui vont agir localement et tuer les cellules visées par l'anticorps, beaucoup plus sûrement que si celui-ci agissait seul, tout en limitant les effets secondaires de la chimiothérapie, puisque délivrée au cœur même des cellules tumorales. Aujourd'hui on dénombre une vingtaine de produits de ce type en développement (Teicher B.A. et al, Clinical Cancer Research, 2011)

ANNEXES :

ANNEXE 1 : Listes des biomédicaments, commercialisés en France au 30 septembre 2011 (La base CIP a été utilisée pour ce tableau.)

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Actilyse	alteplase	Boehringer	11/04/1991	Enzyme thrombolytique
Actrapid	insuline humaine	Novo Nordisk	07/10/2002	Insuline
Advate	octocog alpha	Baxter	02/03/2004	Facteur de coagulation
Aldurazyme	laronidase	Genzyme	12/06/2003	Enzyme métabolique
Apidra	insuline glulisine	Sanofi	27/09/2004	Insuline
Aranesp	darbepoetin alpha	Amgen	11/06/2001	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Arzerra	ofatumumab	GlaxoSmithKline	19/04/2010	Anticorps monoclonal
Avastin	bevacizumab	Roche	12/01/2005	Anticorps monoclonal
Avonex	interferon beta-1a	Biogen	13/03/1997	Cytokine : Interféron
Benefix	nonacog alpha	Wyeth	28/09/1997	Facteur de coagulation
Beromun	tasonemine	Boehringer	15/04/1999	Cytokine : TNF α
Betaferon	interferon beta-1b	Schering AG	06/12/1995	Cytokine : Interféron
Binocrit	epoetine alfa	Sandoz	28/08/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Celvapan vaccin grippal pandémique H1N1	vaccin grippal inactive fragmente souche A	Baxter	04/03/2009	Vaccin
Cerezyme	imiglucerase	Genzyme	18/11/1997	Enzyme métabolique
Cervarix	papillomavirus hum type 16,18	GlaxoSmithKline	20/09/2007	Vaccin
Cimzia	certolizumab pegol	UCB Pharma France	01/10/2009	Anticorps monoclonal
Dukoral	vaccin oral contre le choléra	Novartis vaccines and diagnostics	28/04/2004	Vaccin
Elaprase	idursulfase	Shire	08/01/2007	Enzyme
Enbrel	etanercept	Wyeth	09/02/2000	Autres : Protéine de fusion

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Encepur	vaccin contre le meningoencephalite à tiques	Novartis	04/08/2005	Vaccin
Engerix	antigène protéique HBs recombinant	GlaxoSmithKline	12/10/1994	Vaccin
Eporatio	epoetine theta	Ratiopharm	29/10/2009	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Eporex	epoetin delta	Janssen	04/02/1994	Facteur de croissance hématopoïétique érythropoïétine
Erbix	cetuximab	Merck Serono	29/06/2004	Anticorps monoclonal
Fabrazyme	algalsidase beta	Janssen	07/08/2001	Enzyme métabolique
Fasturtec	rasburicase	Sanofi	02/02/2001	Enzyme métabolique
Forsteo	teriparatide	Eli Lilly	12/06/2003	Hormone: autres (Analogue de la PTH)
Fuzeon	enfurvitide	Roche	27/05/2003	Autre : inhibiteur d'entrée VIH
Gardasil	papillomavirus (6,11,16,18)	Sanofi Pasteur MSD	20/09/2006	Vaccin
Genhevac	antigène de surface de l'hépatite b recombinant	Sanofi Pasteur	21/12/1987	Vaccin
Genotonorm	somatotropine	Pfizer	11/03/1991	Hormone de croissance: somatotropine
Glucagen	glucagon humain biogénétique	Novo Nordisk	04/10/1993	Autre
Gonal-f	follitropine alpha	Merck Serono	26/10/1995	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Granocyte	lenograstim	Chugai	06/12/1996	Facteurs de croissance hématopoïétique : G-CSF
HBVAXPRO	vaccin antigène HBs	Sanofi	04/05/2001	Vaccin
Helixate nexgen	octocog alpha	Bayer AG	07/08/2000	Facteur de coagulation
Herceptin	trastumuzab	Roche	04/09/2000	Anticorps monoclonal

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Herceptin	trastumuzab	Roche	04/09/2000	Anticorps monoclonal
Humalog	insuline lispro	Eli Lilly	01/05/1996	Insuline
Humira	adalimumab	Abbott	03/09/2003	Anticorps monoclonal
Ilaris	canakinumab	Novartis	23/10/2009	Anticorps monoclonal
Imukin	interferon gamma-1b	Boehringer	30/09/1992	Cytokine : Interferon
Increlex	mecasermin	Ipsen	03/08/2007	Hormone: Autres (Facteur de croissance)
Inductos	dibotermine alpha	Wyeth	09/09/2002	Autre : Protéine ostéoformatrice
Infanrix hexa	vaccin hep b-ipv hib	GlaxoSmithKline	26/10/2000	Vaccin
Infanrix Quinta	haemophilus inf.B polyside + prot. tetanique	GlaxoSmithKline	26/10/2000	Vaccin
Infanrix Tetra	vaccin poliomyelitique inactives de type 3	GlaxoSmithKline	01/08/1997	Vaccin
Insulatard	insuline humaine	Novo Nordisk	09/10/2002	Insuline
Insuman	insuline humaine	Sanofi	24/02/1997	Insuline
Intron A	interferon alpha-2b	Schering plough	13/03/2000	Cytokine : Interféron
Ixiaro vaccin de l'encephalite japonaise	vaccin contre encephalite japonaise	Novartis	31/03/2009	Vaccin
Japanese encephalitis vaccine	vaccin contre le virus encephalite japonaise	Eusa Pharma	01/05/2009	Vaccin
Kepivance	palifermin	Amgen	25/10/2005	Autre: Facteur de croissance des kératinocytes
Kineret	anakinra	Amgen	12/03/2002	Autre: Antagoniste du récepteur d'interleukines
Kogenate bayer	octocog alpha	Bayer AG	07/08/2000	Facteur de coagulation
Lantus	insuline glargine	Sanofi	14/06/2000	Insuline
Leukine	sargramostim	Berlex Laboratories		Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Levemir	insulin detemir	Novo Nordisk	01/06/2004	Insuline
Lucentis	ranibizumab	Novartis	22/01/2007	Anticorps monoclonal
Luveris	lutropine alpha	Merck Serono	30/11/2000	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Mabcampath	alemtuzumab	Genzyme	10/07/2001	Anticorps monoclonal
Mabthera	rituximab	Roche	03/06/1998	Anticorps monoclonal
Mencevax	vaccin meningococcique A, C, W135, Y	GlaxoSmithKline	19/08/2008	Vaccin
Meningitec	vaccin meningococcique C	Pfizer	12/07/2007	Vaccin
Menveo vaccin meningococcique des groupes A,C,W-135 et Y conjugués	vaccin meningococcique	Novartis	15/03/2010	Vaccin
Metalyse	tenecteplase	Boehringer	28/02/2001	Enzyme thrombolytique
Mircera	epoetin beta methoxy polyethylene	Roche	20/07/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Myozyme	alglucosidase alpha	Genzyme	29/03/2006	Enzyme métabolique
Naglazyme	n-acetylgalactosamine	Biomarin	24/01/2006	Enzyme métabolique
Neorecormon	Epoetine Beta	Roche	17/07/1997	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Neulasta	pegfilgrastim pegillé	Amgen	22/08/2002	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Neupogen	filgrastim	Amgen	26/08/2002	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Nivestim	filgrastim	Hospira France	08/06/2010	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF

Norditropine	somatropine	Novo Nordisk	19/01/2000	Hormone de croissance: Somatotropine
Novomix 30	insuline aspart	Novo Nordisk	01/08/2000	Insuline
Novorapid	insuline aspart	Novo Nordisk	15/09/1999	Insuline
Novoseven	eptocag alpha	Novo Nordisk	27/02/1996	Facteur de coagulation
Nplate	romiplostim	Amgen	04/02/2009	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Nulojix	belatacept	Bristol-Myers Squibb	17/06/2011	Autres : Protéine de fusion
Nutropin AQ	somatropine	Ipsen	20/02/2001	hormone de croissance : somatotropine
Omnitrope	somatropine	Sandoz	12/04/2006	hormone de croissance : somatotropine
Orencia	abatacept	Bristol-Myers Squibb	21/05/2007	Autre: Protéine de fusion
Orthoclone OKT3	muromonab-cd3	Johnson & Johnson	03/06/1986	Anticorps monoclonal
Osigraft	eptotermine alpha	Howmedica international	18/05/2001	Autre: Protéine morphogénique osseuse
Ovitrelle	choriogonadotropine alpha	Merck Serono	06/02/2001	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Pandemrix vaccin grippal pandémique H1N1	vaccin grippal inactive fragmente souche A	GlaxoSmithKline	05/11/2009	Vaccin
Panenza vaccin grippal H1N1	vaccin grippal inactive fragmente souche A	Sanofi Pasteur	16/10/2009	Vaccin
Pegasys	peginterferon alpha	Roche	24/06/2002	Cytokine: Interféron
Pergoveris	follitropine alpha	Merck Serono	25/06/2007	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Pneumovax	vaccin pneumococcique	Sanofi Pasteur	01/07/2001	Vaccin
Prevenar	vaccin pneumocoque	Wyeth	06/02/2001	Vaccin

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Prevenar 13	vaccin pneumococcique	Pfizer	02/02/2001	Vaccin
Proleukin	adesleukine	Chiron	15/09/1989	Cytokine
Pulmozyme	dornase alpha	Roche	10/03/1994	Enzyme
Rapilysin	reteplase	Roche	30/08/1996	Enzyme thrombolytique
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm	02/07/2008	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Rebif	interferon beta-1a	Merck Serono	05/05/1998	Cytokine: Interféron
Refacto	moroctocog alpha	Pfizer	15/04/1999	Facteur de coagulation
Refludan	lepirudine	Schering AG	14/03/1997	Anti-coagulant: Hirudine
Remicade	infliximab	Johnson & Johnson	25/08/1999	Anticorps monoclonal
Removab	catumaxomab	Fresenius biotech	20/04/2009	Anticorps monoclonal
Reopro	abciximab	Eli Lilly	02/05/1995	Anticorps monoclonal
Replagal	algalsidase alpha	Shire France	07/08/2001	Enzyme métabolique
Retacrit	epoetine zeta	Hospira France	18/12/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine
Revolade	eltrombopag	GlaxoSmithKline	11/03/2010	facteur anti-coagulation
Roactemra	tocilizumab	Roche	16/01/2009	Anticorps monoclonal
Ruconest	conestat alpha	Swedish orphan biovitrum	28/10/2010	facteur anti-coagulation
Saizen	belatacept	Merck Serono	03/04/1989	Hormone de croissance: Somatotropine
Scintimun	préparation radiopharmaceutique besilesomab	Cis bio international	11/01/2010	Anticorps monoclonal
Simulect	basiliximab	Novartis	14/10/1998	Anticorps monoclonal
Soliris	eculizumab	Alexion	20/06/2007	Anticorps monoclonal
Somavert	pegvisomant	Pfizer	15/11/2002	Autre : Antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Stelara	ustekinumab	Janssen Cilag	16/01/2009	Anticorps monoclonal
Synagis	palizumab	Abbott	25/08/1999	Anticorps monoclonal
Tevagrastim	filgrastim	Teva santé	12/09/2008	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Thyrogen	thyropine alpha	Genzyme	03/03/1999	Hormone : autre
Twinrix adulte	vaccin combiné hépatite a et b	GlaxoSmithKline	23/09/1996	Vaccin
Twinrix pédiatrique	vaccin combiné hépatite a et b	GlaxoSmithKline	23/09/1996	Vaccin
Tysabri	natalizumab	Elan pharma	27/06/2006	Anticorps monoclonal
Umatrope	somatropine	Eli Lilly	21/11/1995	Hormone de croissance: Somatotropine
Uplyso	taliglucerase alpha	Pfizer	30/08/2010	Enzyme
Vectibix	panitumumab	Amgen	03/12/2007	Anticorps monoclonal
Viraferon PEG	peginterferon alpha-2b	Schering Plough	05/06/2000	Cytokine : Interferon
VPRIV	velaglucerase alpha	Shire France	26/08/2010	Enzyme
Xolair	omalizumab	Novartis	25/10/2005	Anticorps monoclonal
Yervoy	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	13/07/2011	Anticorps monoclonal
Zarzio	filgrastim	Sandoz	06/02/2009	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Zenapax	daclizumab	Roche	03/03/1999	Anticorps monoclonal
Zevalin	ibritumomab tiuxetan	Schering AG	21/01/2004	Anticorps monoclonal
Zomacton	somatropine	Ferring AB	26/02/1992	Hormone de croissance: Somatotropine

Annexe 2 : Médicaments non commercialisés en France mais ayant une AMM (juillet 2008-fin septembre 2011) (base EMA)

Nom	Composition	AMM
Arcalyst	riloncept	23/10/2009
Atryn	recombinant human antithrombin	28/07/2008
Benlysta	belimumab	13/07/2011
Chondrocelect	cartilage cells expanded ex vivo	05/10/2009
Elonva	corifollitropin alpha	25/01/2010
Fluenz	influenza vaccine	27/01/2011
Humenza	pandemic influenza vaccine (H1N1)	02/10/2009
Intanza	influenza vaccine	18/12/2009
Opgenra	eptotermin alpha	13/03/2009
Prolia	denosumab	26/05/2010
Pumarix	split influenza virus inactivated	04/03/2011
Simponi	golimumab	01/10/2009
Synflorix	pneumococcal polysavvharide conjugate vaccine	30/03/2009
Xiapex	collagenase clostridium histolyticum	28/02/2011