



Biomédicaments en France

état des lieux 2014

Septembre 2014

Direction des Affaires Scientifiques,
Jennifer Bernard

Remerciements au Comité de Pilotage :

Isabelle Diaz, Directeur biotechnologies et recherche Leem

Didier Laloye, Directeur Général Hospira

Pierre-Henry Longera, Vice-président du Comité Biotechnologies de Santé du Leem,
Président Directeur Général Merck Serono France

Annick Schwebig, Président du Comité biotechnologies de Santé du Leem, Président
Directeur Général Actelion France

Hervé Watier, PU-PH en Immunologie, Université et CHRU de Tours ; Coordinateur du
LabEx MAbImprove et du programme ARD2020 Biomédicaments de la région Centre.

Et aux directions du Leem ayant fourni des éléments d'enquêtes ou statistiques : la Direction
des Affaires Economiques et Internationales, la Direction des Affaires Générales, Industrielles
et Sociales, ainsi que la Direction des Affaires Scientifiques.

Sommaire

I.	Introduction sur les biomédicaments.....	4
II.	Méthodologie	5
1.	Objectifs	5
2.	Outils à disposition.....	5
III.	Résultats.....	6
1.	Biomédicaments commercialisés au 31 mai 2014	6
2.	Biomédicaments répertoriés en fonction des outils de classification.....	6
a.	Classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).....	6
b.	Classification pharmacologique	8
c.	Classification par aires thérapeutiques.....	8
3.	Amélioration du service médical rendu (ASMR).....	10
IV.	Eléments de marché.....	12
1.	Historique	12
2.	Economie du biomédicament	15
a.	Données internationales	15
b.	Données nationales.....	16
c.	Place des biosimilaires	18
V.	Bioproduction.....	21
VI.	Conclusion.....	23

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 des approches cellulaires et/ou des approches technologiques issues du génie génétique, notamment :

- 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 des protéines biologiquement actives dans des procaryotes ou eucaryotes,
- les méthodes à base d'hybridomes 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 atténués²,
 - 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

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).

2. Hervé Watier, Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... - De quoi faut-il parler Med. Sci. (Paris) 2014; 30: 567-575. Bien qu'Hervé Watier suggère de ne pas inclure les vaccins vivants atténués dans le périmètre des biomédicaments, dans un souci de continuité par rapport aux éditions précédentes, les vaccins vivants atténués seront pris en compte comme biomédicaments.

recombinaison génétique. Cette catégorie comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes,

- les anticorps monoclonaux : ce sont des protéines thérapeutiques mais dont la diversité potentielle leur permet de reconnaître une multitude de cibles thérapeutiques. Ces anticorps qui proviennent d'une seule cellule formant un clone, reconnaissent alors tous le même épitope d'un antigène donné.

Par construction, ne sont pas considérées dans cette étude les protéines d'extraction, telles que les protéines dérivées du plasma. Il en est de même pour les biomédicaments ayant obtenu une AMM mais qui sont commercialisés sous leur ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) obtenue initialement.

II. Méthodologie

1. Objectifs

La première partie de cette étude consiste à faire un état des lieux de l'ensemble des biomédicaments, tels que définis en introduction, commercialisés en France au 31 mai 2014 en complétant l'étude « Biomédicaments en France état des lieux en 2013 ». Le second objectif est de déterminer des tendances en termes d'organe cible, de classe thérapeutique et pharmacologique à l'aide d'outils de classification.

2. Outils à disposition

Afin de garder une cohérence avec l'étude menée en 2013, les différents dosages et formes pharmaceutiques d'un même médicament ont été écartés : chaque médicament est ainsi compté une seule fois.

Différentes bases de données et outils ont été utilisés :

- ✓ Bases de données permettant de faire l'état des lieux des biomédicaments

Les agences règlementaires du médicament :

- 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/>

✓ Outils de classification

- Le classement pharmacothérapeutique (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 qui précise la nature du médicament.
- Le classement par aires thérapeutiques qui prend en compte les aires thérapeutiques ciblées par chacun des médicaments.

III. Résultats

1. Biomédicaments commercialisés au 31 mai 2014

Au 31 mai 2014, **173 biomédicaments sont commercialisés en France** (cf Annexe 1 : Liste des biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014).

5 nouvelles molécules sont commercialisées en France au 31 mai 2014 : Bexsero®, Elonva®, Intanza®, Perjeta®, Zaltrap®.

De plus, depuis la mise à jour de l'étude de 2013, 8 biomédicaments ont obtenu une AMM centralisée mais ne sont pas commercialisés en France (cf Annexe 2 : Liste des biomédicaments ayant obtenu une AMM au 31 mai 2014, non commercialisés en France).

2. Biomédicaments répertoriés en fonction des outils de classification

a. Classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)

Le système ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) est une classification internationale des médicaments. Dans cette classification réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, les médicaments sont subdivisés en quatorze 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.

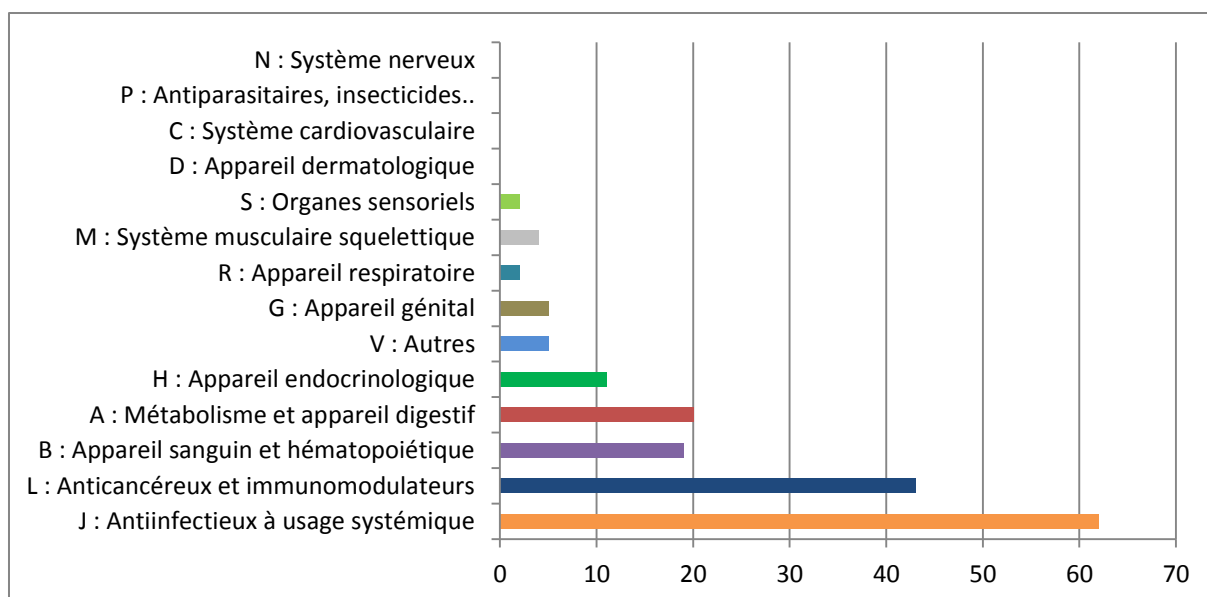


Figure 1 : Classification ATC de niveau 1 des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014

La classification ATC de niveau 1 (Figure 1) indique que la classe la plus représentée est celle des anti-infectieux à usage systémique (J) avec 36 % des 173 biomédicaments commercialisés en France.

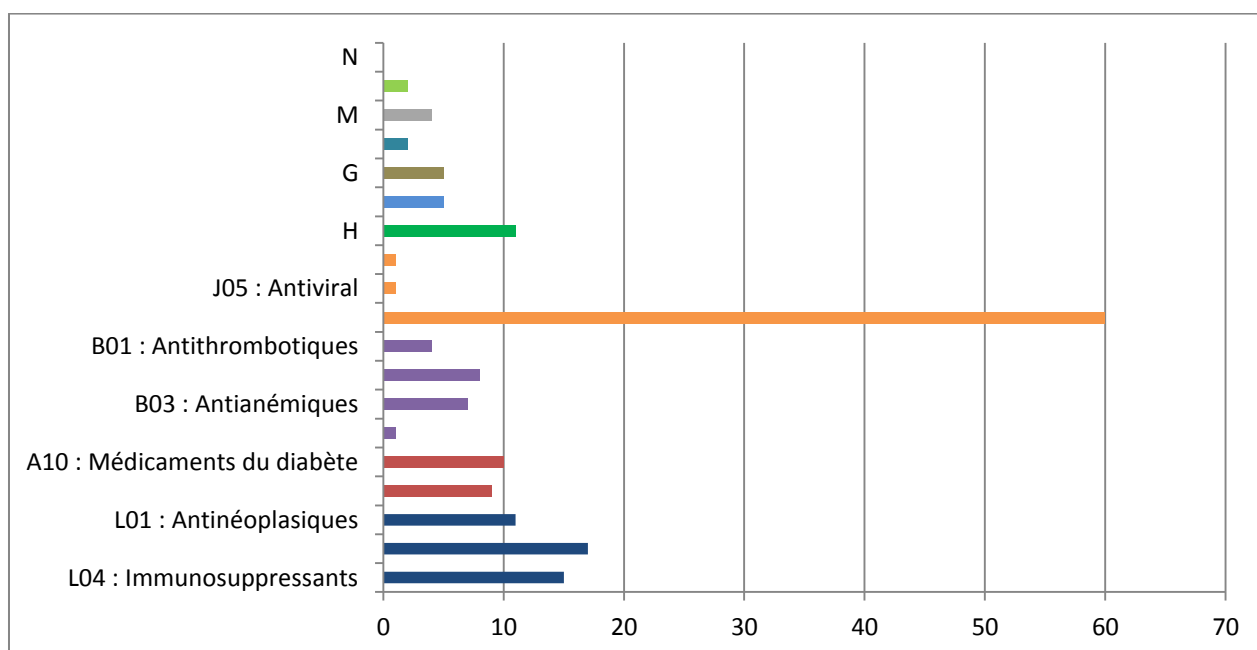


Figure 2 : Classification ATC de niveau 2 des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014

La classification ATC de niveau 2 (Figure 2) permet de préciser leurs propriétés pharmacologiques. Ainsi, la classe anti-infectieuse à usage systémique (J) est composée majoritairement de vaccins (J07) à hauteur de 97 %. Ce classement montre la prédominance des vaccins dans les biomédicaments avec 60/173 biomédicaments, soit 35 %.

b. Classification pharmacologique

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

Les 173 biomédicaments disponibles sur le marché français se répartissent en neuf classes pharmacologiques majeures. Dans les classes les plus représentées, il y a les vaccins (35 %), les anticorps monoclonaux (17 %), les facteurs de croissance (9 %), les hormones (9 %) et les enzymes (8 %). Ces cinq classes majoritaires représentent 78 % des biomédicaments sur le marché français.

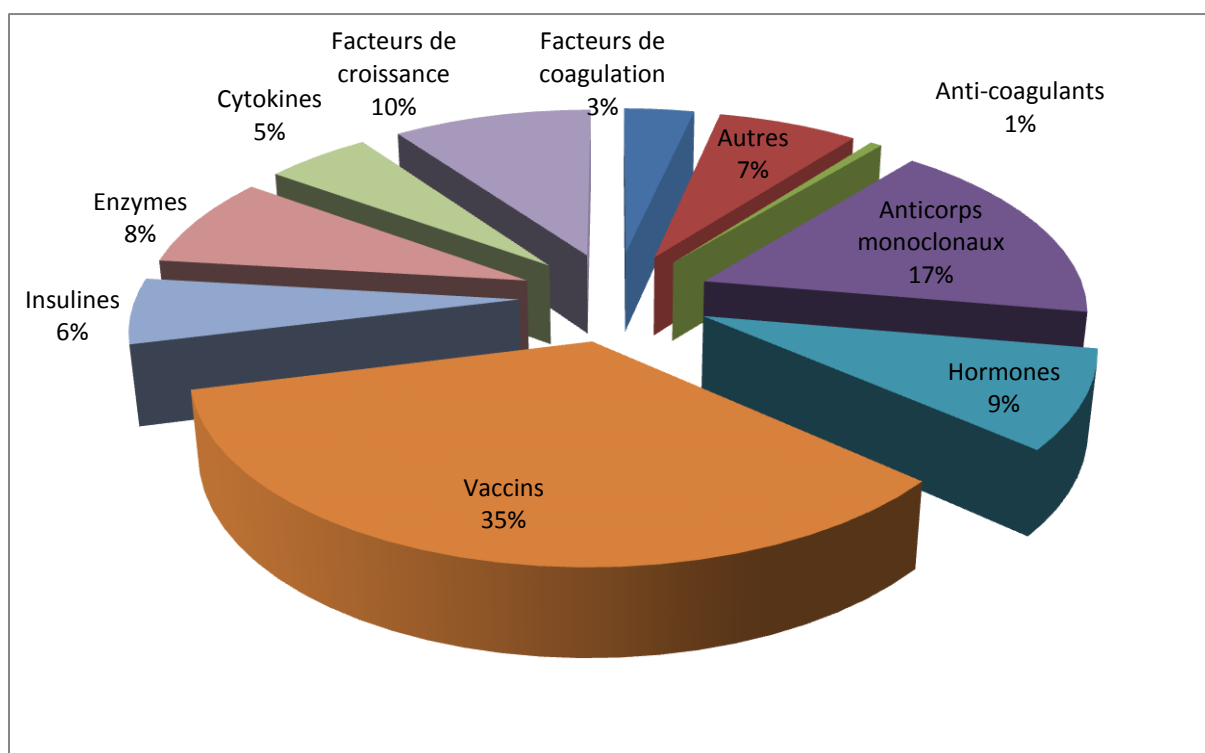


Figure 3 : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014

c. 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, une nouvelle indication thérapeutique peut être découverte à un biomédicament, le plus souvent aux anticorps monoclonaux. Prenons l'exemple de Mabthera® (rituximab) qui a obtenu des indications thérapeutiques en Oncologie/Hématologie mais également en Rhumatologie 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.

Par souci de cohérence avec les indications et les aires thérapeutiques renseignées par le Vidal et l'EMA, les biomédicaments ayant obtenu plusieurs indications thérapeutiques seront classés dans l'ensemble des aires thérapeutiques correspondantes.

L'ensemble des biomédicaments cible seize aires thérapeutiques. Les six aires thérapeutiques majeures sont : l'Infectiologie avec 30 %, l'Oncologie/Hématologie avec 17 %, l'Hémostase avec 14 %, la Rhumatologie avec 7 %, la Diabétologie avec 5 %, l'Endocrinologie avec 4 %.

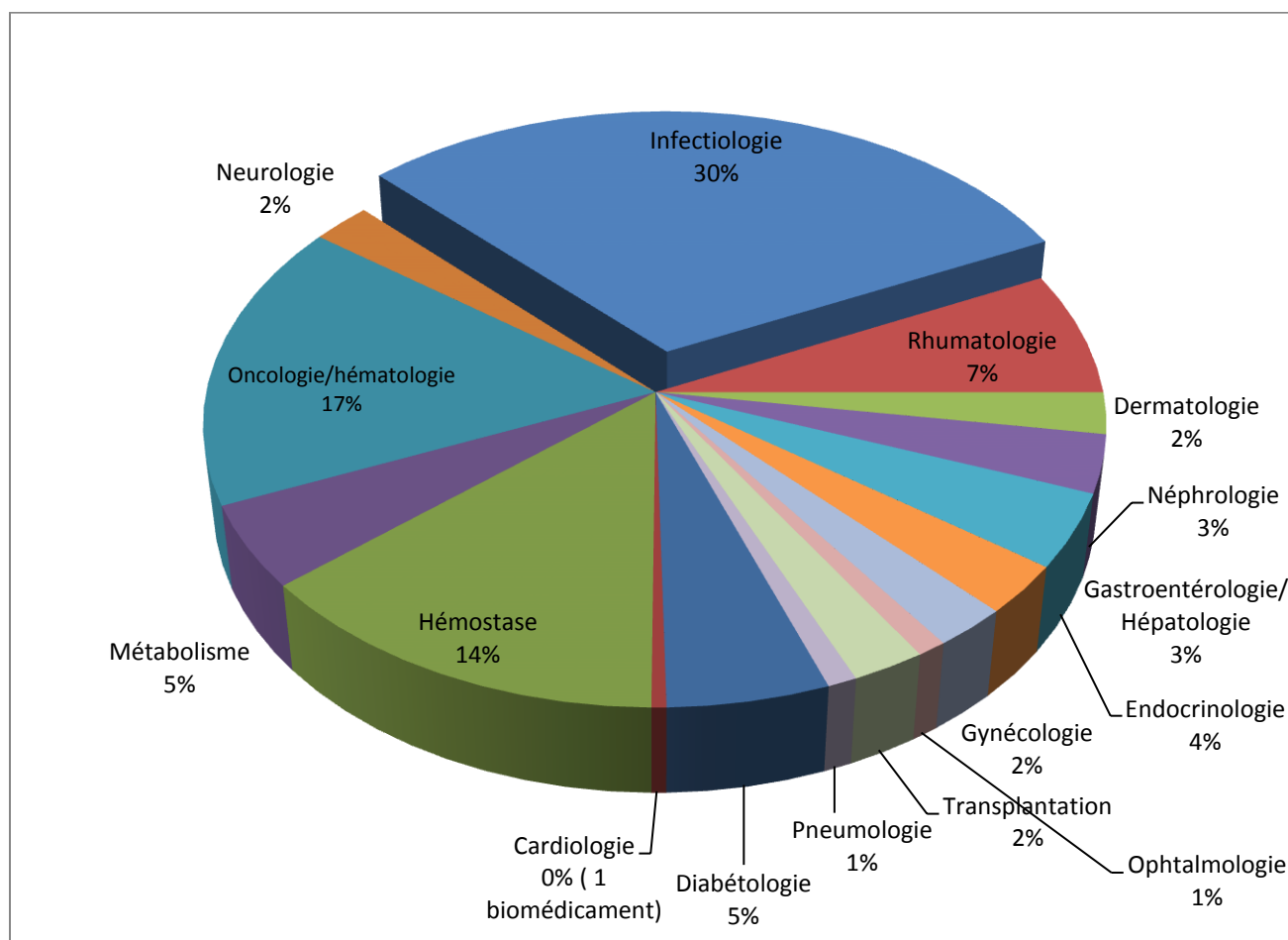


Figure 4 : Classification par aires thérapeutiques des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014

3. Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament, c'est-à-dire son intérêt thérapeutique ou son niveau d'innovation, 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 cinq 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.

L'analyse selon l'ASMR est délicate, en effet il est courant que plusieurs niveaux d'ASMR soient attribués à un même médicament selon son indication thérapeutique ou les médicaments ou stratégies thérapeutiques auxquels il est comparé.

Prenons l'exemple de Forsteo® qui reçoit une ASMR de niveau IV dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes et une ASMR de niveau V dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes.

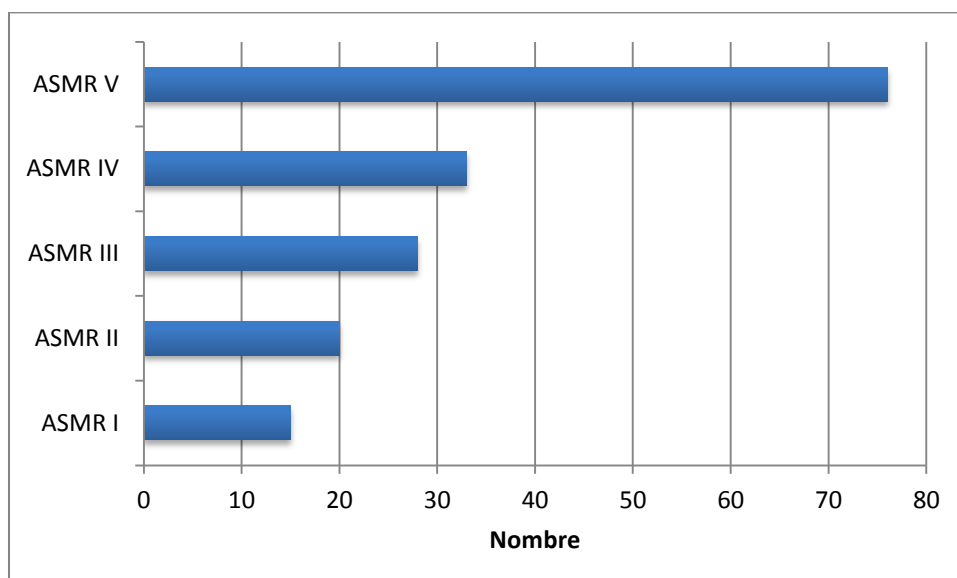


Figure 5 : Classification des 173 biomédicaments (vaccins compris) commercialisés en France au 31 mai 2014 en fonction de leur ASMR

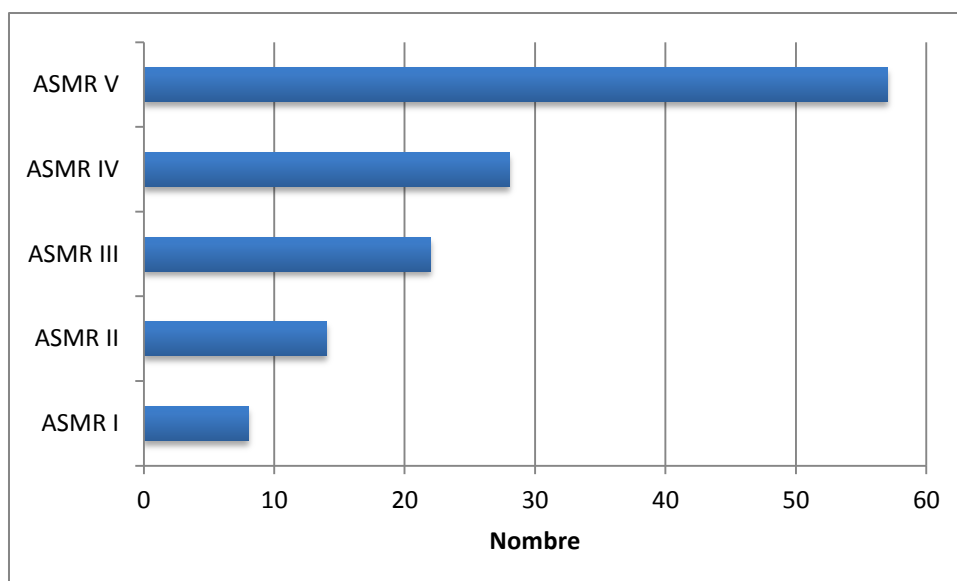


Figure 6 : Classification des 173 biomédicaments (à l'exclusion des vaccins) commercialisés en France au 31 mai 2014 en fonction de leur ASMR

Les ASMR comptabilisées prennent en compte les réévaluations des biomédicaments. Au 31 mai 2014, 9 % des ASMR obtenues sont de niveau I, 12 % de niveau II, 16 % de niveau III, 19 % de niveau IV et 44 % de niveau V. Si les vaccins sont exclus, ces chiffres restent stables avec 6 % des ASMR obtenues de niveau I, 11 % de niveau II, 17 % de niveau III, 22 % de niveau IV et 44 % de niveau V.

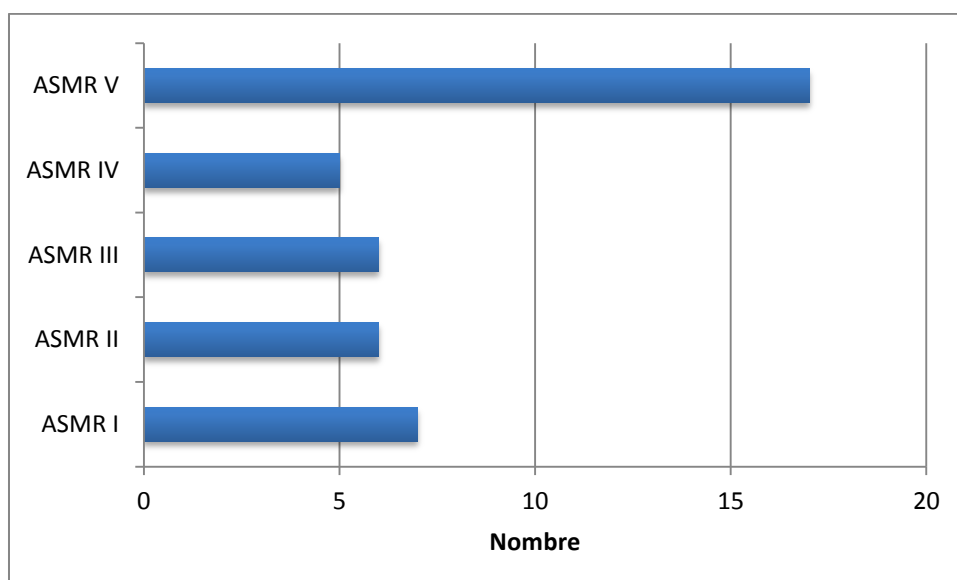


Figure 7 : Classification des vaccins commercialisés en France au 31 mai 2014 en fonction de leur ASMR

Les vaccins ont quant à eux obtenu : 17 % d'ASMR de niveau I, 15 % d'ASMR de niveau II, 15 % d'ASMR de niveau III, 12 % d'ASMR de niveau IV et 41 % d'ASMR de niveau V.

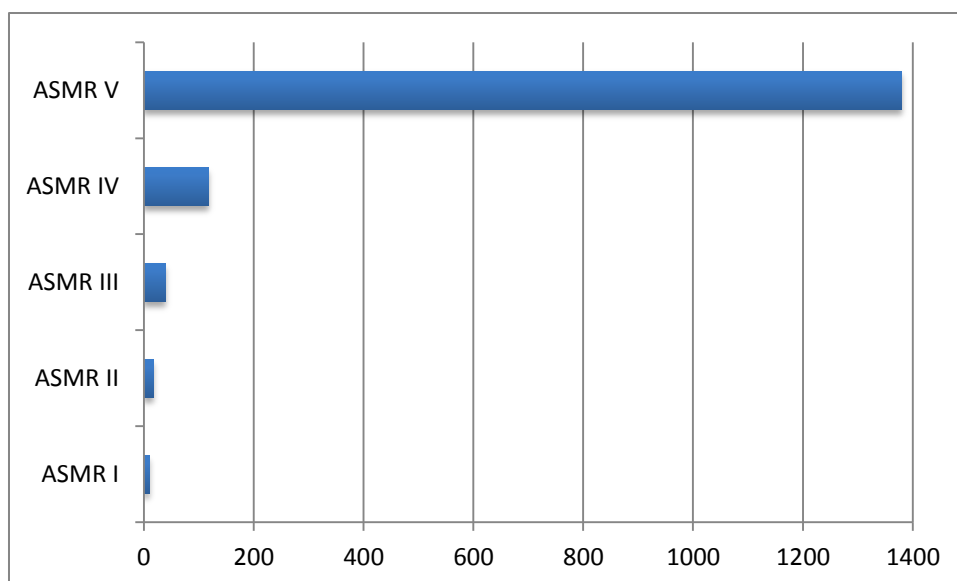


Figure 8 : Répartition des ASMR délivrées par la Commission de la Transparence de la HAS entre 2008 et 2013

A titre de comparaison, ce schéma représente l'ensemble des ASMR attribuées par la Commission de la Transparence de la HAS entre 2008 et 2013 pour l'ensemble des médicaments et biomédicaments. Ces données concernent les primo-inscriptions et les réévaluations.

Ainsi, 1 % des ASMR délivrées par la HAS sont de niveau I, 1 % sont de niveau II, 3 % sont de niveau III, 7 % sont de niveau IV, et 88 % sont de niveau V.

IV. Éléments de marché

1. Historique

Depuis 2004, l'étude initiale 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.

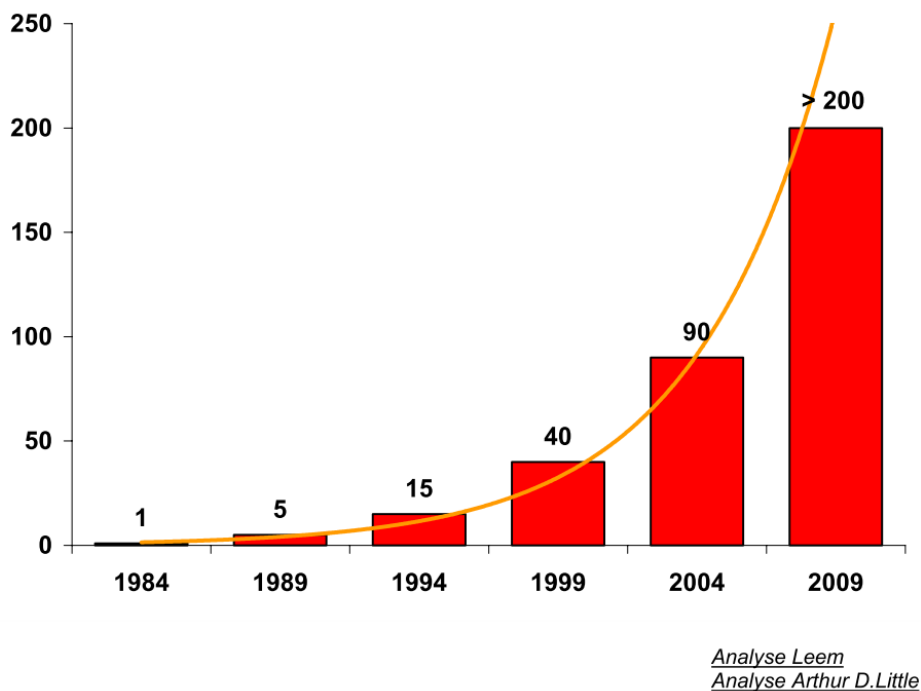


Figure 10 : Evolution et prévision en 2004 du nombre de biomédicaments à venir sur le marché français (de l'étude du Comité Biotechnologie de Santé du Leem de juin 2004)

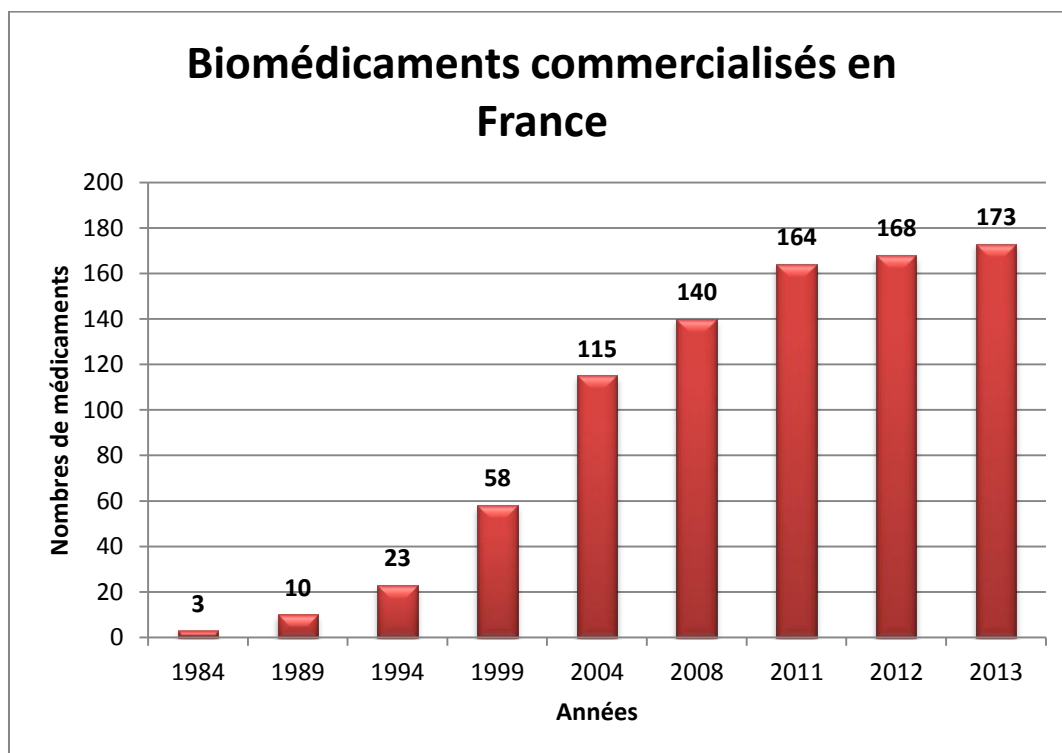


Figure 11 : Evolution mesurée du nombre de biomédicaments commercialisés en France

Au vue de l'état des lieux au 31 mai 2014, 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 (*Food and Drug Administration*) variable sur les 20 dernières années et en diminution de plus de 20 % depuis 2010 (Figure 12).

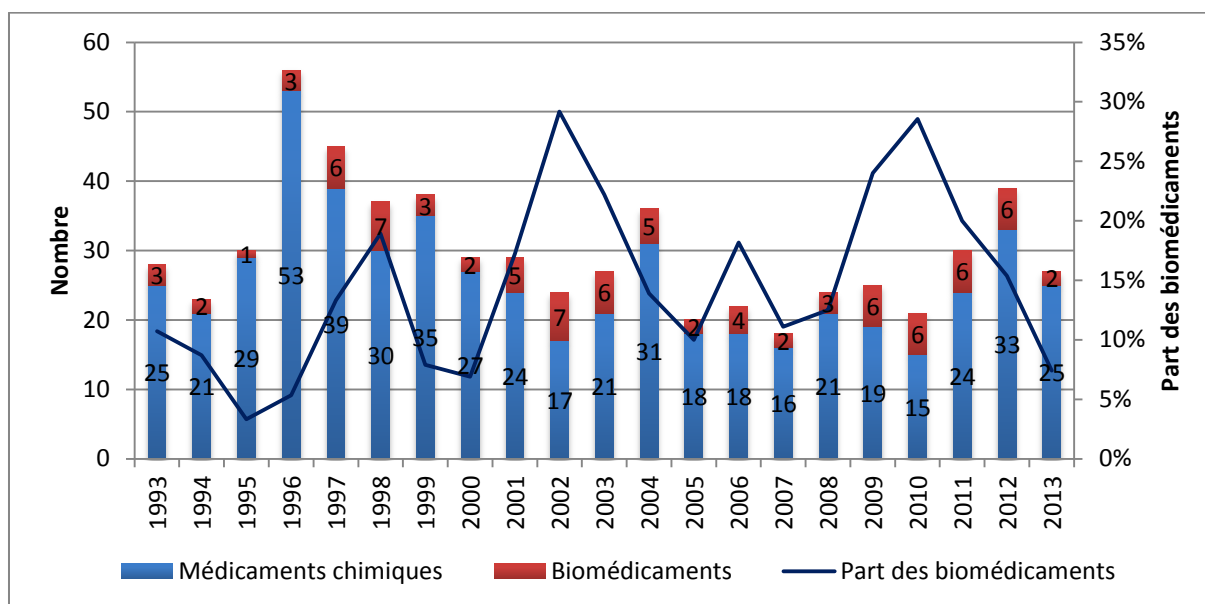


Figure 12 : Part des biomédicaments parmi les nouvelles molécules approuvées par la FDA (d'après FDA et Nature Reviews/Drug Discovery)

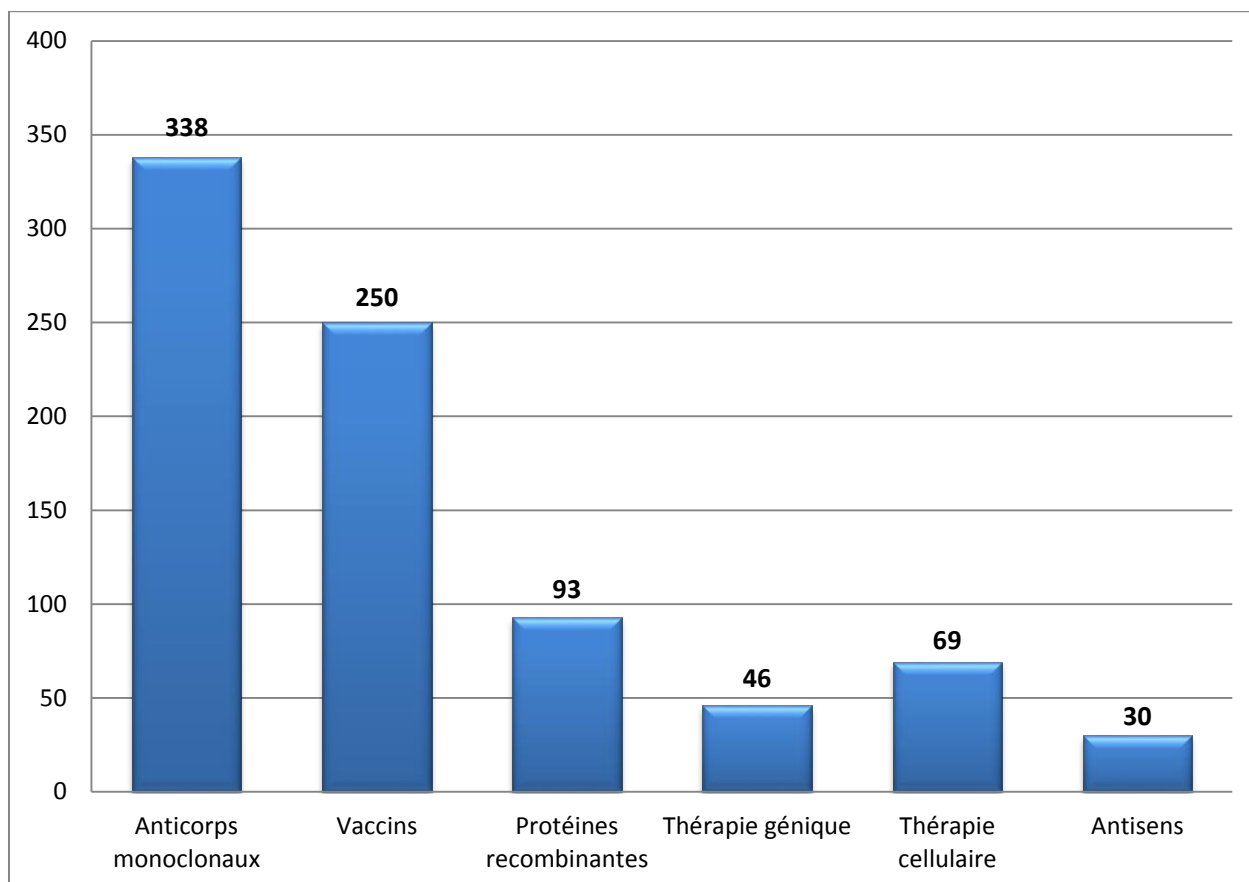
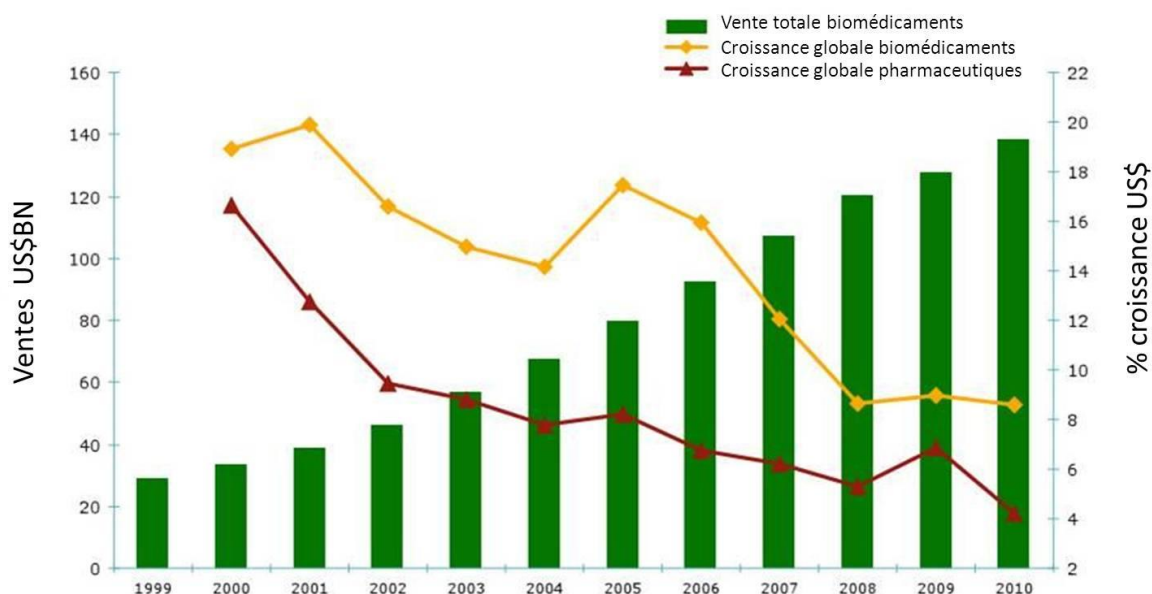


Figure 13 : Biomédicaments en développement d'après PhRMA, Biotechnology 2013

826 biomédicaments sont en développement en 2013, ce nombre est pratiquement égal à celui de 2011, soit 812, traduisant ainsi une dynamique constante de recherche dans ce domaine. En effet, bien que les produits de thérapie génique et cellulaire soient pris en compte dans ce décompte, en absence de réglementation spécifique, ce dynamisme reste vrai lorsque l'on s'intéresse uniquement aux anticorps monoclonaux, aux vaccins et aux protéines recombinantes au nombre de 681 en 2013 contre 675 en 2011.

2. Economie du biomédicament

a. Données internationales



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

Figure 14 : Marché des biomédicaments dans le monde

Même si le produit de la vente des biomédicaments au niveau international augmente progressivement au cours des années, l'évolution est de plus en plus faible et plafonne autour de 10 % (passage de 20 % de croissance notée au début des années 2000 à moins de 10 % à partir des années 2008).

Ceci est corroboré par la baisse du nombre de biomédicaments enregistrés par rapport aux molécules chimiques (Figure 12).

b. Données nationales

En France, dans la période de mai 2013 à mai 2014, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est supérieur à 5,5 milliards d'euros³. Ce chiffre d'affaires se partage de façon égale entre la distribution en ville (2,9 milliards) et à l'hôpital (2,6 milliards). Cependant, ces montants consignés dans le GERS doivent être pris avec précaution : tous les biomédicaments ne sont pas référencés dans le GERS et leur chiffre d'affaires hospitalier est un chiffre calculé selon le prix inscrit au catalogue qui ne prend pas en compte d'éventuelles remises accordées par les laboratoires aux différents hôpitaux.

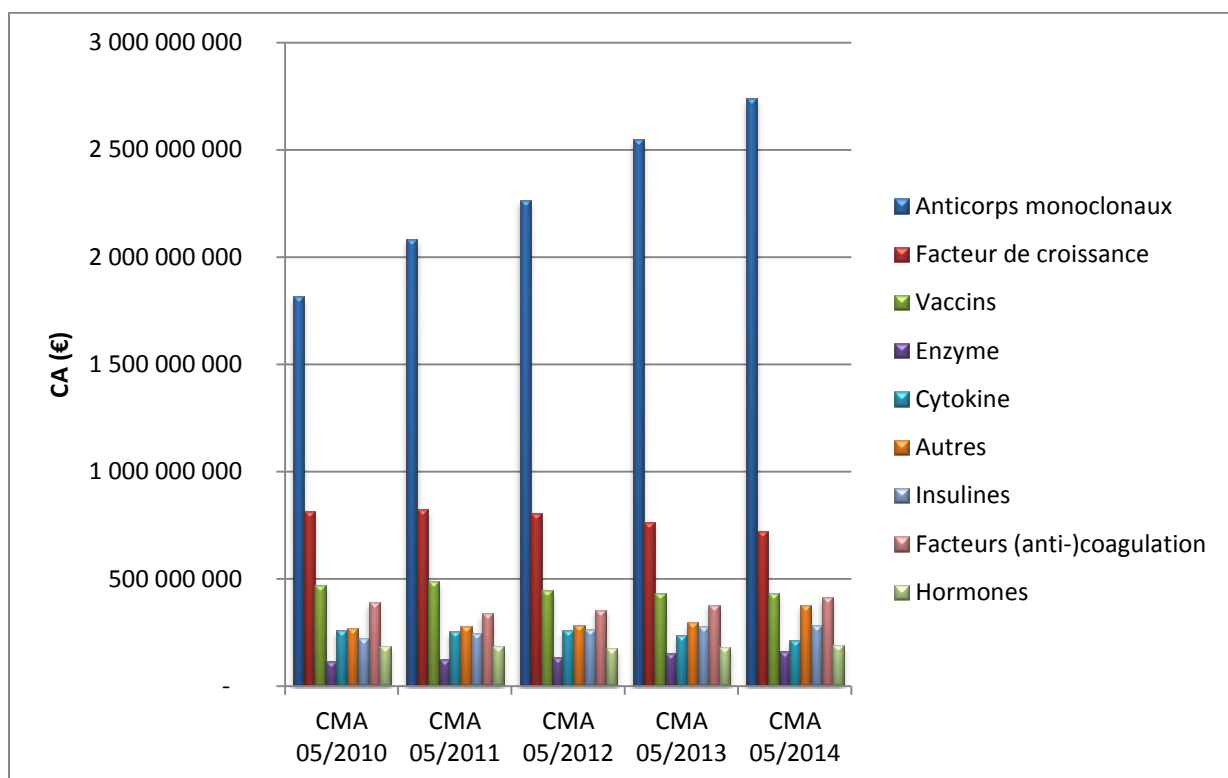


Figure 15 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique en CMA (Cumul Mobile Annuel) de 05/2010 à 05/2014 (source GERS)

Comme indiqué dans la figure 15, les anticorps monoclonaux montrent une prédominance dans le chiffre d'affaires des biomédicaments avec plus de 2,7 milliards d'euros pour les 12 mois considérés à 05/2014.

³ Les montants financiers sont fournis par la Direction des Affaires Economiques du Leem consignés dans le GERS

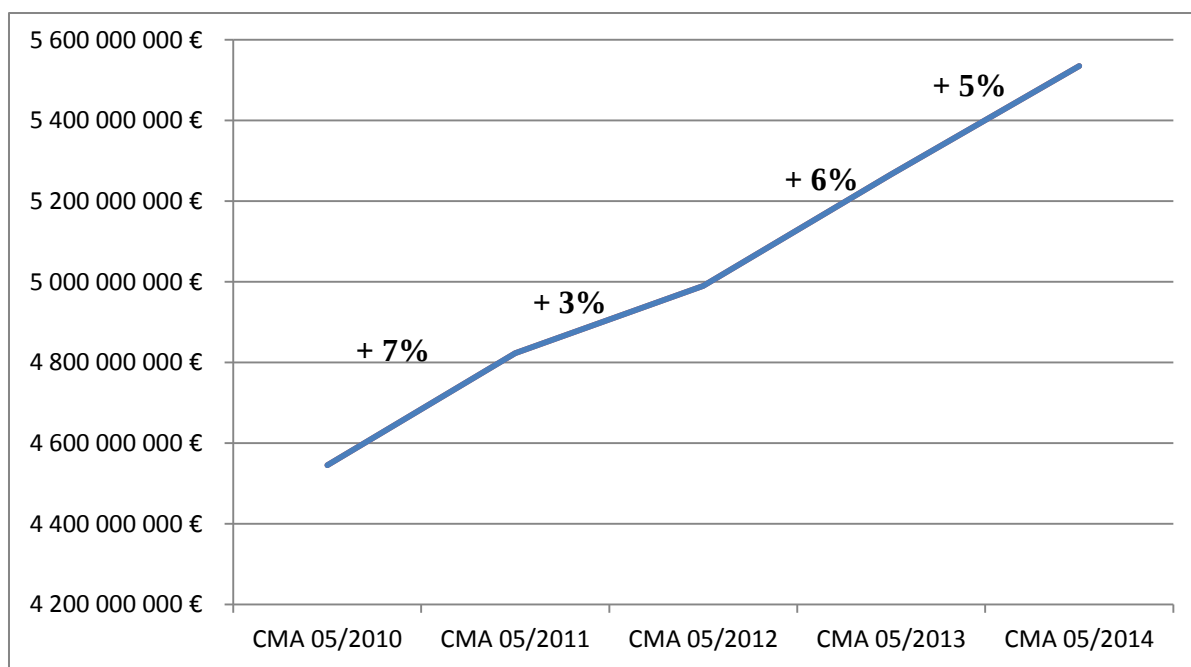


Figure 16 : Evolution du chiffre d'affaires des biomédicaments de mai 2010 à mai 2014 (source GERS)

L'évolution au cours du temps du chiffre d'affaires des biomédicaments montre que celui-ci est en augmentation avec un chiffre d'affaires de plus de 5,5 milliards d'euros en 2014 contre plus de 4,5 milliards en 2010.

Si l'on s'intéresse au chiffre d'affaires des biomédicaments par classe thérapeutique, les anticorps monoclonaux présents à seulement 17 % du marché (Figure 3) représentent le chiffre d'affaires le plus élevé (2,8 milliards d'euros), soit une hausse de +8 % par rapport à 2013. Alors que les vaccins, malgré leur très forte présence sur le marché (35 %), représentent seulement 8 % du chiffre d'affaires des biomédicaments en 2014 avec 430 millions d'euros.

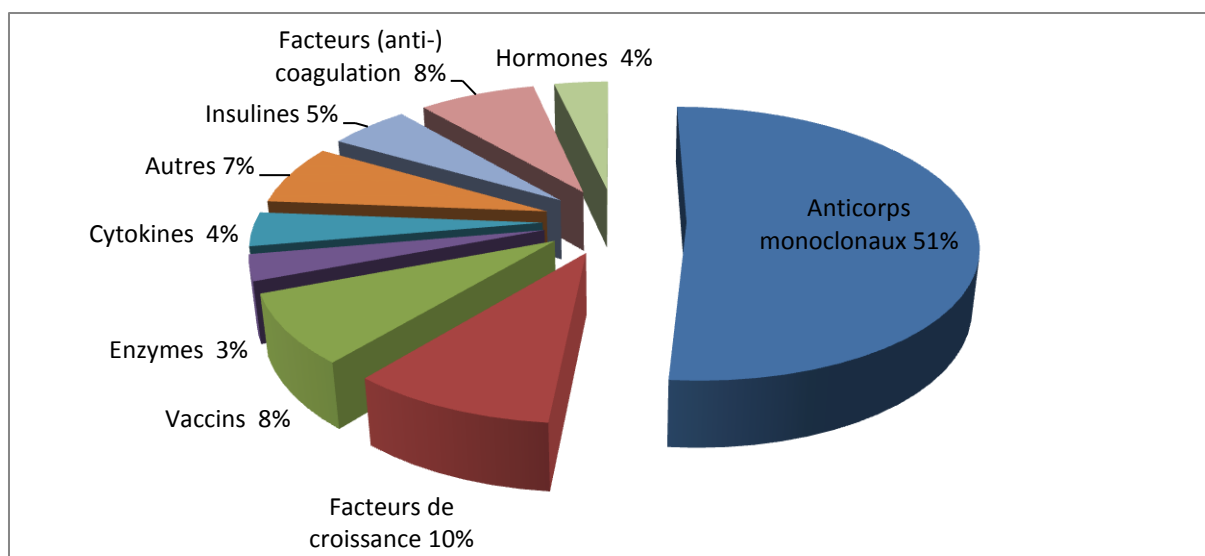


Figure 17 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique en pourcentage de mai 2013 à mai 2014

c. Place des biosimilaires

- *Les biosimilaires*

Suite à l'échéance de brevets importants de biomédicaments (par exemple Eprex®, Neupogen®), les autorités de santé européennes 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 similaires des 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 teneur en principe actif 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 actives, procédé de fabrication) qui peut induire des variations moléculaires complexes à caractériser : le médicament biologique similaire ne peut donc pas être considéré comme un générique du médicament de référence (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 ».

Tout comme les biomédicaments de référence, les biosimilaires sont évalués par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). En effet, les autorités européennes ont élaboré des *guidelines* qui précisent les conditions nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un biosimilaire, ainsi que des recommandations spécifiques par classe de produits concernant leur développement préclinique et clinique.

Etant donné la complexité de ces produits (substance active, produit fini), cela implique que la qualité et la « similarité » ne soient pas uniquement établies par des méthodes analytiques. L'approbation du produit ne dépend pas seulement des caractéristiques de qualité, mais doit aussi être validée par des données de sécurité et d'efficacité.

L'Union Européenne, et donc la France, ont adopté une position officielle quant aux produits biosimilaires : ils ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. Une telle position n'existe pas encore aux Etats-Unis, la législation étant en cours de finalisation par la FDA.

Cependant, la loi de Financement de la Sécurité Sociale prévue pour 2014 souhaite à travers son article 47 introduire la notion de substitution « lors de l'initiation d'un traitement ou en continuité d'un traitement déjà initié avec ce même médicament biologique similaire » (Article 47/LFSS2014). Ainsi, un pharmacien pourrait substituer un biomédicament par un biosimilaire en l'absence de mention manuscrite « Non substituable » par le prescripteur, en initiation de traitement uniquement. Aucun décret d'application de ce texte n'a encore été publié à ce jour (09/2014).

C'est pourquoi le Leem a rédigé un *position paper*⁴ indiquant les prérequis suivants pour garantir la substitution :

- Dossier pharmaceutique : ce dossier permet une traçabilité des informations sur le patient et notamment de conserver une trace de l'ensemble des traitements médicamenteux sur une période de 4 mois.
- Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) obligatoirement accompagnée du nom de marque pour les produits biologiques.
- Liste de référence : composée du médicament biologique de référence et de ses biosimilaires afin que le prescripteur puisse déterminer la bonne molécule.

⁴ Position-paper Leem Biosimilaires, 13 mars 2014

- Une identification précise de la liste de tous les médicaments biologiques afin d’alerter les professionnels de santé, au travers des logiciels d’aide à la prescription et à la dispensation, sur la nécessité de traçabilité de la délivrance de ces médicaments.

Les biosimilaires commercialisés en France sont les érythropoïétines (Binocrit®, Retacrit®), le filgrastim (Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®, et Nivestim®) et la somatropine (Omnitrope®).

Les premiers biosimilaires d’un anticorps monoclonal (Inflectra® et Remsima®), en l’occurrence de l’anti TNF Remicade® (infliximab), a obtenu son autorisation de mise sur le marché européenne en septembre 2013 mais ne pourra être commercialisé en France qu’à échéance du brevet de Remicade®.

De plus, le médicament biosimilaire Accor® (filgrastim) a reçu un avis favorable pour l’octroi d’une autorisation de mise sur le marché par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l’EMA en juillet 2014.

• *Impact économique*

Le prix des biosimilaires est d’environ 20 % moins élevé que leurs produits de référence (prix fixé lors de leur mise à disposition) bien qu’il n’existe pas à ce jour de règle officielle de fixation du niveau de prix en comparaison avec la molécule originale comme c’est le cas pour les médicaments génériques d’entités chimiques. Il s’agit donc à ce jour de données observées. En mai 2014, ils représentaient 85 millions d’euros de chiffre d’affaires (Figure 18).

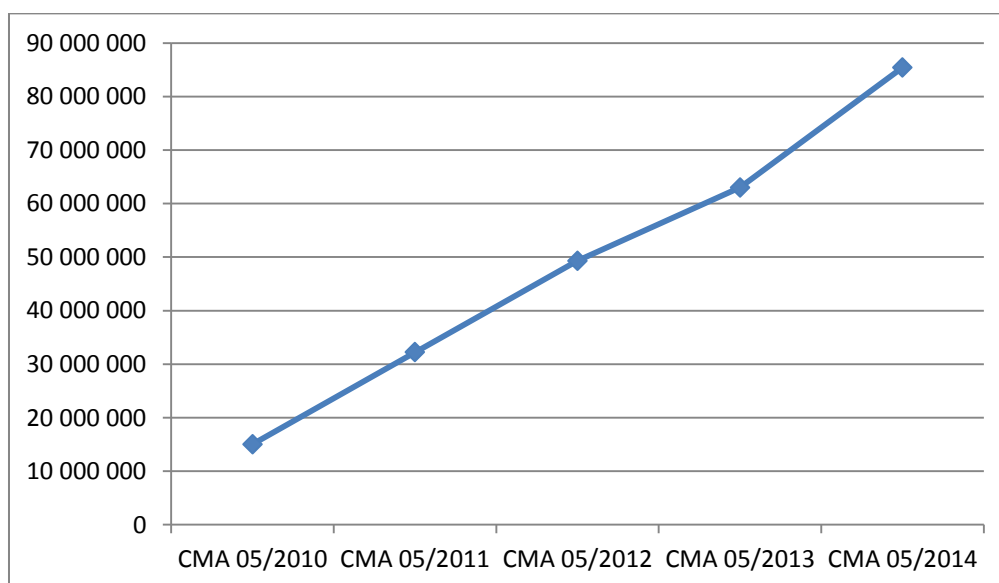


Figure 18 : Evolution du chiffre d'affaires des biosimilaires en CMA

Les biosimilaires qui ont le chiffre d'affaires le plus important sont ceux issus du filgrastim.

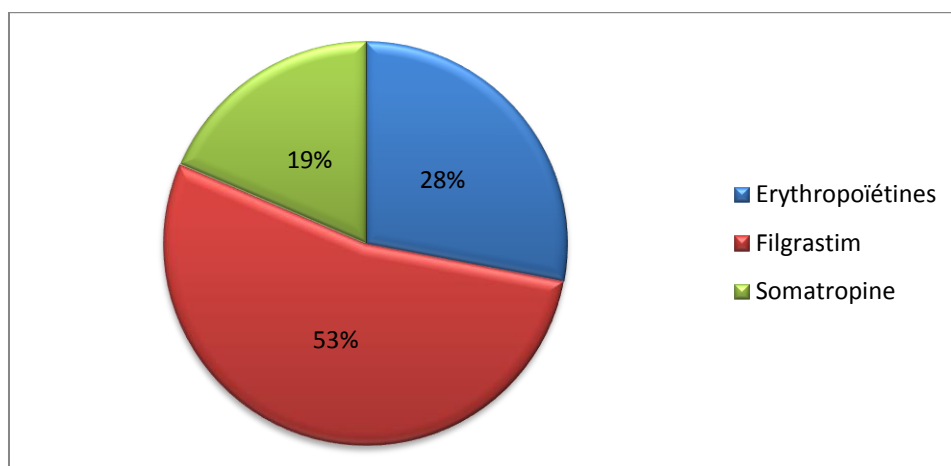


Figure 19 : Répartition des biosimilaires en pourcentage

V. Bioproduction

D'après une étude Roland Berger publiée par le Leem en 2012⁵ et une mise à jour en 2013⁶, la France avec 40 sites de production biologique et biotechnologique⁷ est bien placée dans ce domaine au niveau mondial.

L'étude « La compétitivité de la production pharma en France » annonce que, sur les 40 sites de bioproduction, 25 sont des sites de production industrielle de lots commerciaux ou mixtes et 15 sont des sites de production de lots cliniques, employant près de 16 000 personnes.

La localisation de ces 40 sites est regroupée autour de quatre 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.

⁵ La production pharmaceutique en France, Roland Berger, 4 octobre 2012

⁶ La compétitivité de la production pharma en France, Roland Berger, juillet 2013

⁷ Mise à jour d'une étude de la Direction Générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (DGIS) du ministère en charge de l'industrie sur la bioproduction par la Direction des affaires Générales, Industrielles et Sociales du Leem.

Production de lots commerciaux ou mixtes de biotech

Biotechnologies	# de sites	Laboratoire	Sites	Biotechnologies	# de sites	Laboratoire	Sites
Vaccins	4		Marcy l'Etoile	Anticorps Mono-clonaux et Protéines recombinantes	3	 (LFB)	Alès
			Neuville-sur-Saône				Huningue
			Val de Reuil				Vitry-sur-Seine
			Saint-Amand les Eaux	Diverses bio-molécules	3		Lyon
Insuline / Hormones	2		Fegersheim				Pompey
Enzymes	1		Chartres				Idron
Dérivés du plasma	4		Aramon	Produits de thérapie cellulaire	1		Antibes
			Lille Les Ulis Carvin	Test diagnostics	4		Steenvoorde
			Lingolsheim				Loos
Vaccins vétérinaires	3		St Priest				Craponne
			Toulouse				Lyon
			Carros				

Figure 20 : Sites de bioproduction de lots commerciaux ou mixtes

Production de lots cliniques de biotechnologies

Biotechnologies	# de sites	Laboratoire	Sites	Biotechnologies	# de sites	Laboratoire	Sites
Protéines thérapeutiques	2		Dreux	Anticorps Monoclonaux, Vaccins et Protéines recombinantes	4		Evry
Produits d'immunothérapie	1		Martillac				Nantes
Produits de thérapie génique	2		Illkirch				St Julien en Genevois
Produits de thérapie cellulaire	2		Evry				Grenoble
Diagnostics vétérinaires	1		Nantes	Diverses Bio-molécules			Riom
			Sophia-Antipolis				Martillac
			Lyon				Idron

Figure 21 : Sites de bioproduction de lots cliniques

Remarque : bien que les protéines extraites du sang aient été exclues de la mise à jour, les sites de bioproduction dédiés ont été inclus pour la polyvalence des installations de purification.

L'étude « La production pharma » de 2012 met en avant que les 18 biomédicaments les plus coûteux et innovants à l'hôpital en 2010 ne sont pas produits en France.

Produit	Laboratoire	Pays de production
Avastin	 Roche	Allemagne
Herceptin	 Roche	Suisse
Remicade	 MSD	Pays-Bas
Mabthera	 Roche	Royaume-Uni
Advate	 Bayer	Belgique
Erbix	 Merck	Allemagne Suisse
Tysabri	 biogen idec	Danemark
Aranesp	 AMGEN	Pays-Bas
Novoseven	 Novartis	Danemark
Kogenate	 Bayer	Italie
Soliris	 ALEXION	Royaume-Uni
Cerezyme	 genzyme	Royaume-Uni
Refacto	 Wyeth	Espagne
Helixate Nexgen	 Bayer	Italie
Myozyme	 genzyme	Royaume-Uni, Irlande
Replagal	 Shire	Suède
Synagis	 Abbott	Italie
Benefix	 Wyeth	Espagne

Figure 22 : Classement des biomédicaments les plus vendus à l'hôpital en 2010 adapté de l'étude « La production pharma »

VI. Conclusion

Les biomédicaments ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients dans les années 2000 donnant lieu à une forte pénétration du marché par ces produits. Mais cette croissance semble plafonner avec seulement 6 nouveaux biomédicaments commercialisés en France en 2014 et 2 nouvelles molécules biologiques autorisées contre 25 nouvelles molécules chimiques en 2013 par la FDA. La part des biomédicaments représente ainsi moins de 10% des molécules enregistrées. Depuis 20 ans, cette proportion a varié de 3 % à 29 % par an avec une moyenne de 15 %.

De plus, le marché fait face à l'arrivée des biosimilaires (20 % moins chers que les produits de référence), avec un chiffre d'affaires en forte croissance, + 36 % en 2014, correspondant à 85 millions d'euros.

Annexe 1 : Liste des biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014 (la base CIP a été utilisée pour ce tableau).

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Act-Hib	vaccin haemophilus influenzae type A (conjugué)	Sanofi Pasteur MSD	06/02/1992	Vaccin
Actilyse	altéplase	Boehringer	11/04/1991	Enzyme thrombolytique
Actrapid	insuline humaine	Novo Nordisk	07/10/2002	Insuline
Adcetris	brentuximab védotin	Takeda	25/10/2012	Anticorps monoclonal
Advate	octocog alpha	Baxter	02/03/2004	Facteur de coagulation
Agrippal	vaccin grippal inactivé	Novartis	22/03/1999	Vaccin
Aldurazyme	laronidase	Genzyme	10/06/2003	Enzyme métabolique
Apidra	insuline glulisine	Sanofi	27/09/2004	Insuline
Aranesp	darbépoétine alpha	Amgen	08/06/2001	Facteur de croissance : Erythropoïétine
Arzerra	ofatumumab	GlaxoSmithKline	19/04/2010	Anticorps monoclonal
Avastin	bévacizumab	Roche	12/01/2005	Anticorps monoclonal
Avaxim	vaccin de l'hépatite A	Sanofi Pasteur MSD	07/08/1996	Vaccin
Avonex	interféron bêta-1a	Biogen	13/03/1997	Cytokine : Interféron
Benefix	nonacog alpha	Wyeth	30/07/2007	Facteur de coagulation
Benlysta	bélimumab	GlaxoSmithKline	13/07/2011	Anticorps monoclonal
Beromun	tasonermine	Boehringer	13/04/1999	Cytokine : TNFa
Betaferon	interféron bêta-1b	Schering AG	30/11/1995	Cytokine : Interféron
Bexsero	vaccin méningococcique du groupe B	Novartis vaccines and diagnostics	14/01/2013	Vaccin
Binocrit	époétine alfa	Sandoz	28/08/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: Erythropoïétine

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Boostrixettra	vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomélitique	GlaxoSmithKline	07/01/2005	Vaccin
Celvapan	vaccin grippal inactivé, fragmenté souche A	Baxter	04/03/2009	Vaccin
Cerezyme	imiglucérase	Genzyme	17/11/1997	Enzyme métabolique
Cervarix	papillomavirus humain type 16,18	GlaxoSmithKline	20/09/2007	Vaccin
Cimzia	certolizumab pégol	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
Elonva	corifollitropin alpha	Merck Sharp & Dohme	25/01/2010	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Enbrel	étanercept	Wyeth	03/02/2000	Autres : Protéine de fusion
Encepur	vaccin contre le méningoencéphalite à tiques	Novartis	04/08/2005	Vaccin
Engerix	antigène protéique HBs recombinant	GlaxoSmithKline	12/10/1994	Vaccin
Eporatio	époétine theta	Ratiopharm	29/10/2009	Facteur de croissance hématopoïétique: Erythropoïétine
Eprex	époétine alpha	Janssen	09/02/1994	Facteur de croissance hématopoïétique Erythropoïétine
Erbitux	cétuximab	Merck Serono	20/02/2007	Anticorps monoclonal
Eylea	aflibercept	Bayer	22/11/2012	Autres : Protéine de fusion
Fabrazyme	algalsidase bêta	Janssen	03/08/2001	Enzyme métabolique
Fasturtec	rasburicase	Sanofi	23/02/2001	Enzyme métabolique
Fluarix	vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	GlaxoSmithKline	15/06/1998	Vaccin
Fluenz	vaccin influenza	Astrazeneca	27/01/2011	Vaccin

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Focetria	vaccin grippal pandémique	Novartis	02/05/2007	Vaccin
Forsteo	tériparatide	Eli Lilly	10/06/2003	Hormone: Autres (analogue de la PTH)
Fuzeon	enfurvitide	Roche	27/05/2003	Autre : inhibiteur d'entrée VIH
Gardasil	papillomavirus (6, 11, 16, 18)	Merck Serono	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	20/10/1995	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Granocyte	lénograstim	Chugai	06/12/1996	Facteurs de croissance hématopoïétique : G-CSF
Havrix	vaccin inactivé de l'hépatite A	GlaxoSmithKline	18/08/1994	Vaccin
HBVAXPRO	vaccin antigène HBs	Sanofi	27/04/2001	Vaccin
Helixate nexgen	octocog alpha	Bayer AG	04/08/2000	Facteur de coagulation
Herceptin	trastumuzab	Roche	28/08/2000	Anticorps monoclonal
Humalog	insuline lispro	Eli Lilly	30/04/1996	Insuline
Humira	adalimumab	Abbott	08/09/2003	Anticorps monoclonal
Ilaris	canakinumab	Novartis	23/10/2009	Anticorps monoclonal
Imugrip	vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Pierre Fabre	14/05/1991	Vaccin
Imovax Polio	vaccin poliomyélitique (inactivé)	Sanofi Pasteur MSD	02/07/1982	Vaccin
Imukin	interféron gamma-1b	Boehringer	30/09/1992	Cytokine : Interféron

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Increlex	mécasermine	Ipsen	03/08/2007	Hormone: Autres (facteur de croissance)
Inductos	dibotermine alpha	Wyeth	09/09/2002	Autre : Protéine ostéoformatrice
Infanrix hexa	vaccin hépatite B-ipv hib	GlaxoSmithKline	23/10/2000	Vaccin
Infanrix Quinta	polyoside d'haemophilus influenzae B couplé à l'anatoxine tétanique	GlaxoSmithKline	27/06/1997	Vaccin
Infanrix Tetra	vaccin poliomyélitique inactivé de type 3	GlaxoSmithKline	07/08/1997	Vaccin
Influvac	vaccin grippal inactivé à antigènes de surface	Abbott	15/06/1998	Vaccin
Insulatard	insuline humaine	Novo Nordisk	07/10/2002	Insuline
Insuman	insuline humaine	Sanofi	11/11/1998	Insuline
Intanza	vaccin influenza	Sanofi Pasteur	24/02/2009	Vaccin
Introna	interféron alpha-2b	Schering Plough	09/03/2000	Cytokine : Interféron
Ixiaro	vaccin contre le virus de l'encéphalite japonaise	Novartis	31/03/2009	Vaccin
Japanese encephalitis vaccine	vaccin contre le virus de l'encéphalite japonaise	Eusa Pharma	01/05/2009	Vaccin
Kepivance	palifermine	Amgen	25/10/2005	Facteur de croissance des kératinocytes
Kineret	anakinra	Amgen	08/03/2002	Autre: Antagoniste du récepteur d'interleukines
Kogenate	octocog alpha	Bayer AG	04/08/2000	Facteur de coagulation
Lantus	insuline glargine	Sanofi	09/06/2000	Insuline
Leukine	sargramostim	Berlex Laboratories	13/05/2008	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Levemir	insulin detemir	Novo Nordisk	01/06/2004	Insuline
Lucentis	ranibizumab	Novartis	22/01/2007	Anticorps monoclonal

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Luveris	lutropine alpha	Merck Serono	29/11/2000	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Mabthera	rituximab	Roche	02/06/1998	Anticorps monoclonal
Mencevax	vaccin méningococcique A, C, W135, Y	GlaxoSmithKline	19/05/2008	Vaccin
Meningitec	vaccin méningococcique C	Pfizer	16/11/2007	Vaccin
Menjugatekit	vaccin méningococcique du groupe C conjugué	Novartis	06/07/2006	Vaccin
Menveo	vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugués	Novartis	15/03/2010	Vaccin
Metalyse	ténecteplase	Boehringer	23/02/2001	Enzyme thrombolytique
Mircera	époétine beta methoxy polyéthylène	Roche	20/07/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: Erythropoïétine
Mixtard	insuline humaine	Novo Nordisk	07/10/2002	Insuline
M-M-RVAXPRO	vaccin rougeoleux, ourlien et rubéoleux	Sanofi Pasteur MSD	05/05/2006	Vaccin
Myozyme	alglucosidase alpha	Genzyme	29/03/2006	Enzyme métabolique
Naglazyme	N-acétylgalactosamine	Biomarin	24/01/2006	Enzyme métabolique
Neisvac	vaccin méningococcique du groupe C	Baxter	24/11/2003	Vaccin
Neorecormon	époétine beta	Roche	02/04/1998	Facteur de croissance hématopoïétique: Erythropoïétine
Neulasta	pegfilgrastim pegillé	Amgen	22/08/2002	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Neupogen	filgrastim	Amgen	15/07/1991	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Nimenrix	vaccin méningococcique A, C, W-135, Y	GlaxoSmithKline	20/04/2012	Vaccin
Nivestim	filgrastim	Hospira France	08/06/2010	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Norditropine	somatropine	Novo Nordisk	19/01/2000	Hormone de croissance: Somatotropine

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Novomix 30	insuline aspart	Novo Nordisk	01/08/2000	Insuline
Novorapid	insuline aspart	Novo Nordisk	07/09/1999	Insuline
Novoseven	eptocag alpha	Novo Nordisk	23/02/1996	Facteur de coagulation
Nplate	romiplostim	Amgen	04/02/2009	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Nulojix	bélatacept	Bristol-Myers Squibb	17/06/2011	Autres : Protéine de fusion
Nutropin AQ	somatropine	Ipsen	19/03/2004	Hormone de croissance : Somatotropine
Omnitrope	somatropine	Sandoz	12/04/2006	Hormone de croissance : Somatotropine
Optaflu	vaccin grippal	GlaxoSmithKline	01/06/2007	Vaccin
Orencia	abatacept	Bristol-Myers Squibb	21/05/2007	Autre : Protéine de fusion
Osigraft	eptotermine alpha	Howmedica international	17/05/2001	Autre : Protéine morphogénique osseuse
Ovitrelle	choriogonadotropine alpha	Merck Serono	02/02/2001	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Pandemrix	vaccin grippal inactivé fragmenté souche A	GlaxoSmithKline	20/05/2008	Vaccin
Panenza	vaccin grippal inactivé fragmenté souche A	Sanofi Pasteur	16/11/2009	Vaccin
Pegasys	peginterféron alpha	Roche	20/06/2002	Cytokine : Interféron
Pentavac	vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et conjugué de l'haemophilus type b	Sanofi Pasteur MSD	06/08/1998	Vaccin
Pergoveris	folitropine alpha	Merck Serono	25/06/2007	Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine
Perjeta	pertuzumab	Roche	04/03/2013	Anticorps monoclonal
Pneumo 23	vaccin pneumococcique polysidique	Sanofi Pasteur MSD	06/12/1996	Vaccin
Pneumovax	vaccin pneumococcique	Sanofi Pasteur	28/03/2001	Vaccin

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Prevenar	vaccin pneumococcique	Wyeth	02/02/2001	Vaccin
Prevenar 13	vaccin pneumococcique	Pfizer	09/12/2009	Vaccin
Priorix	vaccin rougeoleux, ourlien et rubéoleux	GlaxoSmithKline	25/05/1999	Vaccin
Proleukin	adesleukine	Chiron	15/09/1989	Cytokine
Prolia	dénosumab	Amgen	26/05/2010	Anticorps monoclonal
Pulmozyme	dornase alpha	Roche	10/03/1994	Enzyme
Rabipur	vaccin rabique	Novartis	11/02/2004	Vaccin
Rapilysin	reteplase	Roche	29/08/1996	Enzyme thrombolytique
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm	15/09/2008	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Rebif	interféron bêta-1a	Merck Serono	04/05/1998	Cytokine : Interféron
Refacto	moroctocog alpha	Pfizer	13/04/1999	Facteur de coagulation
Remicade	infliximab	Johnson & Johnson	13/08/1999	Anticorps monoclonal
Removab	catumaxomab	Fresenius biotech	20/04/2009	Anticorps monoclonal
Reopro	abciximab	Eli Lilly	02/05/1995	Anticorps monoclonal
Repevax	vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomélitique	Sanofi Pasteur MSD	04/10/2002	Vaccin
Replagal	algalsidase alpha	Shire France	03/08/2001	Enzyme métabolique
Retacrit	époétine zeta	Hospira France	18/12/2007	Facteur de croissance hématopoïétique: Erythropoïétine
Revaxis	vaccin diphtérique, tétanique et poliomélitique	Sanofi Pasteur MSD	17/01/2000	Vaccin
Revolade	eltrombopag	GlaxoSmithKline	11/03/2010	Facteur anti-coagulation

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Roactemra	tocilizumab	Roche	16/01/2009	Anticorps monoclonal
Rotarix	vaccin à rotavirus	GlaxoSmithKline	01/09/2008	Vaccin
Rotateq	vaccin à rotavirus	Sanofi Pasteur MSD	27/06/2006	Vaccin
Rouvax	vaccin contre la rougeole	Sanofi Pasteur MSD	05/02/1986	Vaccin
Ruconest	conestat alpha	Swedish orphan biovitrum	28/10/2010	Autres
Saizen	somatropine	Merck Serono	03/04/1989	Hormone de croissance: Somatotropine
Scintimun	préparation radiopharmaceutique bésilésomab	Cis bio international	11/01/2010	Anticorps monoclonal
Simponi	golimumab	Janssen	01/01/2009	Anticorps monoclonal
Simulect	basiliximab	Novartis	09/10/1998	Anticorps monoclonal
Soliris	éculizumab	Alexion	20/06/2007	Anticorps monoclonal
Somavert	pegvisomant	Pfizer	13/11/2002	Autre : Antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance
Spirolept	vaccin leptospires inactivé	Imaxio	04/04/1979	Vaccin
Stamaril	vaccin de la fièvre jaune	Sanofi Pasteur MSD	27/01/1986	Vaccin
Stelara	ustékinumab	Janssen Cilag	16/01/2009	Anticorps monoclonal
Synagis	palizumab	Abbott	13/08/1999	Anticorps monoclonal
Tetravac-acellulaire	vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique	Sanofi Pasteur MSD	02/12/1998	Vaccin
Tevagrastim	filgrastim	Teva santé	15/09/2008	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Thyrogen	thyropine alpha	Genzyme	09/03/2000	Hormone : Autre
Ticovac adultes	vaccin de l'encéphalite à tiques	Baxter	28/09/2004	Vaccin
Ticovac enfants	vaccin de l'encéphalite à tiques	Baxter	07/03/2005	Vaccin

Nom	Composition	Laboratoire	Date obtention AMM	Classe pharmaceutique
Twinrix adulte	vaccin combiné hépatite A et B	GlaxoSmithKline	20/09/1996	Vaccin
Twinrix pédiatrique	vaccin combiné hépatite A et B	GlaxoSmithKline	10/02/1997	Vaccin
Tyavax	vaccin de l'hépatite A et typhoïdique	Sanofi Pasteur MSD	24/02/2003	Vaccin
Typherix	vaccin typhoïdique polysidique	GlaxoSmithKline	16/04/1999	Vaccin
Typhim Vi	vaccin typhoïdique polysidique	Sanofi Pasteur MSD	28/11/1988	Vaccin
Tysabri	natalizumab	Elan pharma	27/06/2006	Anticorps monoclonal
Umatrope	somatropine	Eli Lilly	21/11/1995	Hormone de croissance: Somatotropine
Uplyso	taliglucérase alpha	Pfizer	30/08/2010	Enzyme
Varilrix	vaccin varicelleux	GlaxoSmithKline	26/12/2003	Vaccin
Vaxigrip	vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	Sanofi Pasteur MSD	15/06/1998	Vaccin
Vectibix	panitumumab	Amgen	03/12/2007	Anticorps monoclonal
Viraferon PEG	peginterféron alpha-2b	Schering Plough	29/05/2001	Cytokine : Interféron
VPRIV	vélaglucérase alpha	Shire France	26/08/2010	Enzyme
Xgeva	dénosumab	Amgen	13/07/2011	Anticorps monoclonal
Xolair	omalizumab	Novartis	25/10/2005	Anticorps monoclonal
Yervoy	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	13/07/2011	Anticorps monoclonal
Zaltrap	aflibercept	Sanofi	01/02/2013	Autre
Zarzio	filgrastim	Sandoz	06/02/2009	Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF
Zevalin	ibritumomab tiuxétan	Schering AG	16/01/2004	Anticorps monoclonal
Zomacton	somatropine	Ferring AB	26/02/1992	Hormone de croissance: Somatotropine

Annexe 2 : Liste des biomédicaments ayant obtenu une AMM entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 mai 2014 non commercialisés en France (base EMA)

Nom	Composition	AMM	SMR	ASMR	Absence d'avis
Fluenz Tetra	virus influenza type A, type B	04/12/2013			oui
Imvanex	vaccin variole	31/07/2013			oui
Kadcyla	trastuzumab emtansine	15/11/2013	important	II	
Lemtrada	alemtuzumab	12/09/2013			oui
Lonquex	lipegfilgrastim	25/07/2013	insuffisant		
Maci	autologous cultured chondrocytes	27/06/2013			oui
NovoEight	turoctocog alfa	13/11/2013	important	V	
Somatropin Biopartners	somatropin	05/08/2013			oui