



# **Biomédicaments en France**

## **état des lieux 2013**

Direction des Affaires Scientifiques,  
STEFFEN Laetitia  
23 septembre 2013

## 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 2011, recenser les médicaments issus du génie génétique et les vaccins commercialisés en France au 31 mai 2013. ....   | 5  |
|      | 2e étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances en termes d'organes cibles, de classe thérapeutique et pharmacologique à propos des médicaments issus du génie génétique et des vaccins ..... | 6  |
| 2.   | Résultats .....   | 6  |
|      | 1ere étape : sur la base de l'étude de 2011, recensement des médicaments issus du génie génétique et les vaccins commercialisés en France au 31 mai 2013 .....  | 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. Place des biosimilaires .....  | 18 |
| IV.  | Vaccins.....  | 21 |
| 1.   | Présentation et définition.....   | 21 |
| 2.   | Les procédés de fabrication et de développement .....   | 23 |
| 3.   | Les données économiques.....  | 25 |
| 4.   | Le futur des vaccins .....  | 26 |
|      | Conclusion .....  | 29 |

Remerciements au Comité de Pilotage :

Isabelle Diaz, Directeur biotechnologies et recherche, LEEM

Didier Laloye, Directeur Général HOSPIRA

Camille Le Fur, Responsable Evaluation Médico-Economique, GlaxoSmithKline

Pierre-Henry Longera, Vice-président du Comité biotechnologies du Leem, PDG Merck  
Serono France

Annick Schwebig, Président du Comité biotechnologies du Leem, PDG Actelion France

# 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 <sup>1</sup> ».

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 pour 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 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.

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

## II. Présentation des données

### 1. Méthodologie

Cette première partie consiste à faire un état des lieux des médicaments commercialisés en France issus du génie génétique (définis selon l'annexe du règlement (CE) n°1394/2007<sup>2</sup>) et de l'ensemble des vaccins, sur la base de l'étude réalisée en 2011 par le Leem : « Biomédicaments en France, états de lieux 2011 ».

#### Périmètre

L'objectif de cette première partie est de recenser :

- les médicaments issus du génie génétique disponibles sur le marché français en 2013 selon l'annexe 1 du règlement<sup>3</sup>, sur la base des données disponibles au 31 mai 2013,
- ainsi que les vaccins y compris non recombinants produits à partir d'organismes vivants.

#### **1ere étape : sur la base de l'étude de 2011, recenser les médicaments issus du génie génétique et les vaccins commercialisés en France au 31 mai 2013.**

Afin de garder une cohérence avec l'étude de 2011, les différents dosages et formes pharmaceutiques d'un même médicament ont été écartés : chaque médicament est ainsi compté une seule fois. Cependant, afin d'effectuer **un zoom sur les vaccins, l'intégralité de ceux qui avaient été exclus de l'étude 2004 qui a servi de référence aux études 2008 et 2011, ont été réintégrés à cette étude.**

Les différentes bases de données des organismes suivants ont été utilisées :

- Les agences réglementaires du médicament :

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> 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/>

## **2e étape : grâce à différents outils de classification, dégager des tendances en termes d'organes cibles, de classe thérapeutique et pharmacologique à propos des médicaments issus du génie génétique et des vaccins**

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**

### **1ere étape : sur la base de l'étude de 2011, recensement des médicaments issus du génie génétique et les vaccins commercialisés en France au 31 mai 2013**

#### **Médicaments issus du génie génétique commercialisés en France au 31 mai 2013**

Au 31 mai 2013, 168 médicaments sont commercialisés en France (Cf : ANNEXE 1 : « Listes des biomédicaments, commercialisés en France au 31 mai 2013 »).

#### **Evolution par rapport à l'étude de 2011**

Au 31 mai 2013, 4 molécules répertoriées dans l'état des lieux de 2011 ne sont plus commercialisées en France pour cause de retrait ou suspension d'AMM (MabCampath®, Orhoclone OKT3®, Refludan® et Zenapax®).

Les vaccins réintroduits dans cette étude qui avaient obtenu une AMM antérieure à 2008 sont par ordre alphabétique : Act-Hib®, Agrippal®, Avaxim®, Boostrixtetra®, Fluarix®, Focetria®, Havrix®, Immugrip®, Imovax Polio®, Influvac®, Menjugatekit®, M-M-RVAXPRO®, Neisvac®, Optaflu®, Pentavac®, Pneumo 23®, Priorix®, Rabipur®, Repevax®, Revaxis®, Rotarix®, Rotateq®, Rouvax®, Spirolept®, Stamaril®, Tetravac-accellulaire®, Ticovac adultes®, Ticovac enfants®, Tyavax®, Typherix®, Typhim Vi®,

Varilrix® et Vaxigrip®. Ils sont au nombre de 33. Afin de garder une cohérence sur l'ensemble des figures de cette étude, ces vaccins ont été réintroduits grâce à leur date de mise à disposition en France dans toutes les données utilisées.

Au 31 mai 2013, 9 nouvelles molécules ont été comptabilisées : Benlysta®, Fluenz®, Prolia®, Simponi®, Xgeva®, Nimerix®, Adcetris®, Eylea® et Mixtard®, dont 2 vaccins Fluenz® et Nimerix®.

### **Médicaments issus du génie génétique ou vaccins ayant obtenu une AMM centralisée (juillet 2008 au 31 mai 2013) et non commercialisés en France**

Depuis la mise à jour 2011, il y a 15 biomédicaments qui ont obtenu une AMM centralisée mais qui ne sont pas commercialisés en France (Cf. ANNEXE 2).

### **2<sup>e</sup> 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 13 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.

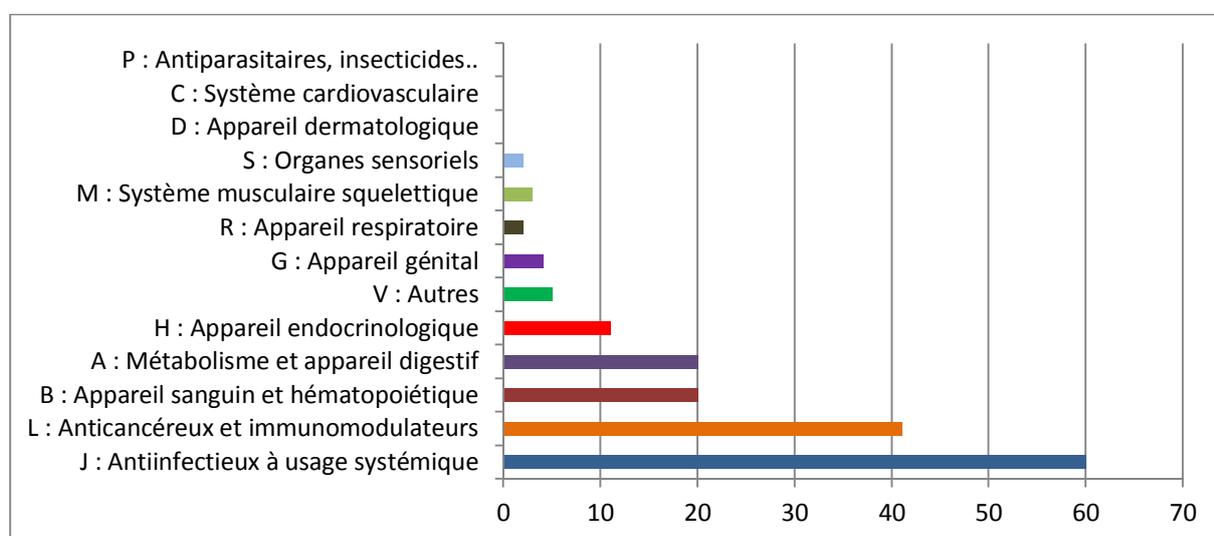


Figure 1 : Classification ATC de niveau 1 des 168 biomédicaments commercialisés en France (au 31 mai 2013)

Avec la classification ATC de niveau 1 (figure 1), on constate que la classe la plus représentée est celle des anti-infectieux à usage systémique (J) avec 36% des 168 médicaments commercialisés en France.

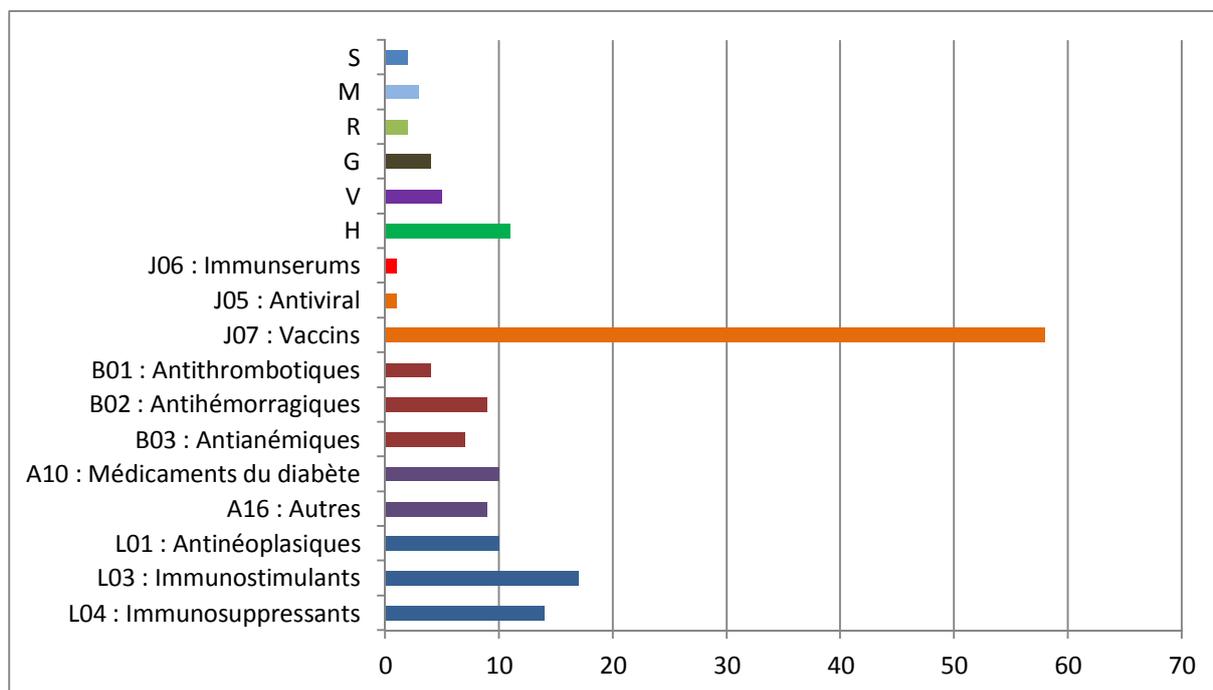


Figure 2 : Classement ATC de niveau 2 des 168 biomédicaments commercialisés en France (au 31 mai 2013)

Avec la classification ATC de niveau 2, on constate que dans la classe anti-infectieuse à usage systémique (J) on retrouve 97% de vaccins (J07). Ce classement montre la prédominance des vaccins dans les biomédicaments avec 58/168 médicaments, soit 35%.

### **Classification pharmacologique**

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

Les 168 biomédicaments disponibles sur le marché français se répartissent en 9 classes pharmacologiques majeures. Dans les classes les plus représentées, on retrouve, les vaccins (35%), les anticorps monoclonaux (17%), les facteurs de croissance (9%), les hormones (9%) et les enzymes (8%). Ces 5 classes majoritaires représentent 78% des biomédicaments sur le marché français.

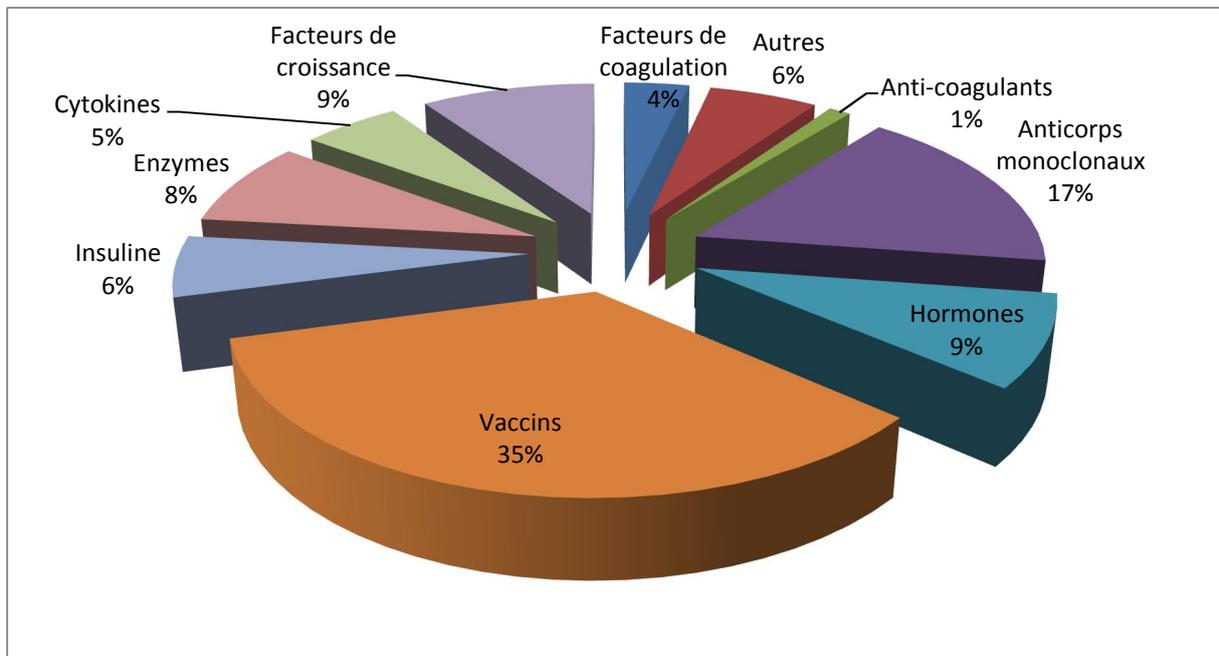


Figure 3 : Classification pharmacologique des 168 biomédicaments commercialisés en France (au 31 mai 2013)

### *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 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.

L'ensemble des biomédicaments cible 16 aires thérapeutiques. Les 6 aires thérapeutiques majeures sont : l'infectiologie avec 32%<sup>4</sup>, la cancérologie/hématologie avec 18%, la rhumatologie avec 8%, le diabète avec 6%, l'endocrinologie avec 6% et l'hémostase avec 5%.

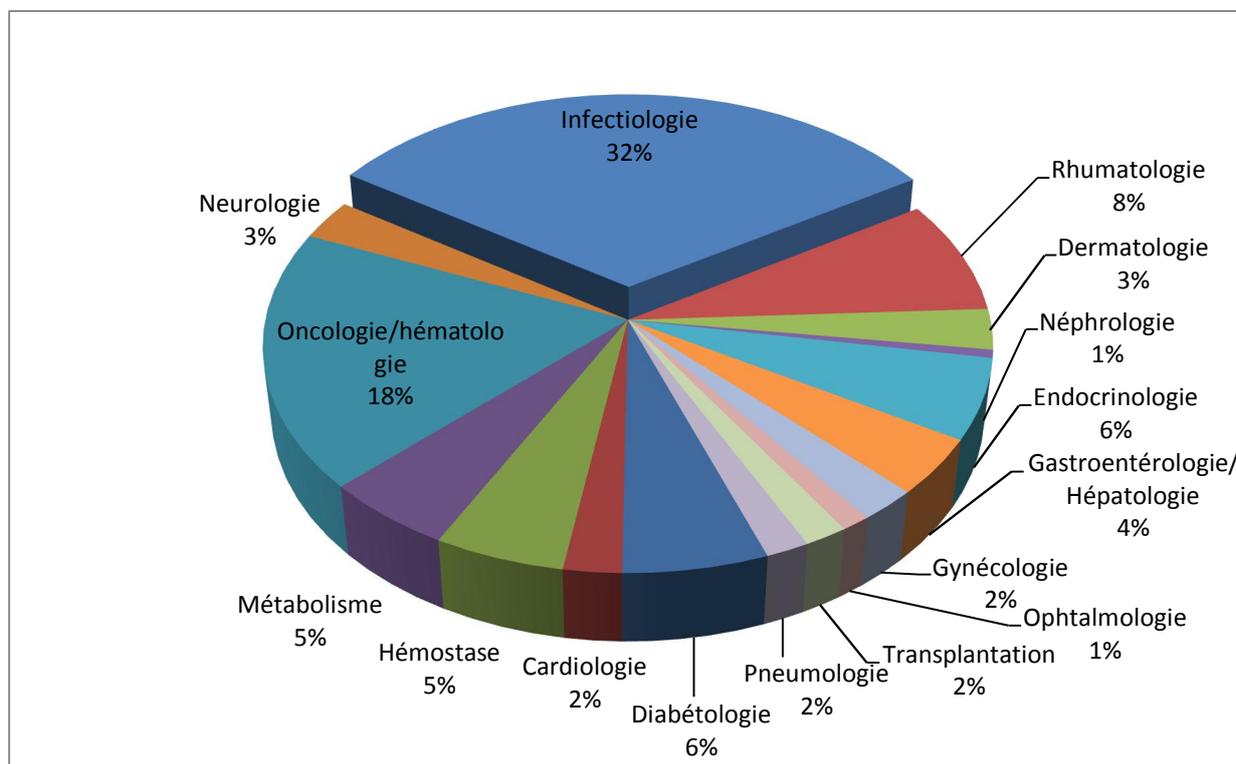


Figure 4 : Classification par aires thérapeutiques des 168 biomédicaments commercialisés en France (au 31 mai 2013)

### 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 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.

<sup>4</sup> Ces pourcentages ne recourent pas les données par classification, par aire thérapeutique et ATC car dans le premier cas le même biomédicament peut être compté plusieurs fois et pas dans le second cas.

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 l'Avastin® qui reçoit une ASMR de niveau II dans le cas du cancer colorectal et une ASMR de niveau IV dans le cas du cancer des bronches NPC (Non à Petites Cellules).

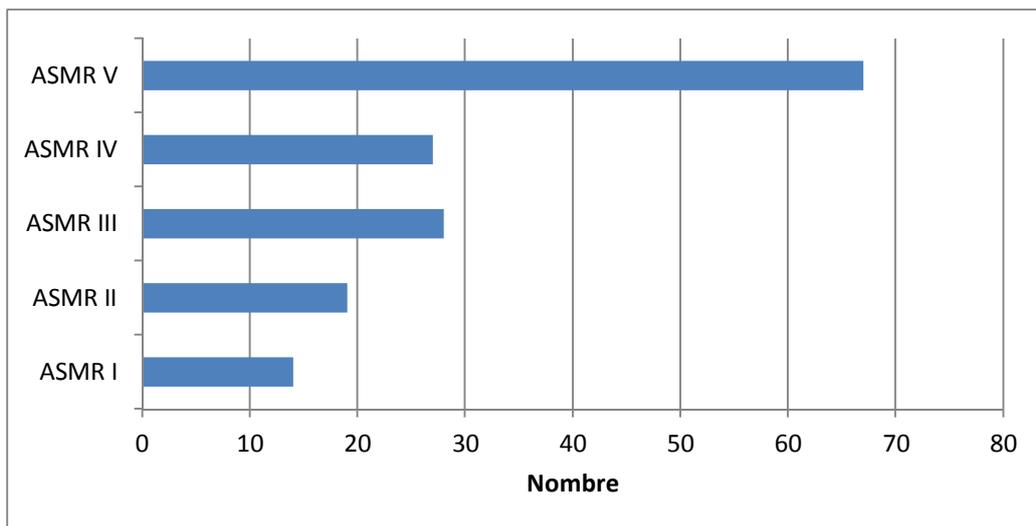


Figure 5 : Classification des 168 biomédicaments (vaccins compris) commercialisés en France (au 31 mai 2013) en fonction de leur ASMR

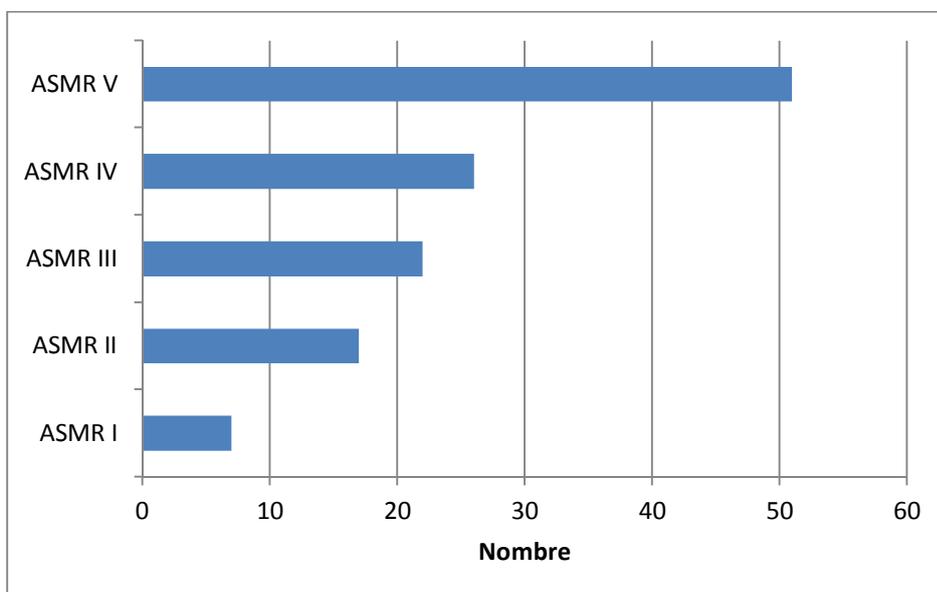


Figure 6 : Classification des 168 biomédicaments (à l'exclusion des vaccins) commercialisés en France (au 31 mai 2013) en fonction de leur ASMR

Les ASMR comptabilisées prennent en compte les réévaluations des biomédicaments.

Au 31 mai 2013, 9% des ASMR obtenues par les biomédicaments sont de niveau I, 12% de niveau II, 18% de niveau III, 17% de niveau IV et 43% de niveau V. Si nous excluons les vaccins ces chiffres restent stables avec 7% des ASMR obtenues de niveau I, 14% de niveau II, 18% de niveau III, 21% de niveau IV et 41% de niveau V.

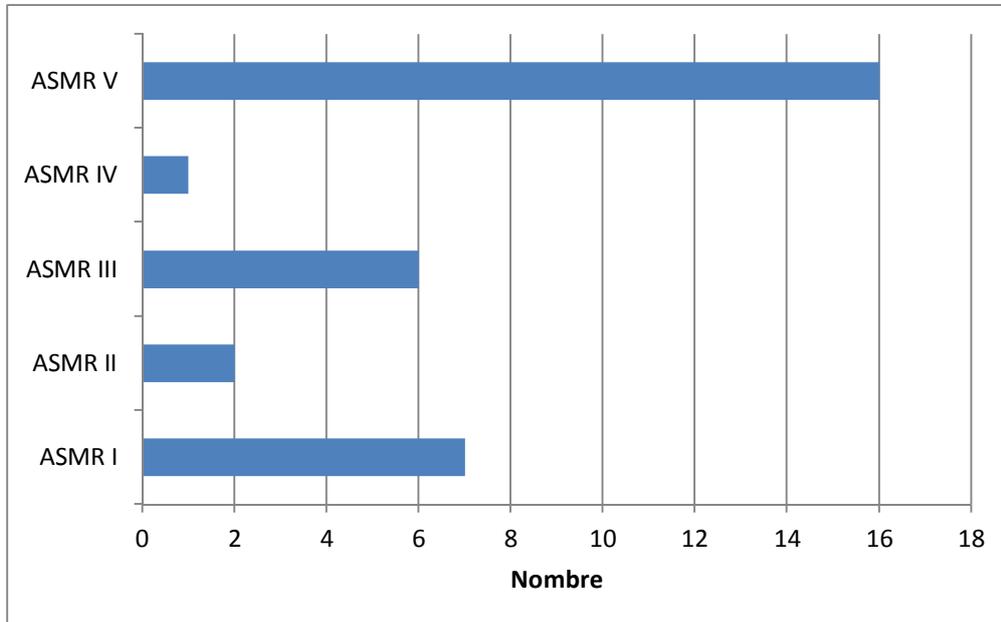


Figure 7 : Classification des vaccins commercialisés en France au 31 mai 2013 en fonction de leur ASMR

Les vaccins quant à eux ont obtenu : 22% d'ASMR de niveau I, 6% d'ASMR de niveau II, 19% d'ASMR de niveau III, 3% d'ASMR de niveau IV et 50% d'ASMR de niveau V.

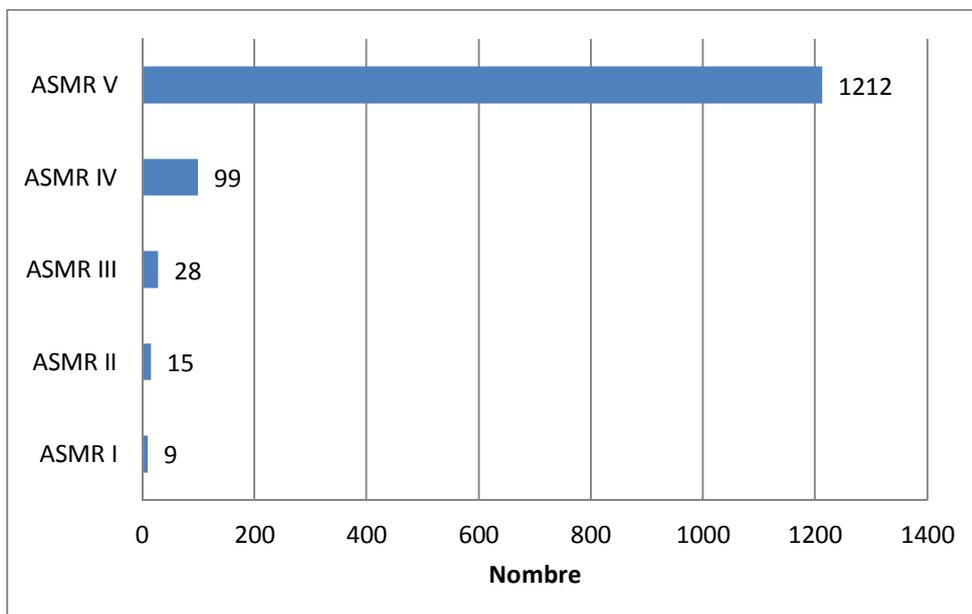


Figure 8 : répartition des ASMR données par la Commission de la Transparence de la HAS entre 2008 et 2012

A titre de comparaison, ce schéma présente l'ensemble des ASMR donnés par la commission de la transparence de la HAS entre 2008 et 2012 pour l'ensemble des médicaments et biomédicaments. Ces données concernent les primo-inscriptions et les réévaluations.

1% des ASMR sont de niveau I, 1% sont de niveau II, 2% sont de niveau III, 7% sont de niveau IV et 89% sont de niveau V.

### III. Éléments de marché

#### 1. Historique

En 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.

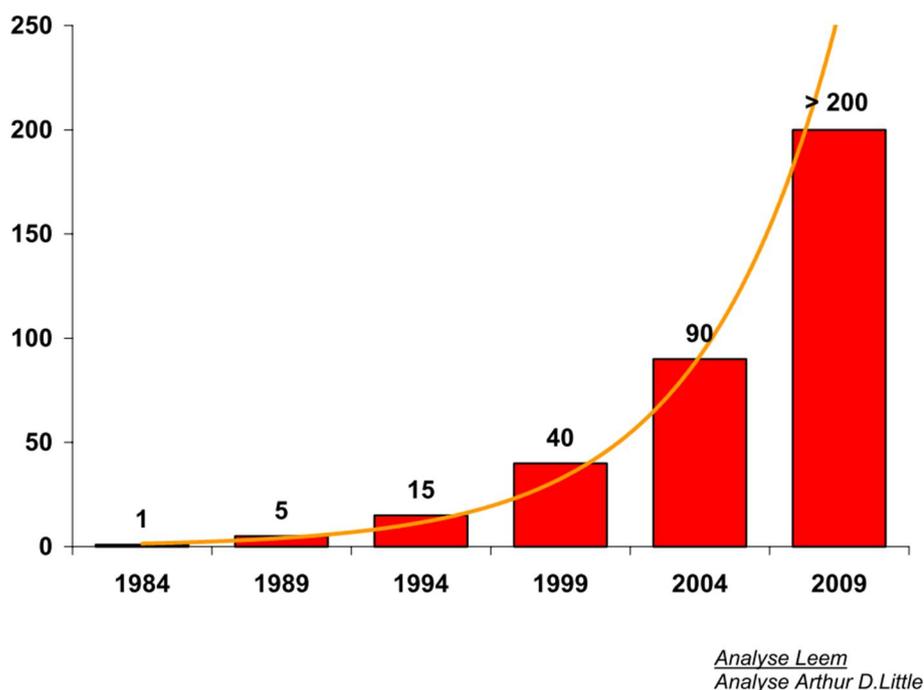


Figure 9 : Evolution et prévision en 2004 du nombre de biomédicaments à venir sur le marché français (de l'étude du comité biotechnologie du Leem de juin 2004)

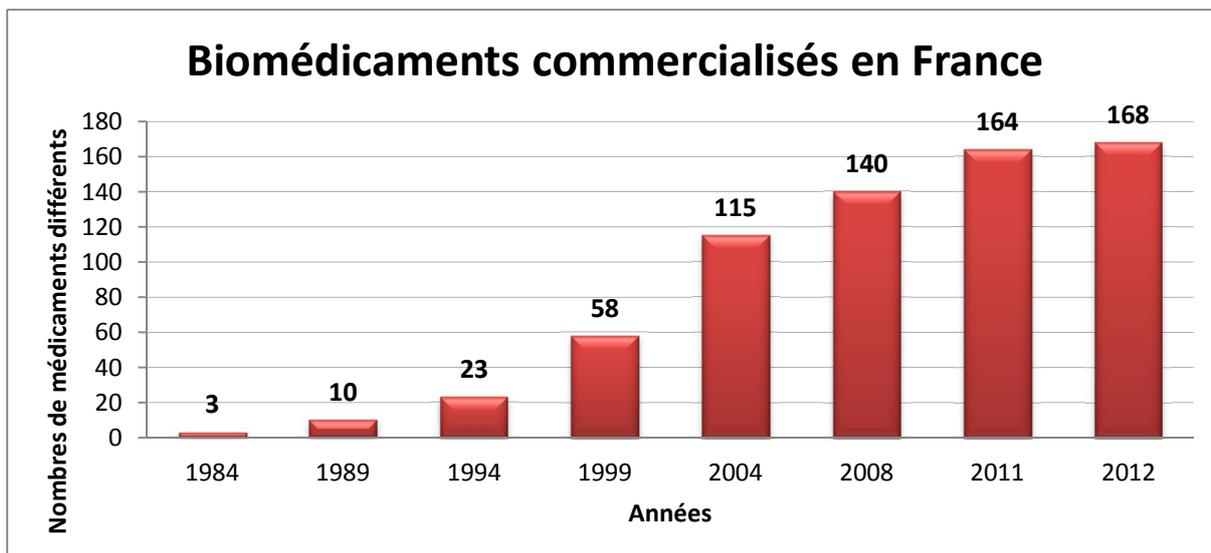


Figure 10 : Evolution mesurée du nombre de biomédicaments commercialisés en France

Au vu de l'état des lieux du 31 mai 2013, 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. Ce schéma prend en compte les 33 vaccins réintroduits dans l'étude en fonction de leur date de commercialisation.

Ceci est corroboré par le nombre d'enregistrements de biomédicaments par la FDA (figure 11) variable sur les 20 dernières années mais toujours inférieur à 30%.

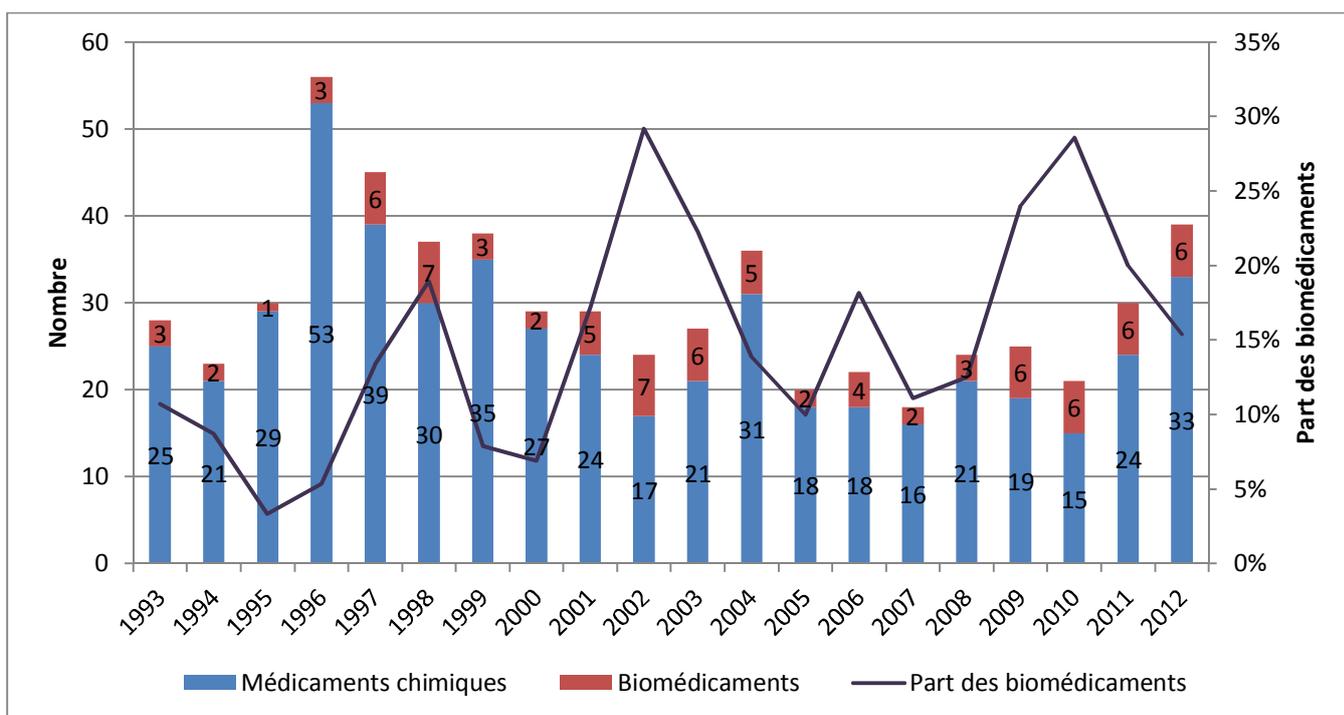


Figure 11 : Part des biomédicaments parmi les nouvelles molécules approuvées par la FDA (d'après FDA et Nature Reviews/ Drug Discovery)

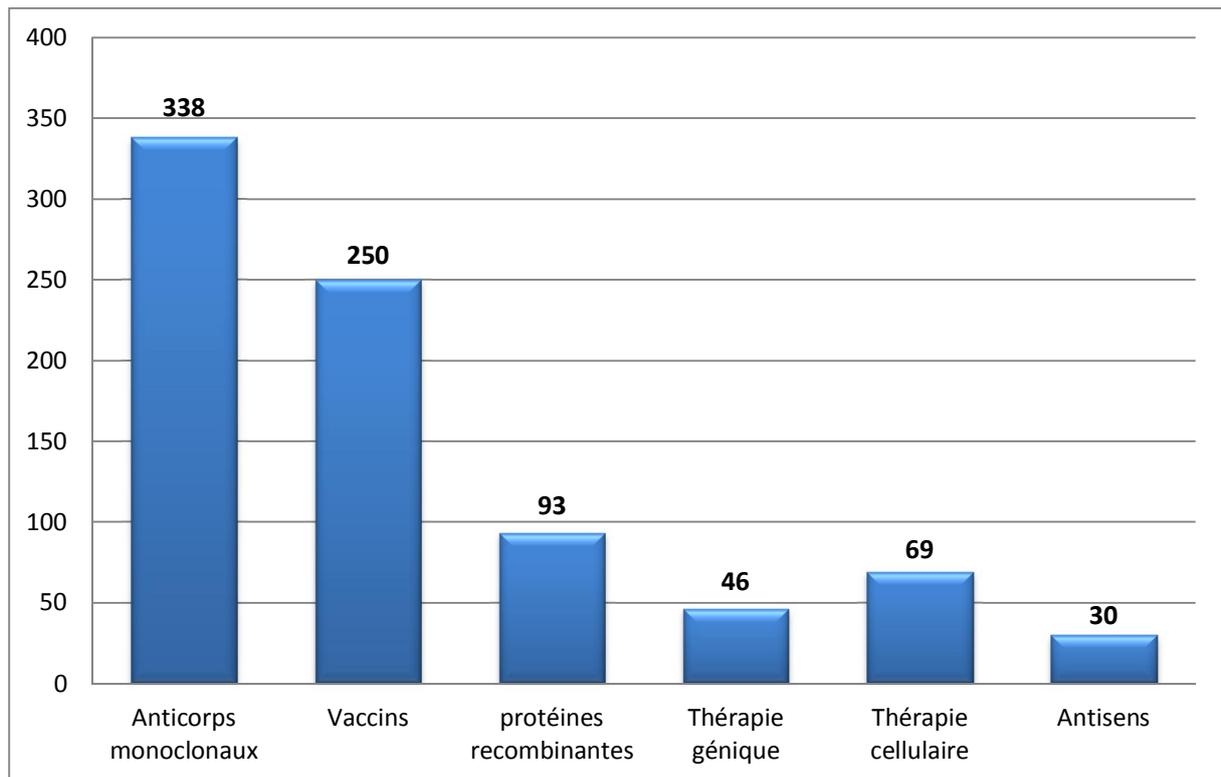


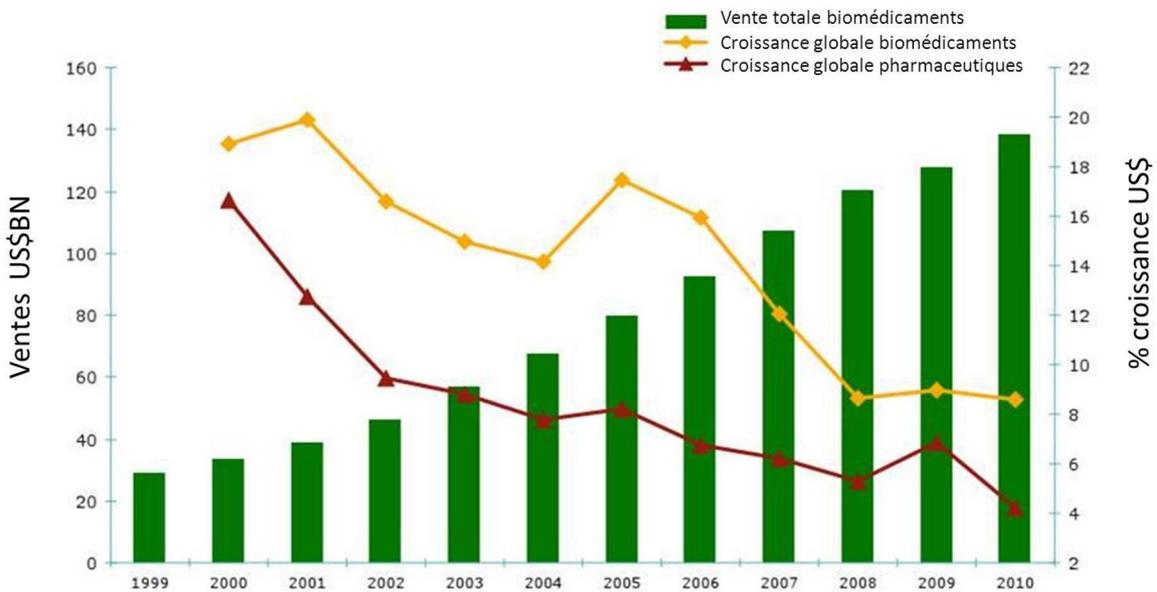
Figure 12 : Biomédicaments en développement d'après PhRMA, Biotechnology 2013

Le nombre de biomédicaments en développement en 2013, 826, est pratiquement égal à celui de 2008, 812, ceci traduisant 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 13 : 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 (passage de 20% de croissance notée au début des années 2000 à moins de 10% au début des années 2010). Toutefois, les biomédicaments maintiennent une croissance supérieure à celle de l'industrie pharmaceutique dans le monde.

Ceci est le reflet d'un nombre stable de nouvelles molécules enregistrées depuis 2004-2005 à raison de 6 nouvelles molécules maximum par an (cf figure 11), offrant des traitements sophistiqués, onéreux et devant être très souvent administrés à l'hôpital.

### b. Données nationales

En France dans la période de mai 2012 à mai 2013, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est d'environ 5,3 milliards d'euros. Ce chiffre d'affaires se partage de façon égale entre la distribution en ville (2,8 milliards) et à l'hôpital (2,5 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

d'affaires calculé selon le prix inscrit au catalogue qui ne prend pas en compte d'éventuelles remises accordées par les laboratoires aux différents hôpitaux.

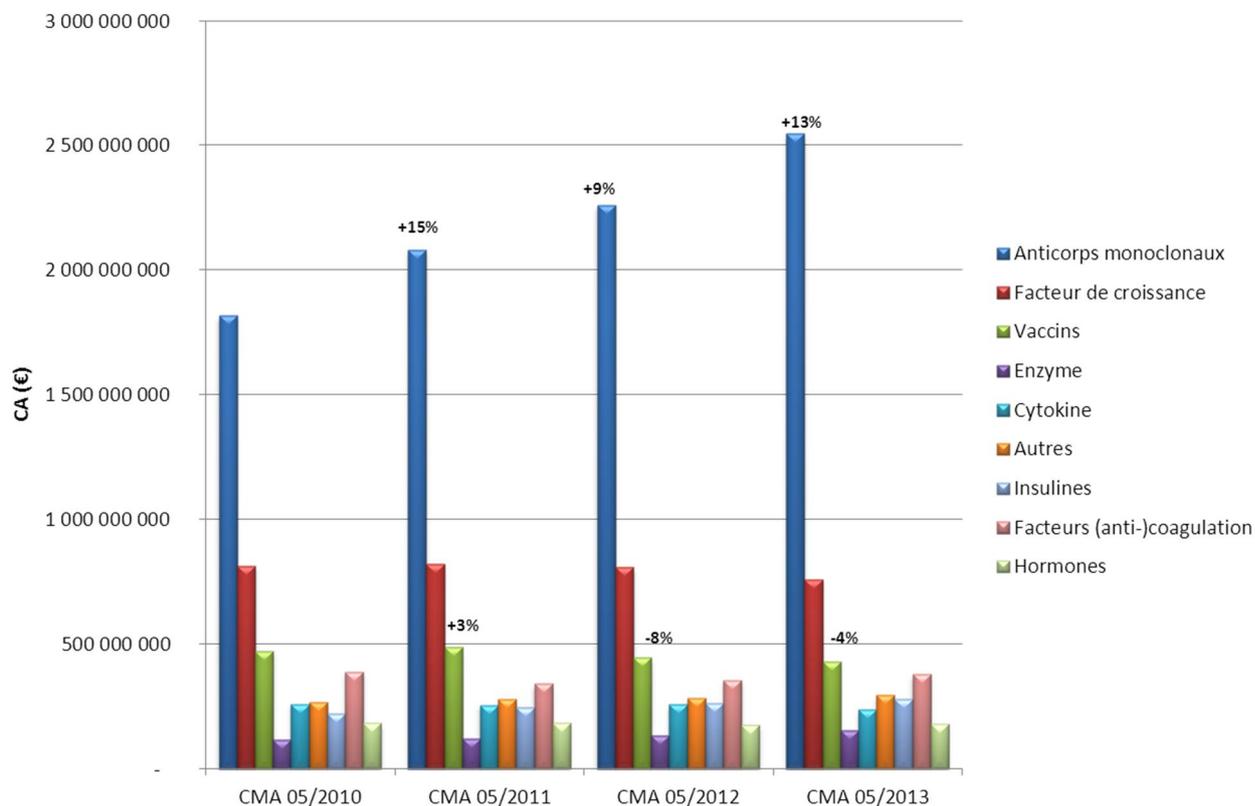


Figure 14 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique (en Cumul mobile annuel (CMA) du 05/2010 au 05/2013)(source GERS).

Comme indiqué dans la figure 14, les anticorps monoclonaux montrent une prédominance dans le chiffre d'affaires des biomédicaments avec plus de 2,5 milliards d'euros pour les 12 mois considérés au 05/2013. Les vaccins, même s'ils concernent des populations cibles de taille beaucoup plus importante que les autres biomédicaments montrent une légère baisse avec -8% en 2012 et -4% en 2013.

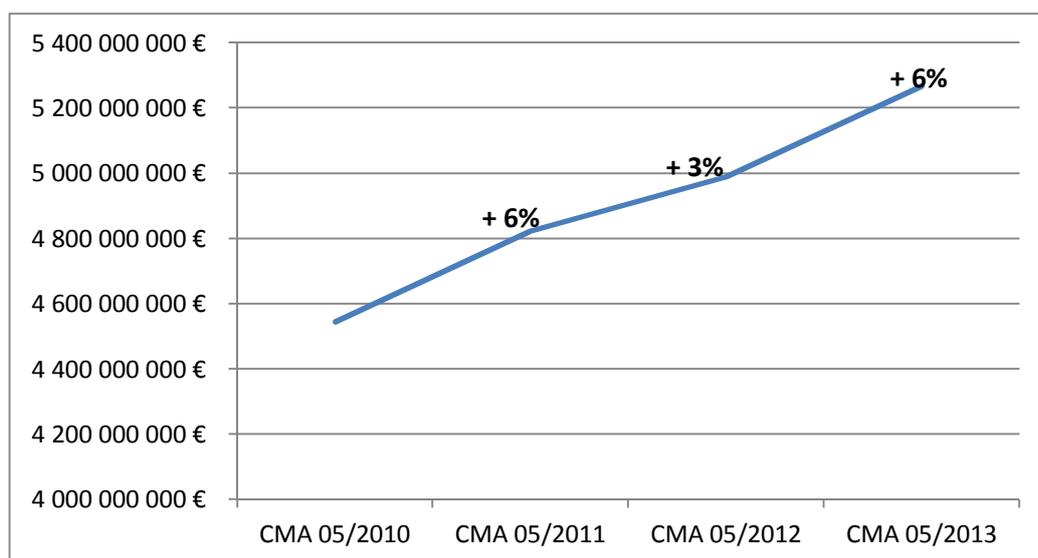


Figure 15 : Evolution du chiffre d'affaire des biomédicaments de mai 2010 à mai 2013 en CMA (source GERS)

Si nous mesurons l'évolution au cours du temps du chiffre d'affaires des biomédicaments, nous remarquons que celui-ci est en constante croissance avec +6% en 2011, +3% en 2012 et +6% en 2013.

### 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 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 ».

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 en effet pas seulement des caractéristiques de qualité, mais doit aussi être validée par des données de sécurité et d'efficacité (cf les biosimilaires du Leem [www.leem.org](http://www.leem.org)).

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, où aucune législation n'a pour l'heure été adoptée.

Les biosimilaires commercialisés en France sont les érythropoïétines (Binocrit®, Retacrit®), le filgrastim (Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio® et Nivestim®) et la somatropine (Omnitrope®)<sup>5</sup>.

Le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal (Inflectra®), en l'occurrence de l'anti-TNF Remicade® (infliximab), vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en septembre 2013.

#### - **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). En mai 2013, ils représentaient 63 millions d'euros de chiffre d'affaires (figure 16).

---

<sup>5</sup> Médicaments biosimilaires : Etat des lieux ANSM septembre 2013

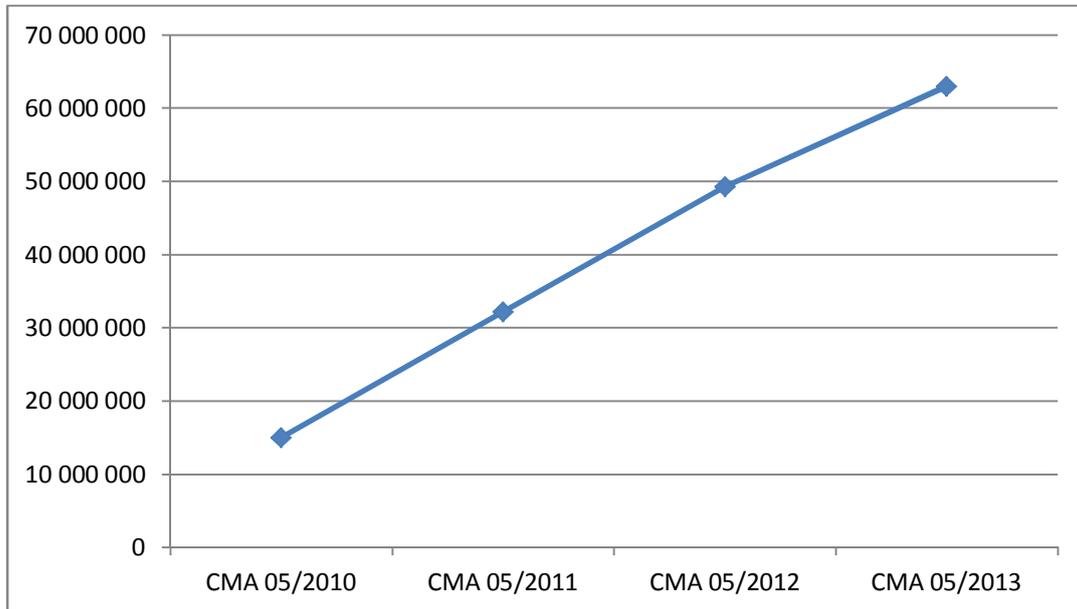


Figure 16 : évolution du chiffre d'affaires des biosimilaires en CMA

Les biosimilaires qui ont un CA le plus important sont ceux issus du filgrastim.

A fin Mai 2013, les filgrastim biosimilaires représentaient ~28 % en volume des GCSF de courte durée d'action. Cette part était ~16% pour les EPO biosimilaires au sein des EPO de courte durée d'action.

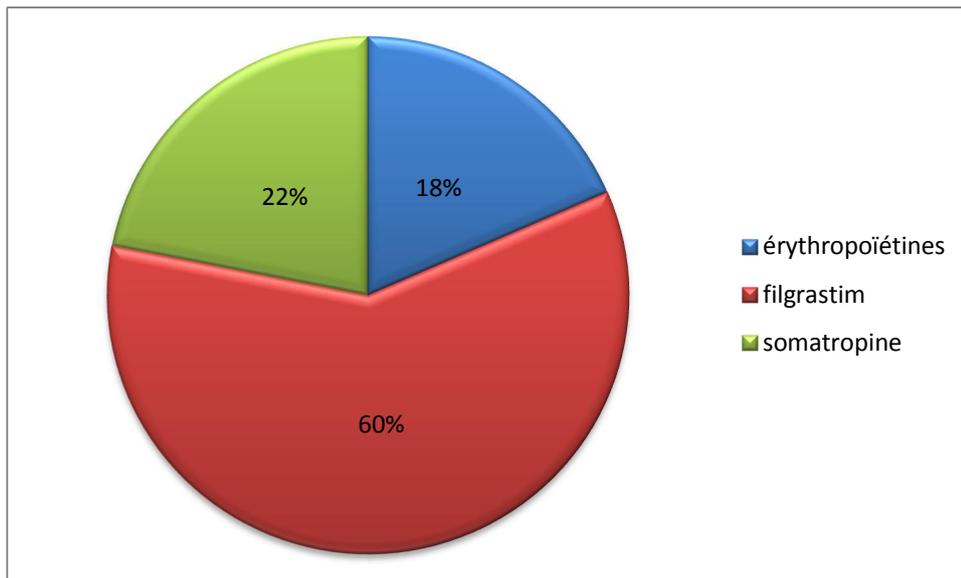


Figure 17 : Répartition des biosimilaires en pourcentage

## IV. Vaccins

### 1. Présentation et définition

Depuis ses débuts en 1796 (figure 18), la technique de la vaccination a connu des progrès considérables de fabrication via le génie génétique, et ces dernières années avec l'arrivée de l'immunothérapie active, qui permet d'envisager la mise en place de traitements thérapeutiques comme nous le verrons dans une prochaine partie.

Les vaccins sont fabriqués grâce à différents procédés à partir :

- de micro-organismes entiers (bactéries, virus, parasites),
- de certains des composants des micro-organismes (polysaccharides, protéines, segments de génomes...),
- de substances sécrétées par les micro-organismes (toxines).

Ces procédés visent à éliminer toute capacité pathogène tout en préservant les aptitudes immunogènes spécifiques des micro-organismes utilisés. Ainsi, ils sont à la base de la vaccination en stimulant le système immunitaire à la production d'anticorps capables de reconnaître et d'inactiver l'agent pathogène lors d'une infestation ultérieure.

Il existe un grand nombre de vaccins différents :

- les vaccins vivants atténués, sont composés de micro-organismes vivants mais atténués,
- les vaccins inactivés qui contiennent des micro-organismes tués ou bien certains de leurs composants purifiés,
- les vaccins constitués d'anatoxines préparées à partir de protéines pathogènes sécrétées par les bactéries, qui sont ensuite purifiées puis traitées chimiquement afin de leur faire perdre leur toxicité,
- les vaccins vivants atténués par génie génétique où les micro-organismes sont rendus inoffensifs par un procédé génétique qui permet l'inactivation ou l'élimination des gènes responsables du pouvoir pathogène ou de la virulence,
- les vaccins vivants recombinants qui contiennent des vecteurs exprimant ou excréant des antigènes du micro-organisme cible, ils sont construits grâce à des techniques de recombinaison génétique,
- les vaccins moléculaires ou sous-unités sont fabriqués à partir de molécules provenant de l'agent infectieux, incapables à elles seules de provoquer la maladie, mais sont suffisantes pour activer les défenses immunitaires de l'organisme, on y retrouve :

- les vaccins conjugués qui sont constitués d'une protéine (anatoxine tétanique ou diphtérique) portant un antigène d'intérêt vaccinal,
- les vaccins protéiques avec l'utilisation de molécules antigéniques des micro-organismes,
- la vaccination par ADN ou ARN consiste à introduire, via un plasmide, le gène codant pour l'antigène vaccinal dans des cellules de l'organisme,
- ...

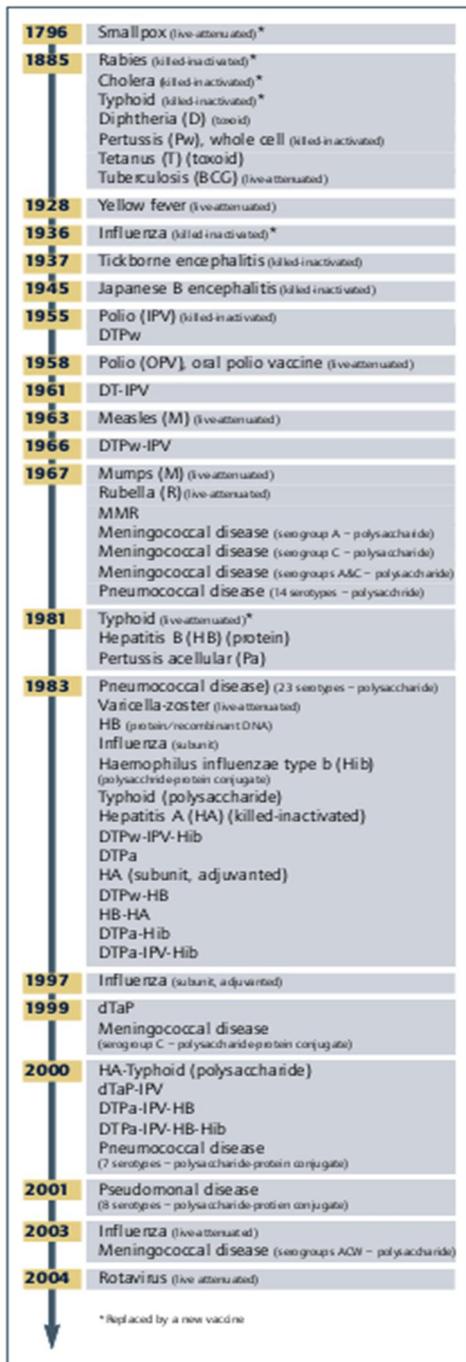


Figure 18 : évolution des vaccins au cours du temps (source European Vaccine Manufacturers)

Actuellement, l'utilisation de la technique de la vaccination se développe pour créer des nouveaux types de traitements ne visant plus à éliminer des agents infectieux mais à aider l'organisme de personnes malades en restaurant leurs défenses immunitaires. Aujourd'hui, 4% des vaccins commercialisés sont à visée thérapeutique et 96% à visée infectieuse.

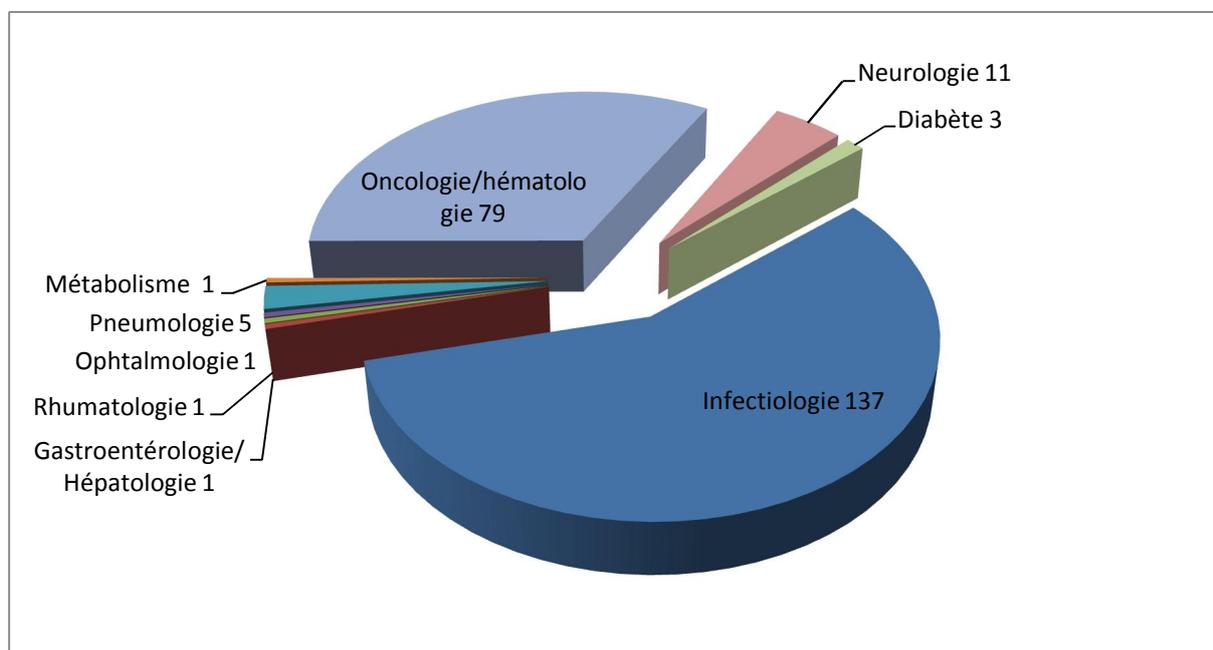


Figure 19 : Classification par aires thérapeutiques des vaccins en développement (d'après PhRMA, 2013)

Si nous comparons les aires thérapeutiques des vaccins actuellement commercialisés avec les aires thérapeutiques des vaccins en développement clinique (selon PhRMA, 2013), nous remarquons que l'infectiologie qui représente actuellement 96% des vaccins en France ne représente que 57% dans les aires thérapeutiques des vaccins en développement dans le monde. De nombreuses aires thérapeutiques apparaissent également avec l'augmentation du nombre de vaccins en oncologie/hématologie et en neurologie par exemple.

## 2. Les procédés de fabrication et de développement

Les vaccins sont un élément majeur de santé publique. Ils sont soumis à de nombreux contrôles qualité dont l'activité représente en moyenne 75% de la durée du cycle total de fabrication.

Cependant, que le vaccin soit fabriqué à partir de bactéries, de virus entiers ou qu'il soit de type recombinant, son principe actif est toujours issu d'organismes vivants cultivés sur des milieux favorables à leur croissance. Or comme pour tous les biomédicaments, le développement a un potentiel important de variabilité. C'est donc ce développement qu'il faut en premier stabiliser.

Ensuite, il faut que les milieux de culture puissent être reproduits à l'identique et cela nécessite un contrôle des matériaux utilisés et de leurs conditions environnementales.

Il faut de même être certain de la qualité des produits employés pour cette fabrication avec les agents d'atténuation de la virulence ou d'inactivation du virus, les adjuvants, les stabilisants, les produits de conditionnement.

Pour s'assurer de la sécurité du personnel des procédures de déplacement, de manipulation et d'habillage très encadrées et réglementées ont été mises en place dans les zones confinées.

Enfin, les étapes de fabrication sont nombreuses. On y retrouve : la culture, la récolte, la purification, l'inactivation, l'assemblage des valences, la lyophilisation et le conditionnement (figure 20). Toutes ces étapes font l'objet d'un important contrôle destiné à vérifier que la fiabilité et la sécurité sont assurées du début du processus de fabrication jusqu'à la fin.

La France est un leader mondial historique dans le domaine de la vaccination. Cependant malgré ce leadership, la France ne représente que 7% des essais cliniques mondiaux dans ce domaine (source Leem, enquête « Renforcer la filière de l'immunothérapie en France »).

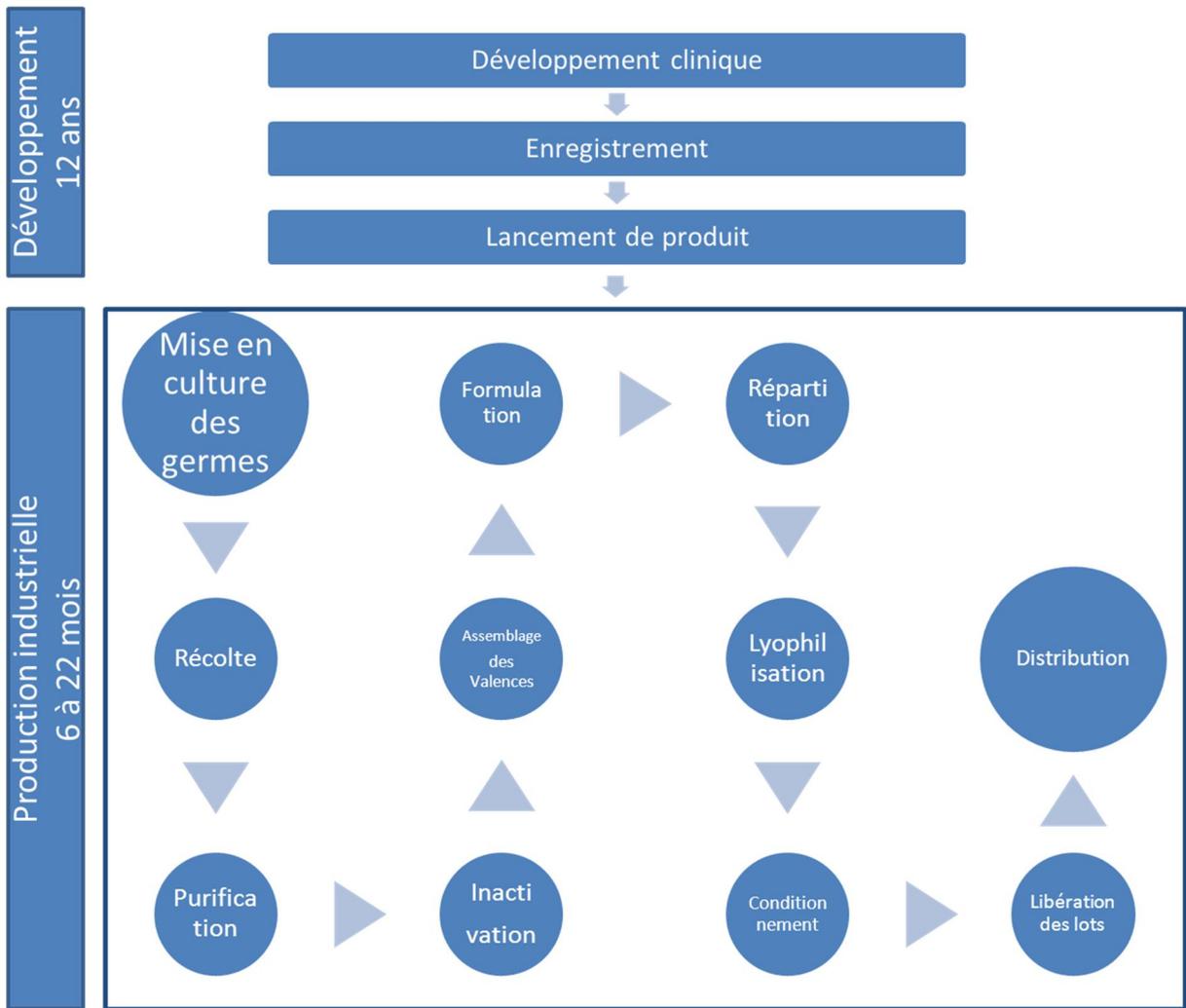


Figure 20 : cycle de développement d'un vaccin (selon le schéma du supplément à la revue du praticien n°826)

### 3. Les données économiques

Si nous nous intéressons à la répartition du Chiffre d’Affaires des biomédicaments par aire thérapeutique, nous constatons cette répartition :

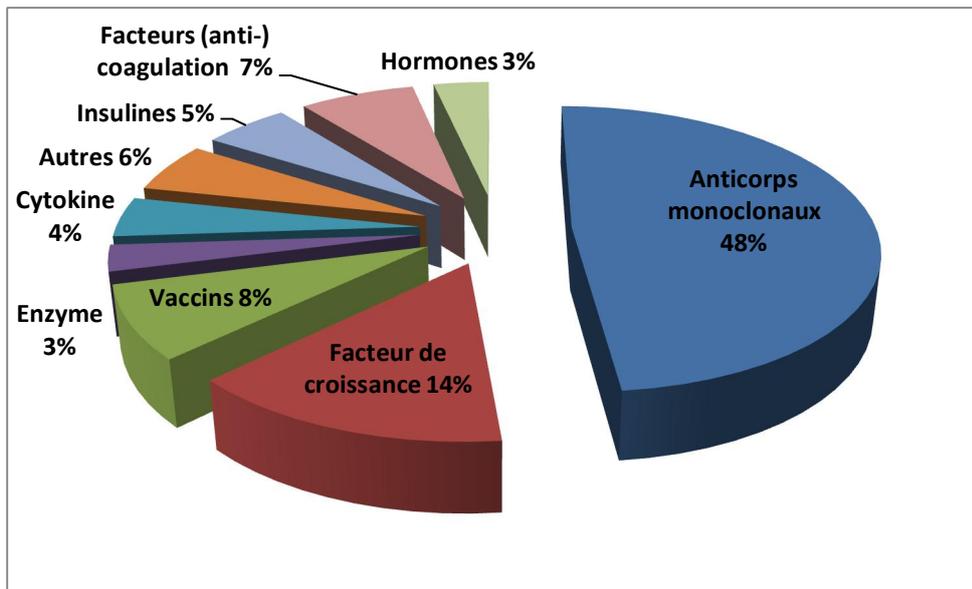


Figure 21 : Chiffre d'affaires total des biomédicaments par classe pharmaceutique en pourcentage. (De mai 2012 à mai 2013)

Les vaccins, malgré leur forte présence sur le marché, 35% des biomédicaments au 31 mai 2013, représentent à peine 8% du CA total des biomédicaments en 2013 (figure 21), malgré leur rôle important en termes de prévention et de santé publique. En mai 2013, ils représentent un CA de 430 millions d'euros avec un déclin par rapport à 2012.

#### 4. Le futur des vaccins

La dynamique de recherche dans les vaccins reste bonne comme nous pouvons le constater avec la figure 22 où nous retrouvons environ 175 vaccins en développement clinique dont 26 en phase III.

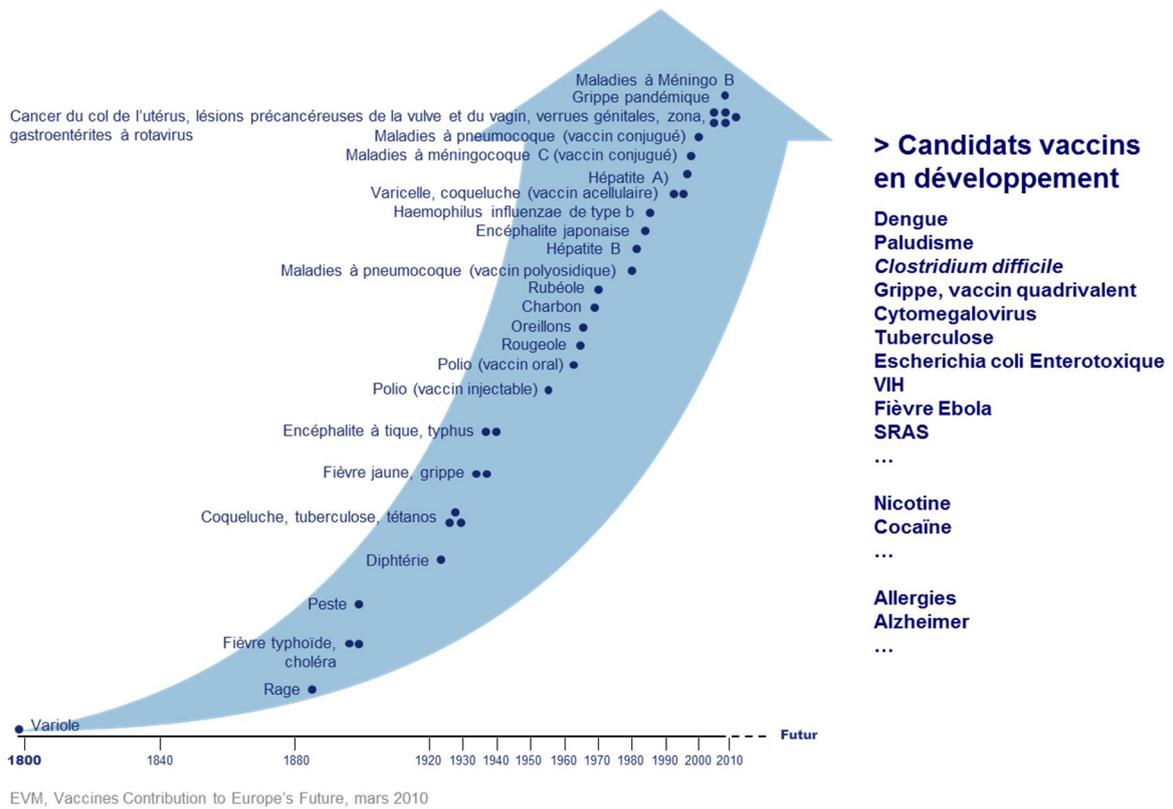


Figure 22 : Vaccins en développement en Europe (source europe's future, mars 2010)

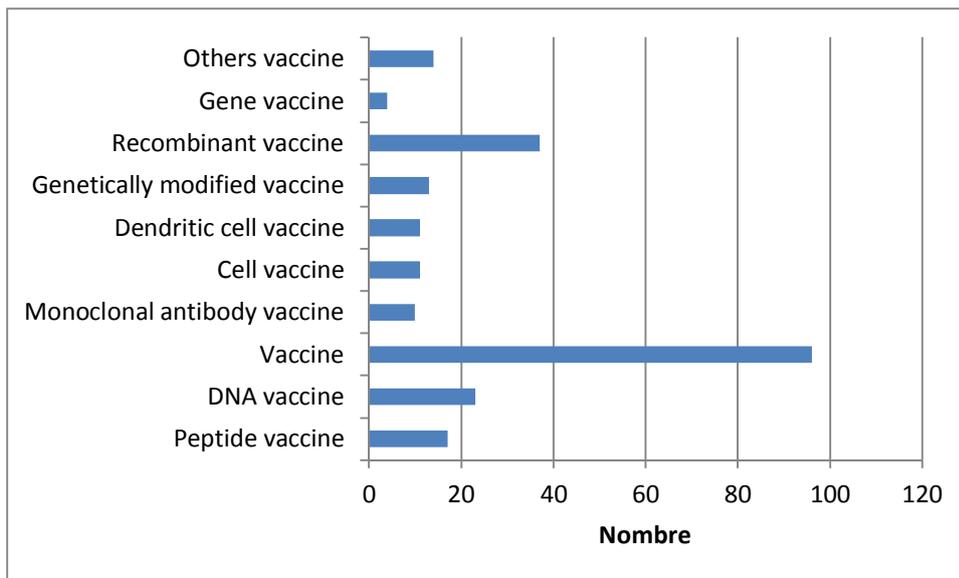


Figure 23 : Répartition des vaccins en développement (PhRMA 2013)

|                                   | Vaccin Prophylactique   | Vaccin pour sujets avec infections latentes ou facteur(s) de risque   | Immunothérapie ciblée  |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Population cible                  | - Population Naïve  | Population <b>risquant de développer</b> :<br>- une maladie d'origine infectieuse ou non  | Population <b>Malade</b> (selon protocole de diagnostic reconnu)   |
| Stratégie clinique                | - <b>Prévention primaire</b>  | - <b>Prévention primaire et secondaire</b>  | - <b>Prévention secondaire et Traitement</b><br>• Antigen-based (protéines, ADN, ARN)<br>• Cell-based (cellules malades, cellules dendritiques)  |
| But                               | Contrôler et éradiquer les <b>infections aiguës et chronique</b>    | <b>Prévenir une maladie</b> chez les patients dont la susceptibilité à la développer justifie une approche précoce  | Avoir une <b>thérapeutique ciblée</b> avec moins d'effets secondaires que les médicaments et une administration unique (ou moins fréquente). Ex: Principalement éradiquer les cancers établis et les infections chroniques |
| Aires thérapeutiques/ indications | - Infections<br>Ex: <i>previent les infections à HPV (Gardasil)</i> | - Infections (ex:HPV, HBV, <i>Candida albicans</i> )<br>Ex: <i>Traitement des personnes infectées par HPV</i><br>- SNC (Ex: Alzheimer),<br>- Cardiovasculaire (Ex: HTA) | - Toutes (incluant addictions)<br>Ex: <i>Traitement des cancers du col de l'utérus liés à une infection par HPV</i>  |

Figure 24 : tirée de l'étude du Leem "Renforcer la filière de l'immunothérapie en France" - présentation des vaccins

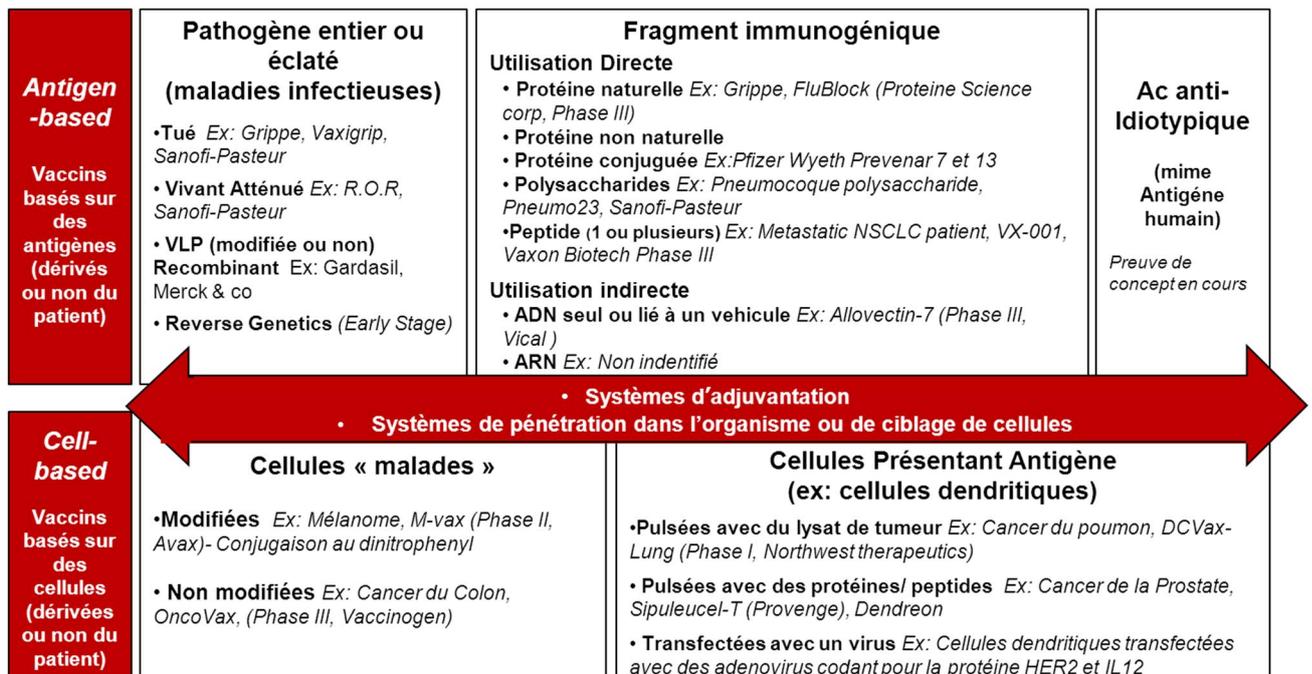


Figure 25 : tirée de l'étude du Leem "renforcer la filière de l'immunothérapie en France" – 16 approches technologiques du domaine vaccins

Comme nous l'avons indiqué, les vaccins deviennent de plus en plus innovants ces dernières années avec l'utilisation d'ADN recombinant et des technologies à base d'hybridomes. C'est pour ces raisons que nous retrouvons dans la classification du PhRMA des biomédicaments

(figures 22 et 23) en développement une dizaine de typologies de vaccins avec l'émergence des vaccins recombinants, des vaccins peptides et des vaccins ADN. Ces données sont corroborées par l'étude « Renforcer la filière de l'immunothérapie en France » du Leem (figures 24 et 25) qui en 2011 décrivait déjà l'émergence future de ces nouvelles catégories de vaccins.

## Conclusion

Les vaccins ont permis de révolutionner la prise en charge des maladies infectieuses dans le monde. Ils ont en effet permis d'importants progrès dans la connaissance du système immunitaire et de son interaction avec les micro-organismes. Avec l'apport de nouvelles technologies, cette approche vaccinale permettra sans doute dans le futur de réels progrès thérapeutiques dans la prise en charge de nombreuses autres maladies, non infectieuses. La France avec des leaders mondiaux (Merial, Pierre Fabre et Sanofi Pasteur) et des investissements majeurs de groupes internationaux (GSK, Novartis...) reste présente dans la recherche en infectiologie avec notamment la création d'un institut de recherche technologique, BioAster, un pôle de compétitivité LyonBiopôle et un réseau COREVAC (COsortium for REsearches on VACCines) qui agit depuis les aspects très fondamentaux (immunogénicité des vaccins aux périodes extrêmes de la vie, échappements vaccinaux, nouveaux vaccins) jusqu'à la recherche clinique et de santé publique (évaluation *a priori* des stratégies vaccinales, déterminants sociaux et psychosociaux de la résistance à la vaccination).

## ANNEXES :

ANNEXE 1 : Listes des biomédicaments, commercialisés en France au 31 mai 2013 (La base CIP a été utilisée pour ce tableau.) (Vaccin\* : vaccins ajoutés à cette édition avec une AMM antérieur à 2008)

| Nom        | Composition                                     | Laboratoire        | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                                     |
|------------|---|--------------------|--------------------|---|
| Act-Hib    | vaccin Haemophilus influenzae type b (conjugué) | Sanofi Pasteur MSD | 06/02/1992         | Vaccin*   |
| Actilyse   | alteplase                                       | Boehringer         | 11/04/1991         | Enzyme thrombolytique                                     |
| Actrapid   | insuline humaine                                | Novo Nordisk       | 07/10/2002         | Insuline  |
| Adcentris  | brentuximab vedotin                             | 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    | darbepoetin alpha                               | Amgen              | 08/06/2001         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique: érythropoïétine |
| Arzerra    | ofatumumab                                      | GlaxoSmithKline    | 19/04/2010         | Anticorps monoclonal                                      |
| Avastin    | bevacizumab                                     | Roche              | 12/01/2005         | Anticorps monoclonal                                      |
| Avaxim     | vaccin de l'hépatite A                          | Sanofi Pasteur MSD | 07/08/1996         | Vaccin*   |
| Avonex     | interferon beta-1a                              | Biogen             | 13/03/1997         | Cytokine : Interféron                                     |
| Benefix    | nonacog alpha                                   | Wyeth              | 30/07/2007         | Facteur de coagulation                                    |
| Benlysta   | belimumab                                       | GlaxoSmithKline    | 13/07/2011         | Anticorps monoclonal                                      |
| Beromun    | tasonermine                                     | Boehringer         | 13/04/1999         | Cytokine : TNFa   |
| Betaferon  | interferon beta-1b                              | Schering AG        | 30/11/1995         | Cytokine : Interféron                                     |
| Binocrit   | epoetine alfa                                   | Sandoz             | 28/08/2007         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique: érythropoïétine |

| Nom                                     | Composition   | Laboratoire                       | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                                  |
|---|---|-----------------------------------|--------------------|--|
| Boostrixtetra                           | vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomélitique | GlaxoSmithKline                   | 07/01/2005         | Vaccin*  |
| Celvapan vaccin grippal pandémique H1N1 | vaccin grippal inactive fragmente souche A                    | Baxter                            | 04/03/2009         | Vaccin   |
| Cerezyme                                | imiglucerase  | Genzyme                           | 17/11/1997         | 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                             | 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                                | epoetine theta  | Ratiopharm                        | 29/10/2009         | Facteur de croissance hématopoïétique: érythropoïétine |
| Eprex                                   | epoetin delta   | Janssen                           | 09/02/1994         | Facteur de croissance hématopoïétique érythropoïétine  |
| Erbitux                                 | cetuximab   | Merck Serono                      | 20/02/2007         | Anticorps monoclonal                                   |
| Eylea                                   | aflibercept   | Bayer                             | 22/11/2012         | Autres : protéine de fusion                            |
| Fabrazyme                               | algalsidase beta  | 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                                  | influenza vaccine   | Astrazeneca                       | 27/01/2011         | Vaccin   |
| Focetria                                | vaccin grippal pandémique                                     | Novartis                          | 02/05/2007         | Vaccin*  |

| Nom             | Composition                                     | Laboratoire        | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                          |
|-----------------|---|--------------------|--------------------|--|
| Forsteo         | teriparatide                                    | 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        | artigène 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       | lenograstim                                     | 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                           |
| Immugrip        | 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          | interferon gamma-1b                             | Boehringer         | 30/09/1992         | Cytokine : Interferon                          |
| Increlex        | mecasermin                                      | Ipsen              | 03/08/2007         | Hormone: Autres (Facteur de croissance)        |

| Nom                                      | Composition                                    | Laboratoire         | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                           |
|--|--|---------------------|--------------------|---|
| Inductos                                 | dibotermine alpha                              | Wyeth               | 09/09/2002         | Autre : Protéine ostéoformatrice                |
| Infanrix hexa                            | vaccin hep b-ipv hib                           | GlaxoSmithKline     | 23/10/2000         | Vaccin  |
| Infanrix Quinta                          | haemophilus inf.B polyside + prot. tetanique   | GlaxoSmithKline     | 27/06/1997         | Vaccin  |
| Infanrix Tetra                           | vaccin poliomyelitique inactif 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  |
| IntronA                                  | interferon alpha-2b                            | Schering plough     | 09/03/2000         | 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               | 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                            |
| Luveris                                  | lutropine alpha                                | Merck Serono        | 29/11/2000         | Hormone sexuelle stimulante: Gonadotrophine     |
| Mabthera                                 | rituximab                                      | Roche               | 02/06/1998         | Anticorps monoclonal                            |

| Nom          | Composition   | Laboratoire        | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                                     |
|--------------|---|--------------------|--------------------|---|
| Mencevax     | vaccin meningococcique A, C, W135, Y                        | GlaxoSmithKline    | 19/05/2008         | Vaccin  |
| Meningitec   | Vaccin Meningococcique C                                    | Pfizer             | 16/11/2007         | Vaccin  |
| Menjugatekit | vaccin méningococcique du groupe C conjugué                 | Novartis           | 06/07/2006         | Vaccin*   |
| Menveo       | vaccin meningococcique des groupes A,C,W-135 et Y conjugués | Novartis           | 15/03/2010         | Vaccin  |
| Metalyse     | tenecteplase  | Boehringer         | 23/02/2001         | Enzyme thrombolytique                                     |
| Mircera      | epoetin beta methoxy polyethylene                           | Roche              | 20/07/2007         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique: érythropoïétine |
| Mixtard      | insuline humaine  | Novo Nordisk       | 07/10/2002         | Insuline  |
| M-M-RVAXPRO  | vaccin rougeoleux, des oreillons, et rubéoleux              | Sanofi Pasteur MSD | 05/05/2006         | Vaccin*   |
| Myozyme      | alglucosidase alpha   | Genzyme            | 29/03/2006         | Enzyme métabolique  |
| Naglazyme    | n-acetylgalactosamine                                       | Biomarin           | 24/01/2006         | Enzyme métabolique  |
| Neisvac      | vaccin méningococcique du groupe C                          | Baxter             | 24/11/2003         | Vaccin*   |
| Neorecormon  | Epoetine Beta   | Roche              | 02/04/1998         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique: érythropoïétine |
| Neulasta     | pegfilgrastim pegillé                                       | Amgen              | 22/08/2002         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique : G-CSF          |
| Neupogen     | filgrastim  | Amgen              | 15/07/1991         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique : G-CSF          |
| Nimenrix     | meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine     | GlaxoSmithKline    | 20/04/2012         | Vaccin  |
| Nivestim     | filgrastim  | Hospira France     | 08/06/2010         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique : G-CSF          |
| Norditropine | somatropine   | Novo Nordisk       | 19/01/2000         | Hormone de croissance:<br>Somatotropine                   |
| Novomix 30   | insuline aspart   | Novo Nordisk       | 01/08/2000         | Insuline  |
| Novorapid    | insuline aspart   | Novo Nordisk       | 07/09/1999         | Insuline  |

| Nom  | Composition  | Laboratoire             | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                            |
|--|--|-------------------------|--------------------|--|
| Novoseven                                      | eptocag alpha  | Novo Nordisk            | 23/02/1996         | Facteur de coagulation                           |
| Nplate   | romiplostim  | Amgen                   | 04/02/2009         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique : G-CSF |
| Nulojix  | belatacept   | Bristol-Myers Squibb    | 17/06/2011         | Autres : Protéine de fusion                      |
| Nutropin AQ                                    | somatropine  | Ipsen                   | 19/03/2004         | hormone de croissance :<br>somatotropine         |
| Omnitrope                                      | somatropine  | Sandoz                  | 12/04/2006         | hormone de croissance :<br>somatotropine         |
| Optaflu  | vaccin grippal   | GlaxoSmithKline         | 01/06/2007         | Vaccin*  |
| Orencia  | abtaccept  | Bristol-Myers Squibb    | 21/05/2007         | Autre: Protéine de fusion                        |
| Osigraft                                       | eptotermine alpha  | Howmedica international | 17/05/2001         | Autre: Protéine morphogénique<br>osseuse         |
| Ovitrelle                                      | choriogonadotropine alpha  | Merck Serono            | 02/02/2001         | Hormone sexuelle stimulante:<br>Gonadotrophine   |
| Pandemrix vaccin<br>grippal pandémique<br>H1N1 | vaccin grippal inactive fragmente souche A   | GlaxoSmithKline         | 20/05/2008         | Vaccin   |
| Panenza vaccin<br>grippal H1N1                 | vaccin grippal inactive fragmente souche A   | Sanofi Pasteur          | 16/11/2009         | Vaccin   |
| Pegasys  | peginterferon alpha  | Roche                   | 20/06/2002         | Cytokine: Interféron                             |
| Pentavac                                       | vaccin diphtérique, tétanique,<br>coquelucheux et et conjugué de<br>l'haemophilus type b | Sanofi Pasteur MSD      | 06/08/1998         | Vaccin*  |
| Pergoveris                                     | follitropine alpha   | Merck Serono            | 25/06/2007         | Hormone sexuelle stimulante:<br>Gonadotrophine   |
| Pneumo 23                                      | vaccin pneumococcique polysidique  | Sanofi Pasteur MSD      | 06/12/1996         | Vaccin*  |
| Pneumovax                                      | vaccin pneumococcique  | Sanofi Pasteur          | 28/03/2001         | Vaccin   |
| Prevenar                                       | vaccin pneumocoque   | Wyeth                   | 02/02/2001         | Vaccin   |
| Prevenar 13                                    | vaccin pneumococcique  | Pfizer                  | 09/12/2009         | Vaccin   |
| Priorix  | vaccin rougeoleux, des oreillons, et<br>rubéoleux  | GlaxoSmithKline         | 25/05/1999         | Vaccin*  |

| Nom          | Composition   | Laboratoire        | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                                     |
|--------------|---|--------------------|--------------------|---|
| Proleukin    | adesleukine   | Chiron             | 15/09/1989         | Cytokine  |
| Prolia       | denosumab   | 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<br>hématopoïétique : G-CSF          |
| Rebif        | interferon beta-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,<br>coquelucheux et poliomyélitique | Sanofi Pasteur MSD | 04/10/2002         | Vaccin*   |
| Replagal     | algalsidase alpha   | Shire France       | 03/08/2001         | Enzyme métabolique  |
| Retacrit     | epoetine zeta   | Hospira France     | 18/12/2007         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique: érythropoïétine |
| Revaxis      | vaccin diphtérique, tétanique et<br>poliomyélitique               | Sanofi Pasteur MSD | 17/01/2000         | Vaccin*   |
| Revolade     | eltrombopag   | GlaxoSmithKline    | 11/03/2010         | facteur anti-coagulation                                  |
| 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*   |

| Nom                  | Composition   | Laboratoire              | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique  |
|----------------------|---|--------------------------|--------------------|--|
| Rouvax               | vaccin contre la rougeole   | Sanofi Pasteur MSD       | 05/02/1986         | Vaccin*  |
| Ruconest             | conestat alpha  | Swedish orphan biovitrum | 28/10/2010         | facteur anti-coagulation   |
| Saizen               | belatacept  | Merck Serono             | 03/04/1989         | Hormone de croissance:<br>Somatotropine                          |
| Scintimun            | préparation radiopharmaceutique<br>besilesomab                    | 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              | eculizumab  | Alexion                  | 20/06/2007         | Anticorps monoclonal   |
| Somavert             | pegvisomant   | Pfizer                   | 13/11/2002         | Autre : Antagoniste des récepteurs<br>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              | ustekinumab   | Janssen Cilag            | 16/01/2009         | Anticorps monoclonal   |
| Synagis              | palizumab   | Abbott                   | 13/08/1999         | Anticorps monoclonal   |
| Tetravac-acellulaire | vaccin diphtérique, tétanique,<br>coquelucheux et poliomyélitique | Sanofi Pasteur MSD       | 02/12/1998         | Vaccin*  |
| Tevagrastim          | filgrastim  | Teva santé               | 15/09/2008         | Facteur de croissance<br>hématopoïétique : G-CSF                 |
| Thyrogen             | thytropine 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*  |
| 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*  |

| Nom           | Composition                                | Laboratoire          | Date obtention AMM | Classe pharmaceutique                            |
|---------------|--|----------------------|--------------------|--|
| 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:<br>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         | velaglucérase alpha                        | Shire France         | 26/08/2010         | Enzyme   |
| Xgeva         | denosumab                                  | Amgen                | 13/07/2011         | Anticorps monoclonal                             |
| 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<br>hématopoïétique : G-CSF |
| Zevalin       | ibritumomab tiuxetan                       | Schering AG          | 16/01/2004         | Anticorps monoclonal                             |
| Zomacton      | somatropine                                | Ferring AB           | 26/02/1992         | Hormone de croissance:<br>Somatotropine          |

Annexe 2 : Médicaments non commercialisés en France mais ayant une AMM (juillet 2008-fin mai 2013) (base EMA)

| Nom           | Composition                                   | AMM        | SMR         | ASMR | Absence d'avis |
|---------------|---|------------|-------------|------|----------------|
| Arcalyst      | rilonacept                                    | 23/10/2009 |             |      | oui            |
| Atryn         | recombinant human antithrombin                | 28/07/2008 |             |      | oui            |
| Bexsero       | meningococcal group B vaccine                 | 14/01/2013 |             |      | oui            |
| Chondrocelect | cartilage cells expanded ex vivo              | 05/10/2009 | insuffisant |      |                |
| Constella     | linaclotide                                   | 26/11/2012 |             |      | oui            |
| Elonva        | corifollitropin alpha                         | 25/01/2010 | Important   | 5    |                |
| Glybera       | alipogen tiparvovec                           | 25/10/2012 |             |      | oui            |
| Hexacima      | vaccin Diphteria, tenanus..                   | 17/04/2013 |             |      | oui            |
| Hexyon        | vaccin Diphteria, tenanus..                   | 17/04/2013 |             |      | oui            |
| Humenza       | pandemic influenza vaccine (H1N1)             | 02/10/2009 |             |      | oui            |
| Intanza       | influenza vaccine                             | 18/12/2009 | Important   | 5    |                |
| Jetrea        | ocriplasmin                                   | 13/03/2013 |             |      | oui            |
| Krystexxa     | pegloticase                                   | 08/01/2013 |             |      | oui            |
| Lyxumia       | lixisenatide                                  | 01/02/2013 |             |      | oui            |
| Opgenra       | eptotermin alpha                              | 13/03/2009 |             |      | oui            |
| Perjeta       | pertuzumab                                    | 04/03/2013 |             |      | oui            |
| Pumarix       | split influenza virus inactivated             | 04/03/2011 |             |      | oui            |
| Revestive     | teduglutide                                   | 30/08/2012 |             |      | oui            |
| Ryzodeg       | insuline                                      | 21/01/2013 |             |      | oui            |
| Synflorix     | pneumococcal polysavvharide conjugate vaccine | 30/03/2009 |             |      | oui            |
| Tresiba       | insuline                                      | 21/01/2013 |             |      | oui            |
| Vepacel       | influenza vaccine                             | 17/02/2012 |             |      | oui            |
| Xiapex        | collagenase clostridium histolyticum          | 28/02/2011 | insuffisant |      |                |
| Zaltrap       | aflibercept                                   | 01/02/2013 |             |      | oui            |