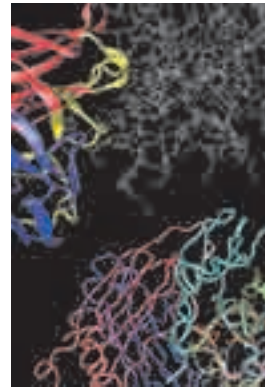


► Les anticorps monoclonaux représentent une catégorie médicale singulière dans le paysage thérapeutique actuel. Ils gagnent des parts de marché importantes dans des pathologies pour lesquelles ils sont souvent les seules alternatives thérapeutiques grâce notamment à une activité bien ciblée dans l'organisme et à une tolérance maîtrisée. L'impact budgétaire des anticorps monoclonaux est de plus en plus important et amène les autorités à négocier de manière plus stricte le remboursement de ces produits. L'avènement possible de biosimilaires après la perte de brevet de certaines molécules ne semble pas imminent du fait de la complexité de ces molécules, et ne contribuera que modestement à réduire les coûts de ces thérapeutiques. ◀

D'orthoclone au dénosumab

L'expansion des anticorps monoclonaux à des fins thérapeutiques

Jacques Biot, Christelle Fasano, Céline Dos Santos



JNB Développement,
6 rue du Général de Larminat,
75015 Paris, France.
jnbiot@jnbd.com
cfasano@jnbd.com
c-dos-santos@jnbd.com
www.jnbd.com

Les anticorps monoclonaux : une catégorie médicinale singulière

Bien que certaines autorités soient tentées de les considérer comme une classe thérapeutique en soi, les Acn représentent en réalité une catégorie de médicaments extrêmement hétérogène par :

- l'origine des différentes molécules (murines, humanisées, humaines selon l'origine de la partie conservée, mono-, bi- voire trispécifique selon la partie variable, *peptibodies*, etc.) et le système d'expression sélectionné pour assurer leur production industrielle ;
- leur cible dans l'organisme (cible naturelle d'immunoglobulines polyclonales, ou au contraire récepteur intervenant dans une cascade fonctionnelle) ;
- les maladies ciblées (aiguës, chroniques) ;
- les posologies employées (du nanogramme au gramme par kilogramme de poids corporel) ;
- la fréquence d'administration (hebdomadaire, mensuelle, annuelle, ou administration unique) et la durée de traitement ;
- le mode d'administration (intraveineux, intramusculaire, sous-cutané, intravitréen, intrapéritonéal) ;
- leurs coûts de production ;
- la taille des populations de patients ciblées.

Il n'est donc pas étonnant que leurs prix de vente soient très divers.

Leur capacité à cibler des antigènes spécifiques à l'intérieur des tissus et des organes impliqués dans la

Les anticorps monoclonaux (Acm) sont aujourd'hui la catégorie de médicaments humains qui se développe le plus rapidement [1]. En effet, depuis vingt ans, près de trente anticorps monoclonaux ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (→ voir A. Becket *al.*, Tableau I, p. 1026 dans le monde (→). Les recettes mondiales générées par ces traitements ont atteint 20 milliards de dollars en 2007, soit 2,8 % du marché mondial des médicaments. Sept anticorps monoclonaux ont dépassé le milliard de dollars de chiffre d'affaires gagnant ainsi le statut de *blockbuster*. Les prévisions de croissance entre 2006 et 2012 sont de 14 % par an, comparativement à 0,6 % pour les petites molécules. Les anticorps monoclonaux appartiennent à une catégorie de médicaments ciblés ayant un taux de succès relativement important des phases cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché (25 à 29 % pour les anticorps monoclonaux contre 11 % pour les petites molécules). Ces succès et l'anticipation d'une évolution prometteuse tant sur le plan thérapeutique que sur le plan commercial expliquent les nombreuses acquisitions de sociétés de biotechnologies par de grands laboratoires pharmaceutiques constatées ces dernières années [2].

pathologie au prix d'une tolérance maîtrisée explique leur diffusion dans la pratique clinique [3].

Plusieurs éléments favorisent la croissance de cette catégorie de médicaments : citons les multiples extensions d'indications, le fait que ces molécules sont potentiellement les seules options pour traiter des domaines thérapeutiques non couverts, et l'augmentation du nombre des patients, souvent âgés, touchés par le type de maladies ciblées par les anticorps monoclonaux [4].

L'impact budgétaire des anticorps monoclonaux thérapeutiques est donc appelé à croître de manière inexorable, même si certains payeurs, considérant l'ancienneté du concept, souhaiteraient voir une décade de ce coût comme ils l'observent dans d'autres champs du médicament. Dans la réalité, le prix d'un anticorps monoclonal thérapeutique, comme celui de tout médicament innovant, résulte d'un compromis entre la propension à payer de la collectivité (elle-même guidée par le fardeau de la maladie et par l'importance de l'effet observé en clinique que traduit le rapport efficacité/effets indésirables) et la nécessité pour le laboratoire de dégager des ressources pérennes pour financer la poursuite de son effort de recherche et développement.

Quelques exemples d'anticorps monoclonaux thérapeutiques

Extension des indications et sélection des répondeurs

Le *Tableau 1* liste les Acm pris actuellement en charge par l'assurance maladie en France.

En 2007, on observait une croissance des ventes de la plupart des Acm. Deux d'entre eux, Avastin® (bévacizumab) du laboratoire Roche-Genentech et Humira® (adalizumab) du laboratoire Abbott y ont très largement contribué. Avastin®, dont l'indication initiale était le cancer colorectal, a depuis été autorisé dans le traitement du cancer métastatique du poumon et du sein. C'est à ce jour le seul anticorps thérapeutique ciblant directement le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) au lieu de son récepteur (→). Cette particularité lui permet de gagner des parts de marché d'autant qu'aucun concurrent direct ne semble annoncé pour le moment.

Des essais cliniques sont en cours pour étendre ses indications notamment aux cancers du cerveau, du rein, des ovaires et de la prostate [5]. La croissance d'Humira® a également été alimentée par l'extension de ses indications, de la polyarthrite rhumatoïde à la maladie de Crohn ou encore au psoriasis.

Le champ des Acm est également un domaine pionnier pour le développement de la médecine dite personnalisée qui permet de réserver l'usage de certains médicaments aux patients présentant un profil génétique particulier qui, de ce fait, ont une chance beaucoup plus importante de répondre au traitement. Par exemple, les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) ne sont efficaces chez les patients traités pour une tumeur colorectale que chez ceux présentant des allèles *KRAS* de type sauvage (→). De ce fait, l'indication d'Erbix® (cétuximab) et de Vectibix® (panitumumab), les deux anticorps monoclonaux anti-EGFR, est ciblée sur ce type de patients, identifiés

(→) voir N. Cézé et al.,
page 1099

(→) voir H. Watier, page 999 ;
A. Bodmer et al., page 1090

grâce à un test génétique réalisé préalablement au traitement. Le lien entre la mutation *KRAS* et la résistance aux thérapies anti-EGFR a été découvert en 2006 par une équipe française chez des patients présentant un cancer colorectal [6].

Il est intéressant à cet égard d'observer l'impact de la recherche médicale sur les processus de développement. Erbitux®, lancé plus précocement, a d'abord été autorisé en procédure centralisée¹ en juin 2004 dans le cancer colorectal chez l'ensemble des patients et ce n'est qu'à la suite de la découverte du rôle prédictif du gène *KRAS* que son indication a été restreinte aux résultats du test génétique *KRAS*. Vectibix®, *a contrario*, a été autorisé par l'EMA (*European medicines agency*) en décembre 2007, donc après cette découverte, et son indication a donc été dès l'origine ciblée sur les patients n'ayant pas la mutation de l'allèle *KRAS* [7].

L'exemple de l'Avastin et de Lucentis dans la DMLA

Le prix des Acm, parfois extrêmement élevé, est très souvent un critère important à la fois pour les autorités dans leurs décisions de prise en charge du traitement, mais également pour les médecins dans leur décision de prescription.

Dans les systèmes de santé où l'assurance maladie ne procure pas une couverture universelle, la communauté médicale peut se montrer sensible aux questions économiques touchant les médicaments qu'elle prescrit. Ainsi, aux États-Unis, une partie de la communauté ophtalmologique a développé l'usage - hors indication - de l'Avastin® (bévacizumab) pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de préférence à Lucentis® (ranibizumab) qui dispose de l'indication dans le cadre de l'AMM (→). La raison de ce choix est la différence

(→) voir N. Leveziel et
al., page 1105

importante de prix entre ces deux traitements, bien que la formulation d'Avastin® soit destinée à une injection intraveineuse et non intravitréenne comme l'est celle de Lucentis® [8]. Les prescripteurs justifient leur démarche arguant du mode d'action identique des deux Acm ranibizumab et bévacizumab et des résultats publiés de l'utilisation d'Avastin® dans le traitement de la DMLA dans certains cas-témoins, bien qu'aucune étude n'ait pour l'instant été réalisée afin de comparer ces deux Acm dans cette indication [9]. Cette démarche montre bien que la communauté médicale se préoccupe de plus en plus du coût des traitements qu'elle met en œuvre.

¹ La procédure centralisée permet d'obtenir une seule autorisation de mise sur le marché (AMM) valable dans tous les États membres de l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants.

Pourtant, le *National Institute for health and clinical excellence* (NICE), agence anglaise d'évaluation du médicament, a récemment statué sur le remboursement de Lucentis® (ranibizumab) en approuvant sa prise en charge à condition de limiter son utilisation à 14 injections chez les patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le schéma thérapeutique prévu pour ce traitement est d'une injection par mois jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'explication d'une telle décision repose sur le fait que malgré son coût élevé pour la collectivité (12 400 euros), ce traitement permet de réduire de près de 10 000 euros les dépenses liées à la perte de vision qui frappe les patients qui ne reçoivent pendant dix ans qu'un traitement non spécifique sous la forme de soins de confort [10].

Une protection solide contre les copies

Si le coût des Acm thérapeutiques constitue un sujet de préoccupation pour les payeurs, voire pour les prescripteurs, il n'y a pas lieu d'anticiper une régulation par le marché comme il en existe dans le domaine des petites molécules par le biais des génériques. La pression concurrentielle, possible avec l'arrivée de biosimilaires, ne peut s'exercer de manière aussi brutale. Le champ de ce qui est breveté est plus complexe. De même, l'autorisation de mise sur le marché vise non seulement la molécule mais aussi tout l'outil industriel. Aussi, même après l'expiration des brevets, les copieurs éventuels ne peuvent se contenter d'une simple étude de bioéquivalence et doivent, même dans le contexte réglementaire européen plutôt favorable aux biosimilaires, réaliser un plan de développement clinique, certes allégé mais complet (→).

(→) voir A. Beck et al., page 1024 ; F. Lackner et M.E. Behr-Gross, page 1183

Depuis déjà plusieurs années, l'Union européenne fait figure de chef de file dans le domaine des biosimilaires où elle a été la toute première à concevoir et à élaborer une réglementation. Le concept de biosimilaire a ainsi été tout spécialement créé pour répondre aux spécificités des produits biotechnologiques pour lesquels l'approche générique est certes possible mais nécessite de réaliser davantage d'études que dans le cas d'un médicament classique [11].

Après certaines classes thérapeutiques qui, comme l'hormone de croissance avec Omnitrope® (somatotropine) ou les érythropoïétines avec Binocrit® (époétine alpha) ou Retacrit® (époétine zêta), pour lesquelles l'expérience d'autorisation de biosimilaires existe, les brevets protégeant les premiers représentants majeurs des anticorps monoclonaux que sont Herceptine®, Mabthéra® ou encore Rémicade® vont tomber dans le domaine public prochainement. Les développements récents montrent que l'arrivée de biosimilaires d'anticorps monoclonaux n'est pas purement hypothétique. L'an dernier, un laboratoire indien, *Dr Reddy's Pharmaceutical Company*, a annoncé le lancement de Reditux®, une copie de Rituxan® (rituximab, anti-CD20) produit par le laboratoire Genentech et dont l'indication concerne le traitement des hémopathies lymphoïdes (→). En outre, la Corée du Sud a autorisé Clotinab®, une copie de Réopro® (abciximab) [12]. Aucune

(→) voir G. Cartron et J.F. Rossi, page 1085

information sur le développement de ces produits n'est actuellement disponible pour confirmer s'ils sont comparables à des biosimilaires tels que les définit la réglementation européenne.

Toutefois, les interrogations sur les perspectives de développement de biosimilaires d'anticorps monoclonaux ne manquent pas. On s'interroge en particulier sur les caractéristiques et les particularités de ces médicaments qui, de surcroît, sont souvent dotés d'indications multiples dans des aires thérapeutiques très différentes. Les recommandations européennes actuelles [13] publiées par l'EMA indiquent que dans le cas où le médicament *princeps* est autorisé dans plusieurs indications, l'efficacité et la sécurité du biosimilaire correspondant doivent être démontrées séparément pour chacune des indications (→).

(→) voir F. Lackner et M.E. Behr-Gross, page 1183

Les anticorps monoclonaux ont des structures bien plus complexes que les biosimilaires de médicaments actuellement développés tels que l'hormone de croissance, l'insuline ou les érythropoïétines. Bien que de nombreuses techniques se développent sans cesse permettant une caractérisation moléculaire de plus en plus précise des molécules d'Acm, ce qui permet d'atteindre un haut niveau de précision, de fiabilité, de qualité et de reproductibilité (→), de multiples possibilités d'hétérogénéité des anticorps monoclonaux existent. Par exemple, les Acm sont des protéines de fort poids moléculaire (environ 150 kDa), et leurs structures secondaire et tertiaire sont très complexes, soumises à des modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation. Des variations peuvent intervenir dans ces modifications post-traductionnelles, inclusion dans les motifs de glycosylation d'additions différentielles et/ou de branchements alternatifs de sucres. La substance médicamenteuse (la molécule active en tant que telle) et la formulation finale (produit pharmaceutique commercialisé) peuvent donc présenter une microhétérogénéité (→). Il est donc tout à fait envisageable qu'un biosimilaire d'anticorps monoclonal présente des différences de structure moléculaire par rapport à la molécule *princeps* ne pouvant être détectées par les techniques de caractérisation actuelles. Comment dès lors être certain de l'absence d'impact de ces différences sur l'efficacité ou la tolérance cliniques ? En particulier, dans l'exemple cité, les motifs de glycosylation ont un rôle crucial dans la liaison, l'immunogénicité et l'activité de l'anticorps monoclonal.

(→) voir L. Manache et al., page 1063

(→) voir L. Manache et al., page 1063 ; P. Stas et I. Lasters, p. 1070

Même en cas d'enregistrement de biosimilaires, compte tenu de la sensibilité concernant les questions

DCI	Nom	Laboratoire pharmaceutique	Type	Date AMM	Date avis CT	Indication
Adalimumab	Humira	Abbott	Hu	8/09/2003	16/04/2008	Psoriasis
					18/10/2006	Spondylarthrite ankylosante
					24/10/2007	Maladie de Crohn
					15/09/2004	Polyarthrite rhumatoïde
					2/11/2005	Polyarthrite rhumatoïde Rhumatisme psoriasique
Alemtuzumab	MabCampath	Schering	Hz	6/07/2001	17/09/2008	Leucémie lymphoïde chronique
					9/01/2002	
Basiliximab	Simulect	Novartis	Ch	9/10/1998	20/02/2002 : extension d'indication pour l'enfant	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale
					18/06/2003 : demande de dosage complémentaire chez l'enfant	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale
Bévacizumab	Avastin	Roche	Hz	12/01/2005	8/06/2005	Cancer colorectal - 1 ^{er} ligne
					4/03/2009	Cancer colorectal - 2 ^e ligne
					2/10/2008	Cancer du rein
					5/12/2007	Cancer du sein
Cétuximab	Erbix	Merck Lipha	Ch	29/06/2004	14/05/2008	Cancer bronchique
					16/03/2005	Cancer colorectal métastatique
					18/10/2006	Cancer tête et cou
Daclizumab	Zénapax	Roche	Hz	26/02/1999	5/01/2005	Rejet après transplantation d'organe
Éculizumab	Soliris	Alexion	Hz	21/06/2007	24/10/2007	Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)
Éfalizumab*	Raptiva	Serono	Hz	20/09/2004	30/03/2005	Psoriasis en plaques
Ibritumomab	Zévalin	Schering	Mu	16/01/2004	7/07/2004	Lymphomes
					8/11/2000	Polyarthrite rhumatoïde
					1/09/2004	Spondylarthrite ankylosante Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn
					26/04/2006	Rhumatisme psoriasique Psoriasis
					18/07/2007	Rectocolite hémorragique
Natalizumab	Tysabri	Biogen Idec	Hz	28/06/2006	17/01/2007	Sclérose en plaques
Omalizumab	Xolair	Novartis	Hz	25/10/2005	4/01/2006	Asthme
Palivizumab	Synagis	Abbott	Hz	13/08/1999	19/12/2007	Infections respiratoires à VRS en pédiatrie
Panitumumab	Vectibix	Amgen	Hu	3/12/2007	30/04/2008	Cancer colorectal métastatique
Ranibizumab	Lucentis	Novartis	Hz	22/01/2007	28/03/2007	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
Rituximab	Rituxan/ Mabthéra	Roche	Ch	2/06/1998	29/10/2003	Lymphome non hodgkinien
					8/06/2005	Lymphome non hodgkinien
					8/11/2006	Lymphome non hodgkinien
					13/12/2006	Polyarthrite rhumatoïde
					1/10/2008	Lymphome non hodgkinien
Tocilizumab	Roactemra	Roche	Hz	16/01/2009	9/09/2009	Polyarthrite rhumatoïde
Trastuzumab	Herceptine	Roche	Hz	28/08/2000	28/03/2001	Cancer du sein
					20/07/2005	Cancer du sein
					4/10/2006	Cancer du sein
					19/03/2008	Cancer du sein
Ustékinumab	Stelara	Janssen-Cilag	Hu	16/01/2009	13/05/2009	Psoriasis en plaques

Tableau I. Anticorps monoclonaux pris en charge par l'Assurance maladie en France. Mu : murin ; Ch : chimérique ; Hz : humanisé ; Hu : humain ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; I : progrès thérapeutique majeur ; II : amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; III : amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; IV : amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; V : absence d'amélioration ; DCI : dénomination commune internationale ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; SMR : service médical rendu ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; CT : commission de la transparence. * L'éfalizumab a été retiré du marché français en juin 2009.

SMR	ASMR	Population cible	Orphelin	ATU	Onéreux
important	V	Moins de 10 000 patients par an			
important	II	Au max 10 000 patients par an			
important	V	Au max 6 700 patients par an	Non	Non	Oui
important	II	10 500 à 26 000 patients PR : 10 000 et 26 000			
important	II	RP : 6 500 à 10 000 patients			
important	IV	400 à 650 patients	Non	Non	Oui
important	II	300 à 500 patients par an			
important	IV	Pas d'estimation	Non	Non	Non
important	V	Environ 50 enfants par an			
	II	18 000 patients par an			
	IV	3 300 patients par an			
important	IV	5 500 patients par an	Non	Oui	Oui
	III	9 400 à 14 000 patientes			
	V	15 500 à 16 500 patients			
important	V	8 600 patients	Non	Oui	Oui
	III	3 000 patients			
important	V	100 enfants par an	Non	Non	Non
important	II	Pas d'estimation	Oui	Oui	Oui
important	IV	10 000 patients par an	Non	Non	Non
important	III	500 cas par an	Non	Non	Oui
important	III	6 000 à 19 500 patients			
important	SPA et PR : II Maladie de Crohn : III	SPA : 10 000 patients. PR : 10 500 et 26 000 patients. Maladie de Crohn : 130 à 200 patients	Non	Non	Oui
important	PR et rhumatisme psoriasique : II Psoriasis : III	PR : 10 000 à 26 000 Rhumatisme psoriasique : 6 500 à 10 500 patients			
important	II	10 000 patients			
important	III	9 000 et 11 000 patients	Non	Non	Oui
important	IV	10 à 20 000 patients	Non	Oui	Non
faible	IV	Pas d'estimation	Non	Non	Non
important	V	5 400 patients par an	Non	Non	Oui
important	II	37 000 à 39 000 patients en 2005	Oui	Non	Non
important	I	3 300 patients par an			
important	II	2 600 patients par an			
important	I	1 200 à 1 900 cas par an.	Non	Non	Oui
important	II	3 500 à 8 000 patients			
important	I	1 600 à 2 400 patients par an			
important	Échec au(x) traitement(s) de fond classique(s) : V Échec aux anti-TNF alpha : II	Échec au(x) traitement(s) de fond classique(s) : 16 à 20 000 patients Échec aux anti-TNF alpha : 5 à 7 000 patients	Non	Non	ND
important	V	Pas d'estimation			
important	V	6 000 patients	Non	Non	Oui
important	I	6 000 à 10 000 cas par an.			
important	V	20 à 90 patients par an			
important	IV	10 000 patients par an	Non	Non	Non

Tableau I (suite). Anticorps monoclonaux pris en charge par l'Assurance maladie en France. Mu : murin ; Ch : chimérique ; Hz : humanisé ; Hu : humain ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; I : progrès thérapeutique majeur ; II : amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; III : amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; IV : amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ; V : absence d'amélioration ; DCI : dénomination commune internationale ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; SMR : service médical rendu ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; CT : commission de la transparence. * L'éfalizumab a été retiré du marché français en juin 2009.

d'efficacité, de tolérance (notamment en termes d'immunogénicité) et de sécurité propres aux médicaments biologiques, la substitution du produit princeps par le biosimilaire à l'initiative du pharmacien semble peu envisageable. L'initiative du pharmacien est pourtant le moteur de la pénétration des génériques dans le champ des petites molécules. Dans ce domaine des Acm, l'impact des pertes de brevet sur l'économie sera donc considérablement réduit par rapport à celui qui est observé dans le domaine de la pharmacie traditionnelle.

Conclusion

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques, catégorie médicinale originale, ont apporté des réponses essentielles à des besoins thérapeutiques insatisfaits. Du fait de leur mode d'action ciblé et de leur tolérance maîtrisée, leur processus de développement présente des chances de succès. En revanche, leur processus industriel de production est complexe et coûteux (→). Leur impact budgétaire est appelé à croître et leur économie sera protégée, même après l'expiration des brevets, par la difficulté de développer et de produire des copies bien caractérisées présentant des garanties équivalentes d'efficacité, de tolérance et de sécurité. ♦

(→) voir S. Olivier et M. Mehtali, page 1163 ; O. Cochet et M. Chartrain, page 1078

SUMMARY

From orthoclone to denosumab, the fast growing market of monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies are a specific medicinal category within the current therapeutic armamentarium. Their market share is growing fast as they are often the only therapeutic option at some stages of certain diseases, due to their targeted action in the body and to an acceptable tolerance. The budget impact of monoclonal antibodies is increasing, leading payers and health authorities to growing attention and pressure when they have to decide on the reimbursement, coverage and pricing of these products. The launch of biosimilars after patent

expiry of some of these drugs will take time in view of the complexity of these molecules, and is not likely to significantly impact the cost of these therapies. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Amgen, Abbott, Merck Serono, Sandoz, Hospira, Alexion, Janssen-Cilag, Novartis vaccins.

RÉFÉRENCES

1. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008 ; 9 : 423-30.
2. Beck A, Wurch T, Corvaia N. Therapeutic antibodies and derivatives : from the bench to the clinic. *Curr Pharm Biotechnol* 2008 ; 9 : 421-2.
3. Cohen J, Wilson A. New challenges to medicare beneficiary access to mAbs. *mAbs* 2009 ; 1 : 1-11.
4. Reichter J. Trends in the development and approval of monoclonal antibodies for viral infections. *BioDrugs* 2007 ; 21 : 1-7.
5. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine-2007. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 1227-33.
6. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 3992-5.
7. Sheridan C. EGFR inhibitors embrace KRAS. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 839-40.
8. Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin : the low cost alternative to lucentis ? *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 141-3.
9. Steinbrook R. The price of sight-ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1409-12.
10. Dobson R. NICE introduces cost sharing scheme for sight drug. *Br Med J* 2008 ; 337 : a1487. doi : 10.1136/bmj.a1487.
11. Schneider CK, Kalinke U. Toward biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 985-90.
12. Moon JY, Kim W, Kim JH, et al. A multicenter, randomized, open-label, therapeutic, and exploratory trial to evaluate the tolerability and efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Clotinab) in high-risk patients with percutaneous coronary intervention. *Yonsei Med J* 2008 ; 49 : 389-99.
13. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/49340805en.pdf>

TIRÉS À PART

C. Fasano



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page VI dans ce numéro de m/s

