N° 124-125
2016
(11 janvier 2016)

BioPharmAnalyses vous souhaite une très bonne année 2016 et vous propose pour son premier numéro de l'année un bilan des nouvelles molécules autorisées en Europe et aux Etats-Unis en 2015.

LES NOUVELLES ENTITES MOLECULAIRES AUTORISEES EN 2015

Après une année 2014 déjà prolifique, 2015 se positionne comme un des meilleurs crus de la décennie écoulée. L'année dernière, la FDA a donné son feu vert à la mise sur le marché de 45 nouvelles entités moléculaires (NEM) et produits biologiques, surpassant largement la moyenne de 28 observée depuis 2006 au sein de l'agence américaine. Parallèlement, l'agence européenne du médicament (EMA) a délivré 39 AMM et avis favorables à de nouvelles entités moléculaires, soit un niveau équivalent à celui de 2014. Ces AMM et avis favorables ont été attribués à 40 laboratoires se répartissant pour moitié aux Etats-Unis et pour l'autre moitié entre Suisse (6), Japon (5) et Europe (9) **(1)**. Deux groupes, l'américain Merck&Co et le suisse Novartis, totalisent chacun quatre AMM obtenues en 2015 en Europe et/ou aux Etats-Unis, devant Actavis/Allergan, Amgen, AstraZeneca et BMS qui affichent un score de trois AMM en 2015.

Dix nouveaux traitements du cancer autorisés en 2015

Une nouvelle fois, l'oncologie reste la principale aire thérapeutique représentée parmi les NEM autorisées en 2015, avec, en particulier l'arrivée de quatre nouveaux médicaments pour le traitement du **myélome multiple**. Sur ces quatre produits, trois ont bénéficié du statut de *breakthrough therapy* aux Etats-Unis : les anticorps monoclonaux Darzalex® (daratumumab) de J&J et Empliciti® (elotuzumab) de BMS ainsi que l'inhibiteur du protéasome Ninlaro® (ixazomib) de Takeda. Le quatrième, Farydak® (panobinostat) est quant à lui un inhibiteur d'histone diacétylase issu de Novartis.

Autre cancer fortement présent parmi les AMM de 2015, le **cancer des poumons non à petites cellules** enregistre l'arrivée de trois nouvelles solutions thérapeutiques. L'anticorps monoclonal Portrazza® (necitumumab) d'Eli Lilly est dorénavant autorisé en Europe et aux Etats-Unis pour le cancer métastasique des poumons non à petites cellules squameuses, tandis que les deux inhibiteurs de tyrosine kinase, Alecensa® de Roche et Tagrisso® d'AstraZeneca, visent respectivement le traitement du cancer des poumons non à petites cellules ALK+ et du cancer des poumons non à petites cellules EGFR+. Un troisième inhibiteur de tyrosine kinase déjà autorisé aux Etats-Unis depuis 2014, Zykadia® de Novartis, a maintenant obtenu son feu vert en Europe pour le traitement du cancer des poumons non à petites cellules ALK+. Enfin, on notera que les indications d'Opdivo® (nivolumab) de BMS ont été élargies en 2015 au traitement du cancer des poumons non à petites cellules aux Etats-Unis. Initialement approuvé aux Etats-Unis depuis 2014 pour le mélanome, cet anticorps anti *immune checkpoint* a été autorisé par l'EMA dans les deux indications en 2015.

Dans ce domaine du **mélanome**, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de deux nouveaux produits avec l'arrivée d'un nouvel inhibiteur de kinase, Cotellic® de Roche, et de l'immunothérapie oncolytique Imlygic® d'Amgen. Ces deux traitements viennent s'ajouter à une panoplie comprenant les trois anticorps monoclonaux, Keytruda®, Opdivo® et Yervoy®, et les trois inhibiteurs de tyrosine kinase, Mekinist®, Tafinlar® et Zelboraf®, déjà approuvés en Europe et aux Etats-Unis. On notera également l'arrivée d'une nouvelle combinaison associant un analogue de nucléotide et un inhibiteur de thymidine phosphorylase, Lonsurf® du japonais Taiho Pharmaceutical pour le traitement du cancer colorectal avancé chez des patients en échappement thérapeutique. Enfin, deux cancers rares enregistrent l'arrivée de nouveaux traitements, Unituxin® et Yondelis®. Dans le cas du neuroblastome à haut risque, Unituxin®, anticorps monoclonal développé par l'américain United Therapeutics, devient le premier médicament autorisé pour cette forme rare de cancer pédiatrique. Quant à Yondelis® de J&J, développé

dans le cadre d'un accord de licence avec l'espagnol PharmaMar, il est déjà autorisé en Europe dans le traitement du sarcome depuis 2007.

Premiers inhibiteurs de la PCSK9

Alors que plus de 40% (20 sur 45) des NEM autorisés par la FDA et/ou par l'EMA en 2015 sont les premiers représentants d'une nouvelle classe thérapeutique (*first-in-class*), les premiers inhibiteurs de la PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) ont obtenu le feu vert des agences règlementaires pour le traitement de l'hypercholestérolémie (***Voir Quelques chiffres sur les AMM délivrées à des NEM en 2015 ci-dessous***). Le premier autorisé, Praluent® (alirocumab) de Sanofi, a reçu l'aval de la FDA en juillet aux Etats-Unis pour le traitement de patients adultes atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale ou de patients atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses nécessitant une réduction supplémentaire du cholestérol LDL. Parallèlement, Repatha® (evolocumab) d'Amgen recevait quasiment au même moment l'autorisation européenne pour deux formes d'hypercholestérolémie, l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale), et l' hypercholestérolémie familiale homozygote, et de la dyslipidémie mixte. Les deux anticorps sont maintenant approuvés de part et d'autre de l'Atlantique. Toujours dans le domaine cardiovasculaire, deux autres médicaments issus de groupes européens ont aussi été autorisés en Europe et aux Etats-Unis en 2015. Entresto® de Novartis y est indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique avec réduction de la fraction d'éjection, tandis que Praxbind® de Boehringer Ingelheim y est utilisé comme antidote des effets anticoagulants de Pradaxa® (dabigatran).

Quatre nouvelles maladies rares avec des solutions thérapeutiques

Avec respectivement 20 et 10 AMM accordées aux Etats-Unis et en Europe, la sphère des médicaments orphelins continue sa montée en puissance en 2015. Près de la moitié (20 sur 45) et le tiers (10 sur 30) des médicaments autorisés par la FDA et par l'EMA en 2015 possèdent le statut d'orphelin. Outre Unituxin® dans le neuroblastome à haut risque déjà mentionné, trois autres maladies rares ont vu l'autorisation d'une première solution thérapeutique en 2015. Il s'agit du déficit en lipase acide lysosomale et de l'hypophosphatasie infantile et périnatale pour lesquels deux thérapies enzymatiques de substitution développées par Alexion Pharmaceutical, **Kanuma®** et **Strensiq®,** ont été approuvées en 2015 en Europe et aux Etats-Unis. Parallèlement, le suisse Santhera Pharmaceuticals a obtenu l'autorisation de **Raxone®** en Europe pour le traitement des troubles de la vision chez des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber. La molécule est également en développement dans la myopathie de Duchenne et dans la sclérose en plaques.

Trois ans après l'arrivée de Kalydeco® (ivacaftor), l'américain Vertex Pharmaceuticals vient d'élargir l'arsenal du traitement causal de la mucoviscidose avec l'autorisation d'Orkambi®, qui associe l'ivacaftor à un autre modulateur du fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* - régulateur de la conductance transmembranaire). Enfin, l'année 2015 s'est achevée avec l'autorisation d'**Uptravi®** (selexipag), portant ainsi à neuf le nombre de traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles et à quatre le nombre de produits proposés dans cette indication par le suisse Actelion **(2)**.

(1) Deux de ces laboratoires, Allergan et Alkermes, ont relocalisé leur siège social en Irlande après leurs fusions avec Actavis pour le premier, et avec Elan pour le deuxième.

(2) Les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire autorisés sont Adcirca® (tadalafil) d'Eli Lilly, Adempas® (riociguat) de Bayer, Letairis®/Volibris® (ambrisentan) de Gilead Sciences et GSK, Opsumit® (macitentan), Tracleer® (bosentan) et Ventavis® (iloprost par voie inhalée) d'Actelion, Remodulin®/ Tyvaso® (treprostinil) d'United Therapeutics (USA) et Revatio® (sildenafil) de Pfizer. voir *BioPharmAnalyses* n°122-123

Quelques chiffres sur les AMM délivrées à des NEM en 2015

- 21 nouvelles entités moléculaires ont été autorisées en 2015 par l'EMA et par la FDA.

Il s'agit de **Cosentyx®** (secukinumab) de Novartis pour le traitement du psoriasis, de **Cotellic®** (cobimetinib) de Roche pour le traitement du mélanome, **Cresemba®** de Basilea Pharmaceutica et Astellas Pharma pour les traitements de l'aspergillose invasive et de la mucormycose invasive, **Entresto®** de Novartis dans l'insuffisance cardiaque chronique avec réduction de la fraction d'éjection, **Farydak®** de Novartis pour le myélome multiple, **Genvoya®**, nouvelle combinaison d'antirétroviraux de Gilead pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients adultes et des patients de plus de 12 ans, de **Kanuma®** d'Alexion Pharmaceutical pour le traitement du déficit en lipase acide lysosomale, **Kengreal®/Kengrexal®** de *The Medicines Company* pour la prévention de la formation de caillots dans les artères coronaires chez les patients adultes subissant une angioplastie coronaire, **Lenvima®** d'Eisai pour le traitement du cancer de la thyroïde, **Nucala®** de GSK pour le traitement de l'asthme, **Odomzo®** de Merck&Co pour le carcinome basocellulaire localement avancé, **Orkambi®** de Vertex Pharmaceutical pour la mucoviscidose, **Portrazza®** d'Eli Lilly pour le traitement du cancer métastasique des poumons non à petites cellules squameuses, **Praluent®** de Sanofi et **Repatha®** d'Amgen pour le traitement de l'hypercholestérolémie caractérisée par un taux élevé de « mauvais cholestérol », **Praxbind®** de Boehringer Ingehleim, antidote de l'effet anticoagulant de Pradaxa® (dabigatran), **Savaysa®/Lixiana®** de Merck&Co pour la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients atteints d'une fibrillation atriale non provoqué par un problème de valve cardiaque, **Strensiq®** d'Alexion Pharmaceutical pour l'hypophosphatasie infantile et périnatale, **Tagrisso®** d'AstraZeneca pour le cancer des poumons non à petites cellules EGFR+, **Unituxin®** d'United Therapeutics pour le traitement de patients pédiatriques atteints de neuroblastome à haut risque et **Zurampic®** d'AstraZeneca pour le traitement de l'hyperuricémie associée à la goutte.

- Neuf NEM autorisées par la FDA en 2015 sont en cours d'évaluation à l'EMA.

Il s'agit d'**Alecensa®** de Roche pour le cancer des poumons non à petites cellules ALK+, d'**Avycaz®** d'Allergan pour les infections intra-abdominales compliquées et infections urinaires compliquées, de **Darzalex®** de J&J, **Empliciti®** de BMS et **Ninlaro®** de Takeda, pour le myélome multiple, d'**Ibrance®** de Pfizer pour le cancer du sein métastatique ER+/HER2-, de **Lonsurf®** de Taiho Pharmaceutical pour le cancer colorectal avancé chez des patients en échappement thérapeutique, de **Natpara®** de Shire pour le traitement de l'hypocalcémie chez les patients atteints d'hypoparathyroïdisme, et d'**Uptravi®** d'Actelion pour l'hypertension artérielle pulmonaire.

- Deux NEM autorisées par la FDA en 2015 avaient été autorisées par l'EMA EN 2014.

Il s'agit de **Cholbam®** de Retrophin pour le déficit de synthèse des acides biliaires du à des défauts enzymatiques et de **Daklinza®** de BMS pour le traitement de l'hépatite C chronique (génotype 1, 2, 3 et 4).

- Huit NEM autorisées par la FDA en 2014 ont été autorisées par l'EMA en 2015.

Il s'agit d'**Akynzeo®** d'Helsinn et Eisai pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie, de **Blincyto®** d'Amgen pour la leucémie aiguë lymphoblastique sans chromosome Philadelphie, d'**Hetlioz®** de Vanda Pharmaceuticals pour le traitement des troubles du rythme circadien du sommeil, de **Keytruda®** de Merck&Co et d'**Opdivo®** de BMS pour le mélanome, d'**Orbactiv®** de *The Medicine Company* pour les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par des bactéries Gram +, y compris par des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline, **Sivextro®** de Cubist pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par des bactéries Gram +, y compris par des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline et de **Zykadia®** de Novartis pour le traitement du cancer des poumons non à petites cellules ALK+ chez des patients ayant déjà été traités par le crizotinib.

- Vingt médicaments ayant le statut d'orphelin aux Etats-Unis ont été autorisés par la FDA en 2015

Il s'agit d'**Alecensa®** de Roche pour le cancer des poumons non à petites cellules ALK+, de **Cholbam®** de Retrophin pour le déficit de synthèse des acides biliaires du à des défauts enzymatiques, de **Cotellic®** (cobimetinib) de Roche pour le traitement du mélanome, **Cresemba®** de Basilea Pharmaceutica et Astellas Pharma pour les traitements de l'aspergillose invasive et de la mucormycose invasive, de **Darzalex®** de J&J, **Empliciti®** de BMS, **Farydak®** de Novartis et **Ninlaro®** de Takeda, pour le myélome multiple, de **Kanuma®** d'Alexion Pharmaceutical pour le traitement du déficit en lipase acide lysosomale, d'**Orkambi®** de Vertex Pharmaceutical pour la mucoviscidose, de **Portrazza®** d'Eli Lilly pour le traitement du cancer métastasique des poumons non à petites cellules squameuses, de **Praxbind®** de Boehringer Ingehleim, antidote de l'effet anticoagulant de Pradaxa® (dabigatran), de **Repatha®** d'Amgen pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de **Strensiq®** d'Alexion Pharmaceutical pour l'hypophosphatasie infantile et périnatale, de **Tagrisso®** d'AstraZeneca pour le cancer des poumons non à petites cellules EGFR+, d'**Unituxin®** d'United Therapeutics pour le traitement de patients pédiatriques atteints de neuroblastome à haut risque, d'**Uptravi®** d'Actelion pour l'hypertension artérielle pulmonaire et de **Yondelis®** de J&J pour le traitement de sarcomes des tissus mous.

- Dix médicaments ayant le statut d'orphelin en Europe ont été autorisés par l'EMA en 2015

Il s'agit de **Blincyto®** d'Amgen pour la leucémie aiguë lymphoblastique sans chromosome Philadelphie, de **Cresemba®** de Basilea Pharmaceutica et Astellas Pharma pour les traitements de l'aspergillose invasive et de la mucormycose invasive, de **Farydak®** de Novartis pour le myélome multiple, d'**Hetlioz®** de Vanda Pharmaceuticals pour le traitement des troubles du rythme circadien du sommeil, de **Kanuma®** d'Alexion Pharmaceutical pour le traitement du déficit en lipase acide lysosomale, de **Lenvima®** d'Eisai pour le traitement du cancer de la thyroïde, d'**Orkambi®** de Vertex Pharmaceutical pour la mucoviscidose, de **Raxone®** de Santhera Pharmaceuticals pour les troubles de la vision chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de neuropathie optique

héréditaire de Leber (NOHL), de **Strensiq®** d'Alexion Pharmaceutical pour l'hypophosphatasie infantile et périnatale, et d'**Unituxin®** d'United Therapeutics pour le traitement de patients pédiatriques atteints de neuroblastome à haut risque.

- Six produits ayant obtenu le statut de « breakthrough therapy » aux Etats-Unis ont été autorisés en 2015.

Il s'agit d' **Empliciti®** de BMS et de **Ninlaro®** de Takeda pour le myélome multiple, d'**Ibrance®** de Pfizer pour le cancer du sein métastatique ER+/HER2-, d'**Orkambi®** de Vertex Pharmaceutical pour la mucoviscidose, de **Praxbind®** de Boehringer Ingehleim, antidote de l'effet anticoagulant de Pradaxa® (dabigatran), et de **Strensiq®** d'Alexion Pharmaceutical pour l'hypophosphatasie infantile et périnatale.

- Les médicaments *first-in-class* autorisés en 2015

Ce sont Addyi® de Sprout Pharmaceuticals, de Bridion® de Merck&Co, de Corlanor® d'Amgen, de Cosentyx® et Entresto® de Novartis, de Darzalex® de J&J, d'Empliciti® de BMS, d'Ibrance® de Pfizer, de Kanuma® d'Alexion, de Nucala® de GSK, d'Orkambi® de Vertex, de Praluent® de Sanofi, de Praxbind® de Boehringer Ingelheim, de Strensiq® d'Alexion, d'Unituxin® d'United Therapeutics et de Xuriden® de Wellstat Therapeutics. **AMM aux Etats-Unis :**
AMM en Europe :

LES NOUVELLES ENTITES MOLECULAIRES (NEM) AYANT OBTENU UNE AMM EN EUROPE ET/OU AUX ETATS-UNIS EN 2015

Pour chaque produit, est indiqué le nom de marque, le principe actif, le laboratoire, l'indication et son statut (autorisé, avis favorable, en cours d'évaluation, statut d'orphelin…) en Europe et aux Etats-Unis (Sources : BioPharmAnalyses, DG Santé, EMA, FDA, sites des laboratoires)

ADDYI®

(FLIBANSERINE)

SPROUT PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : **traitement de la baisse de désir chez les femmes préménopausées**

AMM USA : 18/08/2015

AKYNZEO®

(NETUPITANT ET PALONOSETRON)

HELSIN (SUISSE) EISAI (JAPON)

Indication : ***prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie***

Mécanisme d'action : Akynzeo® combine un antagoniste sélectif du récepteur NK1, le netupitant, et un antagoniste du récepteur 5-HT3, le palonosétron.

A noter : Akynzeo® est commercialisé par Eisai aux Etats-Unis dans le cadre d'un accord de licence avec Helsinn Healthcare. Les deux sociétés étaient déjà partenaires pour la distribution d'un des principes actifs d'Akynzeo®, le palonosétron. Celui-ci est autorisé aux Etats-Unis depuis 2003 et en Europe depuis 2005 où il est commercialisé sous le nom d'Aloxi®.

AMM USA : 10/10/2014

AMM EU : 27/05/2015

ALECENSA®

(ALECTINIB)

ROCHE (SUISSE)

Indication : ***Cancer des poumons non à petites cellules ALK+***

Mécanisme d'action : L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ALK .

A noter : Le médicament a été développé par Chugai et a le statut de *Breakthrough therapy* aux Etats-Unis depuis juin 2013.

AMM USA : 11/12/2015

AMM en Europe : *en cours d'évaluation*

***Statut d'orphelin USA :* 27/01/2015**

ARISTADA®

(ARIPIPRAZOLE LAUROXIL)

ALKERMES (IRLANDE)

Indication : ***schizophrénie***

Mécanisme d'action : L'antipsychotique aripiprazole est dispensé sous la forme d'un promédicament qui, une fois injecté dans l'organisme, est converti en aripiprazole.

AMM USA : 26/10/2015

AVYCAZ®

(CEFTAZIDIME-AVIBACTAM)

ALLERGAN (IRLANDE) ASTRAZENECA (RU)

Indication : ***infections intra-abdominales compliquées et infections urinaires compliquées***

Mécanisme d'action : Cet antibiotique associe une céphalosporine de troisième génération, la ceftazidime, à un inhibiteur de bêta lactamase de deuxième génération, l'avibactam.

A noter : Issu de Novexel, *spin-off* née de l'externalisation, en 2004, du département anti-infectieux d'Aventis, l'avibactam a fait l'objet d'un accord de licence avec l'américain Forest Laboratories en 2008. Novexel a ensuite été racheté par AstraZeneca en 2009, tandis qu'en 2014, Forest Laboratories devenait la propriété d'Actavis, devenu maintenant Allergan.

AMM USA : 25/02/2015

AMM EU : en cours d'évaluation

BLINCYTO®

(BLINATUMOMAB)

AMGEN (USA)

Indication : ***leucémie aiguë lymphoblastique sans chromosome Philadelphie***

Mécanisme d'action : Le blinatumomab est un anticorps bispécifique issue de la technologie BITE® (*Bi-specific T Cell Engagers*) développée par l'allemand Micromet acquis par Amgen début 2012. Il associe les sites de fixation de deux antigènes différents afin de diriger les lymphocytes T cytotoxiques vers les cellules tumorales à éliminer.

AMM USA : 03/12/2014
AMM EU : 23/11/2015
***Statut d'orphelin USA* : 16/05/2008**
***Statut d'orphelin UE* : 24/07/2009**

BRIDION®

(SUGAMMADEX)

MERCK&CO (ETATS-UNIS)

Indication : ***réversion de l'effet des relaxants musculaires utilisés lors d'interventions chirurgicales***

Mécanisme d'action : Le sugammadex est une cyclodextrine modifiée qui se lie sélectivement avec les relaxants musculaires (rocuronium et vecuronium) avec lesquels il forme un complexe qui les inactive.

AMM USA : 15/12/2015
AMM UE : 25/07/2008

BRIVIACT®

(BRIVARACETAM)

UCB (BELGIQUE)

Indication : **crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire**

Mécanisme d'action : Briviact® est un agent anticonvulsif dont l'activité apparaît liée à son interférence avec la protéine synaptique 2A.

Avis favorable UE : 19/11/2015
AMM UE : 14/01/2016

CHOLBAM®

(ACIDE CHOLIQUE)

RETROPHIN (ETATS-UNIS)

Indication : ***déficit de synthèse des acides biliaires du à des défauts enzymatiques***

Mécanisme d'action : L'acide cholique est chargé de remplacer une partie des acides biliaires manquant chez les patients nés avec un déficit de synthèse de la bile.

AMM USA : 17/03/2015
AMM UE : 08/04/2014
***Statut d'orphelin USA* : 18/07/2003**
***Statut d'orphelin UE* : 28/10/2009**

CORLANOR®

(IVABRADINE)

AMGEN (ETATS-UNIS)

Indication : ***réduction des hospitalisations après une aggravation d'une insuffisance cardiaque***

Mécanisme d'action : L'ivabradine est un agent bradycardique.

A noter : Corlanor® est issu du groupe français Servier, avec lequel Amgen a conclu un accord de licence en 2013. Il est déjà autorisé sous le nom de Corlentor®/Procolaran® en Europe où il est indiqué pour le traitement symptomatique de l'angor stable chronique depuis 2005 et pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique depuis 2012.

AMM USA : 15/04/2015
AMM UE : 25/10/2005

COSENTYX®

(SECUKINUMAB)

Novartis (Suisse)

Indication : ***psoriasis***

Mécanisme d'action : Le secukinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-17A.

A noter : Le secukinumab vient d'obtenir un avis favorable pour l'extension de ses indications au rhumatisme psoriasique en Europe.

AMM USA : 21/01/2015
AMM UE : 15/01/2015

COTELLIC®

(COBIMETINIB)

ROCHE (SUISSE)

Indication : ***mélanome stade IIb à IV avec une mutation BRAF V600 E***

Mécanisme d'action : Le cobimetinib est un inhibiteur sélectif de la protéine kinase MEK, protéine kinase impliquée dans la cascade de régulation RAS/RAF/MEK/ERK.

A noter : Le cobimetinib est indiqué en association avec Zelboraf® (vemurafenib). Il a été découvert par l'américain Exelixis et fait l'objet d'un accord de collaboration avec Genentech depuis 2006.
***AMM USA :* 10/11/2015**
***AMM UE :* Avis favorable le 25/11/2015**
Statut d'orphelin USA : 31/01/2014

CRESEMBA®

(ISAVUCONAZOLE)

BASILEA PHARMACEUTICA (SUISSE)
ASTELLAS PHARMA (JAPON)

Indication : ***aspergillose invasive et mucormycose invasive***
Mécanisme d'action : Cet antifongique à large spectre agit en bloquant la synthèse d'un des principaux composants de la membrane cellulaire des champignons, l'ergostérol.
A noter : Cresemba® est développé en partenariat avec Astellas Pharma depuis 2010
***AMM USA :* 06/03/2015**
***AMM UE :* 16/10/2015**
Statut d'orphelin USA :
06/05/2013 (aspergillose invasive),
25/10/2013 (mucormycose)
Statut d'orphelin UE :
04/07/2014 (aspergillose invasive),
04/06/2014 (mucormycose)

DAKLINZA®

(DACLATASVIR)

BMS (ETATS-UNIS)

Indication ***: hépatite C chronique (génotype 1, 2, 3 et 4)***
Mécanisme d'action : Le daclatasvir est un inhibiteur du complexe NS5A du virus de l'hépatite C.
A noter : Le daclatasvir est le premier inhibiteur du complexe NS5A autorisé en Europe.
***AMM USA* : 24/07/2015**
***AMM UE* : 27/08/2014**

DARZALEX®

(DARATUMUMAB)

J&J (ETATS-UNIS)

Indication : ***myélome multiple chez des patients ayant déjà reçu au moins trois traitements***
Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est dirigé contre l'antigène CD38 exprimé à la surface des cellules de myélome multiple et d'autres types de cancers hématologiques tels que le lymphome diffus à grandes cellules B, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie myeloïde aiguë, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau.
A noter : L'anticorps a reçu le statut de *Break-through Therapy* en mai 2013. Il a été développé par le danois Genmab qui a cédé une licence à Janssen en août 2012.
***AMM USA :* 16/11/2015**
***AMM UE :* en cours d'évaluation**
Statut d'orphelin USA : 06/05/2013
Statut d'orphelin UE : 17 /07/2013

EMPLICITI®

(ELOTUZUMAB)

BMS (ETATS-UNIS)

Indication : ***myélome multiple chez des patients ayant déjà reçu un ou deux traitements***
Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est dirigé contre une glycoprotéine de surface (SLAMF7) exprimée à la surface des cellules de myélome et des cellules naturelles tueuses (cellules NK). La fixation de l'anticorps sur SLAMF7 des cellules NK vise à les activer, tandis que la fixation de de l'anticorps sur SLAMF7 des cellules cancéreuses vise à les marquer pour qu'elles soient reconnues et détruites par les cellules NK.
A noter : L'elotuzumab a le statut de *Breakthrough therapy* aux Etats-Unis depuis mai 2014. Il est développé en partenariat entre BMS et AbbVie. Plusieurs études sont en cours pour le traitement en première intention du myélome multiple et pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou en récidive, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres anticorps monoclonaux (lirilumab, urelumab…)
***AMM USA :* 30/11/2015**
***AMM UE :* en cours d'évaluation**
***Statut d'orphelin USA :* 01/09/2011**
***Statut d'orphelin UE :* 09/08/2012**

ENTRESTO®

(SACUBITRIL/VALSARTAN)

NOVARTIS (SUISSE)

Indication : ***insuffisance cardiaque chronique avec réduction de la fraction d'éjection***

Mécanisme d'action : Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine. Il est associé à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le valsartan.

***AMM USA :* 7/07/2015**

***AMM UE :* 24/11/2015**

FARYDAK®

(PANOBINOSTAT)

NOVARTIS (SUISSE)

Indication : ***myélome multiple***

Mécanisme d'action : Le panobinostat est un inhibiteur d'histone déacétylase. Le premier inhibiteur d'histone déacétylase, Zolinza® (vorinostat), a été autorisé en 2006.

***AMM USA :* 23/02/2015**

***AMM UE :* 28/08/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 20/08/2012**

***Statut d'orphelin UE :* 08/11/2012**

GENVOYA®

(ELTIGRAVIR, COBICISTAT, EMTRICITABINE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE)

GILEAD SCIENCES (ETATS-UNIS)

Indication : ***infection par le VIH-1 chez des patients adultes et des patients de plus de 12 ans***

***AMM USA :* 05/11/2015**

***AMM UE :* 19/11/2015**

HETLIOZ®

(TASIMELTEON)

VANDA PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***troubles du rythme circadien du sommeil***

Mécanisme d'action : Le tasimelteon est un agoniste du récepteur de la mélatonine issu de BMS.

***AMM USA :* 31/01/2014**

***AMM UE :* 03/07/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 10/01/2010**

***Statut d'orphelin UE :* 23/02/2012**

IBRANCE®

(PALBOCICLIB)

PFIZER (ETATS-UNIS)

Indication : ***cancer du sein métastatique ER+/HER2⁻***

Mécanisme d'action : inhibiteur de kinase cycline dépendant

A noter : Le palbociclib a obtenu le statut de *Breakthrough Therapy* dans cette indication en/04/2013.

***AMM USA :* 03/02/2015**

***AMM UE :* en cours d'évaluation**

IMLYGIC®

(TALIMOGENE LAHERPAREPVEC)

AMGEN (ETATS-UNIS)

Indication : ***mélanome***

Mécanisme d'action : Imlygic® est une immunothérapie oncolytique destinée au traitement des lésions du mélanome non resécables.

***AMM USA :* 27/10/2015**

***AMM UE :* 16/12/2015**

KANUMA®

(SEBELIPASE ALPHA)

ALEXION PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***déficit en lipase acide lysosomale***

Mécanisme d'action : Cette thérapie enzymatique de substitution est une forme recombinante de la lipase acide lysosomale.

A noter : La sebelipase alpha a été développée par l'américain Synageva Pharma qu'Alexion a racheté en mai 2015 pour 8,4 milliards de $.

***AMM USA :* 08/12/2015**

***AMM UE :* 01/09/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 07/01/2010**

***Statut d'orphelin UE :* 17/12/2010**

KENGREAL®/KENGREXAL®

(CANGRELOR)

THE MEDICINES COMPANY (ETATS-UNIS)

Indication : ***prévention de la formation de caillots dans les artères coronaires chez les patients adultes subissant une angioplastie coronaire***

Mécanisme d'action : Le cangrelor est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

***AMM USA :* 22/06/2015**

***AMM UE :* 30 mars 2015**

KEYTRUDA®

(PEMBROLIZUMAB)

MERCK&CO (ETATS-UNIS)

Indication : ***mélanome avancé chez des patients ayant déjà été traités par l'ipilimumab***

Mécanisme d'action : Keytruda® (pembrolizumab - MK-3475) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur PD-1 (*Programmed cell Death 1* – récepteur présent à la surface des lymphocytes T activés). Il cible un des principaux points de contrôle du système immunitaire (*immune checkpoint*) visés actuellement pour la restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale.

A noter : Le médicament a été le premier inhibiteur de la voie PD-1 autorisé aux Etats-Unis. Il a obtenu le statut de *Breakthrough therapy* dans le mélanome et dans le cancer des poumons non à petites cellules chez des patients EGFR- et ALK- dont la maladie a progressé sous ou après un traitement à base de cisplatine.

***AMM USA :* 04/09/2014**

***AMM UE :* 22/05/2015**

KYBELLA®

(ACIDE DEOXYCHOLIQUE)

KYTHERA BIOPHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***comblement du menton***

***AMM USA :* 29/04/2015**

LENVIMA®

(LENVATINIB)

EISAI (JAPON)

Indication : ***cancer de la thyroïde***

Mécanisme d'action : Le lenvatinib est un inhibiteur multi-kinase (VEGFR, FGFR, PDGFRα, KIT et RET). Après Nexavar® (sorafenib), Lenvima® est le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase autorisé pour le cancer de la thyroïde chez les patients qui ne répondent plus au traitement à l'iode radioactif. La molécule a été autorisée dans le cadre d'une procédure accelérée en Europe.

***AMM USA :* 13/02/2015**

***AMM UE :* 28/05/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 27/12/2012**

***Statut d'orphelin UE :* 26/04/2013**

LONSURF®

(TRIFLURIDINE ET TIPIRACIL)

TAIHO PHARMACEUTICAL (JAPON)

Indication : ***cancer colorectal avancé chez des patients en échappement thérapeutique***

Mécanisme d'action : Le médicament combine un analogue de nucléotide et un inhiteur d'enzyme, la thymidine phosphorylase.

***AMM USA :* 22/09/2015**

***AMM UE :* En cours d'évaluation**

NATPARA®

(HORMONE PARATHYROIDE RECOMBINANTE)

SHIRE (RU)

Indication : ***hypocalcémie chez les patients atteints d'hypoparathyroïdisme***

Mécanisme d'action : Cette hormone recombinante est destinée à compenser le déficit de production d'hormone parathyroïde .

A noter : Natpara®/Natpar® a été développé par l'américain NPS Pharmaceuticals racheté par le britannique Shire en janvier 2015 pour 5,2 milliards de $.

***AMM USA :* 23/01/2015**

***AMM UE :* en cours d'évaluation**

***Statut d'orphelin USA :* 31/08/2007**

***Statut d'orphelin UE :* 18/12/2013**

NINLARO®

(IXAZOMIB)

TAKEDA/MILLENIUM PHARMACEUTICALS (JAPON/ETATS-UNIS)

Indication : ***myélome multiple***

Mécanisme d'action : L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome. Le premier représentant de cette classe thérapeutique, bortezomib (Velcade®), a été autorisé en 2004 pour le traitement du myélome multiple et est aussi issu des travaux de Millenium Pharmaceuticals.

A noter : L'ixazomib est également évalué pour le traitement de l'amylose AL, indication pour laquelle la FDA lui a accordé le statut de *Breakthrough Therapy* en 2014.

***AMM USA :* 20/11/2015**

***AMM UE :* en cours d'évaluation**

***Statut d'orphelin USA :* 18/02/2011**

***Statut d'orphelin UE :* 27/09/2011**

NUCALA®
(MEPOLIZUMAB)

GSK (RU)

Indication : ***asthme***

Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est dirigé contre l'interleukine 5 dont il empêche la fixation sur son récepteur à la surface des éosinophiles.

A noter : Le mepolizumab est également en phase 3 pour le traitement d'une maladie rare, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou syndrome de Churg-Strauss.

***AMM USA :* 04/11/2015**

***AMM UE :* 02/12/2015**

ODOMZO®
(SONIDEGIB)

MERCK&CO (ETATS-UNIS)

Indication : ***carcinome basocellulaire localement avancé***

Mécanisme d'action : Le sonidegib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog.

***AMM USA :* 24/07/2015**

***AMM UE :* 14/08/2015**

OPDIVO®
(NIVOLUMAB)

BMS (ETATS-UNIS)

Indication : ***traitement du mélanome métastatique ou inopérable dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et par un inhibiteur BRAF en présence de mutations BRAFV600, cancer du poumon non à petites cellules***

Mécanisme d'action : Le nivolumab est un anticorps dirigé contre le récepteur PD-1 (*Programmed cell Death 1* – récepteur présent à la surface des lymphocytes T activés).

A noter : Cet anticorps a été développé dans le cadre d'une collaboration de R&D conclue en 2005 entre le japonais Ono Pharmaceutical et l'américain Medarex racheté en 2009 par BMS. Un nouvel accord signé en 2011 a cédé l'ensemble des droits sur le produit à BMS, Ono Pharmaceutical conservant l'exclusivité pour son développement et sa commercialisation en Corée, au Japon et à Taïwan.

***AMM USA :* 22/12/2014**

***AMM UE :* 19/06/2015**

ORBACTIV®
(ORITAVANCINE)

THE MEDICINES COMPANY (ETATS-UNIS)

Indication : ***infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par des bactéries Gram +, y compris par des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline***

Mécanisme d'action : L'oritavancine est un lipoglycopeptide analogue de la vancomycine qui agit à la fois sur la membrane cytoplasmique et sur la synthèse de la paroi bactérienne.

A noter : Cet antibiotique a été identifé par l'américain Targanta Therapeutics racheté en 2009 par The Medicines Company.

***AMM USA :* 06/08/2014**

***AMM UE :* 30/03/2015**

ORKAMBI®
(LUMACAFTOR 200 MG/IVACAFTOR 125 MG)

VERTEX PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***mucoviscidose***

Mécanisme d'action : Cette combinaison associe deux modulateurs du fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* - régulateur de la conductance transmembranaire).

A noter : Orkambi® a obtenu le statut de *Breakthrough Therapy* aux Etats-Unis en 2012.

***AMM USA :* 02/07/2015**

***AMM UE :* 19/11/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 30/06/2014**

***Statut d'orphelin UE :* 22/08/2014**

PORTRAZZA®
(NECITUMUMAB)

ELI LILLY (ETATS-UNIS)

Indication : ***cancer métastasique des poumons non à petites cellules squameuses***

Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique 1 (EGFR1).

***AMM USA :* 24/11/2015**

***AMM UE :* Avis favorable le 17/12/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 20/11/2015**

PRALUENT®

(ALIROCUMAB)

SANOFI (FRANCE)

Indication : ***hypercholestérolémie caractérisée par un taux élevé de « mauvais cholestérol »***

Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est un inhibiteur de la PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) développé avec l'américain Regeneron Pharmaceuticals.

***AMM USA :* 24/07/2015**

***AMM UE :* 28/09/2015**

PRAXBIND®

(IDARUCIZUMAB)

BOEHRINGER INGELHEIM (ALLEMAGNE)

Indication : ***antidote de l'effet anticoagulant de Pradaxa® (dabigatran)***

A noter : L'anticorps monoclonal a été autorisé dans le cadre d'une procédure accelérée aux Etats-Unis, où il a obtenu le statut de *Break-through Therapy* en juin 2014.

***AMM USA :* 16/10/2015**

***AMM UE :* 20/11/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 28/05/2015**

RAXONE®

(IDEBENONE)

SANTHERA PHARMACEUTICALS (SWITZERLAND)

Indication : ***troubles de la vision chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)***

A noter : La demande d'autorisation de l'idébénone est en cours d'évaluation aux Etats-Unis pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.

***AMM UE :* 08/09/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 31/10/2006**

***Statut d'orphelin UE :* 15/02/2007**

REPATHA®

(EVOLOCUMAB)

AMGEN (ETATS-UNIS)

Indication : ***hypercholestérolémie caractérisée par un taux élevé de « mauvais cholestérol »***

Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est un inhibiteur de la PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9).

***AMM USA :* 27/08/2015**

***AMM UE :* 21/07/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 12/09/2013**

REXULTI®

(BREXPIPRAZOLE)

LUNDBECK (DANEMARK)/OTSUKA PHARMACEUTICAL (JAPON)

Indication : ***schizophrénie et troubles dépressifs majeurs***

Mécanisme d'action :Le brexpiprazole est un modulateur de la sérotonine et de la dopamine.

***AMM USA :* 10/07/2015**

SAVAYSA®/LIXIANA®

(EDOXABAN)

MERCK&CO (ETATS-UNIS)

Indication : ***réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients atteints d'une fibrillation atriale non provoqué par un problème de valve cardiaque***

Mécanisme d'action : L'edoxaban est un inhibiteur du facteur de coagulation Xa.

***AMM USA :*08/01/2015**

***AMM UE :* 25/05/2015**

SIVEXTRO®

(TEDIZOLID PHOSPHATE)

CUBIST PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par des bactéries Gram +, y compris par des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline,* Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, groupe *des* Streptococcus anginosus (Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius and Streptococcus constellatus), *et* Enterococccus faecalis**.

Mécanisme d'action : Le tedizolid phosphate est un antibiotique de la classe des oxazolidinones. *In vivo*, l'antibiotique est converti sous l'effet des phosphatases en sa forme active TR-700. TR-700 est un inhibiteur de la synthèse protéique. L'antibiotique est aussi en cours de développement pour le traitement des pneumo-nies nosocomiales.

***AMM USA :* 20/06/2014**

***AMM UE :* 23/03/2015**

STRENSIQ®

(ASFOTASE ALPHA)

ALEXION PHARMACEUTICALS (ETATS-UNIS)

Indication : ***hypophosphatasie infantile et périnatale***

Mécanisme d'action : thérapie enzymatique de substitution

A noter : Cette thérapie enzymatique de subsitution a été évaluée dans le cadre d'une procédure prioritaire aux Etats-Unis, où elle avait obtenu le statut de *Breakthrough Therapy* en mai 2013.

***AMM USA :* 23/10/2015**

***AMM UE : 0*1/09/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 12/09/2008**

***Statut d'orphelin UE :* 12/03/2008**

TAGRISSO®

(OSIMERTINIB)

ASTRAZENECA (RU)

Indication : ***cancer des poumons non à petites cellules EGFR+***

Mécanisme d'action : L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine kinase.

***AMM USA :* 13/11/2015**

***AMM UE :* Avis favorable le 17/12/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 4/09/2014**

TRESIBA®

(INSULINE DEGLUDEC)

NOVO NORDISK (DANEMARK)

Indication : ***diabète***

Mécanisme d'action : L'insuline degludec est une insuline basale à longue durée d'action.

***AMM USA :* 25/09/2015**

***AMM UE :* 21/01/2013**

UNITUXIN®

(DINUTUXIMAB)

UNITED THERAPEUTICS (ETATS-UNIS)

Indication : ***patients pédiatriques atteints de neuroblastome à haut risque***

Mécanisme d'action : Cet anticorps monoclonal est dirigé contre les glycolipides GD2 qui sont surexprimés à la surface des cellules tumorales.

***AMM USA :* 10/03/2015**

***AMM UE :* 17/08/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 20/12/2010**

***Statut d'orphelin UE :* 21/06/2011**

UPTRAVI®

(SELEXIPAG)

ACTELION (SUISSE)

Indication : ***hypertension artérielle pulmonaire***

Mécanisme d'action : Le selexipag est un agoniste des récepteurs I2 de la prostaglandine.

A noter : Le selexipag a été découvert et synthétisé par le japonais Nippon Shinyaku.

***AMM USA :* 22/12/2015**

***AMM UE :* en cours d'évaluation**

***Statut d'orphelin USA :* 30/04/2010**

***Statut d'orphelin UE :* 26/08/2005**

VARUBI®

(ROLAPITANT)

TESARO/OPKO HEALTH (ETATS-UNIS)

Indication : ***prévention des nausées et des vomissements induits par les chimiothérapies***

Mécanisme d'action : Le rolapitant est un antagoniste du recepteur de la tachykinine.

***AMM USA :* 02/09/2015**

VELTASSA®

(PATIROMER)

RELYPSA (ETATS-UNIS)

Indication : ***hyperkaliémie***

Mécanisme d'action : Le patiromer est un polymère fixateur de calcium.

***AMM USA :* 21/10/2015**

VIBERZI®

(ELUXADOLINE)

ACTAVIS (ETATS-UNIS)

Indication : ***syndrome du colon irritable avec diarrhées***

Mécanisme d'action : agoniste des récepteurs mu et kappa et antagoniste du récepteur delta

***AMM USA :* 27/05/2015**

VRAYLAR®

(CARIPRAZINE)

ALLERGAN (IRLANDE)

Indication : ***schizophrénie et troubles bipolaires chez l'adulte***

Mécanisme d'action : La cariprazine est un agoniste partiel du récepteur D3 de la dopamine découvert par les chercheurs du groupe hongrois Gedeon Richter.

***AMM USA :* 17/09/2015**

XURIDEN®

(URIDINE TRIACETATE)

WELLSTAT THERAPEUTICS (ETATS-UNIS)

Indication : acidurie orotique héréditaire

***AMM USA :* 04/09/2015**

***Statut d'orphelin USA :* 09/08/2013**

YONDELIS®

(TRABECTEDINE)

J&J (ETATS-UNIS)/PHARMA MAR (Espagne)

Indication : ***sarcomes des tissus mous (liposarcomes et leiomyosarcomes) qui ne peuvent subir une résection chirurgicale ou à un stade avancé***

A noter : La trabectédine a été identifiée par PharmaMar à partir du tunicier marin, *Ecteinascidia turbinata.* Yondelis® est déjà autorisé en Europe dans le traitement du sarcome depuis 2007 et dans le traitement du cancer des ovaires depuis 2009.

***AMM USA :* 23/10/2015**

***AMM UE :* 17/09/2007**

***Statut d'orphelin USA :* 30/09/2004**

***Statut d'orphelin UE :* 30/05/2001**

ZURAMPIC®

(LESINURAD)

ASTRAZENECA (RU)

Indication : ***hyperuricémie associée à la goutte***

Mécanisme d'action : Le lesinurad est une inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique.

A noter : Le lesinurad a été développé par Ardea Biosciences, société californienne rachetée par AstraZeneca en 2012.

***AMM USA :* 22/12/2015**

***AMM UE :* Avis favorable le 17/12/2015**

ZYKADIA®

(CERITINIB)

NOVARTIS (SUISSE)

Indication : traitement du cancer des poumons non à petites cellules ALK+ chez des patients ayant déjà été traités par le crizotinib

Mécanisme d'action : Le ceritinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*).

A noter : Le médicament a le statut de *Breakthrough Therapy* aux Etats-Unis.

***AMM USA :* 29/04/2014**

***AMM UE :* 06/05/2015**

© *BioPharmAnalyses*. La newsletter *BioPharmAnalyses* est réalisée par Anne-Lise Berthier. Toute copie, diffusion, distribution, reproduction partielle ou totale de cette lettre d'information sont interdites sans accord préalable de la direction de la publication. Pour ne plus recevoir cette newsletter, vous pouvez adresser un mail à alb@biopharmanalyses.fr/ ou à anneliseberthier@yahoo.fr avec la mention Unsubscribe dans l'objet du message.

Bulletin d'abonnemement

♦ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire de *BioPharmAnalyses* □

au tarif de 500 € HT (600 € TTC) /abonnement/an **(44 numéros par an en français et en anglais)**

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos références et adresses de facturation

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....Email : …….....…

♦ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses* □

au tarif de **1 000 € HT** (1200 € TTC) pour 1 abonnement/an

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos coordonnées pour recevoir vos codes de connexion (à remplir en lettres capitales)

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....…… Email : …….....

♦ J'accepte les conditions générales d'utilisation de *BioPharmAnalyses* □

Conditions générales d'utilisation (CGU) : La structure générale du site *BioPharmAnalyses*, ainsi que les textes, graphiques, images, sons et vidéos la composant, sont la propriété de l'éditeur ou de ses partenaires. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale des contenus et services proposés par le site *BioPharmAnalyses* , par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation préalable et par écrit d'Anne-Lise Berthier et/ou de ses partenaires, est strictement interdite et serait susceptible de constituer une contrefaçon au sens des articles L 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. La marque *BioPharmAnalyses* est une marque déposée par Anne-Lise Berthier. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale de ces marques, de quelque nature que ce soit, est totalement prohibée.

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

Bon pour accord **Fait le : ……/……..…/…….....**

(signature et cachet)

A retourner accompagné de votre règlement à :

Sarl BioPharmAnalyses

11, rue de Paris

92100 Boulogne-Billancourt

Email : anneliseberthier@yahoo.fr

Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.