

VACCINS L'EUROPE MÈNE LE BAL

L'industrie mondiale du vaccin est un secteur résolument innovant dont le cœur bat en Europe. Si elle ne représente qu'une faible part de l'activité pharmaceutique globale, elle représente cependant un domaine d'activité stratégique. La France est à cet égard particulièrement bien placée.

JEAN-JACQUES CRISTOFARI

L'industrie des vaccins est un secteur stratégique, rappelle volontiers Didier Hoch, président de l'association qui représente les producteurs européens¹ de ce segment de la branche pharmaceutique qui, pour ne peser qu'une faible part de son CA mondial (9,5 milliards d'euros, soit 1,7 % du marché pharma global) n'en constitue pas moins une de ses niches les plus prometteuses. Stratégique, cette dernière l'est à plus d'un titre. « Elle doit répondre à une forte demande en faveur de vaccins déjà sur le marché et qui préviennent des maladies connues. Mais elle est également fortement engagée dans des vaccins innovants capables de répondre à des pathologies prévisibles », ajoute celui qui préside par ailleurs aux destinées de Sanofi Pasteur MSD. Sans compter que ses composantes sont, depuis quelques temps, fortement sollicitées pour produire des vaccins susceptibles de répondre à des maladies dites imprévisibles, véhiculées par des pandémies mondiales ou nées des récentes menaces du bioterrorisme.

Une croissance annuelle forte. Première caractéristique de ce secteur pharmaceutique, sa forte appétence à l'innovation, une culture qui traverse toutes ses composantes. Ici, pas question de parler de productivité décroissante de sa recherche, bien au contraire. Avec 1,4 milliard d'euros investis dans sa R&D, soit une part non négligeable de son CA (22,5 %, données 2004), les pipelines des laboratoires concernés affichent des molécules pleines de promesses. Effet collatéral positif de cette branche, les innovations ont pour effet immédiat d'impacter profondément la santé publique, pour peu que les gouvernements comprennent l'intérêt qu'il peut y avoir à accompagner le mouvement en accélérant, sinon en simplifiant, les mises sur le marché des vaccins et en octroyant des prix justifiant les importants investissements initiaux et à venir.

« Les estimations des analystes sont significatives du dynamisme du secteur », poursuit le président d'EVM. De 9,5 milliards d'euros en 2006, le CA des opérateurs devraient se situer en 2011 entre 16 et 24 milliards d'euros, avec une croissance annuelle moyenne de 15 %. C'est dire l'ampleur des enjeux d'un développement qui fait rêver bien des big pharma. Il est vrai que face à une

*Une appétence
à l'innovation*



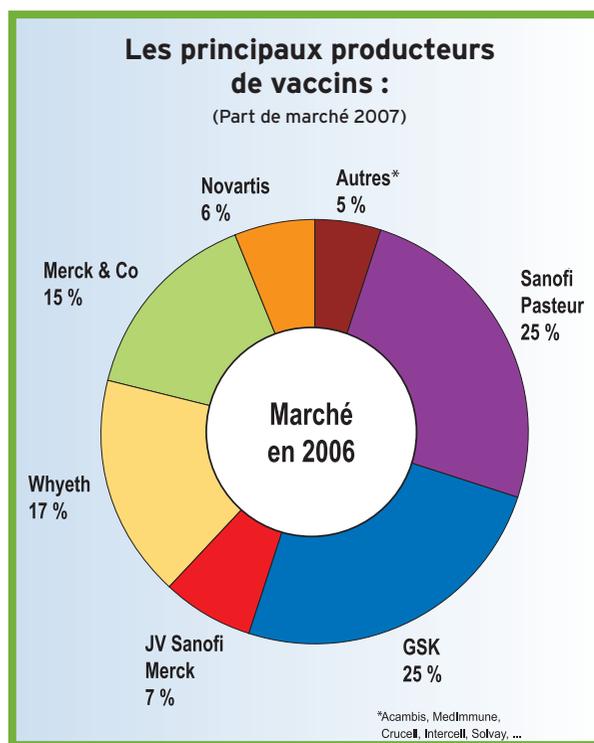


2/3 des vaccins produits dans la « vieille Europe » sont exportés vers les PVD.

© BSP

communauté humaine mondiale qui avoisinera bientôt les sept milliards d'êtres humains, les enjeux de santé publique ne devraient pas faiblir. « La vaccination des individus est l'une des interventions de santé publique la plus efficace et la plus économique », rappelle à cet égard l'OMS. Et si nos vieilles Nations disposent d'une couverture vaccinale assez optimale, même s'il faut encore la parfaire, il est loin d'en être le cas dans les pays en voie de développement qui constituent la plus grande part du marché de nos industriels européens, pour aujourd'hui comme pour demain. Car les 2/3 des vaccins produits dans la « vieille Europe » sont à ce jour exportés vers les pays en développement.

L'Europe exporte. Le cœur de l'univers du vaccin bat donc en Europe. Sur plus de quatre milliards de doses de vaccins fabriquées dans le monde, 89,4 % le sont en Europe², qui compte une vingtaine de sites de production et autant de centres de R&D dédiés. Sur les 21 450 salariés qui travaillent dans ce secteur, 65,2 %, soit les 2/3 des effectifs, sont employés dans l'Union européenne. Pour autant la valorisation mondiale de ces productions ne s'effectue pas sur le même espace. Car les Etats-Unis, qui ne pèsent que 8,7 % des productions de vaccins, représentent par ailleurs plus de 45 % du CA réalisé par les fabricants de vaccins.



SOURCE : RAYMOND JAMES, EURO EQUITIES

Le solde se partage entre l'Europe (33 % du CA total), les PVD (5,2 %) et le reste du monde (16,2 %). Enfin, il faut noter que nos fabricants européens de vaccins sont fortement exportateurs : 3,6 milliards de doses fabriquées par ces derniers sont ainsi expédiés pour près des 2/3 vers les pays en développement, l'essentiel via les organisations non gouvernementales et autres institutions mondiales, 5 % vers l'Amérique du Nord et 30 % vers le reste du monde (hors Europe).

Des investissements élevés. Les industriels opérant dans le domaine du vaccin sont au total peu nombreux et très impliqués dans la recherche de nouveaux vaccins thérapeutiques capables d'agir en amont des pathologies à forte prévalence que nous soignons encore à ce jour avec des spécialités éthiques. « Le marché est oligopolistique, avec quatre acteurs qui représentent à eux seuls 70 % des ventes » (voir schéma ci-contre), résume Eric Le Berrigaud, analyste financier chez Raymond James, lors de la table ronde organisée en avril dernier par l'Essec sur les vaccins³. Sur ce marché, les prix des nouveaux produits grimpent désormais (tel le Gardasil®, dont une injection coûte 146€) et les vaccins ne sont que faiblement exposés à être génériqués. Si les pays dits émergents offrent un potentiel certain pour les ventes, notamment l'Inde et l'Asie, les barrières à l'entrée du secteur demeurent élevées du fait de la complexité des processus de fabrication et des coûts de production encore assez hauts. « Les investissements demeurent élevés à tous les stades du développement », explique encore Didier Hoch dont l'organisation bruxelloise souligne que le secteur dispose d'un des pipelines les plus forts de la branche pharma en terme de nouveaux produits potentiels (123 projets en cours dont 64 % en Europe et 35 % en Amérique du Nord). Sans compter que l'univers des vaccins thérapeutiques a largement ouvert

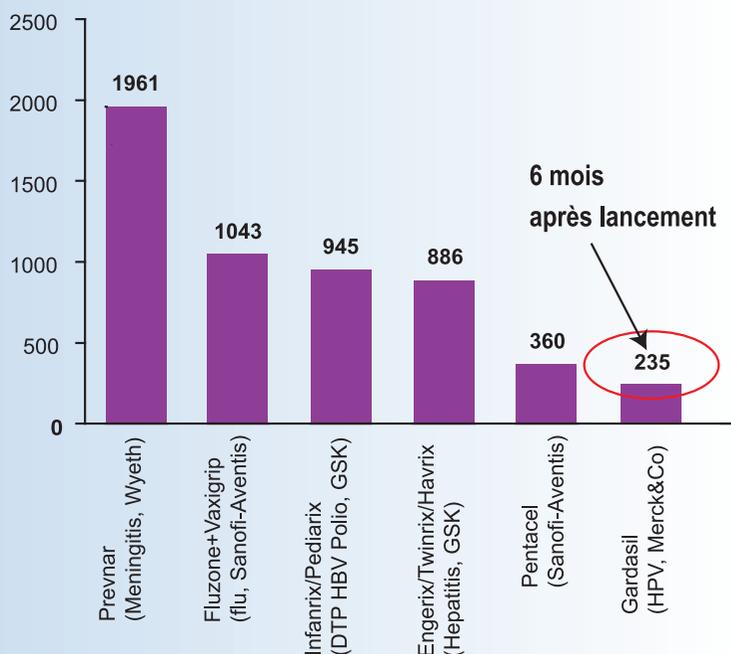
Un marché oligopolistique

ses portes à de nouveaux opérateurs, issus principalement des biotechs : des sociétés comme Dendreon, Intracel, Biomira, Anti-

genics, Cell Genesys, Progenics, Transgene ou encore CancerVax sont désormais présentes dans ce domaine. « Les sites de fabrications s'étendent pour répondre à de nouveaux développements et des investissements de haut niveau sont réalisés dans les technologies cellulaires », note encore Eric Le Berrigaud. A lui seul le marché des vaccins contre la grippe devrait doubler dans les cinq années à venir, du fait de recommandations universelles dans les pays développés et des nouveaux adjuvants et systèmes d'injection utilisés, le tout assis sur de nouveaux marchés où s'ouvrent des partenariats et des investissements locaux, ajoute l'analyse. Une évolution qui devrait également faire émerger de nouvelles formes de concurrence entre opérateurs historiques et nouveaux entrants. Ainsi dans les PVD, des opérateurs locaux en charge de la distribution des vaccins investissent désormais dans des productions qui ne sont plus rentables pour d'autres (tels les vaccins pédiatriques) ou pour lesquelles existent des contraintes de capacité. La société China Biopharma a ainsi mis à disposition deux millions de doses de vaccins antigrippe pour la saison 2006. « Un ensemble de nouveaux acteurs, qui conduisent des études cliniques en propre, est impliqué et certains cherchent des partenariats », ajoute encore l'analyste financier, qui note que les big pharma ne sont pas si impliqués que cela dans un domaine (4) où de nouveaux entrants peuvent prendre des places. Certes, Novartis a investi le domaine des vaccins avec de nombreuses ambitions (via Chiron), Berna Biotech a fusionné avec Crucelle, GSK a acquis ID Biomédecin et Corixa pour plus d'un milliard de livres, ou encore Sanofi Pasteur MSD a passé un accord avec Taiho (adjuvants), puis avec Oxford Biomedica (vaccins thérapeutiques). En avril dernier,

Le marché des vaccins contre la grippe devrait doubler dans les cinq années.

Classement des vaccins leaders



▶▶▶ AstraZeneca a aussi fait une arrivée remarquée sur le marché des vaccins en rachetant la biotech américaine MedImmune (15,2 Milliards de dollars). Mais nous sommes encore loin ici des grandes manœuvres des big pharma observées sur la décennie écoulée. Pour l'heure, ce domaine d'activité stratégique est encore en quête de soutiens plus marqués de la part des autorités de santé des pays membres de l'Union européenne où les interventions en terme de santé publique doivent être plus fortes. Les appuis de l'UE aux activités additionnelles de R&D doivent être renforcés, plaide le patron de l'EVM qui propose un plan d'action pour assurer la disponibilité et l'efficacité des vaccins dans le cas d'une épidémie de grippe. « Les programmes de vaccination doivent être étendus », soutient Didier Hoch à Bruxelles lors de la dernière rencontre de l'EFPIA début juin. Car les vaccinations, qui concernent

plus de 200 millions d'enfants par an, peuvent sauver deux millions de vie. En 1974 seulement 5 % des enfants en bas âge étaient immunisés contre six maladies clés. Le taux est désormais passé à 75 %, mais il a diminué dans certains pays. Les programmes de vaccinations sont loin d'être homogènes dans notre vieille Europe. Autant de facteurs qui laissent à penser que l'industrie européenne du vaccin a encore de beaux jours devant elle. Pour peu qu'on ne la laisse pas franchir l'Atlantique et qu'elle soit résolument épaulée par les membres de l'Union. ■

(1) European Vaccine Manufacturers (EVM)

(2) Données EVM, 2004

(3) « The vaccines in Europe, médecines of the future : an industry on the move! », Essec, Healthcare Business Club, avec l'EVM - EFPIA, 25 avril 2007.

(4) Les vaccins représentent 7 % du CA de GSK et 9 % de celui du groupe Sanofi-Aventis

INTERVIEW

LES INDUSTRIELS EUROPEENS ATTENDENT DES SIGNES FORTS

Didier Hoch, président de l'European Vaccine Manufacturers (EVM) à Bruxelles, fait part de ses attentes et de ses inquiétudes quant à l'évolution du secteur, en Europe comme en France.



Que manque-t-il à l'industrie du vaccin pour être durablement confortée dans sa croissance ?

➤ Il faudrait déjà que sur les investissements à long terme, en R&D ou en production, nous ayons une vision claire de l'avenir. C'est-à-dire que quand l'Europe décide d'une priorité comme la préparation de la pandémie grippale, qu'elle inscrive bien cette préparation au rang de ses priorités et affiche sa volonté de soutenir des projets de R&D. Il faut en un mot une politique clairement identifiée en la matière.

Est-ce à dire que vous attendez des actes au plan des politiques de santé publique ?

➤ Il y a eu un projet de politique européenne de la santé, inscrit dans le

texte de la Constitution européenne. Mais il a été enterré avec cette dernière ! On a alors vu s'arrêter tous les projets ! Il reste certes des soutiens à des projets de base relatifs aux vaccins mais cela reste très disparate et on ne sent pas une volonté commune d'avancer.

Que faudrait-il pour relancer le processus ?

➤ Il faudrait que la santé publique soit un sujet qui intéresse tous les membres de l'UE et derrière que s'affirme une politique de soutiens actifs. Le deuxième point est qu'il faut simplifier pour l'industrie son accès au marché. Certes pour des raisons de développement propres à cette dernière, mais aussi pour des raisons de santé publique. Cinq ans d'écart entre les USA et l'Europe pour la mise sur le marché de certains produits, est-ce normal ? Dans la santé publique, il ne devrait pas y avoir de tels écarts et de telles frontières ! Dans l'exemple de la grippe pandémique, chaque Etat se comporte comme s'il devait gérer le problème à lui tout seul. C'est une vision complètement dépassée !

La France a-t-elle une carte maîtresse à jouer ?

➤ Certainement ! La France compte

énormément. Il existe un tissu industriel très fort avec les expertises de Sanofi Pasteur à Rouen et à Lyon. GSK vient de conforter ses assises dans l'Hexagone. Les biotechs s'y intéressent aussi. Les vaccins sont certainement un secteur de pointe pour la France.

Qu'attendez-vous du nouveau gouvernement ?

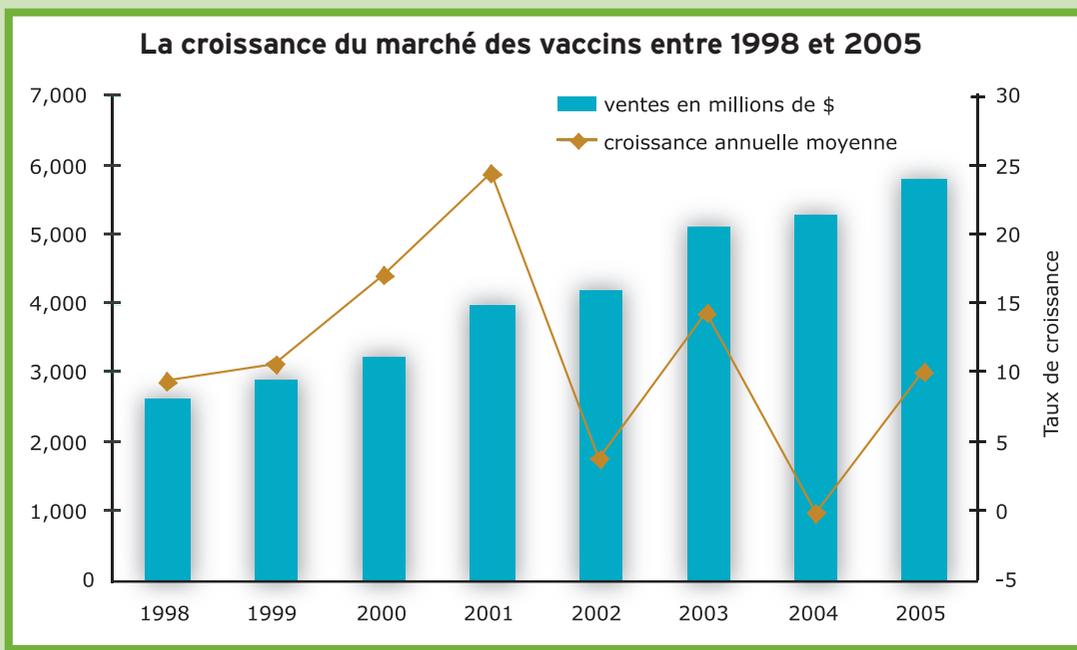
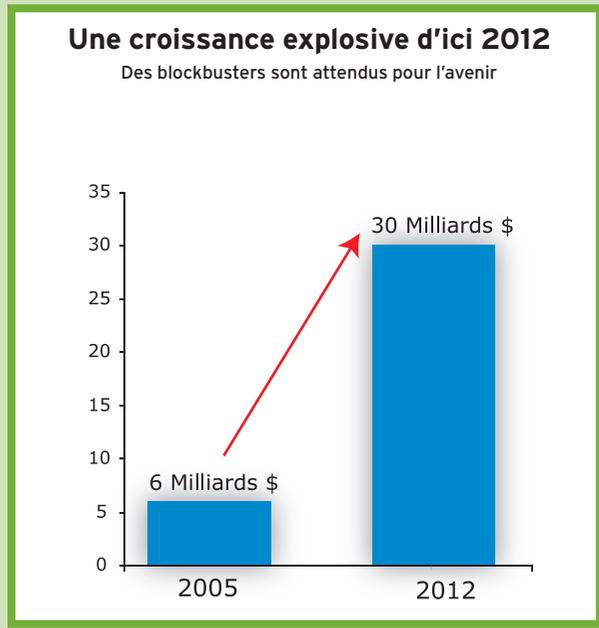
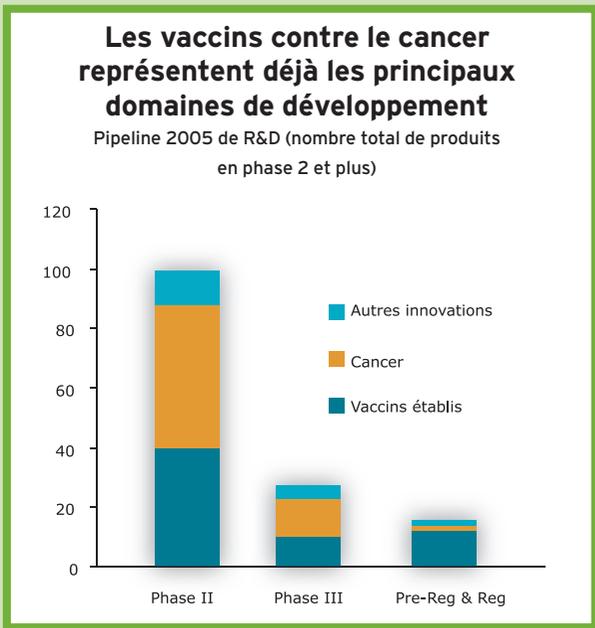
➤ Il existe une sensibilité en termes de soutien aux vaccins qui n'est pas mauvaise, même si l'on pourrait aller mieux. Car l'accès au marché pourrait aller mieux ! Nous avons toute la réglementation de la pharma, une couche en plus ! La France dispose d'une bonne connaissance dans le domaine de l'immunologie et du vaccin. La France pourrait avoir quasiment un leadership mondial, en termes de R&D et de production, dans ce secteur. Nous avons la chance d'avoir des gens qui savent faire et qui savent exporter ce savoir faire ! Mais les USA vont inéluctablement s'intéresser au secteur et les choses peuvent basculer très vite. Il faudra faire attention de ne pas laisser partir les compétences et les investissements aux Etats-Unis. Pour cela nous avons besoin d'un soutien fort des politiques sur le terrain de la santé publique. ■

LE SECTEUR DU VACCIN : REPÈRES

Une couverture vaccinale qui est loin d'être totale, peu d'acteurs, des barrières d'accès à son entrée, une croissance assez forte et continue, tirée par l'Europe, un pipeline en pleine restructuration, le marché du vaccin en quelques figures clés.

Les produits ont des cycles de vie longs et sont faiblement exposés au risque générique. La demande publique demeure forte (programme de vaccination et d'immunisation pour les enfants). Il offre des opportunités globales et, fait majeur, il croît de manière consistante. A l'avenir, de nouvelles indications et technologies alimenteront la croissance de nouveaux produits et marché. Un nouveau type de marché privé émerge (vaccins préventifs de cancers) qui nécessitera une nouvelle approche marketing et de nouvelles compétences commerciales. Enfin, sa croissance passera à deux chiffres, grâce aux nouvelles innovations à venir. ■

Les caractéristiques du marché des vaccins se résument, selon IMS Health en quelques traits dominants et en une formule : « un marché en croissance faible mais qui devient de plus en plus attractif ». Dominé par un petit nombre d'acteurs globaux, ses barrières à l'entrée sont élevées tant pour les capacités de production à mettre en œuvre que pour les investissements nécessaires à la R&D.



LES VACCINS CANDIDATS DU FUTUR

450 vaccins sont aujourd'hui en développement. Depuis ces dernières années, l'activité vaccin est relancée par les acteurs impliqués. Quatre laboratoires, GSK, Wyeth, Sanofi Pasteur MSD et Novartis, se partagent plus de 70 % de ce marché de niches. Tour d'horizon des candidats vaccins.

EMMANUEL CUZIN

GSK : UN PORTEFEUILLE DE LEADER

Le développement des vaccins de GSK est soutenu par des technologies innovantes, comme celles des nouveaux systèmes d'adjuvants, dont plus d'une vingtaine sont en développement, souligne Philippe Monteyne (responsable du développement mondial des vaccins).

Ces nouveaux systèmes d'adjuvants rendent le vaccin plus efficace. Ils augmentent l'immunogénicité, ce qui permet de diminuer la dose d'antigène à utiliser, ils prolongent la durée de protection vaccinale et ils assurent des immunités croisées. Un nouveau système d'adjuvants est ainsi utilisé dans le Cervarix®, avec l'ambition de protéger durablement les femmes (de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte) contre les infections à papillomavirus responsables de la majorité des cancers du col de l'utérus. Cervarix® vient d'être enregistré en Australie en mai 2007, son enregistrement est attendu en France d'ici la fin de l'année.

Pour GSK cinq priorités vaccinales sont à un stade avancé.

- Le Rotarix®, vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus du nourrisson, est disponible en France depuis mai 2006.
- Le Synflorix® associe le ciblage de 10 sérotypes du pneumocoque et un ciblage contre un *Haemophilus influenzae* non typable. Ce vaccin en cours de développement est destiné à prévenir chez l'enfant les infections respiratoires, méningites et otites de l'oreille moyenne, liées à ces deux bactéries.
- Plusieurs vaccins contre la grippe saisonnière et contre la grippe aviaire H5N1 sont en développement.
- Un candidat vaccin thérapeutique est développé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Reposant sur la technologie ASCI (*Antigen Specific Cancer Immunotherapy*) associée à un système



L'enregistrement du Cervarix® attendu en France d'ici la fin de l'année.

d'adjuvants puissant, il entraîne une puissante réponse immunitaire dirigée contre la tumeur. « Comparée aux traitements anticancéreux classiques, cette nouvelle approche anticancéreuse présente l'avantage considérable d'être quasiment dépourvue d'effets secondaires », précise Philippe Monteyne.

NOVARTIS A UNE DIVISION VACCINS CHEZ CHIRON

Suite à l'acquisition de Chiron, la nouvelle division vaccins & diagnostic de Novartis est devenue le cinquième fabricant au monde de vaccins. Une demande d'homologation en Europe du vaccin Optaflu® contre la grippe saisonnière, développé sur culture cellulaire, est en cours.

- Un vaccin conjugué tétravalent contre les sérogroupes de méningocoques A,C, W135 et Y est en développement (phase III sur 13 000 personnes). Le vaccin pandémique grippe aviaire H5N1, Focetria, vient d'être homologué en Europe (mai 2007). Il sera fabriqué avec la souche responsable, en cas de pandémie, et contiendra l'adjuvant MF59 de Novartis qui permet d'économiser les doses d'antigènes pour produire plus de vaccins. Un candidat vaccin recombinant contre la méningite de type B est en phase II de développement. Quant au vaccin contre l'encéphalite japonaise, la phase III de développement est en cours d'achèvement.
- Bientôt un vaccin anti-tabac. Novartis a acquis les droits mondiaux d'un vaccin anti-tabac, en avril 2007. Ce vaccin stimule la production d'anticorps qui se lient spécifiquement à la nicotine circulante, ce qui réduit la quantité de nicotine libre qui atteint les récepteurs cérébraux. Ce vaccin (phase II) favorise l'arrêt du tabac chez les patients ayant développé un niveau élevé d'anticorps après la vaccination. Phase III prévue en 2008.

SANOFI-PASTEUR : 12 VACCINS EN PHASE II ET III

Sanofi-Pasteur poursuit différents axes de développement. Premier d'entre eux : fournir des vaccins combinés à cinq ou six valences pour les pays hors Europe et Amérique du Nord, afin d'optimiser la couverture vaccinale et de diminuer le nombre d'injections.

- Le Pentaxim® (D, T, coq, Polio, *Haemophilus influenzae* type b) est ainsi administré à tous les nourrissons au Mexique depuis avril 2007.
- Deuxième axe : améliorer les vaccins existants. Le vaccin contre la grippe saisonnière bénéficie d'un mode d'administration nouveau, la micro-injection. Elle permet d'une part une injection intradermique facile et fiable et d'autre part d'améliorer la sécurité pour le personnel soignant. « Elle renforce l'immunogénicité du vaccin et son efficacité », explique Marie José Quentin-Millet (Directrice de la R&D Sanofi-Pasteur France).
- Troisième axe : la création de nouveaux vaccins. Un vaccin de première génération (sans adjuvant) contre la

grippe H5N1 a été enregistré par la FDA en avril 2007. Un autre vaccin contre la grippe H5N1 avec adjuvant (hydroxide d'aluminium) est en phase d'enregistrement auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

- Le développement d'un vaccin contre la grippe H5N1 avec adjuvant de nouvelle génération est en cours de développement. Ce nouvel adjuvant vise à réduire la quantité d'antigène utilisée par dose afin de produire davantage de vaccins et de vacciner ainsi un plus grand nombre de personnes en cas de pandémie.
- Menactra®, vaccin tétravalent contre la méningite à méningocoques, est déjà enregistré aux USA et au Canada pour les personnes de 2 à 55 ans. Le développement actuel de Menactra® (phase III) a pour but d'abaisser l'âge de la vaccination pour les enfants de 1 à 2 ans.
- L'utilisation de la technique Chimerivax® est utilisée pour le développement de deux nouveaux vaccins destinés à protéger les populations des zones endémiques contre l'encéphalite japonaise et contre la dengue, ainsi que les voyageurs.
- Un candidat vaccin contre le VIH (ALVAC-HIV) est actuellement en cours d'évaluation (phase III) sur 16 000 volontaires en Thaïlande.

De nombreux vaccins en phase I et III

Patrick Poirot (Vice président des affaires médicales et scientifiques Europe de Sanofi Pasteur MSD) précise que Sanofi Pasteur MSD attend la commercialisation prochaine pour l'Europe de Zostavax®, un vaccin protégeant du zona et du vaccin Proquad®, un vaccin tétravalent associant ROR et varicelle.

WYETH MISE SUR L'INNOVATION

L'innovation est la stratégie choisie par Wyeth, précise Joël Lecomble, directeur des opérations ville-hôpital-France. Grâce au savoir-faire acquis dans la technique de la conjugaison vaccinale, développé pour Prevenar®, Wyeth développe un candidat vaccin où 13 sérotypes différents du pneumocoque sont fixés sur la même protéine. Pour Joël Lecomble, c'est « un exploit technologique ». Deux types d'études cliniques de ce candidat vaccin sont en cours de phase III : les unes pour la vaccination des enfants de moins de deux ans, les autres pour les plus de 65 ans.

- Deux autres candidats vaccins sont en développement contre l'hépatite C et contre le méningocoque b.
- La recherche Wyeth s'intéresse également à la mise au point de vaccins contre le VIH, contre l'hépatite C (phase II) et contre les méningites à méningocoque b.
- Dans le domaine du vaccin thérapeutique, une dizaine de candidats vaccins contre la maladie d'Alzheimer sont actuellement en phase de recherche préclinique.
- Prevena® restent un candidat vaccin pour de nombreux pays où il n'est pas encore enregistré : le Japon notamment, l'Amérique latine et la plupart des pays en développement.
- Il en est de même pour Meningitec®. Destiné à prévenir les méningites de type C, c'est encore un candidat vaccin dans de nombreux pays où son enregistrement reste à faire alors qu'il occupe 65 % du marché français en chiffre d'affaires.

▶ CANDIDAT VACCIN : DEFINITION

On parle de candidat vaccin tant qu'un vaccin n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché. Le candidat vaccin débute lors des premiers essais chez l'homme, en phase I. Les procédures d'enregistrement variant d'un pays à l'autre, un vaccin déjà enregistré dans un pays ou en Europe peut encore demeurer candidat vaccin dans d'autres pays. Ainsi, certains vaccins enregistrés aux USA ne le sont pas encore en Europe, et vice versa.

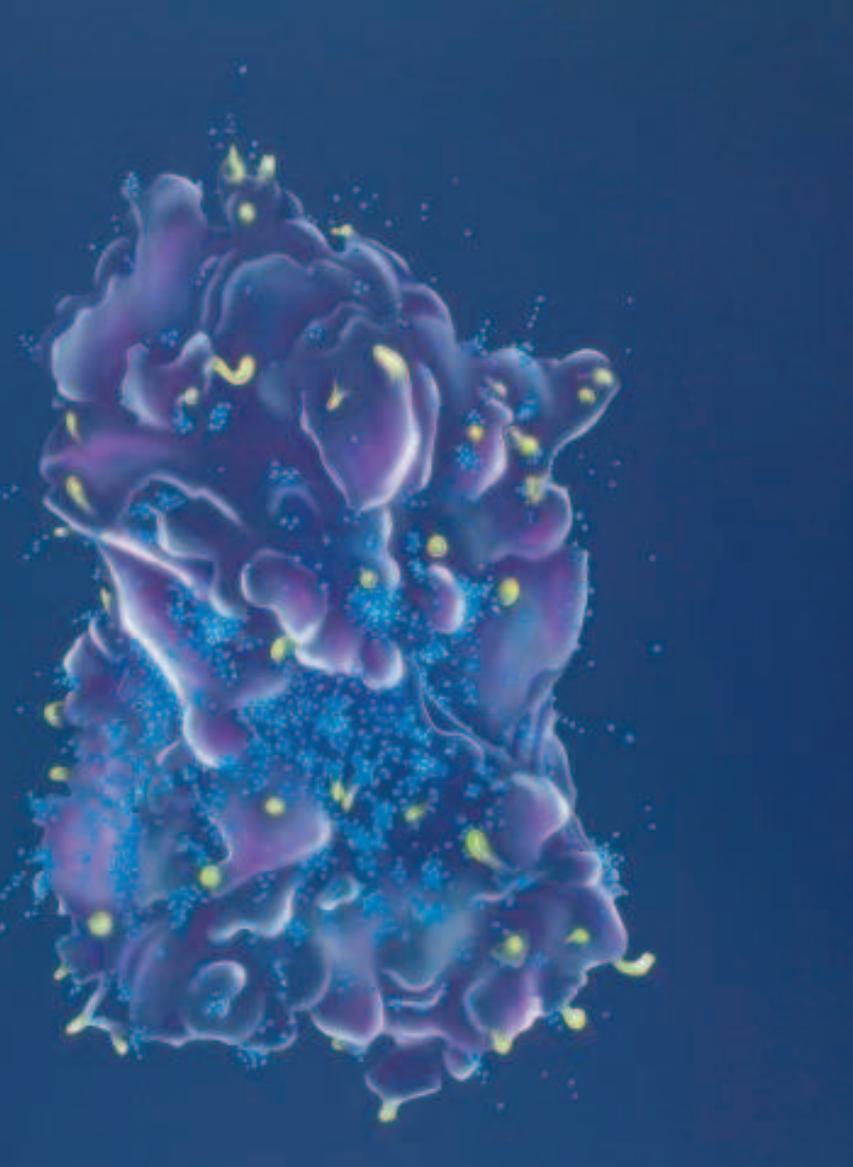
VACCIN THÉRAPEUTIQUE : PRÉVENIR ET GUÉRIR

Avec le vaccin thérapeutique, on entre dans un nouveau domaine d'application de ce concept jusqu'à présent reconnu universellement pour son rôle préventif et pour ses apports à la santé publique. S'il n'y a pas encore de produits autorisés aujourd'hui, une quinzaine d'études de phase III sont actuellement en cours, notamment en cancérologie, et les premiers vaccins thérapeutiques pourraient arriver sur les marchés d'ici trois à cinq ans.

ANNE-LISE BERTHIER

Mieux vaut prévenir que guérir, dit la sagesse populaire. Et si l'on pouvait à la fois prévenir et guérir ? Le concept de la vaccination semble aujourd'hui en mesure de répondre à ces deux besoins de la médecine. Dans sa dimension préventive, le vaccin permet, grâce à l'injection d'un ou de plusieurs antigènes, d'apprendre au système immunitaire à reconnaître un (ou des) agent(s) infectieux auquel il pourrait être confronté ultérieurement. Il est alors administré à des personnes en bonne santé pour donner à leur système immunitaire la « mémoire » d'un agresseur potentiel. Dans l'approche thérapeutique, le principe est le même, mais sa mission est alors d'induire ou d'amplifier une réponse immunitaire spécifique d'un antigène chez un patient. « Dans cette définition, chaque mot a son importance », insiste Jean-Yves Bonnefoy, vice président en charge de la R&D chez Transgene. Et deux d'entre eux s'avèrent particulièrement importants : spécificité et patient. La réponse obtenue est spécifique, ce qui permet de faire la distinction entre ce type de vaccin et les produits d'immunothérapie, telles les interleukines qui vont stimuler le système immunitaire en général et non agir en réponse à un antigène particulier. Enfin, autre point essentiel : ici, le vaccin est délivré à un individu malade.

Le cancer en tête. Au niveau des applications potentielles, « les cancers totalisent environ 60 % des études en cours, les 40 % restants se concentrant sur les maladies infectieuses. Celles-ci sont réparties pour 30 % dans le domaine du sida, où les produits développés sont à la frontière du prophylactique et du thérapeutique, et pour 10 % sur les hépatites, essentiellement l'hépatite C où sont notamment présentes des sociétés de biotechnologie telles que le français Transgene, l'autrichien Intercell, l'américain GlobeImmune ou encore le belge Innogenetics », souligne Jean-Yves Bonnefoy. Aujourd'hui, une quinzaine de vaccins sont en phase III des essais cliniques pour différents cancers, une majorité visant les cancers de la prostate, du mélanome, du poumon ou encore certaines leucémies. Mais surtout, les stratégies thérapeutiques à l'étude en oncologie font une place croissante à l'approche vaccinale. « Près de 12 % des produits actuellement en phase III dans le



A quand le premier vaccin contre le VIH ?

domaine du cancer sont des vaccins thérapeutiques », souligne Philippe Berthon, pdg de Vaxon Biotech. Les approches sont variées et peuvent emprunter un schéma « classique » basé sur des associations antigène-adjuvant. Elles peuvent aussi faire appel à des cellules immunitaires issues du patient et modifiées in vitro ou encore utiliser des antigènes associés aux tumeurs. Ici, comme dans le cas du vaccin prophylactique, le choix et le ciblage de l'antigène s'avèrent primordiaux. « Dans le cas du cancer, il faut leurrer l'organisme pour qu'un antigène du soi soit reconnu comme étranger. La difficulté est donc de trouver le bon antigène qui va permettre de stimuler efficacement le système immunitaire pour qu'il attaque les cellules cancéreuses sans affecter les cellules normales », explique Philippe Berthon.

D'abord des acteurs biotech. D'autres pathologies pourraient trouver de nouvelles solutions thérapeutiques avec ces vaccins. Plusieurs biotech travaillent à l'application du concept aux maladies auto-immunes et à des pathologies inflammatoires chroniques, notamment celles liées à un excès de TNF alpha (facteur de nécrose tumorale alpha) telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. C'est sur ces domaines que se sont notamment positionnés le français Neovacs ou encore le suisse Cytos Biotechnology. Alors que le premier développe une approche visant à déclencher une réponse immunitaire apte à

Le choix et le ciblage de l'antigène s'avèrent primordiaux

neutraliser cet excès de cytokine endogène produit, le second explore l'application de ce concept à des pathologies, pour lesquelles une action sur le système immunitaire peut, a priori, apparaître moins évidente, à savoir l'hypertension ou encore l'addiction tabagique.

Bien qu'aucun vaccin thérapeutique n'ait encore reçu une autorisation de mise sur le marché, plusieurs accords et résultats récents confirment le bien fondé de cette approche et attestent d'un intérêt croissant des big pharma, en particulier des groupes européens.

Si les grands acteurs européens du vaccin, à l'instar de GSK et de Sanofi-Aventis, développent leurs recherches dans ce secteur, la présence des groupes pharmaceutiques semble davantage liée à l'identification d'opportunités pour leurs aires thérapeutiques stratégiques qu'à une implication préalable dans le vaccin « classique ». L'allemand Merck KGaA a été un des premiers à investir ce secteur, signant dès 2001 un accord avec le canadien Biomira sur son vaccin liposomal BLP25/Stimuvax®. En cours de développement pour le cancer des poumons non à petites cellules, le vaccin est entré en phase III début 2007. Ensuite, les deux plus actifs sont GSK et Sanofi-Aventis. Outre ses propres travaux de R&D, le groupe britannique s'est ainsi renforcé voici deux ans en rachetant l'américain Corixa®, qui, outre la production d'adjuvants, dispose d'un portefeuille de produits d'immunothérapie anticancéreuse.

Les pharma à l'affût. Mais les mouvements relatifs aux vaccins thérapeutiques se sont particulièrement accélérés au printemps. Sanofi-Aventis y a renforcé sa position. Déjà partenaire du franco-américain IDM Pharma pour Uvidem®, en phase II dans le traitement du mélanome, il a franchi un pas supplémentaire en concluant avec le britannique Oxford Biomedica un accord de licence sur son candidat vaccin pour le traitement du cancer du rein, Trovax®, maintenant en phase III. GSK s'apprête à initier un étude de phase III avec un produit ciblant l'antigène Mage-A3, spécifique d'une forme de cancer pulmonaire. Roche vient aussi de faire une entrée remarquée dans le secteur, avec l'accord signé avec Transgene pour le développement de vaccins thérapeutiques contre les maladies causées par les papillomavirus humains. Novartis, présent dans le vaccin depuis son rachat de Chiron en 2006,

confirmait lui aussi son intérêt en renforçant sa collaboration avec Cytos Biotechnology auquel il a acheté les droits exclusifs d'un vaccin contre la dépendance à la nicotine. Certes, la récente décision de la FDA qui a demandé le mois dernier à l'américaine Dendreon de lui fournir des données complémentaires sur Provenge® (sipuleucel-T), candidat au cancer de la prostate, vient de rebattre les cartes. Alors que Dendreon était jusqu'alors la plus proche du premier enregistrement d'un vaccin thérapeutique, le retard induit par cette demande devrait lui faire perdre sa longueur d'avance et permettre à ses principaux concurrents de reprendre la main. En dépit de ce retard, les avis convergent pour fixer à une échéance de trois à cinq ans la première autorisation d'un vaccin thérapeutique. Toute l'histoire du vaccin thérapeutique est donc devant nous... ■

BERTRAND ALEXANDRE

LES VACCINS, UN DOMAINE PRIORITAIRE

Bertrand Alexandre est Directeur de la Business Unit pour les vaccins du laboratoire GSK. Il est aussi le président de la commission vaccins au Leem. Il explique sa vision du développement de cette activité dans l'Hexagone

PROPOS RECUEILLIS PAR JEAN-JACQUES CRISTOFARI

L'industrie du vaccin est puissante en Europe et forte en France. Que faut-il faire pour consolider son assise dans les systèmes concurrentiel et de santé qui sont les nôtres ?

➤ Les autorités ont pris conscience des enjeux liés à l'accès au marché des vaccins depuis plusieurs mois, et de véritables améliorations sont observables, notamment en terme de coordination entre les différentes commissions du ministère et de la HAS. Cet accès appelle en France des étapes spécifiques pour les vaccins, ce qui rend théoriquement la procédure globalement plus longue pour les vaccins que pour les médicaments. A travers les discussions du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), le principe d'échanges constructifs avec les autorités a permis d'améliorer la transparence sur les critères cliniques et médico-économiques sur lesquels les vaccins sont évalués. Nous pensons que davantage d'échanges pendant l'évaluation permettraient de verser des données complémentaires au dossier, de répondre à des questions émergeant au cours de l'évaluation, et également le cas échéant de prévoir des auditions en cas de désaccord sur des points fondamentaux de l'évaluation.

Où en êtes vous sur la question des prix des produits ?

➤ Il apparaît paradoxal que les dimensions médico-économiques soient évaluées alors que le prix prévisionnel n'est pas encore ni soumis ni discuté avec les instances administratives officiellement en charge de ces aspects. Si



nous nous félicitons que pour les vaccins, contrairement aux médicaments, cette dimension soit intégrée à l'évaluation, nous proposons de réfléchir ensemble à la meilleure façon de le faire, avec la plus grande transparence entre les autorités et les firmes.

Le prix est en France lié à l'ASMR, elle-même totalement dépendante du dossier clinique, fondé sur l'impact individuel du produit. Or les vaccins apportent également en terme de santé publique, au plan collectif, d'autres bénéfices que ceux qui relèvent de la sphère purement individuelle. Ainsi, un vaccin combiné qui peut améliorer la couverture vaccinale, a un impact certain de santé publique. Ce type de bénéfice collectif pourrait être pris en compte de façon plus claire dans l'ASMR. Un autre exemple concerne l'arrivée d'un second vaccin en cas de source d'approvisionnement unique. Un second fournisseur peut permettre d'améliorer la garantie d'approvisionnement, ce qui constitue aussi un bénéfice potentiel pour la santé publique, pouvant être pris en compte dans la valorisation de l'innovation. De même, l'industrie doit pouvoir répondre à une demande des autorités de santé quand un vaccin non disponible s'avère indispensable à la santé publique.



Comment dès lors accroître et attirer les investissements en France ?

► Grâce aux mesures prises dans le cadre du CSIS, les autorités ont véritablement pris en considération les enjeux visant à restaurer l'attractivité de la France pour les industries de santé. Sans une telle dynamique, et les dispositifs qui ont été mis en place avec le CEPS et l'Agence Française des Investissements Internationaux (AFII), un investissement de 500 millions d'euros tel que celui que GSK a décidé en 2006, n'aurait pas été possible en France. Cependant, des obstacles demeurent, notamment en ce qui concerne le seuil de déclenchement de la clause de sauvegarde (+1 % par an en 2005, 2006, 2007), qui renvoie encore aux grands groupes internationaux une image négative, car incompatible avec la croissance nécessaire à un secteur fondé sur la recherche et l'innovation. Nous pouvons ainsi attendre des autorités qu'elles montrent encore davantage leur souhait de valoriser les innovations, et permettre à notre industrie de se développer en France de façon pérenne et stable

Pour ce qui concerne les activités de recherche et développement, pour les vaccins comme pour les médicaments, les efforts déjà entrepris peuvent encore être développés

en faveur de partenariats entre la recherche fondamentale et la recherche de nos laboratoires.

La santé publique est aussi un parent pauvre de la politique de santé. Qu'attendez-vous sur ce terrain ?

► La France dispose d'un calendrier vaccinal assez complet et d'un système de soins performant et reconnu. Cependant, la couverture vaccinale de certaines vaccinations peut être encore améliorée. C'est notamment le cas de la grippe, contre laquelle les professionnels de santé sont encore assez peu vaccinés (19%). Nous avons également des retards sur la 2^{ème} dose de rougeole. Sans compter l'hépatite B pour laquelle la couverture vaccinale n'est que de 30 % à 40 %.

Aussi, des actions de communication sur le calendrier vaccinal, sur la manière dont il est fait, sur les vaccinations en général, soit directement soit à travers des experts, pourraient être entreprises. Nous pensons ainsi qu'il faut saluer l'initiative de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, qui a organisé en avril dernier dans 5 régions la « semaine européenne de la vaccination », une initiative de l'OMS, et qui prépare pour les 10 et 11 avril 2008 les « Journées de la prévention ». ■

(1) soit 1 % d'augmentation autorisée du poste médicaments remboursés dans le cadre de l'ONDAM et qui donne lieu à une surtaxation des laboratoires en cas de dépassement de cet objectif de croissance
(2) L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, qui a organisé en avril dernier dans 5 régions la « Semaine européenne de la vaccination », une initiative de l'OMS, et qui prépare pour les 10 et 11 avril 2008 les « Journées de la prévention »

► LE SENAT ÉVALUE LA POLITIQUE VACCINALE

L'office parlementaire d'évaluation des politiques de Santé (OPEPS) a confié à la société Alcimed, qui a remis en mars dernier un premier rapport intérimaire, une étude sur la politique de vaccination de la France. Quatre axes prioritaires ont été retenus : une évaluation de l'efficacité de la politique vaccinale actuelle, une analyse des raisons de la méfiance exprimée par les Français à l'égard de la vaccination, l'établissement de recommandations visant à identifier les domaines d'amélioration et les actions qui pourraient faire l'objet de mesures correctrices. « La politique vaccinale a été renforcée par la loi du 9 août 2004 de santé publique qui réaffirme la compétence du ministre chargé de la santé et fixe deux objectifs : vacciner 75 % de la population contre la grippe et obtenir un taux de couverture de 95 % de la population pour les maladies pouvant faire l'objet d'une prévention vaccinale », souligne Paul Blanc, sénateur, rapporteur de l'état d'avancement des travaux. Les marges d'amélioration de la politique vaccinale sont aussi soulignées. Claude Le Pen, membre du conseil d'experts, a indiqué que le domaine des vaccins connaît aujourd'hui un essor lié à l'apparition de nouveaux vaccins, issus des nouvelles technologies ou destinés à lutter contre des maladies non-contagieuses. Il a fait valoir que les entreprises pharmaceutiques consentent aujourd'hui, dans ce secteur longtemps négligé, d'importants investissements.

www.senat.fr/bulletin/20070409/opeps.html

VACCINS ET VACCINATIONS

QUELS FINANCEMENTS ?

De nouvelles structures et de nouveaux mécanismes tentent de contourner les obstacles traditionnels à l'accès des populations les plus exposées aux vaccins de dernière génération. Partenariat public-privé, l'Alliance GAVI illustre cette approche.

JOCELYN MORISSON

Considérés comme quantité négligeable voici encore 25 ans, les vaccins sont devenus un enjeu stratégique pour l'Europe, à la hauteur de l'enjeu sanitaire qu'ils représentent, en particulier pour les pays en développement. Alors que les ventes de vaccins comptent pour moins de 2 % des ventes totales de produits pharmaceutiques, les membres de l'EVM (*European Vaccine Manufacturers*), branche de l'EFPIA, soulignent le caractère stratégique d'une industrie hautement innovatrice, essentiellement basée en Europe, et qui répond à une demande en forte croissance.

Le GAVI fédère les ressources. Si l'industrie finance 98 % de la recherche, en revanche la problématique de l'accès aux vaccins par les populations les plus exposées mobilise de longue date le secteur public, les organismes supranationaux et les ONG. Ainsi, 65 % des vaccins produits en

► DONNÉES OMS FIN 2006

Plus de 2,3 millions de morts prématurées évitées (1,7 million en 2005)

Enfants supplémentaires vaccinés par rapport à 2005 :

- 28 millions contre Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (15 millions en 2005)
- 138 millions protégés par de nouveaux vaccins (99 millions en 2005)
- 126 millions contre l'hépatite B (90 millions en 2005)
- 20 millions contre *Haemophilus influenzae* type b – Hib (méningite – 14 millions en 2005)
- 17 millions contre la fièvre jaune (12 millions en 2005)

Europe sont exportés vers les pays en développement (PED) et ne comptent que pour 5,2 % des ventes en valeur. La grande majorité des PED achètent leurs vaccins par l'intermédiaire d'agences des Nations Unies (UNICEF, PAHO). Un nouvel acteur a émergé depuis 2000 : le GAVI ou *Global Alliance for Vaccines and Immunization*, dont l'intervention a permis de doubler les dépenses pour la vaccination des enfants dans les pays pauvres, qui ont augmenté de 2,50 dollars à 5 dollars par enfant entre 2000 et 2005. Cette Alliance globale est un partenariat public-privé dont la mission est d'améliorer l'accès aux vaccins par les enfants des pays pauvres. Les membres en sont des gouvernements nationaux de pays donateurs et PED, l'Unicef, l'OMS, la Banque mondiale, la Fondation Bill & Melinda Gates, les fabricants de vaccins et plusieurs ONG. Un fonds est alimenté par les pays donateurs de l'Union européenne, les Etats-Unis et la fondation Gates pour un montant qui a atteint 1,7 milliard de dollars sur la période 2001-2005. A noter que l'alliance GAVI a également permis de promouvoir des stratégies novatrices de levée de fonds, comme celle initiée par Jacques Chirac à travers la taxe sur les billets d'avion et qui a donné naissance à Unitaid/FIAM (Facilité Internationale d'Achat de Médicaments). Autre institution financière nouvelle, l'IFFIm (*International Finance Facility for Immunization*) a de



© SIPA



►►► même été conçue pour accélérer la disponibilité des ressources destinées à des programmes de santé et de vaccination ciblés par le GAVI dans 70 pays à faibles revenus. Il a été évalué qu'un investissement à hauteur de 4 milliards de dollars en faveur de l'IFFIm devrait permettre de sauver la vie de 5 millions d'enfants entre 2006 et 2015.

Un marché solvable et pérenne. L'action de l'IFFIm est orientée selon deux volets complémentaires : d'une part, le besoin d'accélérer le développement et la disponibilité des nouveaux vaccins et, d'autre part, le soutien aux systèmes de santé, afin d'élargir l'accès aux vaccins traditionnels. L'IFFIm est le premier programme lancé dans le cadre de l'IFF (*International Finance Facility*) créé en 2003 par le ministère des finances britannique et le département pour le développement international (DFID), afin d'atteindre les objectifs du millénaire pour le développement (engagements de l'ONU à l'horizon 2015).

L'expérience du GAVI a d'ores et déjà montré que l'implication des pays concernés augmente la viabilité du système de financement à long terme. Les pays bénéficiaires financent aujourd'hui en moyenne un tiers de leurs propres coûts de vaccination. Mais la nouveauté de ces « facilités » (Unitaid ou IFFIm) est d'apporter des ressources prévisibles, stables et substantielles, qui permettent d'éviter le caractère irrégulier et de court terme des flux de financement mis en place dans le passé. Ainsi, les deux tiers des ressources du fonds GAVI sont directement alloués à l'achat de vaccins et de dispositifs associés, le reste finançant des infrastructures (la gestion de GAVI elle-même coûtant seulement 2 % de ces ressources). Pour les fabricants de vaccins, c'est l'assurance d'un marché solvable et pérenne, même si les prix pratiqués n'ont rien à voir avec ceux des pays riches.

Et c'est là le second élément qui permet à certains objectifs humanitaires de ne plus apparaître comme entièrement utopiques. Ce mécanisme dit des "prix différenciés" (*tiered prices* en anglais) consiste à déterminer des prix différents pour plusieurs marchés bien segmentés. La solidarité entre pays riches et pauvres joue à travers l'acceptation pour les premiers d'un prix élevé quand les seconds peuvent bénéficier d'un prix inférieur jusqu'à 99 %. Soit on part du prix moyen d'un produit dans la zone OCDE et on le réduit d'au moins 80 %, soit on se base sur le coût de production direct, qui est majoré de 10 %. Ainsi les pays à faible revenu peuvent bénéficier des nouveaux vaccins sans attendre qu'ils soient rentabilisés sur des marchés à prix élevés.

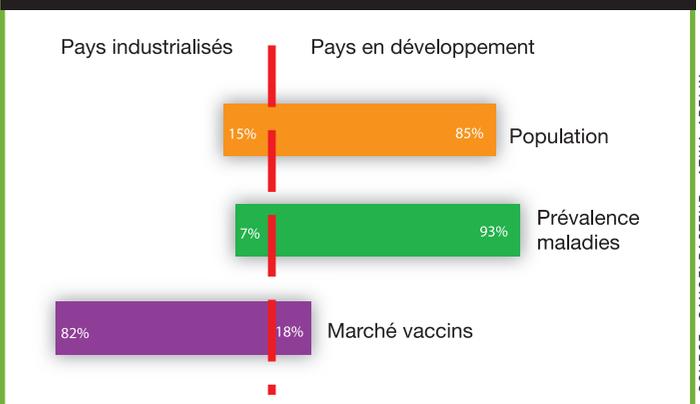
Industriels impliqués. Sanofi-Aventis pratique une politique de prix différenciés depuis plusieurs années, et en particulier sa division vaccins Sanofi Pasteur avec ses vaccins Polio oral, Rougeole, Diphtérie-Tétanos-Polio, infections à méningocoque, ROR, fièvre jaune, etc. Jean-François Dehecq, président du conseil d'administration de Sanofi-Aventis, a récemment déclaré à l'agence Reuters – à propos de l'antipaludique Asaq – que « répondre aux problèmes de santé des pays du Sud était aussi un moyen de faire respecter la propriété intellectuelle ». Et d'ajouter :

« si on veut éviter une prolifération des copies ou des produits contrefaits, je ne vois pas d'autre solution que de participer à l'accès aux médicaments de ces pays ».

Autre poids lourd du secteur, GSK Biologicals travaille à l'élaboration de vaccins contre la tuberculose, le sida et le paludisme, trois pathologies prioritaires selon l'OMS, et a mis en place un système de prix différenciés depuis plus de 20 ans. Le GAVI ou directement l'UNICEF ont ainsi disposé pour leurs programmes de vaccination de plus d'un milliard de doses en 2005. La limite du mécanisme est cependant évidente : s'il n'y a pas de demande sur un marché à prix élevés, un vaccin ne peut être rentabilisé en étant vendu seulement à prix très bas dans les pays pauvres. Autre pré-requis pour l'efficacité du système : il faut s'assurer de l'étanchéité des marchés à gros différentiels de prix pour ne pas susciter des importations parallèles massives.

Implication dans la R&D

UN DEFI POUR LA SOCIÉTÉ



SOURCE : SANOFI PASTEUR - ATIKA ABELIN

Cibles prioritaires. Pour contourner cet obstacle, les industriels développent des partenariats public-privé de plus en plus en amont. GSK Biologicals a ainsi établi en 2005 un accord avec l'*International Aids Vaccine Initiative* (IAVI) et une collaboration avec l'Institut Pasteur pour la mise au point d'un vaccin contre le sida. Même chose avec la fondation AERAS dans la tuberculose. Un autre accord a été signé avec la *Malaria Vaccine Initiative* (MVI) pour un vaccin contre le paludisme qui pourrait voir le jour en 2010. La Fondation Gates participe à ce partenariat via un don de 107,6 millions de dollars octroyé à la MVI.

Enfin, une structure comme le GAVI s'implique également dans la R&D en identifiant des besoins importants qui ne reçoivent pas autant d'attention que le sida ou le paludisme. Ainsi son groupe de travail R&D a retenu trois cibles prioritaires pouvant aboutir à la mise au point de vaccins dans les 5 à 7 ans : le pneumocoque (pneumonie), le rotavirus (gastroentérite) et le méningocoque combinaison A/C (méningite). Les deux premiers programmes sont déjà lancés.

Début juin, l'Alliance GAVI a annoncé qu'elle distribuera en 2007 près d'1 milliard de dollars levés sur les marchés financiers par l'IFFIm sous forme d'obligations. Cette initiative a reçu l'appui de six pays européens (France, Espagne, Italie, Norvège, Royaume-Uni et Suède), mais aussi du pape Benoît XVI et des chanteurs Bono et Bob Geldof. 4 milliards supplémentaires devraient être levés de cette façon au cours des dix prochaines années. ■

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS

UN ACCÈS GLOBAL AUX VACCINS

GSK Biologicals veut améliorer la santé des humains aux quatre coins du monde. Dans cet objectif, ses partenariats et un modèle économique innovants visent à améliorer l'accès aux vaccins des pays défavorisés.

EMMANUEL CUZIN

La politique de mise à disposition de ses vaccins dans les pays en voie de développement (PVD) a largement évolué. Après avoir suivi le modèle dominant de la branche, par lequel les vaccins étaient d'abord distribués dans les pays les plus riches, le laboratoire a changé son fusil d'épaule, grâce à une diminution des prix qui a rendu les vaccins plus accessibles aux pays en voie de développement. Les vaccins contre l'hépatite B témoignent par exemple de cette évolution. GSK Biologicals, filiale globale de GSK pour les vaccins, a tourné la page de cette époque révolue. Aujourd'hui, la mise à disposition de ses vaccins est « globale ». Les nouveaux vaccins sont enregistrés simultanément partout dans le monde. En conséquence, « les pays en voie de développement ont accès en même temps que les pays riches aux vaccins que nous distribuons et nous sommes très fiers de ce changement », explique Philippe Monteyne, responsable du développement mondial des vaccins-GSK. Le vaccin Rotarix en est l'exemple type. Ce vaccin oral est destiné à protéger les enfants des gastro-entérites sévères à rotavirus, qui font des ravages chez les enfants des pays en voie de développement. Dans les pays où l'accès aux soins est médiocre, les gastroentérites sévères tuent en effet un enfant chaque minute. Rotarix® a d'abord été disponible au Mexique dès 2005, avant d'être disponible en Europe. C'est la première fois qu'un vaccin à destination mondiale a été d'abord enregistré en Amérique Latine avant d'être soumis aux autorités européennes, puis américaines. En France, Rotarix® est disponible depuis fin mai 2006. Grâce à cette politique, GSK Biologicals remplit la mission qu'elle s'est fixée pour les PVD, puisque 75 % des doses produites par la société sont distribués dans ces pays.

Une politique de prix différenciés. Comment cette mise à disposition rapide des nouveaux vaccins dans les pays en voie de développement est-elle financièrement possible ? Un modèle économique original a été développé pour accomplir cette mission, explique encore Philippe

Monteyne. Le niveau de prix des vaccins GSK est adapté aux capacités de financement des pays, aux volumes commandés et à la durée des contrats. Les vaccins sont mis à la disposition des populations à la fois sur les marchés privés et publics. Cette politique de prix différenciés permet une distribution dans le monde entier, y compris les PVD, avec un retour sur investissement satisfaisant. GSK Biologicals est ainsi le principal fournisseur de vaccins de l'Unicef et de l'Alliance mondiale de l'immunisation active (GAVI). Depuis 1992, GSK Biologicals a fourni à l'Unicef plus de 2,5 milliards de doses de vaccin polio oral, pour répondre au programme d'éradication mondiale de la poliomyélite.

GSK Biologicals, une recherche bien orientée. Une partie importante des programmes de recherche est dédiée aux pathologies qui touchent en priorité les PVD. Pour répondre aux quatre priorités de l'OMS, des candidats vaccins sont en cours de développement contre la tuberculose, le sida, le paludisme et la dengue. D'autres vaccins sont également en cours de développement contre l'hépatite E. ■

► LES CHIFFRES CLES

• Sites et effectifs

Centre mondial de GSK Biologicals : Rixensart, Belgique
Effectifs : 6 000 collaborateurs, dont 1 600 chercheurs

8 sites à travers le monde

• Distribution

GSK fournit en vaccins 165 pays dans le monde. Chaque année, GSK Biologicals distribue 3 milliards de doses de vaccins.

• Ventes

Europe : 591 millions £
Etats Unis : 338 millions £
Reste du monde : 460 millions £