

# **Innovations thérapeutiques dans le domaine des médicaments**

**Bilan des procédures centralisées depuis leur  
création en 1995**

**Pr Philippe Lechat**

Pharmacologie, Hôpital St Louis

Département de la Recherche Clinique et du Développement, APHP

Président COMEDIMS APHP

# Procédures d'AMM

- Nationales
- Européennes
  - Reconnaissance mutuelle (créée en 1995)
  - Décentralisées (créée en 2005)
  - Centralisées (depuis 1995) : Décision de la CE sur proposition du CHMP de l'EMA
    - Mise sur le marché dans les 28 pays de l'UE sous un même nom

# Procédures d'AMM centralisées

## Obligatoires pour :

- Les produits issus des biotechnologies
- Les nouvelles substances dans les domaines suivants :  
cancer, maladies neuro-dégénératives, SIDA, Diabète
- Médicaments orphelins

## Optionnelles pour les cas suivants :

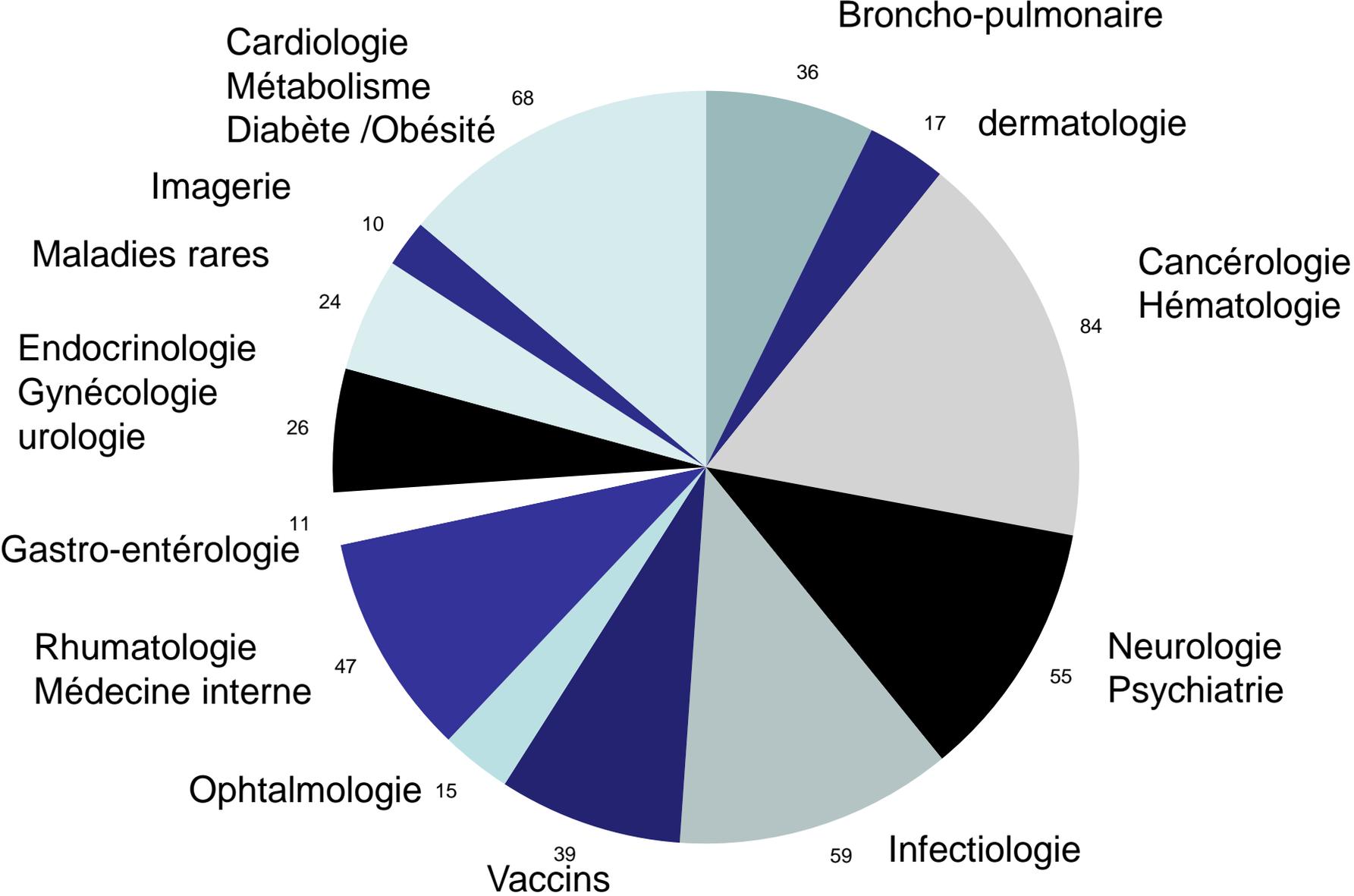
- Nouvelle substance active
- Innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative
- Ou enfin dans l'intérêt des patients de la communauté européenne

En pratique, tout **médicament innovant** passe par la procédure centralisée pour obtenir une AMM sur le marché Européen

## **Comités de l'EMA pour les procédures centralisées de médicaments**

- CHMP : Committee for Human Medicinal Products
- PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment-Committee
- COMP : Committee for orphan medicinal products
- PEDCO : Pediatric committee
- CAT : Committee for advanced therapies

**AMM acceptées en procédures centralisées de 1995 jusque fin 2012 (n=501)  
(hors génériques)**



# AMM de médicaments de thérapie innovante (MTI)

- **Chondroselect (2009):** « characterised viable autologous cartilage cells expanded *ex vivo* expressing specific marker proteins » = Thérapie cellulaire à base de chondrocytes (réparation articulaire)
- **Glybera (2012):** Thérapie génique du déficit en lipoprotéine lipase (hypertriglycémies)
- **MACI (2013) :**  
« matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes » = thérapie cellulaire à base de chondrocytes autologues (réparation articulaire)
- **Provenge (2013) :** « autologous peripheral blood mononuclear cells activated with pap-gm-csf » = immunothérapie cellulaire pour le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

# Provence : Thérapie cellulaire

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Provence 50 x 10<sup>6</sup> cellules CD54<sup>+</sup>/250 mL dispersion pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### 2.1 Description générale

Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

### 2.2 Composition qualitative et quantitative

Une poche contient des cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (phosphatase acide prostatique-facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), contenant un minimum de 50 x 10<sup>6</sup> cellules autologues CD54<sup>+</sup>.

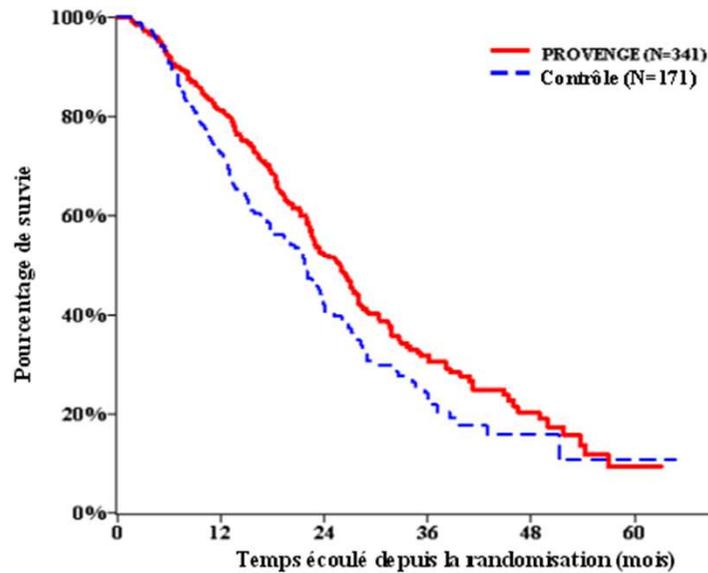
La composition cellulaire et le nombre de cellules par dose de Provence varie en fonction de la leucaphérèse du patient. En plus des cellules présentatrices d'antigène (CPA), le produit final contient donc des lymphocytes T, des lymphocytes B, des lymphocytes NK (NK) et d'autres cellules.

# Médicaments du cancer de la prostate (AMM centralisées)

- Cabazitaxel (jevtana\*) 2011
- Abiratérone (Zytiga\*) 2012
- Enzalutamide (Xtandi\*) Juin 2013
- Radium (Xofigo) 2013 (ttt des métastases osseuses)
- Provence : Thérapie cellulaire (septembre 2013)

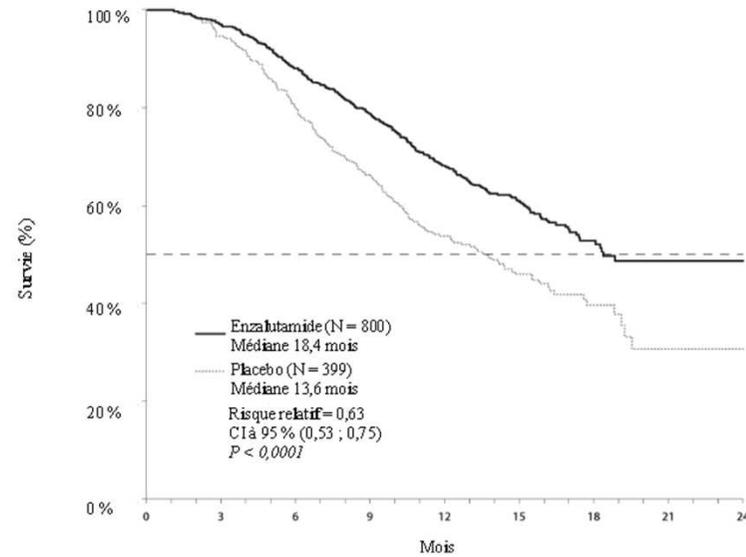
# Provence AMM en septembre 2013

# Enzalutamide (Xtandi\*) AMM le 26 Juin 2013 SMR important, ASMR III



Gain de 2 mois de survie

Figure 1 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier (analyse sur la population en intention de traiter)



Gain de 5 mois de survie

L'analyse de survie par sous-groupe montre un bénéfice de survie constant pour le traitement par enzalutamide (voir Figure 2)

# Etapes du progrès thérapeutique en cancérologie : Progrès de la chimiothérapie

- Succès de la Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein :  
= Etudes de Fisher (1975 – 1995), 1991 : premières réduction de la mortalité dans le cancer du sein)
- Application aux autres cancers : Cancer colo-rectal (réduction de mortalité de 40% en 40 ans)
- Succès d'autant plus que le diagnostic est porté précocément : campagnes de détection à grande échelle (Sein, cancer colo-rectal)
- 2006 : Cible moléculaire thérapeutique par l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase (glyvec) dans la LMC = début des thérapies « ciblées »
- Succès des thérapies par « chimiothérapies ciblées » dans le mélanome (tyrosine kinase BRAF), les cancers pulmonaires NADC (inhibiteurs des récepteurs EGFR à tyrosine kinase avec mutation activatrice), le cancer du rein, de la prostate

# Étapes du progrès thérapeutique en oncologie

## Immuno-thérapie

- Cellulaire : Interleukine 2 (facteur de croissance cellulaire des lymphocytes T) : Succès dans le cancer du rein métastatique et dans le mélanome métastatique en 1985 (AMM en 1992 et 1998)
- Anticorps monoclonaux : Rituximab dans les lymphomes B (1997), suivi de nombreux autres AC monoclonaux agissant principalement par blocage des récepteurs aux facteurs de croissance tumoraux à la surface des cellules cancéreuses
- Immunomodulation : Ipilimumab dans le mélanome (activation de la réponse immunitaire via les lymphocytes T)
- Thérapie cellulaire et manipulations génétiques in vitro des lymphocytes (AMM de Provenge dans le cancer de la prostate)
- Vaccination :
  - Prévention du carcinome hépatique par la vaccination contre le virus de l'hépatite B
  - Prévention du cancer du col de l'utérus par la vaccination anti HBV (Cervarix, Gardasil)

Prévention de l'exposition aux toxiques : Amiante, Tabac etc...

# Innovations marquantes

## Cancers pulmonaires non à petites cellules

- Inhibiteurs des récepteurs à tyrosine kinase :
  - Erlotinib (Tarceva\*, 2005),
  - Gefitinib (Iressa\*, 2009) :
  - Crizotinib (Xalkori, 2012)
  - Afatinib (Giotrif\*, 2013)
- Efficacité uniquement si tumeur présentant une mutation activatrice des gènes exprimant EGFR (50% des CPNPC) (epidermal growth factor receptor) : Bénéfice sur la survie sans progression mais pas sur la survie globale (ASMR IV) en première ligne de chimiothérapie
- *La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant les processus de métastases.*
- Pour Crizotinib : Efficacité uniquement sur les tumeurs ALK+ (4.6% des CPNPC)
- Docetaxel (Taxotere) : 1995 stabilisant de la tubuline
- Pemetrexed (Alimta) : 2005 anti-folate
- Bevacizumab : Avastin 2005 anti-VEGF

# Immunosuppresseurs et maladies rhumatismales inflammatoires

## L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

### L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

#### L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

##### L04AB Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AB01	<a href="#">etanercept</a>	7	mg	P	
L04AB02	<a href="#">infliximab</a>	3.75	mg	P	
L04AB03	<a href="#">afelimomab</a>				
L04AB04	<a href="#">adalimumab</a>	2.9	mg	P	
L04AB05	<a href="#">certolizumab pegol</a>	14	mg	P	
L04AB06	<a href="#">golimumab</a>	1.66	mg	P	

## L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

### L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

#### L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

##### L04AD Calcineurin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AD01	<a href="#">ciclosporin</a>	0.25	g	O	
		0.25	g	P	
L04AD02	<a href="#">tacrolimus</a>	5	mg	O	
		5	mg	P	
L04AD03	<a href="#">voclosporin</a>				

## L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

### L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

#### L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

##### L04AC Interleukin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AC01	<a href="#">daclizumab</a>	0.35	g	P	course dose
L04AC02	<a href="#">basiliximab</a>	40	mg	P	course dose
L04AC03	<a href="#">anakinra</a>	0.1	g	P	
L04AC04	<a href="#">rilonacept</a>	23	mg	P	
L04AC05	<a href="#">ustekinumab</a>	0.54	mg	P	
L04AC06	<a href="#">mepolizumab</a>				
L04AC07	<a href="#">tocilizumab</a>	20	mg	P	
L04AC08	<a href="#">canakinumab</a>	2.7	mg	P	
L04AC09	<a href="#">briakinumab</a>				
L04AC10	<a href="#">secukinumab</a>				

## L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

### L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

#### L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

##### L04AX Other immunosuppressants

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AX01	<a href="#">azathioprine</a>	0.15	g	O	
		0.15	g	P	
L04AX02	<a href="#">thalidomide</a>	0.1	g	O	
L04AX03	<a href="#">methotrexate</a>	2.5	mg	O	
L04AX04	<a href="#">lenalidomide</a>	10	mg	O	
L04AX05	<a href="#">pirfenidone</a>	2.4	g	O	
L04AX06	<a href="#">pomalidomide</a>				

Anti CD 20  
(=Anti Lymphocytes B)

Anti TNF alpha

Blocage de la  
Dihydro-orotate dehydrogenase  
lymphocytaire

Anti TNF alpha

Blocage des récepteurs  
de l'inter-leukine 1

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal
MabThera	rituximab	Arthritis, Rheumatoid Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell Lymphoma, Non- Hodgkin	02/06/1998
Remicade	infliximab	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Colitis, Ulcerative Crohn Disease Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	13/08/1999
Arava	leflunomide	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid	02/09/1999
Enbrel	etanercept	Arthritis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	03/02/2000
Kineret	anakinra	Arthritis, Rheumatoid	08/03/2002

## Anti TNF alpha

<a href="#">Humira</a>	adalimumab	Arthritis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Colitis, Ulcerative Crohn Disease Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	08/09/2003
------------------------	------------	---	------------

## Anti CD 80 et anti CD 86 des lymphocytes T

<a href="#">Orencia</a>	abatacept	Arthritis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid	21/05/2007
-------------------------	-----------	---	------------

## Anti Interleukine 6

<a href="#">RoActemra</a>	tocilizumab	Arthritis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid	16/01/2009
---------------------------	-------------	---	------------

## Anti TNF alpha

<a href="#">Simponi</a>	golimumab	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Colitis, Ulcerative Spondylitis, Ankylosing	01/10/2009
-------------------------	-----------	---	------------

## Anti TNF alpha

<a href="#">Cimzia</a>	certolizumab pegol	Arthritis, Rheumatoid	01/10/2009
<a href="#">Leflunomide Winthrop</a>	leflunomide	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid	08/01/2010

AMM des deux premiers biosimilaires d'anti-corps monoclonaux  
AMM en 2013 des deux biosimilaires d'infliximab (Rémicade\*)

Remsima	infliximab	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Colitis, Ulcerative Crohn Disease Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	10/09/2013
Inflectra	infliximab	Arthritis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Colitis, Ulcerative Crohn Disease Psoriasis Spondylitis, Ankylosing	10/09/2013

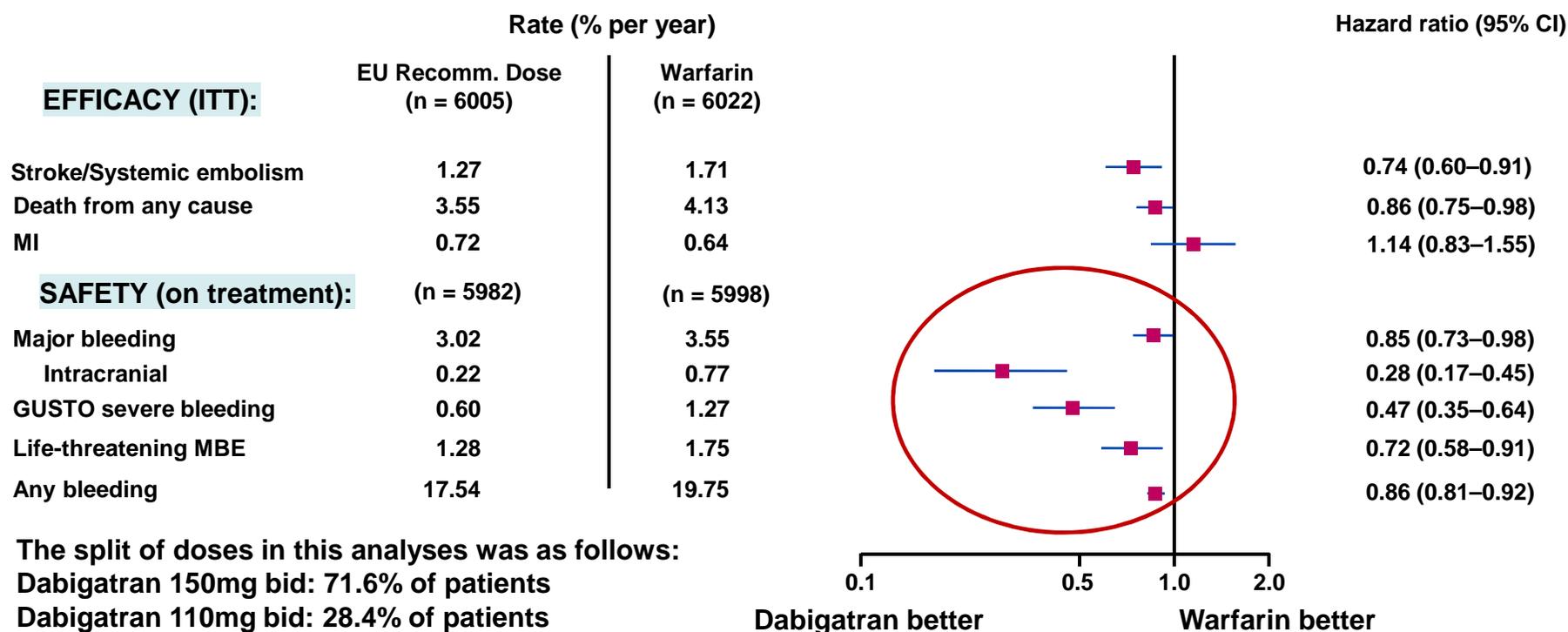
# Médicaments innovants en cardiologie

- Nouveaux anti-coagulants : Dabigatran, rivaroxaban et apixaban
- 4000 décès par an en France avec les AVK
- Bénéfice/risque favorable par rapport à la warfarine dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses et des complications thrombo-emboliques de la FA non valvulaire
- Réduction des AVC ischémiques et hémorragiques par rapport à la warfarine
- Pas de nécessité de contrôle biologique avec les NACO
- Mais absence d'antidote
- Apprentissage nécessaire pour optimiser en pratique courante ces traitements, en particulier chez les sujets âgés.

# Dabigatran (pradaxa) benefit / risk in AF

## Analysis of patients in RELY who received the EU-recommended dose

### RELY-study: Recommended dose Dabigatran\* vs Warfarin

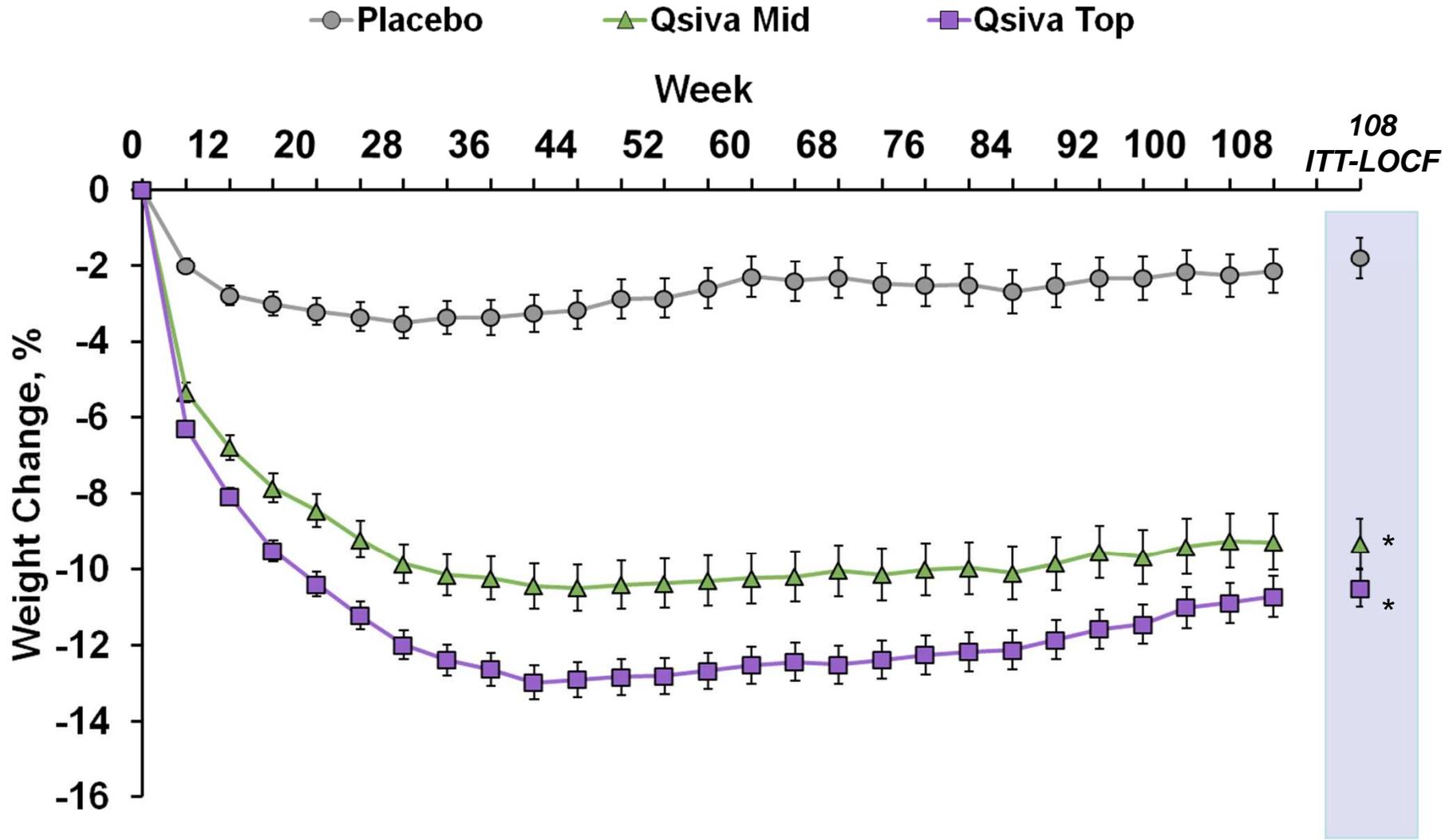


- \*Recommended dose of DE = DE110 mg BID (age ≥80 yrs, concomitant verapamil, and/or high risk of bleeding) + DE150 mg BID (age < 80, no verapamil, no high risk of bleeding)

# Médicaments innovants dans le traitement de l'obésité

- Sibutramine
- Rimonabant
- Lorcaserine : agoniste 5HT<sub>2C</sub> (AMM approuvée par la FDA, refusée par l'EMA)
- Qsiva (phentermine – Topiramate) : Approuvée par la FDA, refusée par l'EMA
- Orlistat / Alli ...

# Qsiva: weight loss sustained over 2 years



Completers & ITT-LOCF, \* $p < 0.0001$  vs placebo

# Traitements médicamenteux spécifiques du diabète de type 2

- Metformine (glucophage\*) sensibilise à l'action de l'insuline
- Sulfamides hypoglycémiants (sécrétion d'insuline)
  - Glibenclamide, gliclazide, glipizide, glimépiride etc...
- **Inhibiteurs DPP4 (« glyptines »)**
- Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose = glucor\*)
- **Agonistes des récepteurs du GLP1 (exénatide, liraglutide)**
- Repaglinide (bloqueur des canaux K ATP dépendants) (novonorm\*)
- **Glitazones (agonistes PPAR) = pioglitazone (Actos\*)**
- **Inhibiteurs de SGLT2, transporteur assurant la réabsorption du glucose par le tubule rénal = Dapaglifozine (2012), kanaglifozine (2013), empaglifozine (CHMP Mars 2014)**
- Insulines

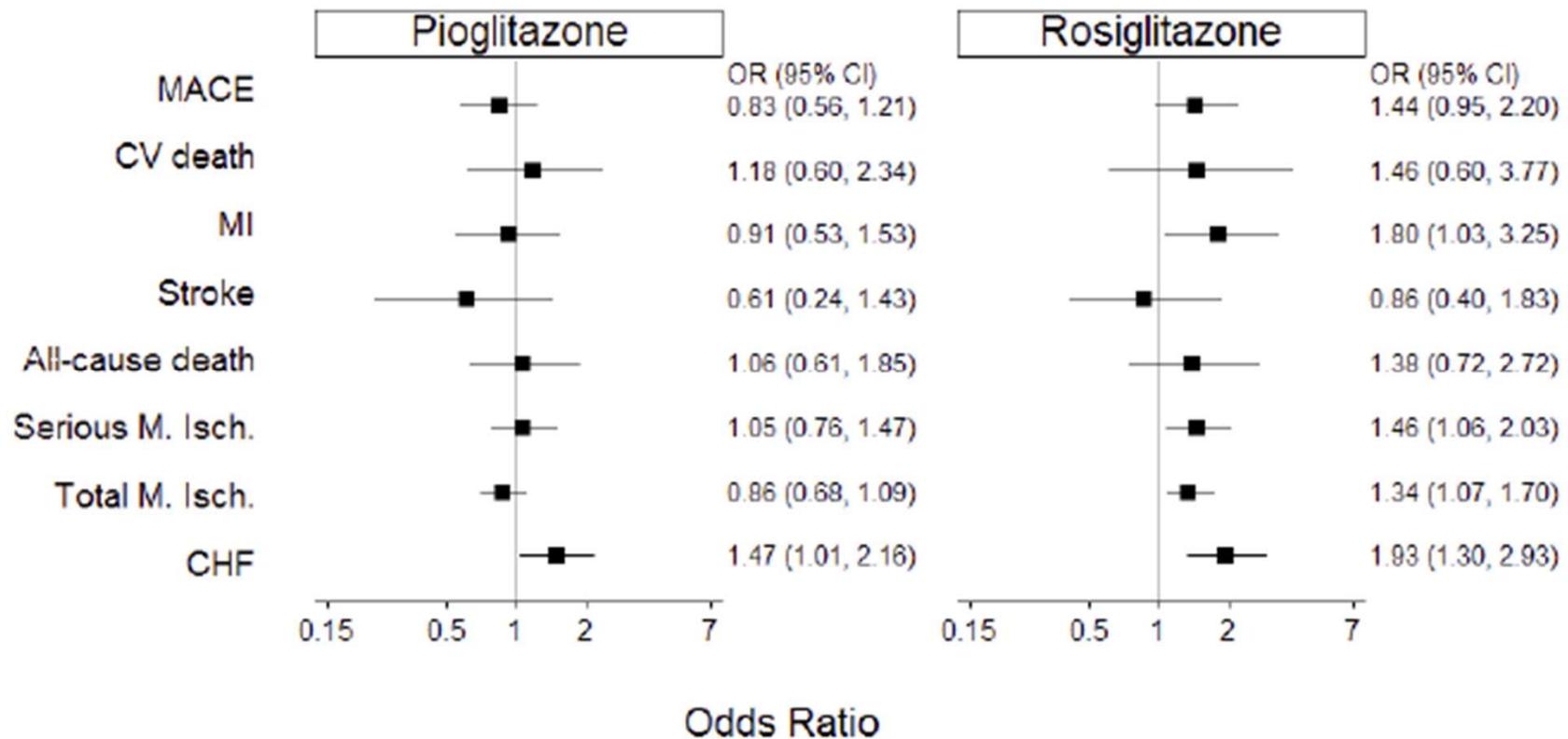
# Comparaison Méta-analyses Pio vs RSG (juillet 2010)



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

www.fda.gov

## Meta-Analysis Results: Primary Analysis Set, All Outcomes



# Innovations thérapeutiques médicamenteuses en Neurologie-Psychiatrie

- Traitements de la sclérose en plaque
- Epilepsie
- Parkinson
- Dépression
- Schizophrénie
- Alzheimer

# Nouveaux médicaments de la SEP

Traitements de première ligne :

- Interférons beta : Betaféron 1995, Avonex 1997, Rebif (1998), Extavia (2008)
- acetate de glatiramère (Copaxone) AMM nationale

Traitements de deuxième ligne :

Mitoxanthrone (Elsep)

Tysabri (Natalizumab) 2006

Fingolimod (Gylenia) 2011

teriflunomide (Aubagio) 2013

dimethyl-fumarate (Tecfidera) 2013

alentuzumab (Lemtrada) 2013

- Traitement symptomatique : Fampridine (Fampyra) 2011
- AMM refusées : Cladribine 2010, Laquinimod (neventra) 2013

# Innovations thérapeutiques médicamenteuses dans le traitement des maladies infectieuses

- Trithérapies et quadrithérapies du VIH
- Traitements antiviraux de l'hépatite C
  - 1999 : Interféron (peg-interferon en 2000) – ribavirine
  - Bocéprévir (incivo) AMM 2012
  - Telaprevir (victrelis) AMM 2012
  - Sofosbuvir (sovaldi) AMM janvier 2014
  - « Compassionate use » accepté par l'EMA en février 2014 pour l'association ledipasvir – sofosbuvir
  - Avis favorable du CHMP pour l'AMM du Simeprevir (Olysio) publié le 21 mars 2014...

# Traitements de l'infection HIV (1)

Zerit	stavudine	HIV Infections	08/05/1996		Authorised
Epivir	lamivudine	HIV Infections	08/08/1996		Authorised
Norvir	ritonavir	HIV Infections	26/08/1996		Authorised
Invirase	saquinavir	HIV Infections	04/10/1996	▼	Authorised
Crixivan	indinavir sulphate	HIV Infections	04/10/1996		Authorised
Vitrasert Implant	ganciclovir	Cytomegalovirus Retinitis HIV Infections	18/03/1997		Withdrawn
Viracept	nelfinavir	HIV Infections	22/01/1998		Withdrawn
Viramune	nevirapine	HIV Infections	05/02/1998		Authorised
Combivir	lamivudine / zidovudine	HIV Infections	18/03/1998		Authorised
Fortovase	saquinavir	HIV Infections	20/08/1998		Withdrawn
Sustiva	efavirenz	HIV Infections	28/05/1999		Authorised

# Traitements de l'infection HIV (2)

Stocrin	efavirenz	HIV Infections	28/05/1999	Authorised
Ziagen	abacavir	HIV Infections	08/07/1999	Authorised
Vitrovene	fomivirsen	Cytomegalovirus Retinitis HIV Infections	29/07/1999	Withdrawn
Agenerase	amprenavir	HIV Infections	20/10/2000	Withdrawn
Trizivir	abacavir (as sulfate) / lamivudine / zidovudine	HIV Infections	28/12/2000	Authorised
Kaletra	lopinavir / ritonavir	HIV Infections	20/03/2001	Authorised
Viread	tenofovir disoproxil fumarate	HIV Infections Hepatitis B, Chronic	05/02/2002	Authorised
Fuzeon	enfuvirtide	HIV Infections	27/05/2003	Authorised
Emtriva	emtricitabine	HIV Infections	24/10/2003	Authorised
Reyataz	atazanavir sulphate	HIV Infections	02/03/2004	Authorised
Telzir	fosamprenavir calcium	HIV Infections	12/07/2004	Authorised
Kivexa	abacavir / lamivudine	HIV Infections	17/12/2004	Authorised
Truvada	emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate	HIV Infections	21/02/2005	Authorised
Aptivus	tipranavir	HIV Infections	25/10/2005	Authorised

## Traitements de l'infection HIV (3)

Prezista	darunavir	HIV Infections	12/02/2007		Authorised
Celsentri	maraviroc	HIV Infections	18/09/2007		Authorised
Atripla	efavirenz / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate	HIV Infections	13/12/2007		Authorised
Isentress	raltegravir	HIV Infections	20/12/2007		Authorised
Intelence	etravirine	HIV Infections	28/08/2008		Authorised
Nevirapine Teva	nevirapine	HIV Infections	30/11/2009		Authorised
Lamivudine Teva Pharma B.V.	lamivudine	HIV Infections	10/12/2009		Authorised
Lamivudine/Zidovudine Teva	lamivudine / zidovudine	HIV Infections	28/02/2011		Authorised
Eviplera	emtricitabine / rilpivirine hydrochloride / tenofovir disoproxil fumarate	HIV Infections	28/11/2011	▼	Authorised
Edurant	rilpivirine hydrochloride	HIV Infections	28/11/2011	▼	Authorised
Efavirenz Teva	efavirenz	HIV Infections	09/01/2012		Authorised
Stribild	elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate	HIV Infections	24/05/2013	▼	Authorised
Tybost	cobicistat on silicon dioxide	HIV Infections	19/09/2013	▼	Authorised
Vitekta	elvitegravir	HIV Infections	13/11/2013	▼	Authorised

# Anti-Paludéens

Eurartesim	piperaquine tetrAPHosphate / dihydroartemisinin	Malaria	27/10/2011
------------	---	---------	------------

+ dossier du Pyramax étudié dans le cadre de l'Article 58 (= avis scientifique pour une soumission d'AMM hors Europe) : Artesunate – pyronaridine tetrAPHosphate (2012)

# Critères pour une désignation de médicament orphelin par le COMP

- La gravité de la maladie (handicap, mise en jeu du pronostic vital)
- L'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles
- La rareté de la maladie (prevalence de moins de 5 sur 10,000 habitants en Europe) ou bien une insuffisance des retours sur investissements
- Dérogation possible pour un deuxième candidat en cas d'incapacité du fabricant d'un premier médicament orphelin dans une indication à assurer un niveau suffisant d'approvisionnement (risque de ruptures d'approvisionnement en Europe)

## 7 AMM centralisées de médicaments orphelins obtenues en 2013

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal		O	C	E		Status
Opsumit	macitentan	Hypertension, Pulmonary	20/12/2013		O				Authorised
Defitelio	defibrotide	Hepatic Veno-Occlusive Disease	18/10/2013	▼	O		E		Authorised
Orphacol	cholic acid	Digestive System Diseases Metabolism, Inborn Errors	12/09/2013	▼	O		E		Authorised
Procysbi	mercaptamine bitartrate	Cystinosis	06/09/2013		O				Authorised
Imnovid (previously Pomalidomide Celgene)	pomalidomide	Multiple Myeloma	05/08/2013	▼	O				Authorised
Iclusig	ponatinib	Leukemia, Lymphoid Leukemia, Myeloid	01/07/2013	▼	O			⚠	Authorised
Bosulif	bosutinib (as monohydrate)		27/03/2013	▼	O	C			Authorised
Istodax	romidepsin	Lymphoma, Non-Hodgkin	12/02/2013		O				Refused

## 10 AMM centralisées de médicaments orphelins obtenues en 2012

NexoBrid	concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain	Debridement	18/12/2012	▼ 	Authorised
Adcetris	brentuximab vedotin	Hodgkin Disease Lymphoma, Non-Hodgkin	25/10/2012	▼  	Authorised
Elelyso	taliglucerase alfa	Gaucher Disease	25/10/2012		Refused
Glybera	alipogene tiparvovec	Hyperlipoproteinemia Type I	25/10/2012	▼  	Authorised
Dacogen	decitabine	Leukemia, Myeloid	20/09/2012	▼ 	Authorised
Revestive	teduglutide	Malabsorption Syndromes	30/08/2012	▼ 	Authorised
Jakavi	ruxolitinib (as phosphate)	Myeloproliferative Disorders	23/08/2012	▼ 	Authorised
Kalydeco	ivacaftor	Cystic Fibrosis	23/07/2012	▼ 	Authorised
Folotyng	pralatrexate	Lymphoma, T-Cell	21/06/2012		Refused
Signifor	pasireotide diaspertate	Hypopituitarism	24/04/2012	▼ 	Authorised
Bronchitol	mannitol	Cystic Fibrosis	13/04/2012		Authorised
Xaluprine (previously Mercaptopurine Nova Laboratories)	6-mercaptopurine monohydrate	Leukemia, Lymphoid	09/03/2012		Authorised

# Maladies rares et médicaments orphelins (COMP)

## Exemple des Mucopolysaccharidoses (déficit enzymatique lysosomal)

- Aldurazyme (laronidase) : MPS type I ( déficit en  $\alpha$ -Liduronidase)
- Elaprase (idursulfase) : Syndrôme de hunter = MPS type II
- Naglazyme (galsulfase) : MPS type VI
- Vimizin (Ecosulfase alpha) = MPS de type IV A (AMM 2014)
  
- Cerezyme (imiglucérase) : Maladie de Gaucher
- Zavesca (miglustat) : Maladie de Gaucher
- Vpriv (Velaglucérase alpha) : Maladie de Gaucher
- Elelyso (Taliglucérase) = Maladie de Gaucher = refusée
  
- Myozyme (alglucosidase alpha) : Maladie de Pompe

## Statistiques des AMM centralisées

- 696 AMM acceptées dans le community register de la CE dont au 31 décembre 2012 sur le site de l'EMA:
  - 119 AMM de génériques
  - 28 dossiers d'AMM copie ou « informed consent »
  - + 106 dossiers de demandes d'AMM retirées
  - + 17 AMM refusées
- 23 AMM sous circonstances exceptionnelles
- 11 AMM conditionnelles
- 66 AMM de médicaments orphelins
  - parmi 957 désignations de médicaments orphelins
  - + 2 AMM retirées en cours d'analyse de dossier
  - + 6 AMM refusées
  - Dont
    - 13 sous circonstances exceptionnelles
    - 5 AMM conditionnelles