

Développement et Production du Mdc

2ème partie



V/ CADRE LEGISLATIF DES ESSAIS CLINIQUES :

- **1985** = Bonnes pratiques de fabrication BPF
- **1986** = Bonnes pratiques de laboratoire BPL
- **1987** = Bonnes pratiques cliniques BPC, inscrites dans le système d'assurance de la qualité du M
- **1988** = Loi 88-1138 = **Loi Huriet Sérusclat**, incluant les BPC
- **1997** = BPC **unifiées = européennes**, découlant de la loi Huriet
- **2001** = **Directives européennes**, devant être retranscrites au niveau des lois nationales
- **2004** = Loi Huriet modifiée suite aux directives européennes = **loi du 9 août 2004 (LOSP)**
- **2006** = **Décrets d'application** de la loi Huriet

La Loi du 9 août 2004 :

Permet de définir :

- Recherche non interventionnelle : étude n'impliquant aucune intervention sur les sujets concernés
- Recherche interventionnelle (biomédicale ou de soins courants)

⇒ Dépendent toutes deux de la loi Huriet et de la loi LOSP

➤ Recherche interventionnelle :

- Recherche biomédicale (loi Huriet) ⇒ tte recherche sur de nvx M

⇒ Le Promoteur doit obtenir un numéro dans les bases européennes

Eurodact, payer une taxe et construire un dossier complet qu'il soumet à deux instances :

- **Le CPP** : Comprend médecins, juristes, civils ⇒ jugent si le patient garde son intégrité en participant ⇒ doit émettre un avis favorable à la conduite de l'essai → **obligatoire**
- **L'ANSM** : Parallèlement, doit donner une autorisation et verse ses données dans une base européenne → **autorisation préalable**

Avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM = obligatoire pour débiter l'essai

- Recherche de soins courants : évalua° des soins thérapeutiques qui ont lieu (diabétologie : efficacité du régime /r à PEC + rigoureuse)

La recherche clinique comprend aussi :

- La loi bioéthique
- La loi CNIL (identité des patients) = analyse génétique

On doit aussi déclarer l'essai auprès de la CNIL et de la CNOM

VI/ PRODUCTION DES MEDICAMENTS :

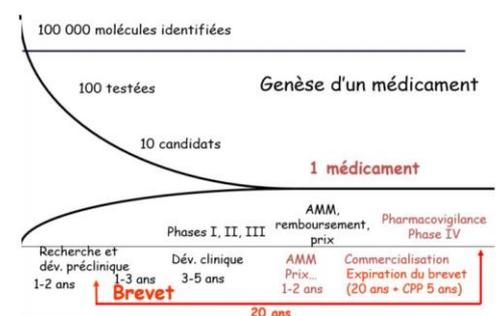
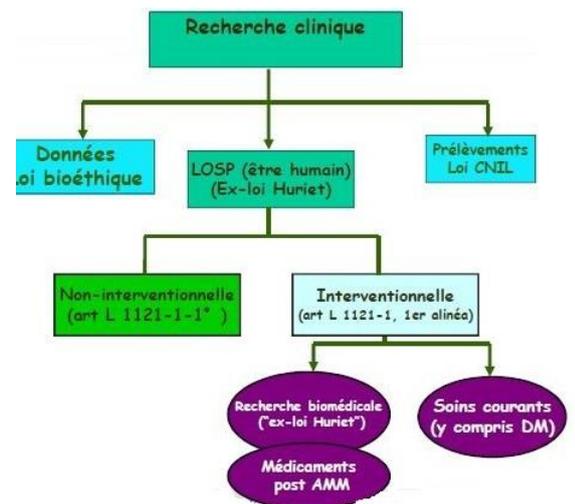
Brevet valable **20 ans** à dater du dépôt (très tôt) + Certificat Complémentaire de Protection (CCP) = 5 ans max. Après 20 ans, brevet tombe ds domaine public, générique possibles.

Développement = **8 à 10 ans = 800 Millions à 1 M^{ard} €** : + le dev est long, moins il reste d'années pour rentabiliser

A) Le Principe Actif :

❖ Origine variée :

- Végétale : digoxine de la digitale pourprée et taxanes (anti cancéreux) de l'If
- Humaine : facteurs de coagulation, immunoglobulines (greffes, sérums anti-lymphocytaires)
- Microbiologiques : vaccins
- Biotechnologie (organismes modifiés) : EPO, interféron, insuline, Ac
- Matériel cellulaire et génique : anti-sens (↘ pdc° cholestérol de 35%)
- Synthèse chimique directe (svt) ou héli-synthèse (+ rare)



❖ Caractéristiques :

- Caractères organoleptiques/physicochimiques (ex d'une poudre blanche, amère, soluble, stable ...)
- Identification précise (formulation, PM)
- Pureté : certaines impuretés peuvent donner des EI
- Stabilité : à l'oxygénation, oxydation, temp, lumière

B) Les Excipients :

PA présent en quantité **infinitésimale**, parfois amer donc éléments pour **goûts/stabilité**, utilisés depuis lgtps.

Composent formule finale :

- Eau, sucre (fructose, lactose, amidon de maïs)
- Polymères, Cire, Vaseline, lanoline (crème/pommade), Cellulose, Silice
- Conservateurs (anti-oxydants = vit E/C)
- Stabilisants (Vitamine C)
- Arômes (goûts, ++ en pédiat)

⇒ **Inertes**, pas effet pharmaco, ms possibles **effets indésirables**, voire d'allergies (parfois génériques)

Formes galéniques peuvent être très précises : comprimés semi-perméables ac un trou percé au laser (cp Oros), matrice d'hydroxyde-cellulose (gélifica° au contact sel gastrique), granules ac mb semi-perméables

C) Les Opérations Pharmaceutiques :

Dépendent de la galénique finale voulue, plusieurs opérations possibles :

- Pulvérisation : spray (ventoline, atrovan, nasal, anti-inflammatoire)
- Dissolution : sirop
- Compression : tablettes/comprimés
- Tamisage (pour faire les gélules), Granulation, Enrobage (mb semi-perméables, dragéifier, vernir, cirer)
- Filtration, Lyophilisation : flacons injectables avec poudre lyophilisée, reconstituée ac sérum phy ou eau
- Stérilisation = réduire risque d'ingestion/injection de pathogènes

D) Mise en forme Galénique :

➤ Galénique Orale :

- Solutions : gouttes, sirops, ampoules, pastilles
- Poudres : sachets, granulés
- Solide : comprimés, gélules, capsules

➤ Voies Parentérales :

- Flacons **injectables**, ampoules, solutés
- Formes injectables (sous cutané, intradermique, intra musculaire, IV, intra thécale (ds le LCR))

➤ Voies locales :

Pommades, Crèmes, Lait = différenciées par le rapport huile/eau (Pommades = peu d'eau, Lait = bcp).

➤ Autres voies :

Rectale (suppositoire), Vaginale (ovules), Oculaire/Ophtalmique (Collyre, Insert), Respiratoire (anesthésiques volatils : *fluotal, alocal*), Sprays (Ventoline®), Collutoires (au fond de la gorge : *locabiotol*), Gargarismes, Gommages, Patches jugal (intérieur joue), Sublinguale (Trinitrine)

E) Le Conditionnement :

Forme galénique va être conditionnée dans :

- Conditionnement Primaire = contenant du PA
 - flacon injectable, tube, ampoule sécable, blister, lyophilisat
 - placé dans le conditionnement secondaire
- Conditionnement Secondaire :
 - boîte + fiche produit (caractéristiques du mdc) = notice

Fonctions très précises :

- Protection (verre coloré pour protéger de la lumière ou plastique)
- Fonctionnel (seringue, aérosol, spray, collyre)
- Identification : étiquette (numéro de lot, péremption)
- Information : notice d'utilisation +++

France conditionne et fabrique => sécurité, produit propre qui se conserve bien

Contrôle de toutes les étapes de la fabrication, des locaux, du matériel, du personnel, documentation, procédures opératoires standardisées => assure la **TRACABILITE** du produit

- Interrogation du personnel
- Visites de contrôle avec documents mis à disposition des inspecteurs
- Locaux (toxicité des peintures ?)
- Matériel de fabrication
- Techniques de dosage (impuretés +++)
- Produit fini

Depuis 1995, France = **1^{er} producteur de l'UE** et **3^{ème} producteur du monde**, fait travailler **100 000** personnes sur près de 250 sites de fabrication
(1^{er} exportateur de l'UE, 4^{ème} exportateur mondial)

❖ **ANSM :**

- Surveillance étroite des labos : **autorisation ouverture, fermeture, modif administratives** + fabrication, importation, distribution des matières premières à usage pharmaceutique
- Confirme la **qualité** des produits
- Actions **préventives ou correctives** (retraits de lots, inspections)
- Détection des **contrefaçons** (Viagra, Cialis : mdc chers, soumis à prescription médicale mais non remboursés)
- Nouvelles **normes de qualité** : à chaque scandale (Prothèses PIP, laboratoires Génopharm/Alkopharm)
- Garantie la **qualité des produits** (+++) = **vaccins et produits de santé** : surveillance continue du marché, contrôle en laboratoire avant libération de chaque lot de vaccins, délivrance d'un certificat permettant circulation des lots

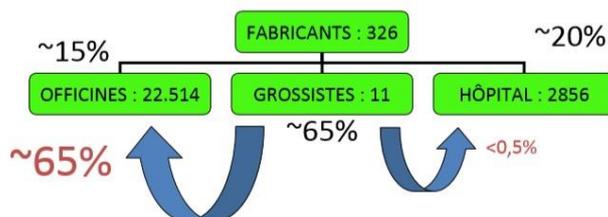
VII / ASPECTS COMMERCIAUX :

Le M est un **produit industriel** autour duquel il y a des stratégies d'économie d'entreprise, de regroupements, de délocalisations (*aspirine, paracétamol et héparines (viennent surtout de Chine)* → problèmes de contrôle)

Vente sur internet interdite en Fce jusqu'au 15 février 2013, mais réglementation change, ++ pour M sans ordo

A) Distribution du Médicament :

En **pharmacie**, le stock est coûteux donc les officines travaillent à **flux tendu** (2,3 exemplaires en stock)



Principaux marchés en France : SNC (30%) ; Appareil **Digestif** (16%) ; Appareil **Cardiovasculaire** (15%).

Plus gros consommateurs de psychotropes en Europe.

B) Marché mondial du médicament : L'industrie pharmaceutique n'est pas une entreprise philanthropique

Marché mondial = 712 milliards de dollars

- Canada et USA = 46% : contrôlé par la FDA
- Europe = 30% (~ 7% pour la France) : contrôlé par l'EMA
- Japon = 9%

87% du chiffre d'affaire pour 15% de la population

Répartition très inégale, très peu de médicaments pour le tiers monde (Afrique/Océanie/Asie du Sud-est/Inde) car pas d'argent pour payer

➤ **Blockbusters**

- Médicament rapportant **au moins 1 Milliard** de dollars/€ de chiffre d'affaire **mondial**
- Chaque labo veut en avoir un
- Concerne souvent des pathologies modérées peu compliquées (diabète, tension, cholestérol)
- Spécialité à prescription large, remboursée par la Sécu, mutuelles ou assurances privées.
- Prescrits grâce à une force de vente

Ex 1: Atovarstatine (Tahor[®], Lipitor[®]) : M pr diminuer le taux de cholestérol (CA mondial ~ 14 milliards en 2008), génériqué depuis 2011. Seul le Crestor[®] (*Rosuvastatine*) non génériqué donc prescrit en masse par les médecins
→ 2 circulaires : 1) Crestor réservé à certains cas très précis

2) Autorisation de la caisse d'assurance maladie préalable à la prescription du Crestor

Ex 2 : Plavix[®] (antiplaquettaire), Nexium[®](antiacide), Advair[®](spray antiasthmatique)

- Le labo (ex : Pfizer) se **diversifie** ds plrs domaines (brevet à expira°, autre M là pr rapporter au labo)

Pfizer et ses blockbusters

- Cardiologie : Amlor[®], Tahor[®], Caduet[®]
- Douleur : Lyrica[®] ...
- Endocrinologie : Génatonorm[®] ...
- Infectiologie : Vfend[®], Zythromax[®] ...
- Ophtalmologie : Xalatan[®]...
- Oncologie et Greffes : Rapamune[®], Sutent[®]...
- Pneumologie : Revatio[®], Pivalone[®]...
- Rhumatologie: Embrel[®],
- Psychiatrie: Effexor[®]..
- Système nerveux central : Relpax[®] ...
- Urologie : Viagra[®]

C) Les Me-Too :

= Médicament de **même famille, classe, activité pharmaco**

⇒ **différences minimales** avec concurrents

Nouvelle découverte ⇒ concurrence des laboratoires qui déposent tous un brevet et développent un même type de médicament. AMMs pas en même temps, les 2e, 3e, 4e etc.. sont des me-too.

Exemple des IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) = antiacides :

Oméprazole (10 et 20 mg)	Mopral [®] (Astra, 1989)
	Zoltum [®] (Aventis, 1991)
Lansoprazole (15 et 30 mg)	Lanzor [®] (Aventis, 1992)
	Ogast [®] (Takeda, 1992)
Pantoprazole (20 et 40 mg)	Inipomp [®] (Synthélabo, 1996)
	Eupantol [®] (Byk, 1996)
Rabéprazole (10 et 20 mg)	Pariet [®] (Jansen-Cilag, 2000)
Esoméprazole (20 et 40 mg)	Inexium [®] (Astra, 2002)

Mopral = racémique : 1^{er} sur le marché, révolution dans la PEC des ulcères (avt, ttt par chirurgie)
L'UGD devient une maladie infectieuse, guérie par ces M

Inexium = Isomère S de l'Oméprazole, indication légèrement différente (doubler les doses pour avoir le même effet)

Différence de prix majeure entre princeps et génériques aux USA : Ex : Marché des IPP = 13 milliards de dollars :

- Oméprazole = 116 \$/mois → 4,6 milliards \$ de vente en 2002)
- Générique = 11 \$/mois
- OTC = Over the Counter : Priloser, Omeprazole (aux USA)

Autre exemple : les Statines = Zocor[®], Tahor[®], Crestor[®], Elisor[®]

Tahor[®] : Lancement = 600 millions à 1 milliard ⇒ rapporte 14 milliards d'euros/an donc **mise de départ minime**

D) Les Génériques :

Incohérences dans les prix en France : Ex du Plavix[®] (antiplaquettaire rajouté à l'Aspirine quand stent coronarien)

- Boîte = 37,11€ → Aspirine = 2,90€
- Clopidogrel (générique) = 26,09€
- En Italie, Plavix = 18,35€ → Générique = 16€
- Au RU, générique = 2,26€

La France rembourse mieux ses M
→ Enjeu de l'industrie pharmaceutique

Teva = laboratoire israélien spécialisé dans les génériques (#1)

⇒ CA = 10 milliards \$ en 2007 et 20 milliards \$ en 2012 (a doublé)

⇒ Entre 2008 et 2013 : + de 20 milliards \$ de M ds le domaine public (Lipitor, et Tahor ~ 14 Mds) + biotechnologies (biosimilaires : EPO)

➤ **Groupes pharmaceutiques majeurs** : 2013, en Mds de \$

France : qu'un **grand groupe** malgré sa place prépondérante

→ petites entreprises importantes (façonnent, conditionnent et exportent les M)

	Johnson & Johnson 67
	Pfizer 59
	Novartis (Sch) 58
	Hoffmann- La Roche 50
	Merck & Co : 47
	Sanofi-Aventis : 46
	Glaxo Smith Kline : 43
	Abbott : 40
	Astra-Zeneca : 29
	Lilly-Bayer : 23

➤ **D'où provient le CA** : (2010, source IMS) → Blockbusters au niveau mondial

Atorvastatine = 12 Mds \$: Lipitor[®], Tahor[®]

Clopidogrel = 9 Mds \$ (français : 93% arrivent du commerce extérieur)

Infliximab = 8 Mds \$: Remicade[®]

Flixotide/Salmétérol = 8 Mds \$: Sérétide[®]

Esoméprazole = 8 Mds \$: Inexium[®], Nexium[®]

Etanercept = 7 Mds \$: Embrel[®]

Bevacizumab = 6 Mds \$: Avastin[®]

Aripiprazole = 6 Mds \$: Abilify[®]

Rosuvastatine = 6 Mds \$: Crestor[®]

Almodipine = 4 Mds \$: Amlor[®], Norvasc[®]

Olanzapine = 5 Md \$: Zyprexa[®]

Montelukast = 5 Mds \$: Singulair[®]

E) Dépenses de Médicaments :

Remboursement n'est pas la part majeure des dépenses de la sécu :

- Hospitalisation = > 50% des frais
- Médicaments = 15 à 16% : peu, mais part sur laquelle médecins et gouvernement peuvent agir

2012 en France : 1,5 Mds \$ dépensés uniquement pour :

- Ranibizumab = Lucentis® : ophtalmo : **Loi Lucentis** = Interdic° de déconditionner un pdt si un autre a l'indica°

Ex : Interdiction d'utiliser l'Avastin à faible dose (moins cher) car le Lucentis a l'indication pour la DLMA

- Rosuvastatine = Crestor® : hypolipémiant
- Adalimumab = Humira® : immunosuppresseur
- Salmétérol/Fluticasone = Sérétide® : asthme
- Etanercept = Embrel® : immunosuppresseur

F) Remboursement des médicaments :

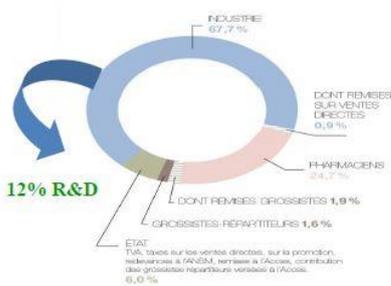
Fc° du **SMR** (= Service Médical Rendu) → **efficacité** du M

En France : ¼ des 8000 spécialités remboursées en fc° du SMR :

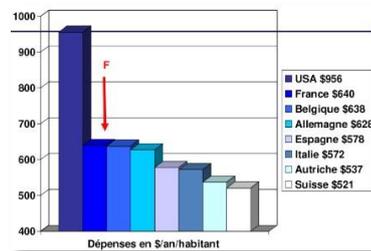
- Majeur ou Important
 - Modéré
 - Insuffisant/Faible ms justifiant le remboursement
 - Trop faible pour justifier un remboursement
- 2815 au SMR majeur ou important
 - 840 au SMR modéré
 - 835 au SMR insuffisant pour justifier un remboursement, mais pourtant remboursés !

➤ Décompositions du prix d'un

M vendu en officine (2011) :



➤ Dépenses des M (OCDE, 2009) :



Importantes en France. USA dépensent le plus = 956 \$/an/hab

Puis Belgique, Allemagne, Espagne, Italie, Autriche et Suisse (120\$ de moins /an /hab pour les mm classes de M)

Remboursements et prix des M accordés en France sont facilités

9 classes de Mdcs = 33% de la consommation totale : **antibiotiques oraux, antidiabétiques oraux, antiasthmatiques, hypocholestérolémiants, pdts de l'HTA, antidépresseurs, tranquillisants, IPP, antalgiques non narcotiques (paracétamol)**

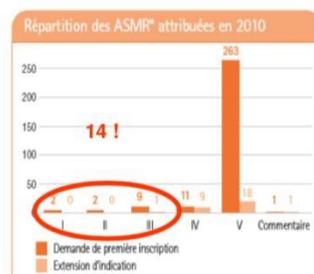
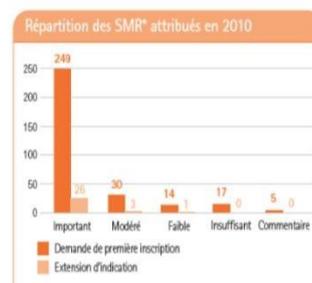
Remboursés 130€ en Fr, 79 en All, 97 au RU → *La Fr rembourse plus les M que ses voisins européens*

➤ Rapport d'activité de la HAS en 2010 :

249/280 ont un SMR important mais ASMR très majoritairement de niveau 5 (n'apporte rien) ⇒ ASMR de niveau 1 à 3 = 13 mdcs seulement = c'est nul !

En 2013 : 167 ASMR rendues par la CT : 1 majeure (vaccin anti-méningotoxite), 0 importante, 8 modérée, 10 mineure, **148 sans amélioration !**

Le niveau d'ASMR doit être donné dans la fiche de transparence par les visiteurs médicaux auprès des médecins, ils ne le font jamais (sauf quand ASMR 1..) et pas de sanctions



❖ Rôle des médecins prescripteurs en France :

- Responsabilité car prescripteur
- Choix de la spécialité souvent irrationnel (ce qui lui passe par tête ou ce qu'on lui présente)
- Absence relative de formation médicale continue indépendante (FMC) ⇒ souvent assuré par l'industrie pharma elle-même
- Prédominance du marketing de l'entreprise (boîte pas markettée = pas vendue)

Homéopathie : 70 millions de prescriptions annuelles par 25 000 médecins pour 10 millions de français (remboursé à 35%)

G) Promotion des Mdc :

- Budget marketing très important \neq budget de recherche !

Ex : marché mondial des statines ~23Mds €, IPP ~13Mds

- Chaque développement de M coûte entre 800 000 et 1 Md €

Ex : Crestor® > 1 milliard de dollars de marketing pour 800 millions de recherche

- Promotion = 3 Mds d'€ \Rightarrow **12% du CA** (autant que l'investissement en R&D) dt $\frac{3}{4}$ **ds la visite médicale** (une visite = 25 000 euros par an et par généraliste)

➤ Visite Médicale :

- Compagnie moyenne = **1000 visiteurs médicaux** (plrs dizaines de milliers pour grdes firmes)
- USA en 2006 : 100 000 visiteurs médicaux pour 120 000 prescripteurs (doublé entre 99 et 2003, même si en diminution actuellement)
- France en 2006 : 22 702 visiteurs en France, 330 visites par an pour chaque médecin
- Pour 1/3 des médecins, **plus de 7 visites** par semaine
- Chaque visite coûte **180€ (rentre dans le prix du mdc, fait partie du remboursement et prend une partie de nos cotisations)** à l'industriel pour une durée moyenne de **8 minutes**

H) L'Exception Française :

\Rightarrow **90%** des consultations généraliste aboutissent à une **ordonnance** \Rightarrow All 72% et Pays Bas 43%, **médiane de 3,4 à 3,5 lignes** (équivalent au nombre de ttt prescrits)

On prescrit :

- 2 fois + d'antibiotiques et statines qu'en All
- 8 fois + de Mdc au SMR insuffisant qu'au Canada (non remboursés) ou UK (existent peu)

➤ Exemple des psychotropes : rapport de la HAS :

- Chez les plus de 80 ans, 57% en reçoivent
- Les femmes 2X plus que les hommes
- 10 à 40% de plaintes relatives au manque de sommeil

Personnes âgées qui font des sommes toute la journée se plaignent de ne pas dormir la nuit, alors qu'en additionnant tout ils dorment 8h \Rightarrow aucune raison de leur prescrire des BZP

BZP = myorelaxants donc chutent et se cassent le col du fémur (20% de mortalité à partir de 80 ans).

\Rightarrow Il ne faut pas avoir la prescription facile : Raisonner, examiner, interroger ds tous les cas

Campagne de 2009 : « un somnifère doit être pris pendant une période courte pour passer un cap » + recommandations régulières de la HAS

❖ Risque de la promotion des Mdc :

- Extension inconsidérée d'indications (Baclofène dans l'alcoolisme, Mediator dans l'obésité)
- Substitution de produits de 2eme intention en 1ere intention (Crestor doit être prescrit que dans les dyslipidémies résistantes (caractéristiques spécifiques) mais pas en 1^{ère} ligne)
- Diffusion large d'innovations non prouvées au détriment de spécialités ayant prouvé un effet (Baclofène)

❖ Iatrogénie en France :

- 140 000 hospitalisations
- 12 000 décès annuels pour cause d'effets indésirables provoqués ou facilités par prescriptions des médecins
- 40% des médicaments consommés sont à prescription facultative