



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 :

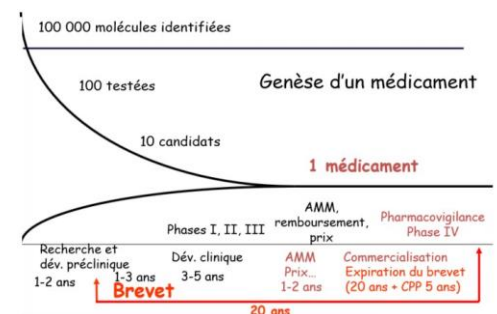
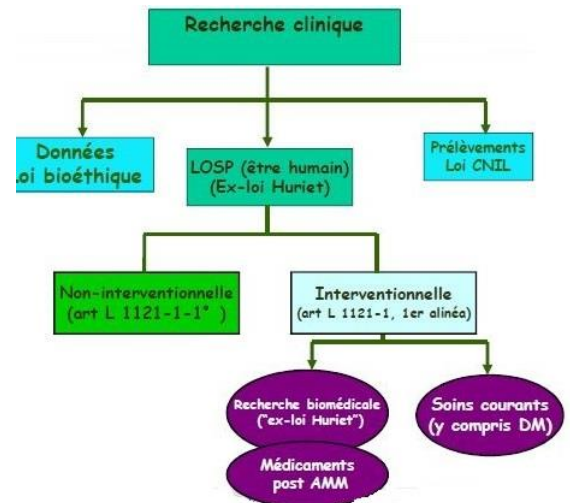
Brevet valable **20 ans** à dater du dépôt (très tôt) + Certificat Complémentaire de Protection (CCP) = 5 ans max. Après 20 ans, brevet tombe ds domaine public, générique possibles.

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 scellable, 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

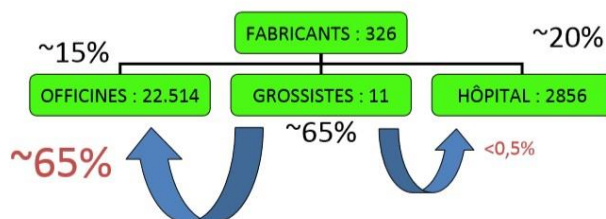
VII / ASPECTS COMMERCIAUX :

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 [®] (Synthelabo, 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)

➤ Groupe 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 = Sécétide® : asthme
- Etanercept = Embrel® : immunosuppresseur

F) Remboursement des médicaments :

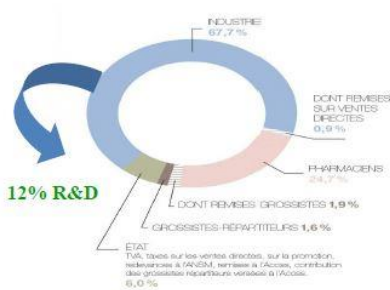
Fc° du **SMR** (= Service Médical Rendu) → **efficacité** du M

- Majeur ou Important
- Modéré
- Insuffisant/Faible ms justifiant le remboursement
- Trop faible pour justifier un remboursement

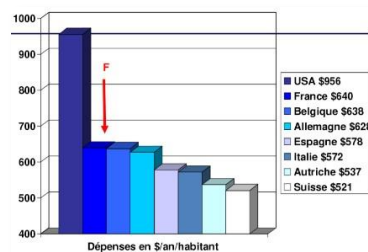
En France : ¾ des 8000 spécialités remboursées en fc° du SMR :

- 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)**

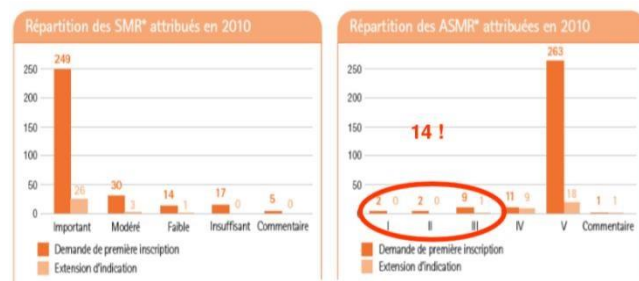
Remboursés 130€ en Fr, 79 en All, 97 au RU → *La Fr rembourse plus les M que ses voisins européens*

➤ 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 marketée = pas vendue)

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

G) Promotion des Mdcs :

- Budget marketing très important ≠ 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'€ ⇒ **12% du CA** (autant que l'investissement en R&D) dt **¾ 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 :

⇒ **90%** des consultations généraliste aboutissent à une **ordonnance** ⇒ 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 Mdcs 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 ⇒ 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).

⇒ 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 Mdcs :

- 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)

❖ Latrogénie 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