

Le Marché du Médicament

La visite médicale

Pr Milou-Daniel DRICI
drici.md@chu-nice.fr
04 92 03 85 02



Résumé des Caractéristiques du Produit

- Dénomination
- Formes/Présentations
- Composition
- Données Cliniques : DC
 - Indication, Posologie, Mises en garde, Interactions, Grossesse, Conduite, Effet Indésirables, Surdosage
- Propriétés Pharmacologiques : PP
 - PD/PK, sécurité préclinique
- Données Pharmaceutiques : DP
 - Incompatibilités, Conservation, Manipulation



Le développement du Médicament

- Pré-clinique
- Clinique
- La procédure d'AMM
- La Commission de transparence

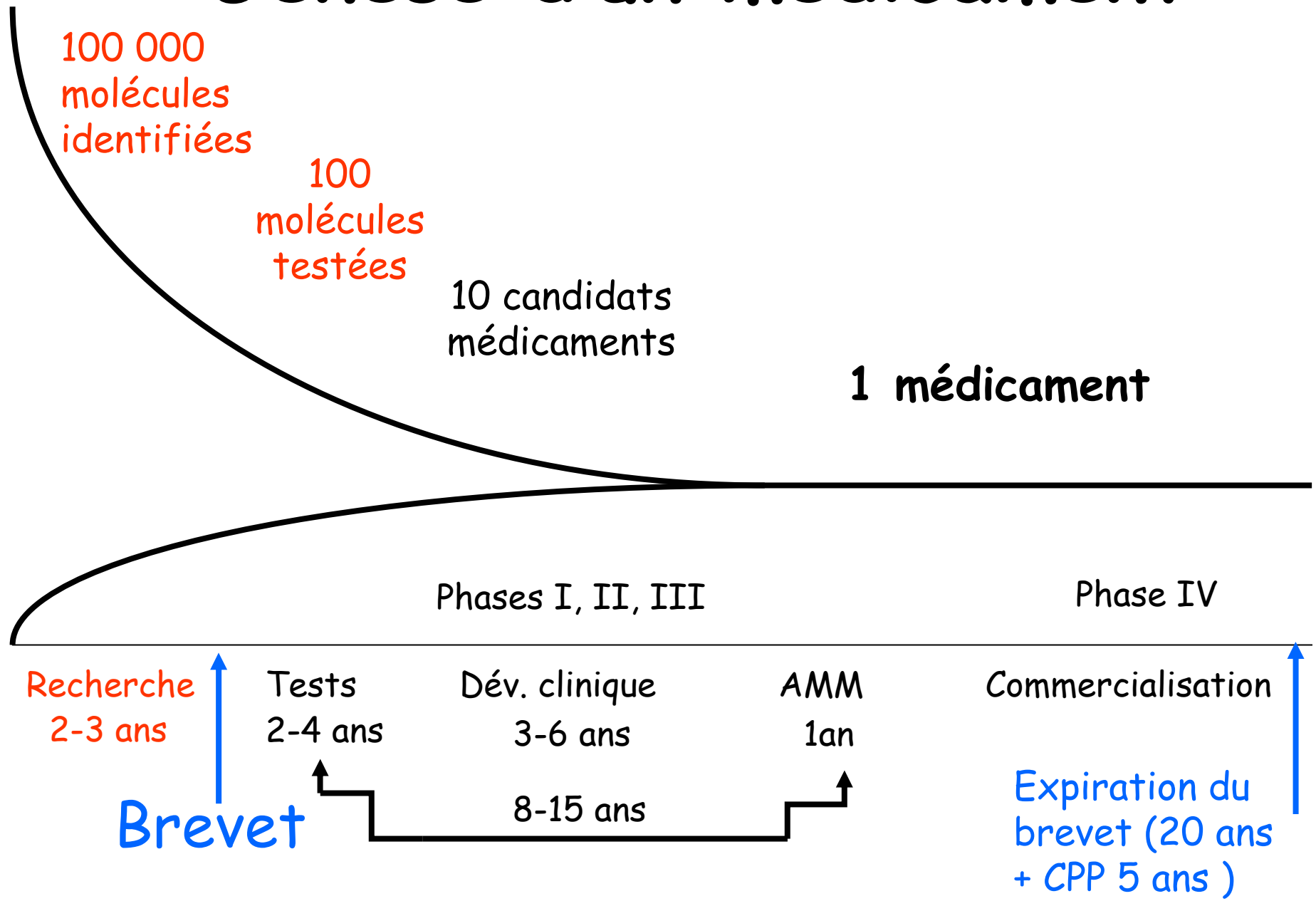


Le développement clinique

- Fait suite au développement pré-clinique
- Quatre phases essentielles
- Phase 1 (sécurité chez l'être humain ?)
- Phase 2 (est-il efficace ?)
- Phase 3 (plus efficace que ce qui existe déjà ?)
- AMM
- Phase 4 (aurons-nous des surprises au cours de son utilisation ?)



Genèse d'un médicament



Exemple Sanofi-Aventis

- http://www.sanofi-aventis.com/minisites/video/clip_histoire_medicament/play_wmv_fr.asp



Brevet

- 20 ans à dater du dépôt
- Certificat complémentaire de protection (CCP) : 5 ans maximum
- Développement : 8 à 10 ans
- Coût \$ 800 millions
- Rentabiliser l'investissement:
- 20 ans - X années de développement !
- Au delà : génériques possibles



A l'issue de la phase 3, l'industriel
demande une Autorisation de Mise sur
le Marché (AMM)

Procédure Centralisée



The European Agency for the
Evaluation of Medicinal Product

Reconnaissance mutuelle



Procédure centralisée

- 1 pays rapporteur
- 1 pays co-rapporteur
- 211 jours
 - Objections majeures
 - Objections mineures
 - Éclaircissements
- AMM donnée, nom unique, valeur dans toute l'Europe



La commission de transparence Haute Autorité de Santé

- Propose ou non l'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables et/ou des produits agréés à l'usage des collectivités locales
- Propose le taux de remboursement :
35%, 65% ou 100%
- En fonction du SMR



Service Médical Rendu : prend en compte plusieurs aspects

- nature de l'affection traitée, notamment son degré de gravité
- niveau d'efficacité et du rapport bénéfices/risques du médicament
- alternatives thérapeutiques
- place du médicament dans la stratégie thérapeutique
- intérêt de santé publique



Service Médical Rendu

- Évaluation du produit dans sa pathologie
- 5 critères
 - Gravité de l'affection
 - caractère préventif,
 - curatif ou
 - symptomatique)
 - Efficacité et effets indésirables (bénéfice/risque)
 - Place dans la stratégie thérapeutique
 - Alternatives thérapeutiques
 - Intérêt de santé publique



Service Médical Rendu

- majeur ou important
- Modéré ou faible mais justifiant le remboursement
- Insuffisant pour justifier le remboursement



A.S.M.R :

- Evaluation comparative par rapport à l' existant
- Indications thérapeutiques, gravité de l'affection et alternatives thérapeutiques
- ASMR : 5 niveaux:
 - I : progrès thérapeutique majeur
 - II: amélioration importante (efficacité ou EI)
 - III: amélioration modérée
 - IV: mineure (acceptabilité, commodité d'emploi, observance, complément de gamme justifié)
 - V: absence d'amélioration



ASMR

- L'amélioration de service médical rendu (ASMR) évalue l'apport d'un nouveau médicament par rapport aux produits existants dans une indication.
- Ce critère est gradué de 1 (progrès majeur) à 5 (n'apporte rien par rapport aux produits existants).
- L'ASMR est utilisée par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour fixer le prix d'une spécialité.



Comité Economique des Produits de Santé

- Cliniciens
- Économistes
- Caisses d'Assurance Maladie etc...
- **Fixe le prix de la spécialité**



A.S.M.R.

- Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de la transparence qui doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament.
- Décret du 16 juin 1996 - article R.5047-3 du Code de la Santé publique



Le médicament atteint sa « vitesse de croisière »

- **Blockbusters** > 1 Milliard \$ CA mondial
- Pathologies modérées peu compliquées
- Prescription large
- Remboursements
 - Sécurité sociale, mutuelles, assurances privées
- Force de vente



« Me too »

- Médicament de même famille, classe, de même activité pharmacologique différant des médicaments concurrents par des propriétés minimales
- Mopral© -Inexium©

Les différents I.P.P.

OMEPRAZOLE 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

RABEPRAZOLE 10 ET 20 mg

PARIET® Jansen-Cilag 2000

ESOMEPRAZOLE 20 mg et 40 mg

INEXIUM® Astra 2002



Médicaments en France (2004)

- Plavix
- Tahor
- Mopral 26,5 e. 28cp
- Sérétide
- Elisor
- Zocor
- Vasten
- Triatec
- Inexium 33,5 e. 28cp
- Amlor
- 299M + 26%
- 272M +15%
- 210M -33%
- 196 M +9%
- 169 M +9%
- 155 M +10%
- 131 M +7%
- 109 M +15%
- 107 M + 36%
- 100 M + 2%





SMR et remboursements

- 4500/8000 spécialités sont remboursées, en fonction du SMR (réévaluation entre 99 et 01):
 - 2815 SMR majeur ou important
 - 840 modéré
 - 835 insuffisant (pour justifier un remboursement) :
17,5% des prescriptions et 20% des dépenses des mutuelles pour les remboursements de Mdcts (460 M€)
 - 221 remboursés à 35% ont un SMR insuffisant
 - Critiques ++, 3 réexamens



Coût de santé Publique

- En 2003 : Coût 460 millions d'euros
 - 84 médicaments déremboursés ou retirés
 - obsolètes « sirop antibiotiques », Antinerveux Lesourd[®], Euphytose[®] ...
 - Médicaments "d'automédication"
 - Efferalgan-Vit C[®], Mg⁺⁺ [®] ...
 - 616 spécialités (619 millions € de dépenses, veinotoniques : 220 millions à eux seuls) ont eu un remboursement passant de 65 à 35%.
 - Daflon[®], Veinobiase[®], Homéopathie...

En 2004 : 380 m € économie



Avance politique prudente...

- 28/9/05 HAS : 222 médicaments déremboursés en mars 06
- Le 1^{er} mars 2006 : le ministère décide :
- du déremboursement total de 156 de ces spécialités
 - Antiinflammatoires, collutoires (Maxillase®...)
 - Fluidifiants bronchiques (Mucomyst® ...)
- Du retrait :
 - Biostim®, Imocur®, Imudon®
- Avec un « sursis » pour les veinotoniques (Daflon® : 11 millions de boîtes en 2004) mais de 35% passe à 15% avec création d'une vignette orange, remboursé partiellement jusqu'en 2008 maximum (décru de 50% des ventes).
 - Economies générées 250 M €



Le 19 octobre 2006...

- HAS a donné un avis de déremboursement de 145 spécialités supplémentaires sur les 238 réévaluées :
- jusqu'à présent ces 238 spécialités représentent 530 M € (35%) :
 - Sermion[®], Ercefuryl[®], Tanakan[®]... déremboursés
 - Praxilène[®], Vastarel[®] épargnés
 - Économies : 210 M €



Participation du contribuable?

- Ventes chutent ~ 60 à 70% après déremboursement
- + 300% du prix des spécialités déremboursées
 - Se dédire ?
 - Convaincre de participer ?



Homéopathie

- 70 millions de prescriptions annuelles
- 25.000 médecins
- 10 millions de français





Les industriels du médicaments

- Ne sont pas philanthropes.....



Which would you rather have, a **cholesterol** test or a final exam?

For many, the first sign of heart disease is a heart attack. Did you know that one out of two adult Canadians is at risk of developing heart disease because they have high cholesterol? And that cardiovascular disease IS the leading cause of death in Canada?

High cholesterol is a major risk factor for heart disease but managing your cholesterol can be quite simple.

If any of these apply to you, cut this screening test out and ask your doctor about getting your cholesterol tested:

- Woman 50 years or older
- Man 40 years or older
- Heart disease (angina, heart attack, coronary bypass, stroke, angioplasty)
- Diabetes
- Family history (mother, father, sister, brother or grandparent) of heart disease or high cholesterol
- Two or more of the following:
 - Overweight
 - Physically inactive
 - Smoker
 - High blood pressure

OFFICE OF THE MEDICAL EXAMINER

Case No. 5341-96

Name J. B.

Overweight No

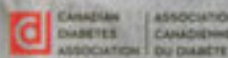
Age 42

Sex M

Cause of Death Heart attack



Call toll-free at
1-877-4-LOW-LDL
(1-877-456-9535) or visit
www.makingtheconnection.ca
and you will receive this
free booklet describing the
connection between cholesterol
and heart disease.



The Canadian Diabetes Association has reviewed the "Making the Connection" program for its medical and scientific accuracy. The Canadian Diabetes Association does not endorse the products of any pharmaceutical company. Sponsored by one of Canada's research based pharmaceutical companies.



Le Plavix fait chuter le patron de BMS

Plavix
75 mg comprimé

Plavix
75 mg comprimé pelliculé

Plavix

75 mg comprimé pelliculé Clopidogrel

Chaque comprimé contient :
Clopidogrel 75 mg présent sous forme
de clopidogrel hydrogène sulfate.
Excipients dont mannitol, colorants
(E171, E172).

28 comprimés pelliculés

Plavix

Chaque comprimé contient :
Clopidogrel 75 mg présent sous forme
de clopidogrel hydrogène sulfate.
Excipients dont mannitol, colorants



Merck (MSD)

- Solde l'affaire Vioxx[®] en déboursant 4,85 milliards de dollars d'indemnités
- Retiré du marché en 2004
- 27000 plaintes
- En 2005 : 250 millions de dollars à un patient
- Règlement global inévitable et moins coûteux
- Singulair[®], Cozaar[®], vaccins...

~ \$4 Mds chacun en 2007...



Johnson & Johnson

- Suppression préventive de 4800 emplois
- Perte du brevet :
 - Risperdal[®] (Rispéridone)
 - Topamax[®], Epitomax[®] (Topiramate)
- 4 milliards \$ en 2006 de chiffre d'affaire



Groupes pharmaceutiques Mondiaux chiffre d'affaire 2008(\$ Mds)

- Pfizer (USA): \$ 44 
- Glaxo Smith Kline : \$ 39 
- Sanofi-Aventis : \$ 38 
- Astra-Zeneca : \$ 29 
- Merck & Co : \$ 27 
- Novartis (Sch) : \$ 25 
- Johnson & Johnson (USA) : \$ 25 
- Hoffmann- La Roche \$22 
- Eli Lilly & Co. \$18 
-  Wyeth \$18

Marché du Médicament 2007

- Pour la première fois en 2006, les dépenses de médicaments ont dépassé \$ 600 milliards
- Les USA représentent \$ 275 milliards
- Soit ~ 50 % du chiffre d'affaire
- UE ~30 % du chiffre d'affaire
- US+UE+Japon = 87% du CA et 15% de la population



Catégories de Médicaments

- Princeps : **78%** du CA
- OTC (automédication) : 12%
- Génériques : 10%



D'où provient le C.A. des princeps? En 2007

- Atorvastatine : 13,7 Mds \$ Lipitor[®], Tahor[®]
- Clopidogrel : 8,1 Mds \$ Plavix[®]
- Flixotide/Salmétérol : 7 Mds \$ Sérétide[®]
- Etanercept : 5,5 Mds \$ Enbrel[®]
- Infliximab: 5,5 Remicade[®]
- Esoméprazole : 5,2 Mds \$ Inexium[®], Nexium[®]
- Amlodipine : 5 Mds \$ Amlor[®], Norvasc[®]
- Olanzapine : 4,8 Mds \$ Zyprexa[®]
- Risperidone : 4,7 Mds \$ Risperdal[®]

- 1 DCI = 1 ou + Spécialités 1, Spécialité 2, Spécialité n



Blockbusters

- L'atorvastatine (Tahor[®], Lipitor[®])
- 1er au hit-parade 7 ans d'affilée
- CA mondial ~14 \$ Milliards
- Plavix[®], Nexium[®], Advair[®]



NOVARTIS = N° 5 mondial

C.A. 2007 (USD) : 39.8 Mds \$

- Valsartan : 2,4 Milliards **HTA**
- Imatinib (Gleevec®) : 1,1 Milliard **Cancer**
- Terbinafine (Lamisil®): 978 millions **Dermato**
- Ac.zolédronique : 892 millions **ostéoporose**
- Amlodipine : 777 millions **HTA**
- Fluvastatine : 734 millions **hypocholestérolémiant**
- Pimecrolimus : 235 millions **immunosuppresseur**



TEVA : laboratoire de génériques

- ~10 Milliards \$ en 2007
- 20 Milliards \$ en 2012
- Médicaments : 20% des dépenses de santé
- Entre 2008 et 2013:
 - 25 Milliards \$ de médicaments tomberont dans le domaine public (Lipitor[®] & Tahor[®] : 12 Mds à lui seul)
 - 40 milliards > biotechnologies (EPO...)



Consommation France (2006)

- ~32 Mds € de médicaments. remboursables
 - 65% sont perçus par le fabricant
 - Réinjection de 12% du CA en investissement
 - 25% par le pharmacien
- 504 euros/an/personne

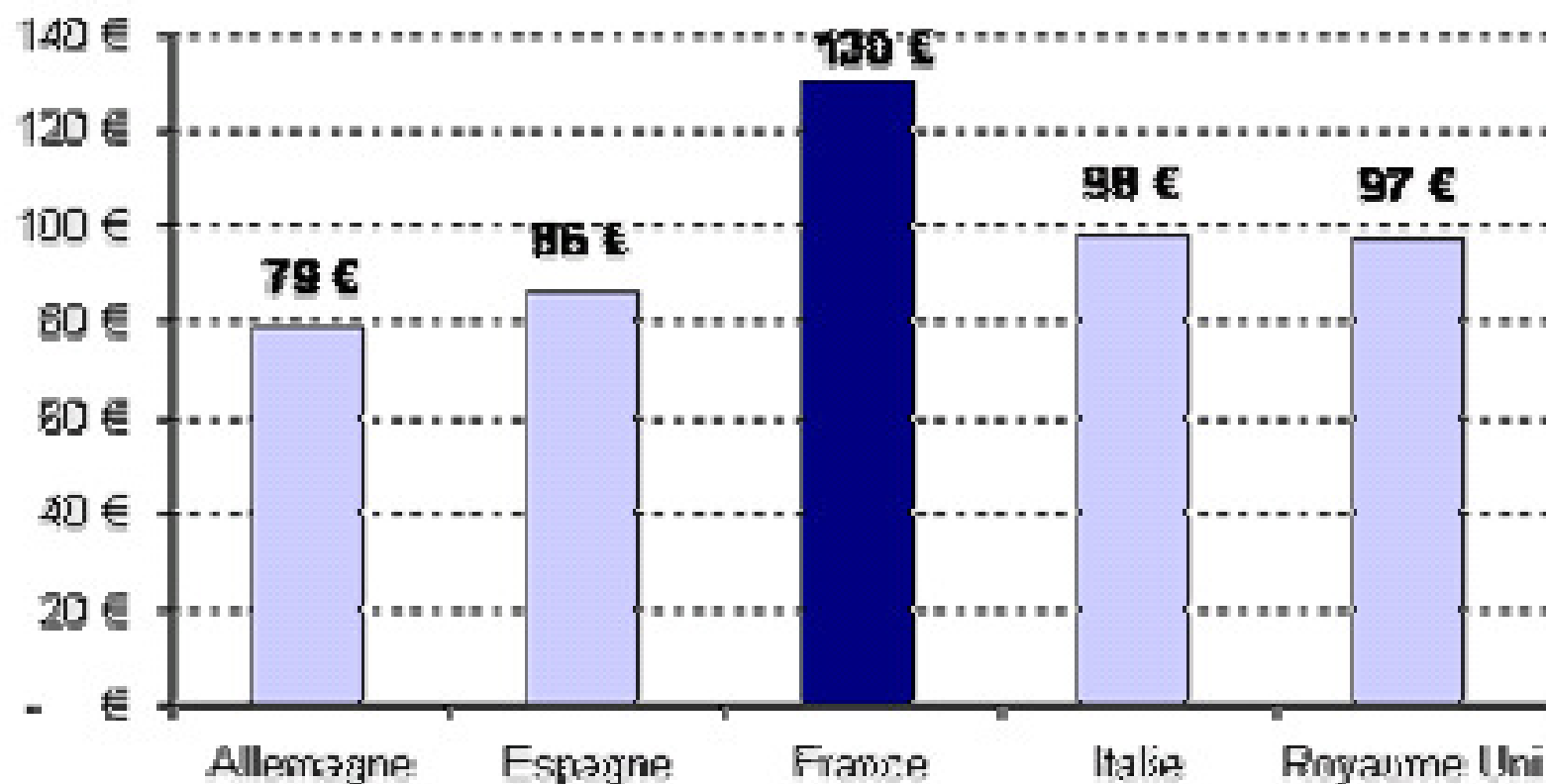


9 classes pour 33% consommation

Rang de la France / 5 pays européens pour les 9 classes étudiées

| Classe | Nb d'unités standards* /hab. 2006 | Coût moyen par habitant 2006** |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| antidiabétiques oraux | 1 | 1 |
| antibiotiques oraux | 1 | 2 |
| anti-asthmatiques | 2 | 2 |
| hypocholestérolémiant | 1 | 1 |
| produits de l'hypertension artérielle | 3 | 1 |
| antidépresseurs | 1 | 2 |
| tranquillisants | 1 | 2 |
| IPP | 2 | 1 |
| antalgiques non narcotiques | 1 | 1 |

Coût moyen par habitant pour les 9 classes sélectionnées* en 2006



Source : IMS HEALTH 2006 ; calcul CNAMTS.

(*) **classes sélectionnées** : antidiabétiques oraux, antibiotiques oraux, anti-asthmatiques, hypocholestérolémiants, produits de l'hypertension artérielle (dont IEC et sartans), antidépresseurs, tranquillisants, IPP et antalgiques non narcotiques.

IPP: 13 milliards \$ aux USA

Oméprazole (Mopral® Prilosec™)

Esoméprazole (INexium®)

- Prilosec® USA: 116 \$/mois. (Astra-Zénéca)
- En 2002: 4,6 Mds \$ de vente
- Générique : 11 \$/mois.
 - Novartis, Procter Gamble,
- Inexium® : isomère de l'oméprazole



- Exemple : le marché mondial des statines est proches de 23 milliards d'euros
- Pfizer, MSD, BMS, ASTRA-ZENECA
 - Tahor[®], Zocor[®], Elisor[®] et Crestor[®]
- Budget mondial marketing du lancement de Crestor[®] > 1 milliard €



Aux USA

- Accès direct au public
- Lobbyistes
- Visiteurs médicaux



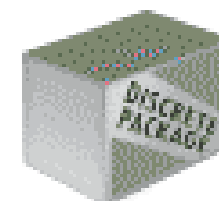
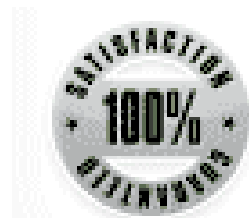
How to Enhance Your Penis Naturally

We Guarantee it or Your Money Back

ORDER NOW



- Discreet Shipping & Billing Worldwide
- 100% Satisfaction Guaranteed
- No Embarrassing Doctor Visits
- Enhance Your Penis Naturally
- No Pumps, No Weights, No Surgery
- 100% FDA Approved Conditions





Importance des médecins

- Primordiale : prescripteur
- Prescription : remboursement
- Choix de la spécialité !
 - Souvent irrationnel
 - Absence de FMC
 - Prédominance du marketing



« Exception Française »

- 90% des consultations généralistes aboutissent à la rédaction d'une ordonnance
- 72% Allemagne, 43% pays Bas !
 - Médiane de « 3,4 lignes »
- Il est prescrit au patient en France
- **deux fois plus** d'antibiotiques ou de statines qu'en Allemagne,
- **huit fois** plus de médicament à SMR insuffisant qu'au Canada ou au Royaume Uni !



HAS et psychotropes

- 57% > 80 ans en prennent
- Les femmes deux fois plus que les hommes
- Recommandations de la HAS
- Cause : 10 à 40 % de plaintes relatives au manque de sommeil
- Campagne 2009 : « ...une prescription de somnifère doit être courte, juste pour passer un cap... »



Ordonnances

- Médicaments listés : 75% du CA des officines
- En quantité : 40% des médicaments consommés sont à prescription facultative



Promotion des Médicaments

- 3 Milliards d'euros
- 12% du CA
- $\frac{3}{4}$ visite médicale
- 25000 euros/an/généraliste



Réseau de vente

- Une compagnie moyenne : 1000 visiteurs
- Les plus grandes : des dizaines de milliers
- Aux USA en 2006 ~100.000 pour 120.000 prescripteurs
- Leur nombre a doublé entre 1999 et 2003



Promotion des Médicaments

- 22702 visiteurs (en 2006)
- Chaque médecin reçoit 330 visites / an
- 180 euros
- 1/3 d'entre eux reçoit plus de 7 visites /sem
- 8 min environ



Profil Sociologique

- 72% ont exercé une autre activité:
 - Vendeuse en électroménager
 - Professeur de lettre
 - Footballeur professionnel
- 60% des cas la VM est choisie par goût
- Convention collective : 123 visites mensuelles
- Coût d'un « contact » : 100 à 180 euros



Cahier des Charges

- Développer les spécialités et l'image du laboratoire
- Réalisation des objectifs
- Directives > Direction VM et Chef de Produit
- « Ethique » avec entre-autres
 - Pas plus de 3 par cabinet
 - Ne pas passer en force devant les collègues



Déroulement des VM

- 6 à 8 médecins par jour
- 2 à 3 produits par visite en moyenne
- Seuls 14% des médecins refusent la VM
- Climat de sympathie avec deux objectifs:
 - Points positifs du produit
 - Cap sur la campagne en cours
 - personnalisation



Déroulement des VM

- Transmission d'un rapport (informatisé)
 - Déroulement de la visite
 - Informations ou particularités du médecin afin de réutiliser et d'augmenter l'empathie
- Fichier médecin
 - Opinions, mode de réception
 - Potentiel de prescription, habitudes
 - Habitudes de vie



Aide visuel + FP + FT

- « Eye tracking » pour faire apparaître
 - Qualités exceptionnelles
 - Son peu d'effets secondaires
 - Éventuellement son prix modique
- Courbes, figures
- Rappel physiologique
- Fiche posologique (comporte le RCP)
- Fiche de transparence



LEEM et CEPS

- Charte de la visite médicale
- 13 août 2004
- « *Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de Transparence qui doivent être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament* »
- Décret du 14 juin 1996-Article 5047-3 du code de la Santé Publique



« petits cadeaux »

- Post-it, tapis de souris, bloc-note, porte-stylo, clé USB, jeu pour enfant, poster, livre, horloge, ciseaux, scotch, règle, pochette plastique, enveloppe, chargeur de téléphone, porte photo, lampe de bureau, sous main, porte clé, brumisateur d'ambiance, mouchoir, clavier, et souris sans fil, écrans plats, vins, agenda électronique, stylo de grande marque, WE à l'étranger, déjeuners, dîners, spectacles, animation (golf, oenologie..), cafetière, frigo, Bahamas, plongée aux Caraïbes...







« femmes sandwich »





Risques de cette promotion

- Extension inconsidérée d'indications
- Substituer des produits de 2ème intention en première intention
- Diffuser largement des innovations non prouvées
- Au détriment des spécialités ayant prouvé un effet



Iatrogénie en France

- 140.000 hospitalisations
- 12. 000 décès annuels
- 40% des médicaments consommés sont à prescription facultative

