

Production des médicaments

I – CADRE LEGISLATIF DES ESSAIS CLINIQUES

- **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
- **2014** = Nouvelle réglementation européenne : Remplace les directives de 2001

La Loi du 9 août 2004 : Largement inspirée de la loi Huriet

Permet de définir :

- **Recherche non interventionnelle**
- **Recherche interventionnelle** (biomédicale ou de soins courants)

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

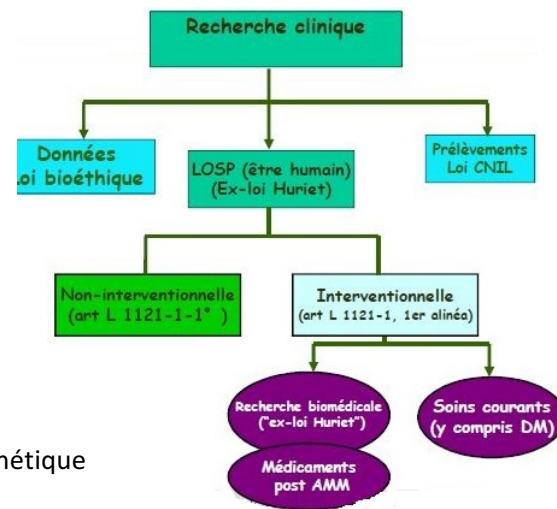
Les BPC (1987) :

→ Ensemble des dispositions à mettre en place pour garantir :

- ✓ Qualité
- ✓ Authenticité
- ✓ Respect de l'éthique

La CNIL gère les collections de prélèvement

La loi de bioéthique interdit que les prélèvements servent au profilage génétique



Le patient est au centre des responsabilités :

- **Le CPP** et les agences regardent les bases scientifiques et juridiques
- **L'investigateur** inclut le patient et suit l'évolution de la maladie selon le critère de jugement
- **Le promoteur** supervise le tout
- **Le DSMC** est un comité de surveillance, veille à la bonne réalisation de l'étude

Arrêt de l'essai si : Pas d'utilité, dangereux, ou s'il fait perdre un avantage à un groupe de patient.

➤ Recherche interventionnelle :

- ✚ **Recherche biomédicale** (loi Huriet) ⇒ toute recherche sur de nouveaux médicaments
 - ✓ Nécessite l'avis favorable du CPP
 - ✓ Nécessite l'autorisation de l'ANSM
 - ✓ Soumise aux principes des BPC
 - ✓ Notion de transparence avec bases de données publiques (EudraCT en europe)

- ✚ **Recherche de soins courants :** Évaluation de la prise en charge

Rappels sur le brevet :

- ❖ Valable 20 ans, on peut y ajouter un certificat complémentaire de protection (CCP) de 5 ans.
- ❖ Le développement dure entre 8 à 10 ans, et coûte 800 millions à 1 milliard \$
 - Les labos tentent alors de rentabiliser leur investissement avant l'arrivée des génériques sur le marché

A) Le Principe Actif :

❖ Origine variée :

- **Végétales pures** : *digoxine, taxanes*
- **Humaine** : *facteurs de coagulation, immunoglobulines*
- **Microbiologiques** : *vaccins*
- **Biotechnologie** (organismes modifiés) : *EPO, interféron, insuline, Ac (-mab)*
- **Matériel cellulaire et génique** : anti-sens (↘ pdc° cholestérol de 35%)
- **Synthèse chimique directe ou hémisynthèse dans la plupart des cas !**

❖ Caractéristiques :

- **Caractères organoleptiques/physicochimiques** (*ex d'une poudre blanche, amère, soluble, stable ...*)
- **Identification précise** : *formulation, PM, chiralité...*
- **Pureté** : *certaines impuretés peuvent donner des EI*
- **Stabilité** : *faut-il le protéger contre le ph de l'estomac ?*

B) Les Excipients :

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

Composent formule finale :

- ▶ Eau : Mettre un sirop en suspension
- ▶ Sucre (fructose) : Éviter le gout amer
- ▶ Amidon de maïs : Structure
- ▶ Polymères, Cire, Vaseline, lanoline (crème/pommade), Cellulose, Silice
- ▶ **Conservateurs** (anti-oxydants = vit E/C)
- ▶ **Stabilisants** : Protection contre acidité
- ▶ **Arômes** (goûts, ++ en pédiatrie)

⇒ **Inertes**, pas effet pharmaco, ms possibles **effets indésirables**, voire d'allergies, intolérances...

C) Les Opérations Pharmaceutiques :

Servent à mettre en forme le PA et les excipients :

- **Pulvérisation** : spray (ventoline, atrovan, nasal, anti-inflammatoire)
- **Dissolution**
- **Compression**
- **Tamissage, Granulation, Enrobage** : Vernir et etc... **La couleur n'est pas choisie au hasard !**
- **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 = Émulsions d'eau dans de l'huile différenciées par le rapport huile/eau (richesse en lipides) (*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)

Ex du salbutamol : Ventoline® vendue sous forme de diskus, sprays, nébuliseurs ou sirop → 4 formes pour un PA

E) Le Conditionnement :

- **Conditionnement Primaire = contenant du PA**
 - Flacon injectable, tube, ampoule sécable, blister, lyophilisat
 - Placé dans le conditionnement secondaire
- **Conditionnement Secondaire :**
 - Boite + fiche produit (caractéristiques du mdc). **Contient la notice d'information.**

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

F) Le contrôle :

Contrôle de toutes les étapes de la fabrication :

- Bonnes pratiques de fabrications
 - Matériel de fabrication
 - Documentation
 - Procédures opératoires standardisées
 - Produit fini
 - Locaux
 - Interrogation du personnel
 - Techniques de dosage (impuretés)
- ⇒ Assure la **TRACABILITE** du produit

❖ **ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament**

- 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 mais non remboursés)
- Nouvelles **normes de qualité** : à chaque scandale (Prothèses PIP, labos 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 la circulation des lots → Entraîne parfois des ruptures de stocks (longueur des contrôles)

III – Aspects commerciaux

La France :

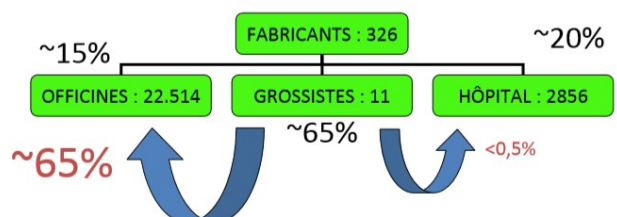
- 🇫🇷 En 2012, 5^{ème} pays producteur de l'UE
- 🇫🇷 10^{ème} industrie du pays → Près de **100 000** emplois dans la pharmacie, sur 250 sites

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 : La réglementation change, ++ pour M sans ordonnance

A) Distribution du Médicament :

- Fabricants → Grossistes (65%)
 - Officines (15%)
 - Hôpitaux (20%) (prix négocié)
- Grossiste → Officine (65%)
 - Hôpital (très rare)



B) Marché mondial du médicament :

L'industrie pharmaceutique n'est pas une entreprise philanthropique !

Marché mondial : Plus de **900 milliards \$** en 2014

- Canada et USA = **44%** : Contrôlé par la FDA
- Europe = **23%** : Contrôlé par l'EMA
 - France = **17%** (des 23%), **3-4%** mondialement
- Chine = **8,4%** ; Japon = **8%**

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

→ Les médicaments sont synthétisés et vendus où il peuvent rapporter de l'argent.

➤ Blockbusters

- Médicament rapportant **au moins 1 Milliard** de dollars ou euros / an, au niveau mondial
- Auparavant : surtout des pathologies modérées peu compliquées (diabète, tension, cholestérol)
 - Maintenant : **Stratégies de niches** = Médicament vendu très cher à une petite population (riche)

Ex 1, hépatite C : Traitement initialement à + de 100 000 €, puis 70 000, 40 000 → Va en diminuant

Ex 2, facteurs de coagulations ou médicaments dans la maladie de gaucher : Coûte + 100 000 € au patient.

- Spécialités à prescription large, remboursée par la Sécu, mutuelles ou assurances privées.
- Force de vente importante avec les visiteurs médicaux

Exemples de Blockbusters :

- **Atorvastatine** (Tahor®, Lipitor®) : CA mondial ~ 14 milliards en 2008, coût de production ~ 900 millions
 - Génériqué, et la seule statine restante était le Crestor, prescrite en masse par les médecins
 - « Circulaire Crestor » en 2011 : Autorisation préalable pour le prescrire
- **Plavix** : Antiplaquettaire
- **Nexium** : Aigreurs d'estomac
- **Advair** : Asthme

Pfizer et ses blockbusters

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

Le labo (ex : Pfizer) se **diversifie** dans plusieurs domaines
→ Continuer à gagner de l'argent après chute du brevet

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 = -razole) = antiacides :

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

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 :

- Prilosec® (Oméprazole) = 116 \$/mois contre 25 € → 4,6 milliards \$ de vente en 2002.
- Générique = 11 \$/mois

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

D) OTC : Over the Counter

Forme d'automédication. Aux USA = On achète ces médocs au supermarché. Arrive peut à peut en France.

E) Les Génériques :

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

- Boîte = 37,11€
- 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

➤ Groupes pharmaceutiques majeurs :

France : qu'un grand groupe (**Sanofi-Aventis**) malgré sa place prépondérante

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

Teva : Spécialisé dans les génériques. Commence avec les biotechnologies = CA augmente

	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

F) Remboursement des médicaments :

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

- Hospitalisation = > 50% des frais
- Médicaments = 15 à 16% : peu

En France ¾ des 8 000 spécialités disponibles sont remboursées par la sécurité sociale, en fonction du SMR :

→ **Majeur ou Important / Modéré / Faible, insuffisant** pour justifier remboursement MAIS remboursés.

→ **La plus grande partie des médicaments mis sur le marché en 2010 est efficace mais aucune amélioration !**

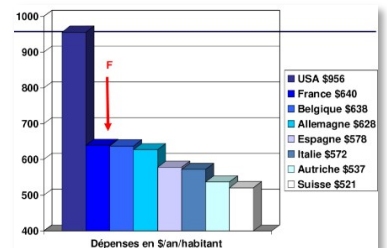
G) Dépenses de Médicaments :

➤ Décompositions du prix d'un M vendu en officine (2011) :

- **10,6 %** → Recherche et dvlp
- 60-70% → Industriel
- Le reste → Officine / Taxes...

➤ Dépenses des M (OCDE, 2009) :

- USA plus grosses dépenses du monde
- France 1^{ère} en dépenses d'Europe



❖ Rôle des médecins prescripteurs en France :

- Responsabilité car prescripteur (Médicament remboursé si prescrit !)
- Choix de la spécialité souvent **irrationnel** (influencé par la pression marketing des labos)
- **Absence de formation médicale continue indépendante** (FMC) ⇨ souvent assuré par l'industrie pharma

Homéopathie : 70 millions de prescriptions annuelles par 25 000 médecins pour 10 millions de français.

Problème → Remboursé à 35%, non justifié.

IV – LA PROMOTION DU MÉDICAMENT

- Budget marketing très important ≠ budget de recherche !
- Chaque développement de M coûte entre 800 000 et 1 Md €, mais marketing peut être supérieur

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)
- ✓ ¼ ds la visite médicale → elle coûte 25 000 € / an / généraliste

Visite Médicale et réseau de vente :

- Compagnie moyenne = **1 000 visiteurs médicaux**
- USA en 2006 : 100 000 visiteurs médicaux pour 120 000 prescripteurs (doublé entre 99 et 2003, même si en diminution actuellement)
- **France en 2006 : 22 000** visiteurs en France, **330 visites / an / 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**

A) L'Exception Française :

⇒ **90%** des consultations aboutissent à une **ordonnance** ⇒ *All 72% et Pays Bas 43%*,

⇒ **Médiane de 3-4 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 ou RU

➤ 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

B) Risques de la promotion :

Maintenant mieux régulé → Labos ne peuvent pas offrir quelque chose de plus de 10 € (médecins et étudiants)

- Extension inconsidérée d'indications
- 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)

C) Risques de la promotion :

- 140 000 hospitalisations
- 12 000 décès annuels (première cause = hémorragies sous anti-coagulants)