

# Production des médicaments

## I- Cadre législative 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

Elle permet de définir :

- **La recherche non interventionnelle**
  - **La recherche interventionnelle**  
(biomédicale ou de soins courants)
- ⇒ Elles dépendent toutes deux de la loi Huriet et de la loi LOSP

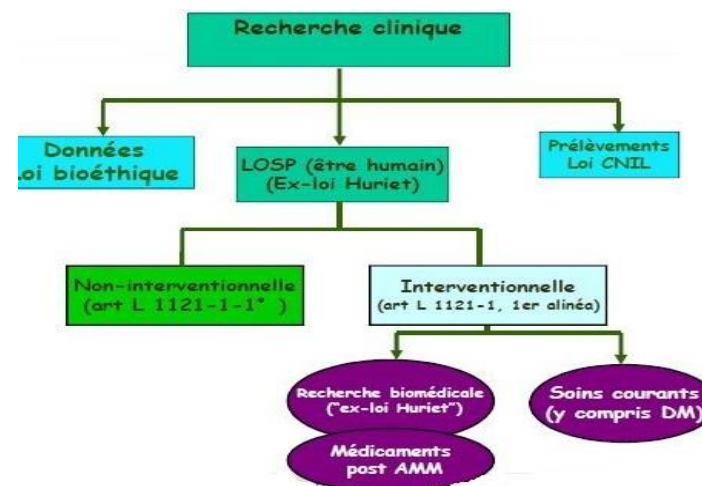
### Les BPC (1987) :

Elles sont l'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

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

**Procédure de début d'essai :**

- 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)
- Autorisation du CNIL et CNOM

**Les recherches non interventionnelles** à caractère interrogatoire :

On regarde les données existantes dans le dossier du patient, sans intervenir auprès de lui pour changer sa thérapeutique.

**Les recherches interventionnelles:**

- ✓ **Recherche biomédicale** : On ne modifie pas trop la prise en charge du patient mais on surveille le devenir d'un médicament.
- ✓ **Recherche de soins courants** : On modifie la prise en charge du patient avec des protocoles ou des stratégies hygiéno-diététiques

**La loi Jardé (5 mars 2012)** : Une réorganisation des catégories de recherches, en 3 catégories tenant compte du niveau de risque encouru par les personnes.

- ✓ **Catégorie 1** : recherche interventionnelles sur les médicaments :
  - Enregistrement sur EudraCT, autorisation ANSM et CPP
- ✓ **Catégorie 2** : Recherches interventionnelles à risque et contraintes minimales
- ✓ **Catégorie 3** : Recherche non interventionnelles (= observationnelles)

- 2 et 3 nécessitent l'enregistrement sur ID-RCB, avec information de l'ANSM et non opposition du CPP

Permet de simplifier la procédure de déclaration au ministère des prélèvements biologiques qui nécessitent des autorisations préalables.

**Rappels sur le brevet :**

Il est 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 \$ (voir plus)

⇒ Les labos tentent alors de rentabiliser leur investissement avant l'arrivée des génériques sur le marché

## **II – PRODUCTION DES MÉDICAMENTS**

### **A) Le Principe Actif:**

**Les origines :**

- ✓ **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 héli-synthèse** dans la plupart des cas !

**Les 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 :

On peut utiliser les excipients pour cacher le goût, ou l'aspect de certains PA. On peut donc utiliser :

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

Les excipients doivent être inertes, sans effet pharmacologique. Mais il est possible d'avoir des allergies et des intolérances (lactose, œuf...)

## C) Les Opérations Pharmaceutiques :

Elles servent à mettre en forme le PA et les excipients :

- ✓ **Pulvérisation** : spray (ventoline, atrovan, nasal, anti-inflammatoire)
- ✓ **Dissolution**
- ✓ **Compression**
- ✓ **Tamisage, Granulation, Enrobage.**
- ✓ **La couleur n'est pas choisie au hasard !**
- ✓ **Filtration, Lyophilisation** : flacons injectables avec poudre lyophilisée, reconstituée avec sérum physiologique ou eau
- ✓ **Stérilisation** : réduire risque d'ingestion/injection de pathogènes

## D) Mise en forme Galénique :

### La 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 (dans le LCR))

### Voies locales:

On les pommades, les crèmes, et le lait = Émulsions d'eau dans de l'huile différenciées par le rapport huile/eau (richesse en lipides) (*Pommades = peu d'eau, Lait = beaucoup*).

### 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, Patchs 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 :

- ✓ Boîte + 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 :

On a un contrôle de toutes les étapes de la fabrication :

- ✓ Bonnes pratiques de fabrications
- ✓ Locaux
- ✓ Matériel de fabrication
- ✓ Interrogation du personnel
- ✓ Documentation
- ✓ Techniques de dosage (impuretés)
- ✓ Procédures opératoires standardisées
- ✓ Produit fini

⇒ Assure la **TRACABILITE** du produit

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

- ✓ Surveillance étroite des labos : **autorisation ouverture, fermeture, modification 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<sup>ème</sup> pays producteur de l'UE
- ✓ 10<sup>ème</sup> industrie du pays → Près de **100 000** emplois dans la pharmacie, sur 250 sites

Le médicament 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 :

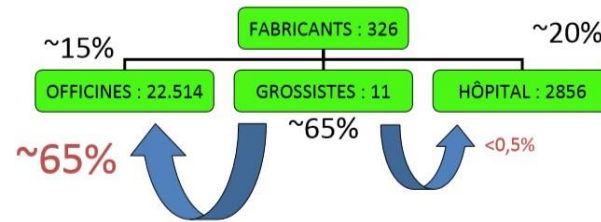
➤ Fabricants

- ✓ Grossistes (65%)
- ✓ Officines (15%)
- ✓ Hôpitaux (20%) (prix négocié)

2017-2018

➤ Grossiste

- ✓ Officine (65%)
- ✓ Hôpital (très rare)



Professeur Drici

Ce sont des spécialités à prescription large, remboursée par la Sécu, mutuelles ou assurances privées. On a une force de vente importante avec les visiteurs médicaux

Exemples de Blockbusters :

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%**, **3-4%** mondialement
- Chine = **8,4%** ; Japon = **8%**

→ Les médicaments sont synthétisés et vendus où il peuvent rapporter de l'argent. On a 87% du chiffre d'affaire pour 15 % de la population

Blockbusters

C'est un 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.

- ✓ **Atorvastatine** (Tahor®, Lipitor®) : CA mondial ~ 14 milliards en 2008, coût de production ~ 900 millions  
→ Générique, 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 : 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**. On a des différences minimes avec le princeps. Lorsqu'on a une Nouvelle découverte les laboratoires vont tous déposer un brevet et développer un même type de médicament. Les AMM ne sont pas déposés en même temps, les 2e, 3e, 4e etc... sont des me-too.

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

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

**Mopral** = racémique : 1<sup>er</sup> sur le marché, révolution dans la PEC des ulcères (avant, traitement 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)

On a une 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

C'est une forme d'automédication. Cela concerne les médicaments hors prescription médicale. En effet Aux USA on peut acheter ces médicaments au supermarché. Mais cela n'arrive petit à petit en France, mais ce n'est pas encore ça.

## E) Les génériques

On a une incohérence dans les prix en France : Ex du Plavix® (antiplaquettaire rajouté à l'Aspirine quand on a un 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 les princeps que dans les autres pays, et les génériques ont un prix toujours élevé par rapport aux autres pays.

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

→ C'est une Petites entreprises importantes (façonnet, conditionnent et exportent les M)

**Teva** : Spécialisé dans les génériques. Commence avec les biotechnologies = meurs chiffre d'affaire 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 sécurité sociale :

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

En France ¾ des 8 000 spécialités disponibles sont remboursées par la sécurité sociale, en 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 !

La Décompositions du prix d'un Médicament vendu en officine (2011) se fait :

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

Rôle des médecins prescripteurs en France :

- Une Responsabilité importante car ils prescrivent des médicaments à prescription facultatif (Médicament remboursé si prescrit !)
- Le Choix de la spécialité est souvent **irrationnel** (influencé par la pression marketing des labos)
- **L'Absence de formation médicale continue indépendante** est souvent en cause (FMC) ⇒ souvent assuré par l'industrie pharma

**Homéopathie** : 70 millions de prescriptions annuelles par 25 000 médecins pour 10 millions de français. Le problème est que s'est remboursé à 35% alors que ce n'est pas justifié.

## IV – LA PROMOTION DU MÉDICAMENT

Le budget marketing est très important ≠ budget de recherche ! Chaque développement de médicaments coûte entre 800 000 et 1 Md €, mais le coût du marketing peut être supérieur

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

La promotion = 3 Mds d'€ ⇒ **12% du CA** (autant que l'investissement en R&D)

- ✓ **¾ concerne 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

En France **90%** des consultations aboutissent à une **ordonnance contrairement à l'Allemagne qui est de 72% ou les Pays Bas qui sont à 43%**,

→ **On a une médiane de 3-4 lignes** (équivalent au nombre de traitement prescrits)

On prescrit :

- ✓ 2 fois + d'antibiotiques et statines qu'en All
- ✓ 8 fois + de Médicaments 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

Les personnes âgées qui font des siestes toute la journée se plaignent de ne pas dormir la nuit, alors qu'en additionnant le tout ils dorment 8h ☹ aucune raison de leur prescrire des BZP. Le BZP est un myorelaxants donc on a de gros risques de chutes et de fracture du col du fémur (20% de mortalité à partir de 80 ans).

Il ne faut pas avoir la prescription facile. Il est important de savoir raisonner, examiner, interroger à chaque fois.



**B) Risques de la promotion :**

Maintenant c'est mieux régulé, les Labos ne peuvent pas offrir quelque chose de supérieur à 10 € (médecins et étudiants). Pour éviter :

- Une extension inconsidérée d'indications
- Une substitution de produits de 2eme intention en 1ere intention (Crestor doit être prescrit que dans les dyslipidémies résistantes (caractéristiques spécifiques) mais pas en 1<sup>ère</sup> ligne)
- La 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 anticoagulants)

