

Développement et Production du Mdc



Après administration d'une même dose de médicament, les patients ne vont pas réagir de la même façon (selon métabolisme hépatique, élimination rénale ...) \Rightarrow **C° variables pour une même dose**

Pour une C° \Rightarrow effets variés = Sensibilité particulière

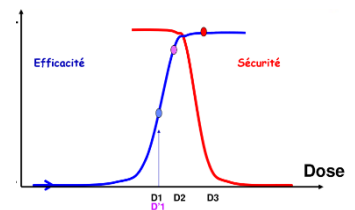
- Firmes pharmaceutiques cherchent une **dose** pouvant être prescrite **au plus grnd nb** de patients

Courbe dose-C°-effet :

Efficacité augmente **peu à peu** puis on arrive rapidement à un **plateau maximum** = maximalisation de l'effet

Sécurité maximum puis diminue = en miroir, diminution de la tolérance

- \Rightarrow Solution = **associations médicamenteuse** : on utilise des médicaments aux PA différents n'agissant pas sur les mêmes récepteurs, on cumule les effets bénéfiques sans atteindre les C° toxiques
- \Rightarrow augmenter l'efficacité en restant dans la dose de sécurité



I/ RECHERCHE ET PRE-DEVELOPPEMENT :

A) Recherche :

On conçoit un mdc à partir d'un **besoin médical** de la population = travail des équipes marketing

Viellissement de la population \rightarrow augmentation de la prévalence de la maladie d'alzheimer = secteur d'avenir

RMQ : Industrie pharmaceutique \neq philanthropique \Rightarrow elle veut gagner de l'argent

*Il faut 10 ans pour préparer un médicament donc ils doivent anticiper les **pathologies de 10 ans plus tard**.*

On peut susciter un besoin (spasmophilie qui n'existe qu'en France \Rightarrow oxygénateurs cérébraux juste en Fr)

Axiologie = pathologie créée aux USA.

* Mécanisme de la pathologie :

Alzheimer = accumulation de « mauvaises » protéines \rightarrow on va chercher un médicament qui agit sur ces protéines

Marqueurs intermédiaires permettent de mettre en évidence une réponse ou non au ttt

ex : mesurer la pression artérielle pour prévenir l'Infarctus du Myocarde, Glycémie chez le diabétique

* **Identification de la cible :**

ex : enzyme responsable \Rightarrow labos font la course, trouver le + vite par screening molécule efficace

Recherche exploratoire/trice : recherche des molécules capables d'interagir avec le procédé identifié :

- synthèse de molécules
- recherche dans la chimiothèque
- recours aux Biotechnologies

* Méthode d'étude/Modèle

* Evaluer la préparation du PA

*Savoir faire/Ressources : préparation des études, pré développement clinique = 300/400 millions €, étudier pour définir :

* Critères de sélection pour le passage en développement

B) Pré développement :

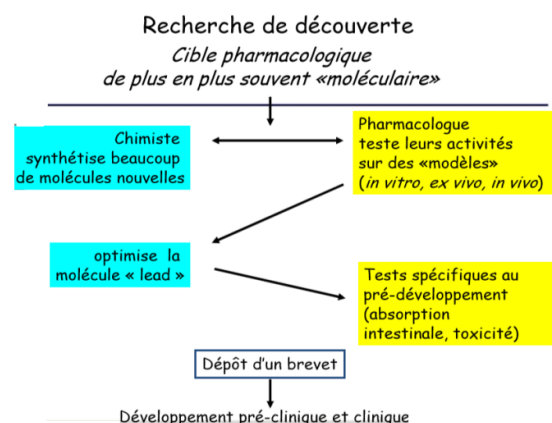
Puis méthodes de **Screening** : in silico, in vitro, in vivo => bcp d'argent ds étapes précoces = prendre de l'avance sur le projet et les concurrents

On part de 100 000 molécules et on tire des têtes de série selon :

- Propriétés physico-chimiques
- Affinité
- Toxicité
- PK (estimations modélisées de ADME) => renseigne sur les cara de la molécule pour l'optimiser

Screening = on tire 10 candidats médicaments à partir de 100 000 molécules.

Le **chimiste améliore** les molécules d'après la demande du **pharmacologue** qui les **teste** sur divers modèles.



On teste également la **Teratogénicité** pour ne pas développer de médicament mutagène :

❖ Le test d'AMES : test très simple permettant de détecter très rapidement les molécules mutagènes :

Salmonelles en présence d'un antibiotique en dose croissante.

Lorsqu'on voit apparaître des salmonelles résistantes, cela signifie qu'elles ont muté.

Produit développe des résistances lorsqu'on augmente les doses => si résistance, on abandonne cette molécule

On dépose ensuite un **brevet**.

Nom du PA donné en **DCI** (Dénomination Commune Internationale) ≠ nom commercial

Ces 10 candidats vont faire le reste du parcours

⇒ éventuellement **AMM** pour spécialité pharmaceutique

II/ LE DOSSIER PRECLINIQUE :

A) Dossier Analytique :

- Caractères **organoleptiques**
- **Coefficient** de partage n-octanol/eau (test avec phase aqueuse et phase lipophile => évaluer lipophilie)
- **Caractéristiques** (goût, odeur..)
- Mise au point de la **synthèse** (coût ? moyens à mettre en œuvre ?)
- **Dosage**

➤ Principe actif = Drug Substance New Chemical Entity (NCE)

- **Structure** (chiralité)
- Propriétés **physico-chimiques** (polymorphisme, pKa)
- Matières 1ères = **starting material** (peut être diverse et variée, héparine de porc de Chine = douteux)
- Validation du procédé de **fabrication**
- Méthode de **contrôles**
- Spécification (**pureté**, impuretés) => graves csqcs possibles
- Conditions de **conservation** et de conditionnement (température)
- Stabilité/Péremption (min 2 semaines sinon prblm de délai entre fabrica°, acheminmt et administra°)
- Fabrication dans des **Bonnes Pratiques** de laboratoire (Good Manufacturing Practice)

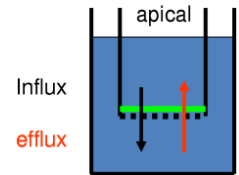
➤ **Pharmacocinétique précoce :**

- In silico
- in vitro sur du matériel humain (microsomes)
- ex vivo et in vivo chez l'animal => classer les molécules et orienter les démarches de synthèse de la molécule
- extrapoler la PK clinique en fonction des critères observés lors des tests

ex du système CACO-2 / CACO-Cells :

Récipient avec mb (monocouche de C intestinales confluentes).

On met du médicament à l'intérieur et on regarde ce qui traverse => **évaluer absorption**



B) Dossier toxicologique :

On s'intéresse à la :

➤ **Toxicité aiguë :**

- **DL 50** = (dose létale 50) dose qui va tuer 50% des animaux
- **DL10** = tuer 10% (économie d'animaux)
- **NOAEL** = dose maximale sans effets indésirables (No Observable Adverse Effect Level)

=> réalisée en **2 semaines** si pas de toxicité apparente

➤ **Toxicité chronique = via des doses répétées**

On a généralement recours à **2 espèces** : un rongeur et un non-rongeur :

Subaiguë	Subchronique	Chronique
0 à 1 mois	1 à 3 mois	> 3 mois

➤ **Etudes de mutagénèse plus poussées et de cancérogénèse** (continuent à être effectuées même après la commercialisation du mdc car les effets toxiques peuvent apparaître plusieurs années après)

➤ **Etudes de Reprotoxicité (chez des femelles surtout) :**

- **Segment 1** = Fertilité et Embryogénèse
- **Segment 2** = Embryotoxicité/Foetotoxicité
- **Segment 3** = Péri et Post Natalité / Tératogénèse

Embryons normaux ? Souris allaitent-elles normalement ? Déficiences dans les sexes ? Dév anormal in utero ?
Peut démarrer très tôt.

➤ **Guide Lines :**

Etudes de toxicologie **obligatoires** avant les essais cliniques (US et Europe).

Déterminent certaines durées d'étude de toxicité en fonction de la durée d'administration.

En phase préclinique, on est pas sûr que le mdc arrivera sur le marché => durée moindre de test nécessaire

Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs
Jusqu'à 2 S	2 Semaines	2 Semaines
Jusqu'à 1 M	1 mois	1 mois
Jusqu'à 3 M	3 mois*	3 mois
Jusqu'à 6 M	6 mois	9 mois **
> 6 M	6 mois	9 mois **

* 6 mois s'il s'agit d'une phase III (étude pivot) en Europe (EMA)
** pour être conforme aux règles de la FDA

Durée de TRT	Rongeurs	Non rongeurs
Jusqu'à 2 sem	1 mois	1 mois
Jusqu'à 1 mois	3 mois	3 mois
Jusqu'à 3 mois	6 mois	6 mois
> 3 mois	6 mois	9 mois

Durées nécessaires pour débiter les essais cliniques

Durées nécessaires avant obtention de l'AMM

C) Dossier galénique :

Forme pharmaceutique du M (comprimé, aérosol) ⇒ étude de la **dissolution**

- **Dragéification**
- **Forme pharmaceutique finale destinée à utilisation :**
 - Définition de la **formule** (excipients, compatibilité avec le PA)
 - Anticipation de la **dose**
 - **Conditionnement** primaire et secondaire
 - Stabilité / Péremption
 - Fabrication selon les **GMP**/bonnes pratiques de labo

D) Dossier Pharmacologique :

- **Dossier pharmacocinétique :**
 - études des étapes **ADME** chez les animaux, en prenant en compte leurs spécificités (tumeurs spontanées des souris, système d'élimination important du chat)
 - PK = lien entre **animal et Homme**
 - Qualitatif : métabolisme
 - Quantitatif : paramètre PK (concentration sanguine...)

On étudie la distribution grâce à des autoradiographies ou radioluminographies => données PK pour savoir où le médicament va se loger (voir cours 2).

- **Dossier pharmacodynamique :**

Animal peut être éloigné de l'Homme mais la **pathologie de l'animal = très proche** de la pathologie humaine.
Rat hypertendu => cœur musclé => à terme, plus suffisamment irrigué => arythmies, infarctus, AVC

Modèles expérimentaux, on regarde si le M soigne la pathologie animale.

Fin de la phase préclinique => données => avis final toxicologues pour savoir si le M administrable à l'Homme

A la fin du développement préclinique (qui a duré entre 2 et 4 ans) → soit on permet le passage sur l'homme (go) ou non (no go)

III / DEVELOPPEMENT CLINIQUE = ESSAIS CLINIQUES :

Comprend **4 phases** essentielles :

A) Phase 1 :

Médicament non-toxique chez l'animal => on vérifie chez l'Homme

- **Toxicité chez l'Homme ?**
 - N = **10 à 100 volontaires sains** = pas de maladie évidente
 - Administration croissante logarithmique de doses jusqu'à ce que le patient se plaigne d'effets ind
⇒ déterminer la **Dose Maximale Tolérée**

NB : Souvent, cela ne se fait pas sur des femmes car stock ovarien fragile donc mesure préventive = exclusion.

- **Parallèlement, études de PK à dose unique ou multiple**
 - **Demi-vie, AUC**
⇒ comparaisons avec les valeurs animales
⇒ dégager des **effets secondaires non spécifiques**

RMQ : Il peut y avoir des **disparités** (au RU, 8 volontaires sains => 6 ont eu le médicament => se sont retrouvés en réanimation et 4 ont failli mourir)

- ⇒ Chgmt de la législation : on doit **tester patient par patient** (pas tous en même temps) pour éviter ça

Il existe des risques prévisibles et imprévisibles, on essaye de mettre le **max de sécurité**.

Ivabradine (ralentisseur cardiaque) ⇒ cible les canaux If de la rétine

Effets secondaires = flashes bleutés (indiqué dans le RCP).

Il s'agit d'une recherche biomédicale indemnisée (parfois très bien indemnisée).

RMQ : Pas d'essais sur les volontaires sains en cancérologie et pour les anticoagulants (+++).

Une fois qu'on a obtenu la DMT, on passe en phase 2.

B) Phase 2 = Etudes Pilotes :

N = 100 ou plus patients **volontaires malades**, test chez le malade pour la première fois

➤ **Phase 2A :**

- Toxicité chez le malade ?
- Recherche d'**innocuité chez le patient malade**
- Si la molécule n'est pas toxique, on passe à la phase 2B

➤ **Phase 2B :**

- **Efficacité** et tolérance chez le **malade** ?
- Durées relativement **courte**
- Conditions de prescriptions idéales
- Essai **ouvert**, en **insu** ou double insu contre placebo
- Patient étroitement surveillé

Poursuite des études PK :

- Obligatoire pour insuffisance rénale, insuffisance hépatique/ très souvent chez insuffisant cardiaque
- Relation C°/Dose et C°/effet
- Choisir la dose avec le meilleur rapport efficacité/tolérance

On procède souvent via **3 doses** :

- Une faible éloignée de la vérité (peu efficace, pas d'effet 2R)
- Une assez forte proche de la vérité (efficace, peu d'effet 2R) => celle qu'on choisit au final
- Une très forte mimant les effets indésirables (très efficace, beaucoup d'effets 2R)

C) Phase 3 = Etudes Pivots :

N = 1000 à 5000 (voire jusqu'à 40 000) **patients malades** avec de **multiples** formes cliniques

On compare l'efficacité de la dose définie à l'étape précédente avec : - le ttt de référence pour la maladie
- s'il n'en existe pas, contre placebo

➤ **Est-il plus efficace ? Mieux Toléré ? :**

- Durée de **ttt souvent longue**, sur **différentes formes cliniques** (*grave, moins grave ...*)
- Analysées statistiquement en intention de traiter (+++)
- **Double insu** (double aveugle)
- Toujours **randomisées**
- **Prospectives**
- **Multicentriques**
- **Calcul** de l'échantillonnage représentatif, du nb de sujets nécessaires

Donne une indication sur la qualité du médicament qui serait alors + ou - efficace que la référence.

L'industriel peut alors demander :

❖ L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) :

Si **centralisée**, au niveau de l'**EMA** :

Le CHMP à Londres désigne deux pays européens un rapporteur et un co-rapporteur, on leur donne le dossier ⇒ détermine des sous chapitres et envoie un sous chapitre à chaque expert

Les informations circulent dans l'ensemble des agences nationales, qui donnent leur avis puis retour au rapporteur et au co-rapporteur qui établissent une liste de questions. Plsrs types d'objection :

- Majeures ⇒ pas d'AMM
- Mineures
- Points d'imprécisions

L'industriel retire sa demande d'AMM et regarde les objections, revoit tout pour répondre aux exigences.

Demande redéposée, si dossier complet et pas d'objections => AMM centralisée pour tous les pays de l'UEII existe aussi l'AMM nationale et l'AMM par reconnaissance mutuelle, qui passent par l'ANSM.

D) Phase 4 :

Tt s'est bien passé, mdc a obtenu remboursement et bonnes négociations avec le CEPS

⇒ consommé par pop

➤ Dernière phase => Sécurité d'Emploi

- Essais **ouverts**
- **Grande cohorte** de patients

➤ Comportement de la population vis-à-vis du médicament

- **Effets indésirables** graves (décès, prolongation hospitalisation, mise en route d'un ttt spécifique)
- Effets indésirables rares (< 1/1000 ; < 1/10 000 ; voire moins)
- Nouvelles **interactions** médicamenteuses (tisane en même temps que certains comprimés)
- Vérifier l'innocuité du médicament dans ses conditions d'emploi
- **Pharmacovigilance** (+++)

NB : Si on essaie le Mdc sur 8000 patients en phase III, on risque de passer à côté d'effets indésirables rares

Au cours de la phase 4, on recherche aussi de nouvelles indications

ex : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (ttt de l'HTA) diminuent la mortalité d'insuffisance cardiaque

⇒ Nouvelles demandes de remboursement ou de prix pour les indications d'un même produit
Aspirine utilisé pour prévenir les thromboses coronariennes = Kardegic®, bcp + cher

❖ De la recherche à l'AMM = 7 à 8 ans pour un coût de 1 Milliard €

IV/ METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES :

Un essai clinique reflète le protocole dont il est issu => réalisé selon une méthodologie rigoureuse, dans un cadre législatif approprié (formulaire d'information à faire signer au patient avec but et risques de la recherche) Patients suivis, consigné dans un cahier d'observation (CRF).

A) Contenu d'un protocole :

- Introduction
- objectif unique
- critère ppal de jugement
- méthode de mesure
- Définition des patients (critère d'inclusion/de non inclusion)
- TTT étudiés + ttt associés
- Nombre de sujets nécessaires
- Chronologie de l'essai
- Rechercher tolérance face aux M étudiés
- Méthode de recueil et analyse des résultats

⇒ à la fin de l'essai, interprétation des résultats et extrapolation à la pop entière ⇒ futurs patients

➤ **Cahier d'observation = CRF**

- Doit être le **reflet exact du protocole**
- Rédigé avec bcp de **soins**, en collaboration avec les médecins et biostatisticiens
- Comprend le **consentement** informé et signé du patient (très important, passible de poursuites)
- Plusieurs exemplaires de feuillets remplis au stylo bille noir, de manière direct (immédiatement)
- On doit remplir toutes les cases
- Documents datés et paraphés sur chaque page
- Données doivent correspondre aux documents sources
- Il existe aussi des eCRF (informatisé) et eECG (mesure facilitée de la fc° cardiaque)

B) L'Objectif = base du protocole :

But = doit être défini avec **soin** : démontrer efficacité d'un new médoc VS placebo (rare)/ttt de référence.

⇒ veiller à la **pertinence** de la référence et utilisé à la **bonne dose**

Comparer 2 thérapeutiques : essais de supériorité, différence, non infériorité, équivalence.

C) Définition des passagers éligibles :

Population définie le + précisément possible **critères d'inclusion et non inclusion** (≠ exclusion)

Certains critères demandent une énumération indispensable : maladie, malades, ttt

D) Critères d'inclusion :

Maladie **définie** avec soin :

- Formes cliniques à inclure dans l'essai
- Existence d'un facteur pronostique (ex : fumer impliqué dans récurrence de l'ulcère gastrique)
- Nécessité d'examens complémentaires pour confirmer le diagnostic
ex : refuser l'indication d'un antibiotique dans les pneumonies graves car plus de la moitié des patients n'avaient pas eu de radios du thorax
- Malades : on fait des essais AVEC des malades pas SUR des malades => cara générales

E) Critère Principal de jugement :

Unique (+++), bien défini et précis, le + **objectif** possible => correspondre au prblm clinique posé

Il peut être composite (ex : accident vasculaire + infarctus de myocarde + mortalité cardio vasculaire => cadre de l'hypertension = critère composé de 3 ensembles agglomérés).

➤ **Mesure du critère :**

- Aisée, Spécifique
- Reproductible, Multicentrique => mesure possible à Nice ou Moscou

F) Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Indispensable pour extrapoler les études à l'ensemble de la population présentant ces caractéristiques.

Se calcule avec les outils **biostatistiques** habituels, à partir du critère ppal de jugement selon

- **Risque α** = risque de 1^e espèce = conclure à une différence inexistante (généralement $\leq 0,05$ avec $\varepsilon = 1,96$)
 - **Risque β** = risque de 2^e espèce = ignorer une différence existante
 - **Puissance $1-\beta$** = chance de conclure à une différence si elle existe (souvent 90%)
 - **Ecart type** de la mesure du critère de jugement = unique
- ⇒ mettre en évidence une différence (+ elle est grande, + le nb de

$$N = 2 [\varepsilon_{2\alpha} + \varepsilon_{2\beta}]^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$$

$\varepsilon_{2\alpha} = 1,96$ pour $\alpha = 0,05$
 $\varepsilon_{2\beta} = 2,04$ pour $\beta = 0,1$ (puissance de 0,9)
 Δ = différence à mettre en évidence
 σ^2 = variance du critère de jugement (+ il est variable,, + me nb de patients sera élevé)

patients est petit)

Un essai \Rightarrow une question, un objectif, un critère de jugement, permettant le calcul d'échantillonnage

G) Méthodologie :

Le statisticien a dû définir si il s'agit :

- d'un essai contrôlé ou non (comparaison avec placebo ou ttt de référence)
- en groupes parallèles ou en cross-over
- tirage au sort
- mesure en aveugle
- d'une étude mono centrique ou multicentrique \Rightarrow détermine planification particulière

➤ Essais parallèles

- On divise par TAS les patients en autant de groupe qu'il y a de ttt à comparer = **simultané**
- Effet **placebo** = effet partiel du médicament sans réel ttt (ex de la baisse de la tension artérielle)
 \Rightarrow c'est pour ça qu'il faut un comparatif (efficacité due en partie au placebo)

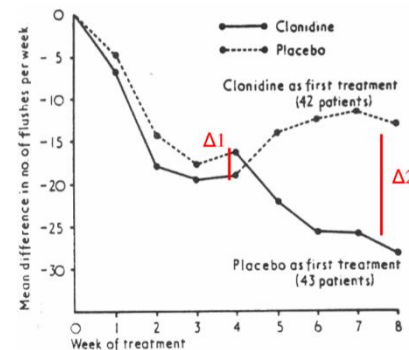
➤ Essais croisés = Cross over

- Avantage = chaque patient prend **successivement** les 2 ttt \Rightarrow **on échange** au bout d'un moment
- Généralement moins de sujets
- Permet de prendre en compte variabilité interne
- Inconvénients = effet période et effet traitement

Ici essai = ininterprétable

interprétable on doit avoir $|\Delta 1| = |\Delta 2|$.

pas le cas, on ne prend en compte que $\Delta 1$.



Pour être
Si ce n'est

➤ Biais :

- Très important d'**éviter** les biais
- Erreurs systématiques pouvant favoriser ou défavoriser un des ttt
Ex : Comparaison pour le cancer du poumon avec 10% de fumeurs ds un groupe et 90% ds un autre

Souvent les biais ne sont pas aussi évidents, pas encore connus.

\Rightarrow TAS (meilleure manière de les éviter en équilibrant les biais) car hasard fait bien les choses (+++).

RANDOMISATION +++ = seul moyen scientifiquement valable (répartition semblable des facteurs de prono)

Pour vérifier, comparaison de groupes (ex : âge moyen des patients).

H) Essais en ouvert/en aveugle/double aveugle :

➤ Essais en ouvert

- Médecin et Patient connaissent tous deux la nature du ttt administré
- Problème actuelle de l'homéopathie : tous les essais en homéo sont ouverts
 \Rightarrow il faudrait de vrais essais randomisés en double insu pour conclure à réelle efficacité
- Ouvert simple : le sujet est son propre témoin (ex des pertes de poids, tabagisme, psoriasis)
- Ouvert comparatifs : nécessité d'une randomisation

➤ Essais en aveugle/insu :

- Destinés à **diminuer les biais** dus :
 - à l'observateur, qui donne une interprétation subjective des résultats
 - au patient, qui a une interprétation subjective des symptômes
- Problème : ne supprime qu'une source de biais très inégale selon qu'il s'agit du patient ou de l'investigateur (ex : financement de la part du labo peut influencer son jugement)

➤ Essais en double aveugle :

- Le patient ET le médecin **ignorent** s'ils administrent/prennent le ttt ou le placebo = indiscernables
- Randomisation également indispensable

➤ Dans le cas de la comparaison de 2 TTTs :

- Randomisation
- Double Aveugle
- Analyse en intention de traiter

❖ Apparté : le Baclofène :

- Médicament utilisé hors AMM pour le sevrage alcoolique
- Pas remboursé dans cet optique car AMM pour les contractures musculaires
 - Dose toxique inconnue ⇒ faute de l'ANSM en cas d'hépatite
 - Personne ne veut faire d'études car il est déjà dans le domaine public donc un labo qui ferait des recherches et lancerait un princeps de Baclofène se verrait directement concurrencé
 - Etudes très disparates (efficacité ou non face au placebo selon l'étude)

V/ CADRE LEGISLATIF DES ESSAIS CLINIQUES :

A) Les bonnes pratiques cliniques :

Système d'assurance qualité comprenant :

- 1985 : bonnes fabriques de fabrication
- 1986 : bonnes pratiques de laboratoire (rats...)
- 1987 : bonnes pratiques cliniques définies, concernent les patients
 - ⇒ qualité/authenticité de l'essai & respect de l'éthique

Loi de **1988 = Loi 88-1138 (Huriet et Sérusclat)** : proposée par Bernard Charles et parrainé par Huriet et Sérusclat ⇒ loi de protection pour les personnes se prêtant à des essais cliniques

1997 : BPC unifiées

2001 : directives européennes en matière d'essais cliniques (inspirées par les BPC unifiées) ⇒ doit apparaître dans les lois de chaque pays (du coup la France est à l'origine de tout ça).

B) Historique :

➤ 1988 : Loi Huriet Serusclat (loi 88-1138)

- Première fois = autorisation légale de réaliser **essais cliniques** avec des volontaires sains (phase 1)
- Donné les bonnes lois aux expérimentateurs/Cliniciens
- Information des patients nécessaire ⇒ consentement signé
- Assurances souscrites et protocoles

❖ Loi d'Août 2004 en conséquence des directives européennes de 2001

❖ Décrets d'application de 2006 = loi actuellement utilisée pour la recherche clinique

C) Principaux protagonistes :

➤ Le Promoteur :

- Personne **Physique ou Morale**
- Prend la **décision** de l'étude
- A notre échelle, c'est l'industrie pharmaceutique / A petite échelle = directeur d'hôpital, chef service
- Il est responsable :
 - du choix de l'investigateur
 - fournir à l'ANSM et au CPP (Comité de Protection des Personnes) les éléments nécessaires
 - déposer une assurance (en cas d'accidents ou EI graves)

Pour l'ordre :

Fuck Le Caca 😞

➤ L'Investigateur :

- Médecin qui va **faire l'essai** (s'il n'est pas médecin on parle d'expérimentateur)
- Responsable :
 - du consentement informé et signé du patient
 - de la réalisation de l'étude à proprement dite

➤ L'Assistant = Moniteur de recherche clinique :

- Permet le **relai** entre promoteur et investigateur (vérifier que tout est ok)

D) La Loi du 9 août 2004 :

Permet de définir :

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

⇒ Dépendent toutes deux de la loi Huriet et donc de la nouvelle loi

➤ Recherche interventionnelle : Comprend :

- Recherche biomédicale (loi Huriet) ⇒ concerne aussi les médicaments post AMM :

⇒ 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
- L'ANSM : Parallèlement, doit donner une autorisation et verse ses données dans une base européenne

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

- Recherche de soins courants : consiste à évaluer les soins thérapeutiques qui ont lieu (ex : diabétologie)
⇒ évaluer efficacité du régime par rapport à prise en charge + rigoureuse médicamenteuse)

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.

Certificat Complémentaire de Protection (CCP) = 5 ans max

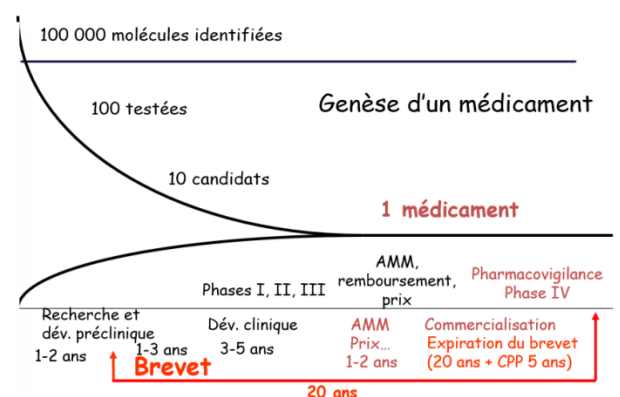
Développement = **6/8 à 10 ans = 800 Millions à 1 M^{ard} €**

Plus le dev est long, moins il reste d'années pour rentabiliser.

Au-delà des 20 ans, le brevet tombe dans le domaine public, générique possibles.

On essaie de motiver les labos à développer des formes chez l'enfant en leur promettant un CCP de 5 ans en échange mais souvent ils refusent.

💡 *Chez l'enfant, utilisation majoritairement hors AMM, en utilisant des doses plus faibles ⇒ interrogations*



A) Le Principe Actif :

Origine variée :

- Végétale : extraits des plantes comme digoxine de la digitale pourprée et taxanes (anti cancéreux) de l'If
- Animale, Humaine (facteurs de coagulation, immunoglobulines)
- Microbiologiques (vaccins)
- Biotechnologie = synthèse par des organismes modifiés = érythropoïétine, interféron, insuline, AC
- Cellulaire, génique : anti-sens (empêcher production de cholestérol)
- Synthèse chimique directe (souvent) ou héli-synthèse (+ rare)

Les entreprises pharmaceutiques explorent plein de terrains ⇒ récupérer des insectes et extraire les toxines.

⇒ regarder si agissent sur certaines pathologies

❖ Caractéristiques :

- Caractères organoleptiques/physicochimiques (ex d'une poudre blanche, amère, soluble, stable ...)
- Identification précise
- 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, Inoline, Hydroxy-méthyl cellulose, cellulose)
- Conservateurs (anti-oxydants)
- Stabilisants (Vitamine C)
- Arômes (goûts)

⇒ En principe **inertes** mais peuvent être à l'origine d'**effets indésirables**, voire d'allergies (parfois génériques)

C) Les Opérations Pharmaceutiques (voir UE14 pour les passionnés 😊) :

Dépendent de la galénique finale voulue, plusieurs opérations possibles :

- Pulvérisation (Spray)
- Dissolution (on n'avale pas à sec ⇒ grand verre d'eau, accélère la dissolution et donc l'action)
- Compression
- Tamisage, Granulation, Enrobage (dragéifier, vernir, cirer pour meilleur glissement)
- Filtration, Lyophilisation
- Stérilisation = réduire risque d'ingestion/injection de pathogènes

➤ Mise en forme Galénique :

➤ Galénique Orale :

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

➤ 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)
Anesthésiques volatils par masque, sprays (Ventoline®), collutoires (au fond de la gorge), gargarismes, patches
jugal (intérieur joue), sublinguale (Trinitrine), nasale (passage très facilité)

D) Le Conditionnement :

Forme galénique va être conditionnée dans :

➤ **Conditionnement Primaire = contenant du PA**

- flacon, tube, ampoule sécable, blister, lyophilisat

➤ **Conditionnement Secondaire :**

- boîte + fiche produit (caractéristiques du mdc)

○ **Fonction très précise :**

- Protection
- Fonctionnel (seringue, aérosol, spray, collyre)
- Identification : étiquette
- Information : notice d'utilisation +++



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

E) Les Bonnes Pratiques :

Contrôle de toutes les étapes de la fabrication, des locaux, du matériel ⇒ assure la **TRACABILITE** du produit

- Interrogation du personnel
- Visites de contrôle avec documents mis à disposition des inspecteurs
- Contrôle des locaux (toxicité des peintures ?)
- Contrôle du matériel de fabrication
- Contrôle des techniques de dosage (impuretés +++)
- Contrôle du produit fini

En Belgique, organisme indépendant qui contrôle au hasard un lot de médicaments (PA, contenu).

En **France**, rôle assuré par l'état, qui se réfère davantage au **document**.

⇒ Médicament peut être suspendu si non-respect des règles

BP s'inscrivent dans le système d'assurance de la bonne qualité du Mdc (voir + haut pour dates).

F) L'ANSM :

➤ **France**

- **1^{er} exportateur euro** et 4^{ème} dans le monde
- 35 000 emplois directs (90 000 indirects)
- Laboratoires répartis sur 250 sites

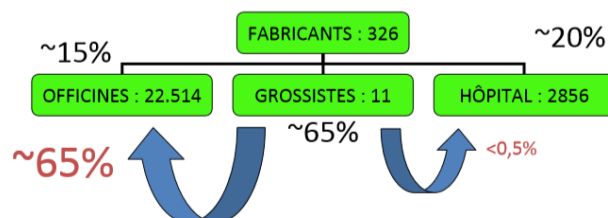
➤ **ANSM :**

- Surveillance des labos (autorisation ouverture, fermeture, modifications administratives)
- Contrôle des matières premières, distribution
- Actions préventives ou correctives (retraits de lots, inspections)
- Détection des contrefaçons (Viagra, mdc cher et non remboursé)
- Nouvelles normes de qualité : à chaque scandale (Prothèses PIP, laboratoires Génopharm, Al=on crée une nouvelle commission/règle)
 - Garante de la qualité des produits (+++) = vaccins et produits de santé : surveillance continue du marché, contrôle en laboratoire pour libérer des lots, délivrance d'un certificat permettant circulation des lots



VII / ASPECTS COMMERCIAUX :

A) Distribution du Médicament :



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

⇒ boîtes ne restent pas invendues et ne se périment pas (pas de perte)

Principaux marchés en France : SNC (30%) ; Appareil **Digestif** (16%) ; Appareil **Cardiovasculaire** (15%).
Plus gros consommateurs de psychotropes en Europe.

B) Marché mondial du médicament :

Marché mondial = 712 milliards de dollars

- Canada et USA = 46%
- Europe = 30%
- Japon = 9%

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

Peu de mdcs pour le tiers monde, qui ne peuvent pas payer.

Industrie pharmaceutique est là pour **vendre**.

Médecin ≠ machine à prescrire ⇒ prescrire si bénéfice/risque utile.

L'industriel ne sort pas de nouveaux médicaments pour le bien public.

Groupes pharmaceutiques majeurs (à titre indicatif) :

USA	• Pfizer (USA) : 67
USA	• Johnson & Johnson (USA) : 61
USA	• Novartis (Sch) : 50
USA	• Hoffmann- La Roche : 50
USA	• Merck & Co : 46
USA	• Sanofi-Aventis : 41
USA	• Glaxo Smith Kline : 42
USA	• Abbott : 35
USA	• Astra-Zeneca : 33
USA	• Eli Lilly : 23

France n'a qu'un **grand groupe** malgré sa place prépondérante.

⇒ importance des petites entreprises qui façonnent les médicaments, conditionnent et exportent

➤ **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 non compliquées (diabète, tension, cholestérol)
- Spécialité doit être remboursée par la Sécu avec complémentaires mutuelles, assurances privées.
- Prescrits grâce à une force de vente ⇒ prescription large
- Le laboratoire (ex : Pfizer) se **diversifie** dans plusieurs domaines ⇒ quand le brevet arrive à expiration, un autre Mdc est là pour rapporter de l'argent au laboratoire

Pfizer et ses blockbusters

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

➤ **Nom du médicament :**

- DCI = dénomination commune internationale
- Nom avec le petit ® = nom commercial, amené à changer
- Gouv exige de **prescrire en DCI** pour que le pharmacien choisisse la spécialité la moins chère

C) Les Me-Too :

= Médicament de **même famille, classe, activité pharmaco** ⇒ **différences minimes** 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) :

- **Mopral®** (DCI *Oméprazole*) = racémique ⇒ on garde énantiomère S actif ⇒ **Inexium®** (*Esoméprazole*)
Même activité, on rajoute une indication thérapeutique (reflux gastrique) ⇒ **Me Too** ⇒ bénéfices
- Inhibiteurs de la pompe à proton = *Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole*
⇒ tous arrivés à la suite = laboratoire Astra
- Marché des IPP aux USA = 13 Milliards entre Oméprazole (Prilosec®) et Esomeprazole
- 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'où provient le CA :

- 1) Tahor = 12 milliards
- 2) Plavix = 9 milliards
- 3) Remicade = produit de "niche" = très cher vendu à peu de personnes
- 4) Sérétide
- 5) Inexium etc..

Crestor = 600 millions à 1 milliard et lancement publicitaire = 1 milliard

- IEC = -pril
- Anti-angiotensine 2 = -sartans

2012 en Fr : Lucentis® (ophtalmologie) ; Crestor® (Hypolipémiant) ; Humira® (immunosuppresseur) ; le Sérétide® (asthme) ; Enbrel® (Immunosuppresseur) ⇒ ont coûté 1,5 milliard à la Sécu

Loi Lucentis = Il est interdit de déconditionner un produit si un autre produit a l'indication

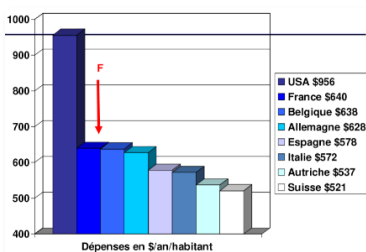
Ex : Interdiction d'utiliser l'Avastin à faible dose (moins cher) car le Lucentis a l'indication pour la DLMA

D) Les Génériques :

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

- ⇒ CA = 10 milliards en 2007 et 20 milliards en 2012.
- ⇒ Entre 2008 et 2009, 25\$ de dollars de médicaments tombent dans le domaine pbq (Lipitor, Tahor)
+ 40 milliards de biotechnologies.

F) Dépenses de Médicaments :



Importantes en France. USA dépensent le plus = 640 dollars/an/hab

France = Terrain de jeu de l'industrie pharmaceutique car bcp plus de ventes pour des santés équivalentes

9 classes de Mdcs = 33% de la consommation totale.

Remboursés 130€ en Fr, 79-86 en Espagne/ All ⇒ pas de raison particulière

❖ 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)

❖ Décomposition du prix de vente d'un Mdc :

- **70% = profit de l'industrie** ⇒ **12% = recherche et dev**
- **25% = Officine**
- **6% = taxes de l'Etat**
- **1,5% chez les grossistes répartiteurs**

G) SMR, ASMR, Remboursement, Prix :

Rapport d'activité de la HAS en 2010 :

249/280 ont un SMR important mais ASMR très majoritairement de niveau 5 (n'apporte rien).

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.

⇒ ASMR de niveau 1 à 3 = 13 mdc seulement = c'est nul !

Ex du Plavix® : vendu 37€ (asprine à 3€) et générique coûte 26€ en France (16€ en Italie et 2€ en UK).

🌟 *Les cotisations sociales participent au remboursement ++.*

➤ En France :

- ¾ des 8000 spécialités remboursées en fonction du SMR (surtout des M à bon SMR)
- Malgré tout, trop de **médicaments à mauvais SMR remboursés** (ex : Smecta®)
 - ⇒ Protégés à cause des **emplois** qu'ils créent
- Beaucoup de médicaments retirés grâce à l'Europe (exemple du Tanakan®, 4 millions de patients)

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

H) Promotion des Mdc :

Budget marketing très important (exemple du Crestor®, plus de 1 milliard de dollars de marketing pour 800 millions de recherche). **Marketing** plus cher car Mdc rapporte + quand il est prescrit.

Promotion = 3 milliards d'€ ⇒ 12% du CA dont ¾ vont à la visite médicale.

25 000 euros par an et par généraliste

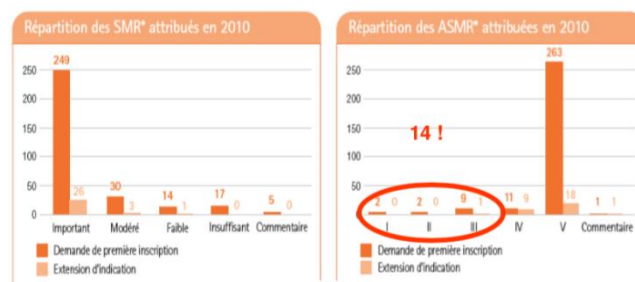
➤ Visite Médicale :

- Compagnie moyenne = **1000 visiteurs médicaux** (plsrs dizaines de milliers pour grdes firmes)
- USA en 2006 : 100 000 visiteurs médicaux pour 120 000 prescripteurs (doublé depuis 99 même si en diminution actuellement).
- France en 2006 : 22 702 visiteurs en France, 330 visites par an pour un 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**

I) L'Exception Française :

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

Consultation mal remboursée, elle devrait durer 15/20 minutes pour être « viable ».



Résultat :

- On essaie de « se débarrasser du patient », on écourte en prescrivant
 - Le patient aurait besoin d'être consolé et écouté
 - Mauvaise idée du médecin : pense que le Mdc n'est pas dangereux car ne lit pas les contre-indications et les RCP
 - Aucun médicament n'est pas dangereux, il vaut parfois mieux que le patient reparte sans
- ⇒ Il faut **se méfier** de cette consultation rapide sans formation préventive
Les Fr prescrivent et prescrivent bcp = médiane de 3,4 lignes pour l'ordonnance

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)

Prescription requièrent prudence car médecin = bouc émissaire => tenir compte du bénéfice/risque

➤ 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 que en additionnant tout ils dorment 8h ⇒ aucune raison de leur prescrire des BZP

Prendent des BZP ⇒ myorelaxants donc chutent et se cassent le col du fémur (25% 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
- Diffuser large d'innovations non prouvées au détriment de spécialités ayant prouvé un effet (Baclofène)
- Au détriment des spécialités ayant prouvé un effet

❖ 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