

Développement et production



1 - Introduction

Le développement pré/clinique d'un médicament dure environ **6 à 10 ans** et coûte de **800 millions à 1 milliards de dollars**.

Un **brevet** doit être déposé dès la découverte de la molécule active et pour une durée de **20 ans + 5 ans** si un **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)** est obtenu. Ensuite le brevet tombe dans le **domaine public** et d'autres laboratoires peuvent produire des génériques. La commercialisation du mdt ne débute qu'après l'**obtention de l'AMM**.

2 – Cadre législatif des essais cliniques

Différentes lois encadrent les essais cliniques :

- ✓ **Bonnes pratiques cliniques de 1987 (BPC)** : Assurance **qualité** du mdt, ensemble de disposition à mettre en place pour garantir la qualité et l'**authenticité** des essais cliniques et le respect de l'**éthique**. **Unifiées en 1997** pour aboutir aux **directives européennes en 2001** qui autorisent les **essais cliniques** sur les volontaires sains et les patients informés.
- ✓ **Loi Huriet et Sérusclat de 1988 (88-1138)** : **Protection** de la personne, autorisation légale de réaliser des essais avec des **volontaires sains**.
- ✓ **Loi d'août 2004 et décret d'application de 2006** : Adaptation et application de la directive européenne, concerne la **recherche clinique interventionnelle** (recherche biomédicale pour l'évaluation, mdt post-AMM, soins courants et dispositifs) **ou non** (recherche clinique).
- ✓ **Bonnes pratiques de fabrication en 1985** : BPF = GMP.
- ✓ **Bonnes pratiques de laboratoire en 1986** : BPC = GLP

=> BPF < BPL < BPC

Les acteurs se chargeant des essais sont :

- ✓ **Promoteur** : Personne morale ou physique **responsable** de l'étude, **choisit l'investigateur**, dépose une assurance et l'essai au CPP/ANSM.
- ✓ **Investigateur** : **Médecin** réalisant l'essai ou **expérimentateur**, doit obtenir le consentement informé et signé du patient.
- ✓ **Moniteur** : Assistant choisi par le promoteur, fait le **lien entre le promoteur et l'investigateur**, contrôle les BPC et la transparence.

Les BPC sont encadrées pas la Loi 88-1138 et la Loi du 9 août 2004. Pour le contrôle et la réglementation, le dossier est soumis par le promoteur à l'**ANSM** (*autorisation* → *bases de données européennes*) et au **CPP** (*avis favorable*). L'essai doit également être déclarer auprès de la **CNOM**.

La recherche comprend aussi la **loi de Bioéthique** et la **loi CNIL** pour les analyses génétiques. Le promoteur doit obtenir un numéro dans les bases européennes **EudraCT**, payer une taxe et construire un dossier complet.

3 – Production industrielle du principe actif

Principe actif (porte l'activité)	- Origine : végétale (<i>Digoxine, Taxane</i>), humaine (<i>facteur de coagulation, Ig</i>), microbiologique (<i>vaccins</i>), biotechnologique (<i>EPO, interféron, insulines, anticorps</i>), cellulaire et génique . - Caractéristiques : quantité infinitésimale, organoleptiques et physico-chimique , identification précise, pureté, stabilité.
Excipients (produits inertes)	- Origine : eau, sucres (<i>lactoses, amidon de maïs, fructose ...</i>), polymères, cire, vaseline, cellulose, lanoline, silice. - Rôles : stabilisant, conservateur, correcteur d'arôme .
Conditionnement (augmente le prix)	- Primaire (<i>contenant du principe actif</i>) : flacon, tube, ampoule, blister. - Secondaire (<i>contient le conditionnement 1er</i>) : boîte, carton, notice. - Fonctions : protection (<i>verre, plastique</i>), fonctionnel (<i>seringue, aérosol, spray, collyre</i>), identification , information (<i>notice</i>).
Opérations pharmaceutiques	Dépendent de la galénique finale du médicament → pulvérisation, dissolution, compression, tamisage, granulation, enrobage, filtration, lyophilisation, stérilisation.

Mise en forme galénique	<ul style="list-style-type: none"> - Voie orale : solutions (<i>gouttes, sirop, ampoule, pastilles</i>), poudres (<i>sachets, granulés</i>), forme solide (<i>comprimés, gélule</i>). - Voie parentérale : ampoule, flacon injectable, soluté, formes injectables (<i>S/C, IV, IM, intrathécales</i>). - Voie locale : pommade (<i>riche en éléments lipophiles</i>), crème, lait (<i>plus riche en eau</i>), préparation magistrales en officine (<i>≠ industrielles</i>) très rares (<i>encore plus si l'index thérapeutique est étroit</i>) → seulement utilisée pour des utilisations externes de médicaments ou pour l'homéopathie (<i>remboursée à 35%</i>). - Voie rectale et vaginale : suppositoires, ovules. - Voie oculaire et ophtalmique : collyre et insert. - Autres : anesthésiques volatils, collutoires (<i>fond de gorge</i>), gargarismes, gommes, patch jugal, voie sublinguale, sprays.
Contrôle	<ul style="list-style-type: none"> - Bonnes pratiques : de fabrication (<i>GMP, 1985</i>), de laboratoire (<i>GLP, 1986</i>), cliniques (<i>GCP, 1987</i>) → s'inscrivent dans le système d'assurance de la qualité du médicament. - Contrôle des étapes : produits finis, locaux, personnel, matériel de fabrication, techniques de dosage, documentation. - Traçabilité : surveillance étroite et continue de l'ANSM → autorisation d'ouverture et modifications administratives des laboratoires, surveillance de la fabrication, importation, distribution des matières premières à usage pharmaceutique. - Laboratoires de contrôle de l'ANSM : confirment la qualité des produits, engagent des actions correctives/préventives (<i>retraits de lots, inspection</i>), détectent les contrefaçons, élaborent de nouvelles normes qualités, contrôlent les vaccins et produits de santé, délivrance d'un certificat permettant la circulation des lots.

La **production industrielle** des médicaments suit le schéma suivant :

- ✓ **Phase de recherche** : **Conformer le principe actif** via la toxicité rapide, les contrôles qualités, les BPF.
- ✓ **Développement pré-clinique & clinique** : En France les médicaments ne sont viables que s'ils sont **remboursés par la Sécurité Sociale**.
- ✓ **Commission de Transparence (CT)** :
 - **Service médical rendu (SMR)** = Conditionne **l'inscription du**

médicament sur la liste des spécialités remboursables → recherche d'un SRM important. Ensuite **l'Union des Caisses d'Assurance Maladie** donne le **taux de remboursement** .

→ **Amélioration du service médical rendu (ASMR)** : mesure **comparative**, conditionne le **prix de remboursement** → un ASMR important permet de négocier le prix avec les Autorités de Santé.

✓ **Production du médicament.**

✓ **Commercialisation** : Obtention de l'AMM, la France est le **1er producteur européen** (*et l'un des premiers exportateurs*) et le **3ème producteur mondial**.

4 – Distribution des médicaments

Les **industriels** fournissent 3 institutions qui délivrent les médicaments :

- ✓ **Hôpitaux** : **20%**, remboursement différent par appels d'offre.
- ✓ **Grossistes répartiteurs** : **67%** → répartissent ensuite les médicaments auprès des **officines** (*65%*) deux fois par jour pour éviter les pertes.
- ✓ **Officines** : **15%** → le stock coûte cher, travaillent en **flux tendu**.

Ce ne sont pas les médicaments qui représentent la plus grande part des remboursements mais les **hospitalisations** qui en constituent la **moitié**. Il y a **9 classes de médicaments** en France qui représentent **33% de la consommation**, elles sont remboursées à 130 euros, ce qui est beaucoup plus que dans les pays voisins. Les principaux marchés sont les le **SNC** (*30%*), l'appareil **digestif** (*16%*), puis l'appareil **cardiovasculaire** (*15%*).

5 – Commerce du médicament

Le **marché mondial** représente **712 milliards** de dollars dont **46%** proviennent des **USA** et du **Canada**, **30%** de l'**Europe** et **9%** du **Japon** → soit **87% du chiffre d'affaire** pour **15% de la population** → L'industrie pharmaceutique n'est pas une entreprise philanthropique.

Blockbusters	Médicament rapportant au moins 1 milliard de dollars de chiffre d'affaire mondial → concerne les pathologies modérées et peu compliquées à prescription large (<i>HTA, diabète, cholestérol ...</i>), pour médicaments remboursés et à force de vente importante.
Me too	Médicament de même famille, classe, activité pharmacologique, différent des médicaments concurrents par des propriétés minimales (<i>Oméprazole → Mopral & Inexium</i>).
Génériques	Différence de prix majeure entre princeps et génériques aux USA (<i>en France la différence est moindre</i>). Teva (<i>israélien</i>) est le premier laboratoire de générique.
Vente Over the Counter (OTC)	Vente libre de médicament à prescription médicale facultative, sans passer devant un médecin → frein en France.
SMR, ASM & Remboursmt <i>(Évalués par la Haute Autorité de Santé HAS)</i>	<p>- Service médical rendu (SMR) : Indique si le médicament est efficace dans l'affection qu'il traite. La plupart des médicaments qui obtiennent une AMM ont un niveau de SMR important. Le niveau de SMR donne une recommandation pour le taux de remboursement du médicament.</p> <p>- Amélioration du service médical rendu (ASMR) : évaluée en comparaison avec les autres médicaments présents sur le marché. La plupart des médicaments qui obtiennent une AMM ont un niveau d'ASMR faible (<i>niveau 5</i>). L'ASMR sert de base à la négociation du prix du médicament.</p> <p>3/4 des 8000 spécialités sont remboursées en fonction du SMR :</p> <p>→ Trop de médicaments à SMR insuffisant sont malgré tout remboursés (<i>protégés à cause des emplois qu'ils créent</i>).</p> <p>→ Remboursement de l'homéopathie : 10 million de français, 25 000 médecins.</p>

Groupes pharmaceutiques : Américains (*Johnson & J, Pfizer*) > Suisses (*Novartis, Hoffmann-La Roche*) > Français > Anglais.

Les produits "**niches**" sont vendus à très peu de personnes. Il est **interdit de déconditionner** un produit si un autre a l'indication (*Loi Lucentis*).

Décomposition du prix d'un médicament : **70%** pour le **fabricant** (*dont 12% réinjecté en recherche et développement*), **25%** pour les **pharmaciens**, **1,5%** pour les **grossistes** et **6%** de **TVA** (*État*).

La **Dénomination Commune Internationale (DCI)** est à utiliser plutôt que le nom commercial. Il faut prescrire en DCI afin que le pharmacien puisse choisir la spécialité la moins cher. Le choix de la spécialité par le prescripteur est souvent **irrationnel** car il n'y a pas de formation médicale continue indépendante (*industrie*) → prédominance du **marketing**.

5 – Promotion du médicament

Le budget marketing est **différent du budget de recherche**. L'industrie dépense 3 milliards d'euros dans la promotion du médicament, soit **12%** du CA.

Les réseaux de vente passent principalement par les **visiteurs médicaux** (*1000*). Lors de la promotion des médicaments, les **3/4 sont destinés à la visite médicale**. C'est pourquoi les médecins sont importants dans le chiffre d'affaire de l'industriel, ils reçoivent en moyenne **330 visites/an** dont 7/semaine. Chaque visite coûte 180 euros (*rentre dans le prix du médicament donc du remboursement*) et dure 8 minutes.

Les médecins sont les **seuls prescripteurs permettant un remboursement**. En France, 90% des consultations aboutissent à une ordonnance, avec une médiane de 3,4 lignes par ordonnance.

En France, sont prescrit **2 fois plus d'antibiotiques** ou de statines qu'en Allemagne, et **8 fois plus de médicaments à SMR insuffisant** qu'au Canada.

→ D'où un risque de la promotion des médicaments :

- ✓ Extension inconsidérée d'indications.
- ✓ Substitutions des produits de 2ème intention en 1ère intention.
- ✓ Diffusion large d'innovations non prouvées au détriment des spécialités ayant prouvé un effet (*Baclofène*).

Une **campagne** de sensibilisation a été lancée en 2009, tout comme des **recommandations** régulières de HAS.

Iatrogénie en France : **140 000** hospitalisations / **12 000** décès annuels / **40%** des médicaments consommés sont à prescription médicale facultative (*PMF*).