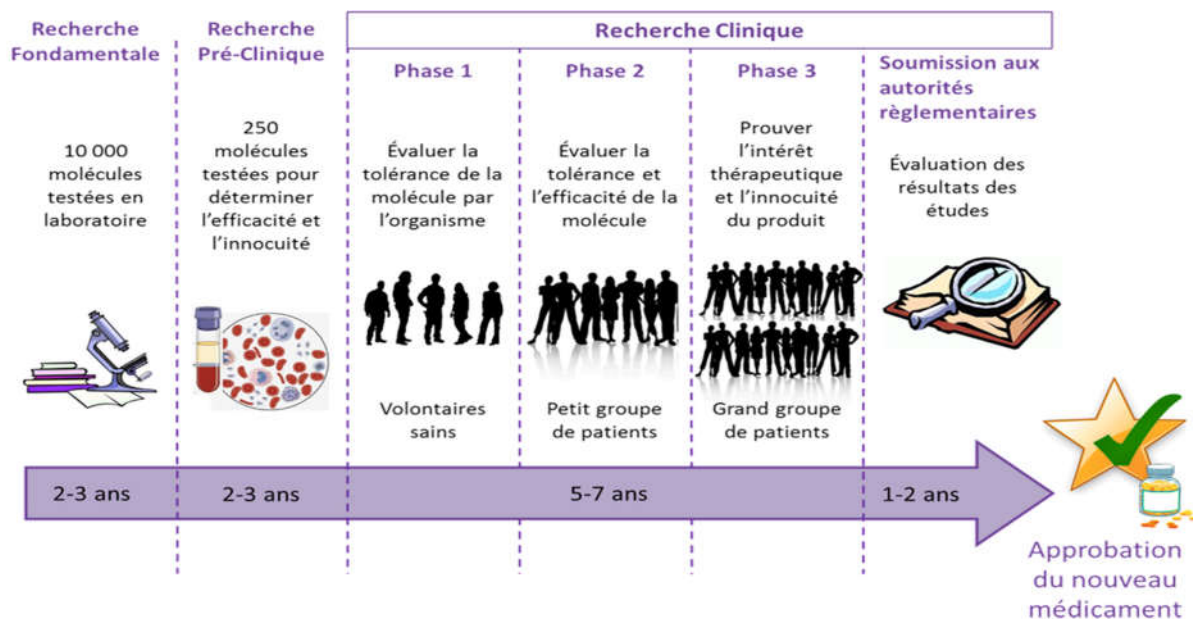


Chapitre I

Développement du médicament

De l'éprouvette à la pharmacie



1. Introduction

Les molécules prometteuses peuvent être identifiées par une méthode de sélection massive ("criblage ou screening") de centaines ou de milliers de molécules en fonction de leur activité biologique. Dans d'autres cas, la connaissance de la physiopathologie moléculaire spécifique de diverses maladies permet la conception rationnelle de médicaments via la modélisation informatique ou la modification de substances pharmaceutiques existantes.

Au cours des **phases précoces du développement**, les molécules potentiellement intéressantes sont étudiées chez les animaux afin d'en évaluer les effets recherchés et leur toxicité (**Phase préclinique**). Les molécules qui semblent efficaces et bien tolérées sont candidates à des essais cliniques chez l'homme (**Phase clinique**). Le protocole décrivant l'essai clinique doit être approuvé par un comité institutionnel approprié (Institutional Review Board, IRB) et l'US Food and Drug Administration aux États-Unis, qui ensuite autorise l'essai clinique du nouveau médicament. À ce stade débute la période de **brevet de la molécule** qui procure habituellement au propriétaire des droits exclusifs sur les 20 années suivantes; cependant, le médicament ne peut être vendu tant qu'il n'est pas approuvé par la FDA.

La Phase préclinique, clinique, obtention de l'autorisation de mise sur le marché... Près de 15 ans sont nécessaires pour qu'une molécule d'intérêt thérapeutique devienne un «vrai médicament».

Un parcours long, très coûteux et très réglementé qui aura raison de nombreuses molécules candidates se révélant finalement mal tolérées ou insuffisamment efficaces.

2. Les grandes étapes du développement d'un médicament

Parmi les étapes clés du développement d'un médicament, la **phase préclinique** permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*). La **phase clinique** permet ensuite de passer chez l'homme, pour tester la molécule chez des personnes saines puis évaluer sa sécurité et son intérêt chez des malades.

Si le médicament s'avère sûr et efficace, l'entreprise qui souhaite le commercialiser doit encore patienter un à trois ans pour obtenir **une autorisation de mise sur le marché** par les autorités sanitaires ainsi qu'**un prix et un taux de remboursement** si le médicament y est éligible.

Alors seulement, le médicament gagnera les rayons des pharmacies. La pharmaco-épidémiologie qui inclut la **pharmacovigilance** prend alors le relais pour évaluer la sécurité du médicament et son bénéfice thérapeutique en situation « réelle ».

3. Les enjeux, étape par étape

- **Évaluation préclinique : les premiers pas du développement**

Les études précliniques marquent les premiers pas du développement d'un médicament. Elles apportent les données préliminaires sur le comportement d'une molécule dans des **cellules mises en culture** et au sein d'**organismes animaux vivants**. Lors de son évaluation préclinique, la molécule d'intérêt est testée sur trois espèces différentes, dont un rongeur.

Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique:

- Mécanisme d'action,
- Vitesse de diffusion dans l'organisme,
- Distribution de la molécule dans les tissus,
- Dose active,
- Mode de transformation et d'élimination par l'organisme,
- Devenir du composé et impact environnemental, toxicité...

Toutes ces données sont obligatoires pour constituer le dossier de demande de commercialisation. En outre, cette étape permet d'estimer **la dose** à administrer chez l'homme, à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal convertie en équivalent-homme.

De gros efforts ont été entrepris depuis les années 80 pour **limiter le recours aux animaux et améliorer leurs conditions de traitement**. Entre 1984 et 1999, le nombre d'animaux utilisés pour le développement de médicaments a diminué de moitié et reste stable depuis. De **nouveaux modèles de cellules en culture**, ou encore des **programmes informatiques de simulations d'effets thérapeutiques** sur des cibles données, permettront de réduire encore le recours aux animaux dans les années à venir ou de renoncer à certaines pratiques invasives. Néanmoins, l'expérimentation animale sur des organismes vivants et entiers reste incontournable avant de passer chez l'homme.

- **Évaluation clinique chez l'homme : sécurité et efficacité**

L'évaluation clinique d'un candidat médicament marque le début de son **expérimentation chez l'homme**. L'objectif est d'évaluer la **sécurité** du médicament et son **efficacité** chez des volontaires sains ou malades. Le médicament pourra arriver sur le marché si sa balance bénéfice/risque est positive, c'est-à-dire si son bénéfice pour la santé est supérieur à ses inconvénients potentiels.

L'évaluation clinique repose sur trois phases :

- **Phase I : Evaluation de la tolérance et la toxicité**

Des doses croissantes de la molécule sont administrées à un petit nombre (20 à 80) de patients sains, jeunes, habituellement volontaires et de sexe masculin pour déterminer la posologie à laquelle apparaissent les premiers signes de toxicité. Il s'agit de tester la molécule pour la première fois chez l'homme afin d'**observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps (cinétique)** et

d'**évaluer sa toxicité**. Pour cela les volontaires sont en général hébergés pendant quelques jours dans un centre spécialisé afin de subir une batterie d'examens permettant de vérifier de très nombreux paramètres cardiaques, respiratoires, sanguins...

- La **phase II** : Evaluation l'activité de la molécule dans la pathologie ciblée

Le composé est administré pour le traitement ou la prévention du trouble cible. Un autre objectif est d'établir la relation dose-effet et la gamme de doses optimales. Cette phase se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de **déterminer la dose minimale efficace du médicament** et ses **éventuels effets indésirables**. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. Une seconde phase consiste à administrer cette dose à 100 à 300 malades, si possible pour rechercher un bénéfice thérapeutique.

La **phase III** est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'**évaluer l'efficacité du médicament** sur une population plus large et hétérogène: de quelques centaines en cas de cancer, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de reproduire les conditions réelles d'emploi du médicament dans son indication clinique et **comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo**. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé. Les études impliquent souvent un grand nombre de médecins et de multiples sites de recherche. L'objectif est de vérifier l'efficacité et de détecter les effets, favorables ou indésirables, qui ont pu ne pas être observés pendant les phases 1 et 2. Lorsque suffisamment de données ont été recueillies pour justifier l'approbation du nouveau médicament, un dossier d'autorisation de mise sur le marché est déposé auprès de la FDA. Le processus, entre le début du développement jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché du médicament peut parfois prendre jusqu'à 10 ans.

La **phase IV** (surveillance post-commercialisation, pharmacovigilance) vient après que le médicament aura été approuvé et commercialisé et peut comprendre des études formelles ainsi que des rapports d'effets indésirables. La phase 4 implique généralement des populations plus importantes et des temps plus longs que les phases 1 à 3, ce qui permet de détecter des effets indésirables rares ou qui se développent lentement et qui sont peu susceptibles d'être reconnus dans les délais plus courts et dans de petites études. Aussi, l'utilisation pratique des médicaments ne se limite pas aux patients répondant aux critères d'éligibilité stricts utilisés dans les essais cliniques; les médicaments ont tendance à être utilisés chez les patients à risque plus élevé d'effets indésirables. Des sous-populations spécifiques (p. ex., femmes enceintes, enfants ou personnes âgées) sont souvent étudiées. Certains médicaments approuvés par une autorité compétente comme la FDA après la phase 3, ont été retirés du marché du fait de la survenue d'effets indésirables graves apparus au cours de la phase 4

Participer à un essai clinique

Toute personne, malade ou non, peut être sollicitée pour participer à une recherche biomédicale lors d'une consultation médicale, par voie d'affichage ou même par petite annonce. Chacun peut également se porter volontaire en prenant contact avec son médecin, une association de patient ou encore des structures dédiées telles que les centres d'investigation clinique (CIC) de l'Inserm.

Chacun peut, à certaines conditions, participer à un essai clinique. Ce n'est pas l'intérêt individuel qui doit pousser à cet engagement, mais la volonté de contribuer au progrès en matière de santé.

3. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) : feu vert pour la commercialisation

L'autorisation de mise sur le marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser, c'est-à-dire, un laboratoire qui souhaite commercialiser un médicament doit déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès d'une agence du médicament.

- Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.
- Elle repose sur un dossier d'évaluation établi à partir des données précliniques et cliniques issues des précédentes phases de développement.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un produit de santé — médicament, produit d'analyse, etc. —, il doit présenter **un dossier** auprès de l'autorité compétente concernée. L'AMM est délivrée soit par les autorités nationales compétentes (telles que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour les médicaments à usage humain ou l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour ceux à usage vétérinaire, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) pour la Belgique, Swissmedic pour la Suisse) en cas de procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle, soit par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en cas de procédure centralisée (médicaments à usage humain et aussi à usage vétérinaire). Aux États-Unis, les demandes sont à formuler auprès de la Food and Drug Administration (FDA).

- Dossier d'AMM

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (« Common Technical Document »). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Les pays d'Asie utilisent un type de dossier différent : l'ASEAN CTD.

Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq parties :

- module 1 : informations administratives ;
- module 2 : « résumés » des modules 3, 4 et 5 ;
- module 3 : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle : stabilité, etc.
- module 4 : les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire chez l'animal ;
- module 5 : les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'Homme.

Un dossier pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active (souvent à partir de documents type Certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou « Drug Master File » qui aident à l'évaluation de la substance), la fabrication du produit fini, les études cliniques et non-cliniques.

Le dossier peut être abrégé lorsqu'il s'agit d'un médicament générique, d'un médicament « d'usage médical bien établi »^[réf. nécessaire]. Certaines informations ne sont alors pas requises (principalement les études cliniques remplacées par des études de bio-équivalence).

Pour chaque médicament, l'agence du médicament :

- examine les propositions d'**indication** de traitement.
- vérifie l'**efficacité et la sécurité** de la molécule active et du produit fini

Une partie **qualité** renseigne sur la fabrication industrielle du médicament : la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle garantissant une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication. Une partie **sécurité** compile les données de pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique issues des essais précliniques et cliniques. La partie **efficacité** correspond à l'ensemble des résultats des essais menés chez l'Homme qui permettent de définir les conditions exactes d'utilisation du médicament et d'établir son rapport bénéfice / risque.

Il faut compter **minimum un an entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM.**

Le cas spécial de l'Autorisation temporaire d'utilisation

Dans certains cas exceptionnels, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut délivrer une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, en attendant l'examen du dossier d'AMM. Cela concerne des médicaments destinés à soigner des pathologies graves, sans alternative thérapeutique, pour lesquels les besoins sont cruciaux. Le médicament peut alors être délivré par un médecin spécialiste à l'hôpital si l'état de santé du patient l'exige en attendant son arrivée officielle sur le marché. |

L'autorisation de mise sur le marché atteste que le rapport bénéfice/risque, tel que rapporté dans le dossier d'AMM, est satisfaisant, indépendamment de toute considération économique (coût du médicament pour la collectivité notamment).

Les médicaments hors prescription ou non remboursés sont vendus à un prix libre fixé par le laboratoire et commercialisés dès l'obtention de leur AMM. Pour les médicaments qui font l'objet d'une demande de remboursement, une nouvelle bataille s'engage !

- Et après l'obtention de l'AMM ?

Une fois l'AMM obtenue, la décision de commercialiser ou non le médicament relève du laboratoire uniquement. Si le laboratoire n'a pas commercialisé le médicament dans les 3 années suivant l'obtention de l'AMM, celle-ci devient caduque منقضية.

L'AMM ou l'enregistrement sont délivrés pour une durée initiale de 5 ans. Ils peuvent ensuite être renouvelés sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'Agence européenne du médicament décide, pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

Une fois l'AMM ou l'enregistrement délivrés, ils peuvent faire l'objet de modifications sur sollicitation du laboratoire (par exemple liées à un changement de composition, à une extension d'indication...) ou imposées par les autorités compétentes (par exemple en vue de l'introduction d'un nouvel effet indésirable). Elles sont soumises à autorisations pour être mises en œuvre.

Des mesures systématiques encadrent le bon usage du médicament dès sa mise sur le marché. Il s'agit des informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (pour les

professionnels de santé) ou dans la notice (pour les patients), du conditionnement du médicament, ainsi que des conditions de prescription et de délivrance.

Pour certains médicaments présentant notamment des risques particuliers ou des conditions d'utilisation et de surveillance particulières, les conditions de prescription et de délivrance peuvent être restreintes. Elles peuvent ainsi nécessiter une prescription par un médecin spécialiste, la signature d'accord de soins, la réalisation au préalable de tests...

Les conditions de mise sur le marché des vaccins et des médicaments dérivés du sang sont par ailleurs renforcées via un processus de libération systématique de tous les lots par une autorité nationale.

4. La pharmacovigilance: Pas de relâche après la mise sur le marché

Une fois son autorisation de mise sur le marché (AMM) en poche et son prix de vente fixé, le médicament peut commencer sa vie. Mais il n'a pas pour autant la paix ! Le **suivi post-AMM** est obligatoire et se fait grâce à la **pharmacovigilance** et la **pharmaco-épidémiologie**, réalisées par les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes ou par des organismes de recherche comme le LNCPP en Algérie.

En cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, médecins, patients et associations agréées de patients peuvent faire une notification spontanée auprès de leur centre régional de pharmacovigilance. Ce dispositif permet de mieux connaître la tolérance du médicament en situation réelle, mais il sous-estime probablement la prévalence de ces événements car un patient ou un médecin n'associe pas forcément un symptôme ressenti au médicament.

Dans certaines situations, par exemple pour une nouvelle thérapie, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et des produits de santé demande le plus souvent une **étude post-AMM ciblée** au laboratoire, pour évaluer l'**impact du traitement sur une population particulière**. Dans ce cas, le laboratoire peut solliciter directement des médecins prescripteurs pour participer à cette étude, des centres d'investigations clinique, des équipes de recherche de l'Inserm, ou encore des sous-traitants spécialisés dans les études cliniques (les Clinical Research Organization – CRO).

Par ailleurs, la **pharmaco-épidémiologie** tente d'évaluer **l'efficacité et la sécurité d'un médicament dans la « vraie vie »**. En situation réelle, par rapport à la population incluse dans les essais cliniques, la population qui prend le médicament est plus large, plus diversifiée, plus à risque (tabac, alcool...), prend parfois plusieurs médicaments, est moins respectueuse des posologies... A ce titre, des équipes de pharmaco-épidémiologie comme celle de l'Inserm s'efforcent d'étudier :

- comment les médicaments sont réellement utilisés (doses, durée, indications...)
- quel est leur bénéfice thérapeutique réel sur toute la population éligible (diminution des symptômes, des rechutes, des hospitalisations...)
- quels sont les effets indésirables à l'échelle d'un individu ou d'une population

5. Génériques et princeps

- **Princeps**: première édition, vient du terme *princeps senatus* (littéralement « premier du Sénat»), est un titre porté par les empereurs romains.

Un **médicament** dit « **princeps** » ou spécialité de référence **est le médicament** d'origine à partir duquel sont conçus les **médicaments** génériques. Il **est** composé d'un ou plusieurs principes actifs ou « substances actives », responsable(s) de son effet thérapeutique, et d'excipients.

Il s'agit du médicament qui porte le nom de **la marque déposée**, comme le **Doliprane®**, le **Spasfon®**, l'**Advil®**.

Dès qu'un organisme ou un laboratoire identifie une molécule prometteuse, il dépose **un brevet qui protège sa trouvaille pendant 20 ans**. Mais compte tenu de la durée du développement clinique et des procédures administratives pour commercialiser un médicament, la durée de protection du médicament se trouve réduite à peau de chagrin, ne dépassant pas 8 à 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour compenser ces années perdues, **un certificat complémentaire de protection est parfois délivré pour une durée de cinq ans**. Au final, la commercialisation d'un médicament princeps exclusif est donc garantie pendant 10 à 15 ans après sa mise sur le marché. Les données administratives du dossier d'AMM tombent quant à elles dans le domaine public huit ans après l'obtention de l'AMM : cela permet à des laboratoires **de génériques** de préparer leur copie en vue d'une commercialisation ultérieure, dès la chute du brevet du princeps.

- **Médicament générique**

Au point de vue de la législation européenne: « on entend par **médicament générique**, un médicament qui a la **même composition qualitative et quantitative en substance active** et la **même forme pharmaceutique** que le médicament de référence et dont la **bioéquivalence** avec le médicament de référence a été **démontrée par des études appropriées de biodisponibilité**. »

Le médicament générique est **une copie du médicament original, mais pas nécessairement une copie stricte**. Il doit :

- Avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
 - Avoir la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence (gélule, comprimé, sirop...)
 - Démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est à dire la même biodisponibilité (vitesse et quantité de principe actif libéré dans l'organisme), (La même façon de se comporter dans l'organisme) .
 - Avoir la même **efficacité thérapeutique** "*car la molécule active (par exemple le paracétamol pour le Doliprane®) qui contient les propriétés thérapeutiques est **inchangée**,*
- Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), un médicament générique ne nécessite qu'un test de bioéquivalence, c-à-d qu'il sera testé sur quelques volontaires sains après une administration unique. Si le générique se comporte d'une manière suffisamment proche, alors le générique sera considéré comme « bioéquivalent ».
- ✓ **(Deux médicaments sont dits bioéquivalents si biodisponibilité identique)**
- Leur fabrication répond aux mêmes normes d'exigence que tous les autres médicaments (contrôles, délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, engagements « qualité » des laboratoires, etc.).

Types de génériques

- On distingue trois types de génériques :
 - ❖ **Copie-copie ou "auto-génériques"** : c'est la copie conforme du médicament original (même substance active, même qtté, même forme galénique, mêmes excipients).
 - ❖ **Méd. essentiellement similaires** : l'excipient change mais pas la substance active, ni sa quantité, ni la forme galénique.
 - ❖ **Médicaments assimilables** : modifications minimales sur la forme galénique (cp au lieu de gélule), forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, etc.).

- Différences et points communs spécialité/générique

Un médicament original est la première version d'un médicament à avoir vu le jour et à avoir été mis sur le marché. Durant environ 10 ans, il est protégé par **un brevet** qui empêche tout autre fabricant de le copier. Après cette période, le médicament original peut être copié en toute légalité pour en faire des génériques. Plusieurs copies d'un même médicament original peuvent exister.

Le médicament original et ses génériques contiennent le même principe actif à une dose identique et ont donc la même efficacité. Par contre, les excipients ne sont pas forcément identiques. Il est donc possible d'avoir un comprimé d'un médicament générique de taille et de couleur différente du comprimé original.

- Générique **pas 100% identique** au médicament original
- D'un point de vue **chimique** les **2 médicaments se ressemblent parfaitement**
- Du point de vue **effet thérapeutique** des différences peuvent survenir : par ex. **l'effet peut apparaître plus rapidement** ou peut être plus ou moins important, etc.
- **Générique et spécialité = frères** plutôt que **jumeaux** en tout cas au niveau de l'effet

La grande différence concerne surtout le prix puisqu'un médicament générique coûte moins cher que sa version originale.

- Frais R&D/générique plus bas.
- Peu de frais nécessaires pour son développement.
- C'est pourquoi les médicaments génériques sont en moyenne 30% meilleur marché que le médicament original.
- Il semble donc que même un médicament générique 30% meilleur marché qu'un original reste encore plus rentable qu'un médicament original.