

V.S.S.T. '2004

VEILLE STRATEGIQUE

SCIENTIFIQUE

TECHNOLOGIQUE

**SYSTÈMES D'INFORMATION ELABORÉE, BIBLIOMÉTRIE, LINGUISTIQUE,
INTELLIGENCE ÉCONOMIQUE**



TOULOUSE

25-29 octobre 2004

Organisation : IRIT associé à l'UPC et la SFBA

IRIT
Institut de Recherche en Informatique de Toulouse

V.S.S.T.'2004

Tome 2 : Salle B

Veille Stratégique Scientifique & Technologique

Systemes s'information élaborée

Bibliométrie, Linguistique,

Intelligence Economique

Toulouse

25-29 octobre 2004

Comité scientifique 2004

Président:

Bernard DOUSSET, IRIT-SIG, Toulouse III

☎ : 05.61.55.67.81 - fax : 05.61.55.62.58 - mobile : 06.12.57.19.49

mèl : dousset@irit.fr – site web : <http://atlas.irit.fr>

Membres :

Philippe BENHAMOU, ONERA, Châtillon

Henri BRIAND, Université de Nantes

Claude CHRISMENT, IRIT-SIG, Toulouse III

Michel DORBAN, U. de Louvain la Nve (Belgique)

Jacques DUCLOY, CNRS/INIST, Nancy

Carlos E. ESCOBAR TOLEDO, UNAM, (Mexique)

Péré ESCORSA-CASTELLS, Iale Tec, Barcelone (Espagne)

Luc GRIVEL, Université de Paris I

Olivier JOUVE, SPSS, Paris

Geneviève LACOMBE, INRA, Sophia-Antipolis

Dominique LADIRAY, Statistic Canada, (Canada)

Alain LEFEVRE, GFI, (Belgique)

Humbert LESCA, ESA, Grenoble

Christian LONGEVIALLE, DGA, Paris

Ramón MASPONS, UPC, Barcelone (Espagne)

Nicolas MOINET, Université de Poitiers

Julio MONTI, Nestlé, Lausanne (Suisse)

Josiane MOTHE, IRIT-IUFM, Toulouse

Hiroshi MOTODA, Université d'Osaka (Japon)

Fionn MURTAGH, Ulster University (Irlande)

Eduardo OROZCO, Biomundi-Idict (Cuba)

Clément PAOLI, Université de Marne la Vallée

Serge QUAZZOTTI, Centre de V. Tech, (Luxembourg)

Marisela RODRIGUEZ, CETEC Monterrey (Mexique)

Maryse SALLES-COLLETIS, Université de Toulouse I

Henry SAMIER, Université d'Angers

Yang TIANJUN, UST Beijing (Chine)

Alessandro ZANASI, TEMIS SA, Modena (Italie)

Organisation :

Anne-Marie PESQUÉ - DELTA VEILLE

☎ : 05.53.77.88.33 - mobile : 06.87.01.67.35

fax : 05.53.77.88.34 - mèl : delta.veille@wanadoo.fr

Elaboration d'une base de données de médicaments pour faciliter la prise de décisions.

BARROSO, Wanise B. G.*; AMARAL, Luciene; QUONIAM, Luc***;
FARIA, Leandro, I. L.****; PENNA, Ely*****; QUEYRAS, Joachim******

wanise@far.fiocruz.br, luciene.amaral@anvisa.gov.br, quoniam@cendotec.org.br, leandro@nit.ufscar.br,
ely.penna@dialogbr.com.br, pro.queyras@laposte.net

(*) Instituto de Tecnologia em Fármacos – Far-Manguinhos/FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos – CEP 21045-900 - Rio de Janeiro – RJ – Brésil

(**) Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Praça Mauá, 7, 19º andar, Centro – CEP 20081-240 - Rio de Janeiro – RJ – Brésil

(***) Centro Franco-Brasileiro de Documentação Técnica e Científica – CENDOTEC, Av. Professor Dr. Lineu Prestes, 2242, IPEN – CNEN/SP - Cidade Universitária – CEP 05508-000 - São Paulo – SP – Brésil

(****) Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, Departamento de Ciência da Informação, Núcleo de Informação Tecnológica em Materiais – NIT/Materiais, Rodovia Washington Luis, km 235 – CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brésil

(*****) Dialog Corporation, Av. Ibirapuera, 2907, 8º andar – Cj. 821 – CEP 04029-200 - São Paulo – SP – Brésil

Mots clefs :

brevet, médicament, base de données

Keywords:

patent, drugs, databases

Palabras clave :

patente, medicamento, banco de datos

Résumé

Le présent travail décrit l'élaboration de base de données pour la gestion d'information sur les médicaments utilisés dans les programmes gouvernementaux de recherche et de santé publique.

Les informations scientifiques, techniques, stratégiques et juridiques dont ont besoin les structures gouvernementales pour réglementer l'acquisition et la distribution de médicaments, se trouvent dispersées dans différentes bases de données ou portails Internet. Dans le but de regrouper ces informations, nous avons élaboré cette base de donnée interactive qui a comme principal objectif, la compilation de ces données dans une seule source d'information qui servira de support pour l'ensemble des décisions stratégiques comme pour le développement de nouveaux principes actifs et la synthèse de nouveaux médicaments par les organismes gouvernementaux.

1 Introduction

Ce travail consiste à élaborer un prototype de bases données «interactive» de médicaments, constamment actualisée, visant à compiler et mettre à disposition les informations stratégiques de manière à aider la prise de décision.

Dans une phase d'élaboration de la technologie, la dite base pourra permettre de développer des technologies de moindre coûts afin d'offrir aux laboratoires compétents de grandes lignes stratégiques et viables pour la production de médicaments intéressants.

La méthodologie de collecte, traitement et analyse de l'information a été développée en prenant comme exemples le GLIVEC® et le ZIPREXA® de manière à nous guider dans l'élaboration du prototype de la base de données.

2 Methodologie

La méthodologie que nous avons utilisée pour la collecte, le traitement et l'analyse des informations pour l'élaboration de la base de données est décrite dans la présente section. Nous avons tout d'abord procédé à la sélection des médicaments (1) puis des bases de données à utiliser (2) pour la collecte des données (3). Enfin, l'analyse des données (4) a permise de structurer la base de données de manière à les rendre disponibles plus rapidement et plus efficacement.

2.1 Sélection des médicaments

Dans l'importante gamme de médicaments disponibles, nous avons sélectionné ceux considérés comme coûteux, mais aussi utilisés par un nombre important de patients et ayant des procédés de synthèse facilement reproductibles.

Nous avons donc choisi les médicaments GLIVEC®, dont le principe actif est le *mesilate de imatinibe*, médicament de la dernière génération, utilisé dans le traitement de patients atteints de la leucémie myéloïde chronique et le ZIPREXA®, ayant comme principe actif l'*olanzapine*, commercialisé depuis 1996, et administré dans le traitement des patients atteints de schizophrénie, de dépression, de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson.

Les médicaments ont été étudiés individuellement de manière à permettre la validation de la stratégie d'extraction des données qui varie en fonction de leur complexité.

Les informations considérées comme importantes pour figurer dans la base de données sont les suivantes :

- le numéro du brevet brésilien du principe actif;
- le status du brevet, au Brésil et à l'étranger, si besoin;
- l'existence de médicaments ayant des effets bioéquivalents ou non et protégés par des brevets ou non;
- les données bibliographiques;
- les tests réalisés;
- les procédés de synthèse du principe actif; et,
- les formulations protégées par brevets.

2.2 Bases de données utilisées

Depuis 1983, nous utilisons le système d'interrogation «online» du serveur de bases de données Dialog Corporation® qui est très largement utilisé dans la collecte d'informations relatives aux médicaments. Les bases de données électroniques permettent de récupérer à la fois les études comparatives sur les médicaments existants et des informations sur de nouveaux médicaments en phase initiale de recherche. Néanmoins, les informations disponibles sont très fortement dispersées ce

qui entraîne de nombreux frais annexes et inutiles liés notamment aux heures de consultation des bases de données.

Par conséquent, la méthodologie proposée dans ce travail se fonde sur une série de succès, amplement divulgués par l'université de York, York North Yorkshire, et le St Lukes Hospital de Middlesborough, Cleveland.

2.3 Collecte de données

Grâce à la méthodologie que nous avons développée, nous avons élaborer un procédé générique de sélection de bases de données, de récupération et d'analyse des informations afin déterminer les stratégies viables pouvant être adoptées pour chaque médicament. Les étapes basiques adoptées ont été :

- 1) Relevé des informations relatives au médicament par le biais des bases de données électroniques suivantes :
 - a) Les serveurs de bases de données Dialog Corporation :
 - ADIS R&D Insight (base 107)
 - Pharmaprojects (base 128)
 - Derwent Patents Citation Index (base 342)
 - INPADOC (base 345)
 - Derwent World Patents Index (base 351)
 - IMS World Product Launches (base 446)
 - IMS World Patents International (base 447)
 - Prous Science Drug Data Report (base 452)
 - Prous Science Drugs of the future (base 453)
- 2) recherche sur Internet d'informations utiles pour la cartographie des données nécessaires pour les médicament, principaux sites consultés :
 - <http://www.pubmed.com>
 - <http://ep.espacenet.com>
 - <http://www.epoline.org>
 - <http://www.uspto.gov>
 - <http://isi0.isiknowledge.com/portal.cgi>
 - <http://www.inpi.gov.br>

2.4 Analyse des données collectées

Les informations collectées dans les bases de données doivent être analysées et classées en fonction de leur degré de pertinence et de leur sujet. Des experts *ad hoc* pourront être sollicités de manière à valider de telles informations.

Les informations doivent être insérées dans la base de données de manière à être disponibles efficacement et rapidement.

3 Resultats

L'élaboration du prototype a exigé la mobilisation de professionnels du domaine de la santé et des technologies, de spécialistes de la propriété intellectuelle ainsi que des experts en intelligence compétitive.

Dans le relevé des informations jugées importantes, les documents suivants sont essentiels :

- les statuts des brevets correspondants aux médicaments;
- l'existence de médicaments ayant des effets équivalents protégés ou non par des brevets;
- le processus de synthèse des principes actifs;
- les formules protégées par les brevets;

- le prix pratiqué sur le marché;
- les articles techniques qui valident et/ou aide la prise de décisions;
- les documents officiels.

Prenant comme exemple le GLIVEC® et le ZIPREXA®, nous avons vérifié que pour l'élaboration de la base de données "interactive", les informations suivantes étaient fondamentales:

- Principe actif du médicament;
- Indications thérapeutiques;
- Structure chimique du principe actif;
- Synthèse organique;
- Laboratoires qui commercialisent ledit principe actif;
- Relevé de données du FDA (Food and Drug Administration);
- Brevets brésiliens;
- Références bibliographiques collectées dans les bases:
 - ADIS,
 - DRUGS OF THE FUTURE,
 - DRUG DATA REPORT;
- Statuts du brevet brésilien;
- Législations brésiliennes;
- Apparition de nouveaux médicaments se substituant aux médicaments existants.

4 Conclusion

Durant l'élaboration du prototype de la base de données interactive, voici les informations qui ont été identifiées à travers l'analyse des données obtenues, et pourront ainsi servir de base dans la prise de décision :

- 1) Si le brevet est tombé dans le domaine public, le médicament pourra être fabriqué sans aucun versement de droits à son titulaire;
- 2) L'indication d'un médicament pouvant se substituer à celui étudié, à effets équivalents et dont le brevet est tombé dans le domaine public, permettra de négocier les prix afin qu'ils soient plus attractifs pour les laboratoires;
- 3) Indication de médicaments génériques qui présentent des effets équivalents dont le brevet est en vigueur;
- 4) Dans l'hypothèse où le distributeur du médicament serait le Ministère de la Santé brésilien, des règles de restriction concernant l'utilisation du médicament peuvent être définies, pour un plus petit groupe de patients, en établissant des critères spécifiques, comme la tranche d'âge, la tolérance au médicament, l'intolérance vérifiée à des médicaments alternatifs, l'inefficacité vérifiée de médicaments alternatifs, le stade de la maladie etc., ces critères étant fondés sur les avis techniques de spécialistes;
- 5) Indication de la possibilité d'obtenir une licence pour produire le médicament au Brésil;
- 6) Etude de la structure chimique et de la synthèse du produit pharmaceutique de manière à permettre la reproduction du médicament;
- 7) Développement d'une nouvelle formule de médicament afin de ne pas enfreindre les brevets qui ne sont pas encore tombés dans le domaine public;
- 8) Obtention judiciaire de la nullité du brevet, dont la non conformité avec l'un des articles de la LPI 9.279, survient durant le processus de dépôt du brevet au Brésil; Indication d'annulation du dépôt de brevet au Brésil découlant de cas d'abus de pouvoir économique;
- 9) La mise en oeuvre de la base de données "interactive" permettra de mettre à disposition des informations relatives aux médicaments à caractère exceptionnel (coût élevé), indispensables, génériques, ainsi qu'aux nouveaux médicaments encore à l'étude ou récemment mis sur le marché.

Après avoir décrit le processus d'extraction des données, il a fallu environ deux jours pour relever les informations relatives à chaque médicament, ce qui a représenté un coût d'environ US\$ 1.800,00 par médicament.

Les données disponibles sur DIALOG, au-delà de permettre un recoupement des informations entre les bases de données accessibles, sont simples d'interprétation et consolident la prise de décisions.

Pour le GLIVEC® nous avons conclu que l'administration de ce médicament doit être restreinte à des personnes qui ont déjà été soumises à un traitement initial avec des médicaments de première ligne mais qui ne s'y sont pas adaptés, indépendamment à la réalisation de tests qui indiquent la tolérance au principe actif.

Enfin, concernant le ZIPREXA, nous avons détecté un médicament, la *risperidona*, dont les effets sont similaires à ceux du ZIPREXA et qui présente un coût de thérapie inférieur. De plus, ce médicament n'est plus protégé par un brevet et présente des effets secondaires moins importants que ceux du ZIPREXA.

5 Bibliographie

- [1] Bagnall A., Lewis R.A., Leitner M. L.. **Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness**. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (4):CD001945.
- [2] Brito F. C.. **Uma política de informação para a vigilância sanitária**. Intranet ANVISA.
- [3] Cantele R. C., Moura Jr. L. A., Carapeba A. C. B.. **A inserção da TI em organizações de saúde**. Intranet ANVISA.
- [4] Fenton M., Morris S., De-Silva P., Bagnall A., Cooper S. J., Gammelín G., Leitner M.. **Zotepine for schizophrenia**. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2):CD001948.
- [5] Gilbody S. M., Bagnall A. M., Duggan L., Tuunainen A.. **Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia**. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (3):CD002306.
- [6] Guimarães M. G. S.. **A Agência Nacional de Vigilância Sanitária virtual** – <http://www.anvisa.gov.br>.
- [7] Lewis R., Bagnall A., Leitner M.. **Sertindole for schizophrenia**. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2):CD001715.
- [8] MIHR. Centre for management of intellectual property in health R&D. **Project Overview**. Maio, 2002.
- [9] Survey. **Drug companies keep up AIDS research momentum with 98 medicines in development**. New medicines in development for aids. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2001.
- [10] Tousignaut D. R.. **Online literature-retrieval systems: how to get started**. Am. J. Hosp. Pharm. 1983, Feb; 40(2):230-9.
- [11] DERWENT. (Page consulté le 10 août 25 mai 2003).). [En ligne]. Adresse URL : <http://isi0.isiknowledge.com/portal.cgi>
- [12] DIALOG. (Page consulté le 25 mai 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.dialog.com>
- [13] EPOLINE. (Page consulté le 29 mai 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.epoline.org>
- [14] ESPACENET. (Page consulté le 25 mai 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://ep.espacenet.com>
- [15] MEDLINE. (Page consulté le 09 sept. 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.pubmed.com>
- [16] INPI. (Page consulté le 20 jan. 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.inpi.gov.br>
- [17] USPTO. (Page consulté le 25 mai 2003). [En ligne]. Adresse URL : <http://www.uspto.gov>