

LA PRODUCTION DES MEDICAMENTS

I. Etapes de production

1) Production du principe actif :

Leurs origines : Leurs caractéristiques

Végétales pures	Caractères organoleptiques
Humaines	Identification Précise
Microbiologique	Degré de pureté
Biotechnologique	Stabilité
Cellulaire ou génique	
Synthèse chimique ou hémisynthèse (+++)	

2) Les excipients :

On peut ajouter au PA des excipients qui peuvent être :

De l'eau pour mettre un sirop en suspension

Des sucres

Des conservateurs, antioxydants

Des stabilisants

Des arômes

Des colorants

→ En principe ils sont inertes mais ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables, d'intolérances ou de réaction allergiques.

3) Les opérations pharmaceutiques :

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

Pulvérisation : pour en faire un spray

Le tamisage, la granulation et l'enrobage

La filtration, lyophilisation

4) La mise en forme galénique :

Voie orale

- **Solutions : gouttes, sirop, ampoules**
- **Poudres : sachets, granulés**
- **Formes solides : comprimés, gélule, capsule**

Voie parentérale

- Ampoule, flacon injectable, solutés
- Formes injectables

Voie locale

- Pommage, crème, lait → emulsion d'eau dans de l'huile, différent selon la teneur en lipide

Voie oculaire ou ophtalmique

- Collyre, insert

Voie rectale et vaginale

Autres voies

- Anesthésique volatils
- Sprays, collutoires, gargarismes, gommes, patch jugal, voie sublinguale

La Ventoline, qui est le nom de spécialité, peut être sous forme de diskus, de spray, de nébuliseur, ou de sirop → 4 formes et spécialités différentes du même PA qui est le salbutamol.

5) Le conditionnement :

- Primaire : c'est le flacon, le tube l'ampoule ou le blister où le médicament est placé, c'est le premier support du médicament.
- Secondaire : c'est la boîte ou le carton et qui contient la notice d'information du médicament.

FONCTIONS ♥

Protection du médicament : verre teinté pour oxydation

Fonctionnel

Identification

II. Des étapes contrôlées

→ TOUTES les étapes sont contrôlés par les BPF (les locaux où les PA sont synthétisés, la galénique est mise au point, le placement dans les boîtes ect..)

→ Donc on vérifie toujours les bonnes pratiques de fabrication, la documentation, le personnel, le matériel de fabrication, les techniques de dosages, les impuretés pour avoir un produit fini de qualité (le mdc)

Suivi **constant et essentiel** de tous les lots pour détecter certains événements pouvant entraîner des décisions comme :

- Suspension d'AMM → Scandale des prothèses PIP du sein : c'est parce que les inspecteurs trouvaient suspect qu'on cache des

Le cas de la France :

- En 2012 c'était le 5^{ème} producteur de l'union européenne.
- C'est la 10^{ème} industrie du pays et elle emploie près de 10000 personnes sur 250 sites.
- Elle a une fonction de surveillance de cette industrie, elle donne les autorisations d'ouverture de laboratoire pharmaceutique, de modification administrative de ces labo (règle les synthèses, l'ouverture de nouveau site ect...), elle surveille la fabrication, l'importation, la distribution des matières premières à usage pharmaceutique.
- Certains labos se spécialisent dans la fabrication d'un PA, spécifique ou délicat à produire et les industriels viennent acheter la matière première et conditionner le médicament à partir de ça.

Le laboratoire de contrôle de l'ANSM :

- Confirmer la qualité des produits
- Engager des actions préventives ou correctives
 - Retrait de lots, inspections

- Détecter des contrefaçons (Viagra®, Cialis®...) ☹ Cela touche essentiellement les médicaments qui coûtent chers et qui ne sont pas remboursés.
- Élaborer nouvelles normes qualité
 - Prothèses mammaires « PIP »
 - Laboratoires Génopharm, Alkopharm
- Vaccins et les produits de santé

Il ne faut pas oublier que le médicament reste un produit industriel malgré ses spécificités

Il nécessite une stratégie d'économie d'entreprise, il y a des regroupements.

→ Il y a aussi des délocalisations (le paracétamol qui n'est plus fabriqué en France, comme l'aspirine et l'héparine) qui pose un problème de contrôle à distance par les agences.

III. DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS

Là encore la France est originale. Mais on peut être sûr que l'ensemble des médicaments que l'on trouve sur le territoire français provient de l'industrie pharmaceutique (hormis internet) donc il n'y a pas de risque. Ce qui n'est pas tout à fait le cas dans d'autres pays. Le réapprovisionnement ne peut se faire que via des structures établies et définies par l'état.

- Les fabricants livrent les grossistes répartiteurs ☹ 326 fabricants qui livrent 11 grossistes.
- Ils livrent aussi directement les hôpitaux où le prix est négocié directement par la pharmacie du groupe hospitalier
- 20% de la production de l'industriel va aux hôpitaux et 15% peut aller directement aux officines. (Ex de Biogaran) mais la majeure partie des médicaments va des fabricants aux grossistes (65%).
- Le grossiste répartiteur va fournir les officines → 65 % des médicaments vendus aux officines proviennent des grossistes. (Plusieurs livraisons par jour dans les officines) C'est très rare que les grossistes fournissent les hôpitaux.

IV . L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Tout d'abord il faut retenir que c'est n'est pas une entreprise philanthropique !

Le marché du médicament représente plus de 900 milliards de \$ (en 2014) qui sont très injustement répartis :

- La moitié (44%) concerne les USA et le Canada,
- 23% par l'Europe dont 17% par la France (3 à 4% du marché mondial), l'Allemagne, le Royaume Uni et l'Espagne
- 8,4% par la Chine et 8% par le Japon.

En réunissant le Japon, l'Europe et les USA on voit que 15% de la population regroupe la majorité du chiffre d'affaire du médicament.

- Le médicament est synthétisé et vendus là où il peut rapporter de l'argent.
- Au niveau mondial on compte 2 agences de contrôle du médicament : la FDA pour les États-Unis et l'EMA pour l'Europe. Si un médicament a les 2 autorisations de ces agences il peut avoir un développement mondial et 85% de son chiffre d'affaire proviendra de ces deux agences.

Les blockbusters

C'est un médicament qui rapporte au moins 1 milliard de dollars/ d'euro par an au niveau mondial.

Auparavant ils concernaient surtout les pathologies peu compliquées et modérées à prescription large, et il faut que ce soit un médicament remboursé par la sécurité sociale ou une mutuelle (en France) une assurance privée (à l'étranger)

Maintenant l'industrie a trouvé très approprié de vendre très cher des médicaments à des populations très étroites et riches. C'est ce qu'on appelle des stratégies de niches.

→ On a donc la stratégie du blockbuster qui correspond à un médicament de large emploi et les stratégies de niches très étroites et vendus excessivement cher, cela pose d'ailleurs un problème de remboursement pour le gouvernement qui met en place des stratégies de discussion de prix (prochainement pour un mdc contre le cholestérol où avec une injection par mois le cholestérol diminue de 40%, aux USA il coûte 17 000\$/an puis 4000\$/an grâce aux assurances privées, en France c'est en cours de discussion)

Les mee-too

→ Lorsqu'on a publié son papier sur sa recherche il y a 10 industriels le lendemain qui vont développer ces molécules au petit bonheur la chance en essayant d'aller le plus vite possible, certains vont se casser la figure en route, du coup ces molécules ne vont pas arriver au même moment sur le marché.

→ Le 1er va remporter le jack pot avec un prix de remboursement élevé, mais celui qui arrive 6 mois après et qui a à peu près les mêmes capacités aura un prix moindre pour une même efficacité = c'est un mee too !

→ C'est un médicament de même famille et classe, et une activité qui diffère des concurrents par des propriétés minimales (+++++ Braguer adore les me too)

→ Un générique devrait toujours être moins cher, ce qui n'est pas le cas en France, et il est substitué très rapidement au princeps. Toutes les boîtes ont leur boîte de générique même l'Inexium.

OTC : over the counter

→ C'est une forme d'automédication, aux États-Unis on peut récupérer son médicament directement au supermarché sans passer par la pharmacie. C'est petit à petit en train d'arriver en France.

LES GROUPES PHARMACEUTIQUES MONDIAUX

Maintenant si on parle de bénéfice net de ces firmes (après les impôts, après avoir payé les visiteurs, après avoir donné les cadeaux à Pierre-Paul-Jacques,

Pr Drici – Production des Médicaments

payé les transports des médecins pour qu'ils assistent à des conférences) il reste en moyenne 20% de bénéfice net.

→ Or en France la consommation de médicament par patient est de 509 euros, donc 500 euros remboursé par la sécu et 100 euros vont dans la poche de l'actionnaire. Donc la sécu subventionne l'industrie pharmaceutique ce que le prof ne trouve pas très justifié, ce sont donc nos cotisations qui les subventionne. Les médicaments ne représentent pas la majorité des dépenses de la sécurité sociale. L'hospitalisation est ce qui revient le plus cher à la sécurité sociale(50%) Les mdc pour une portion beaucoup plus faible de ses dépenses(15%)

V. LE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS

En France $\frac{3}{4}$ des 8000 spécialités disponibles sont remboursées par la sécurité sociale. Elles sont remboursées en fonction du **SMR** (absolu)(service médical rendu) qui peut être :

- Majeur ou important dans la plupart des cas
- Modéré
- Insuffisant pour justifier un remboursement MAIS qui sont quand même remboursées.

L'ASMR compare le mdc à ceux déjà présent sur le marché, il regarde si le nouveau médicament apporte quelque chose de nouveau et de majeur (niveau 1 jusqu'à 5).

Dépenses des médicaments

Lorsque vous payez 100euros pour un médicament il y a :

- 10,6% qui sont réinjecté en recherche et développement,
- 60-70% qui va à l'industriel
- Le reste va à l'officine ou par dans les taxes.

→ L'industriel récupère une large partie de sa mise.

«

Le rôle des médecins

- Ils ont une grande importance en France, c'est eux qui sont les prescripteurs et qui autorisent le remboursement. Pour être remboursé le médicament doit obligatoirement être prescrit.
- Souvent le choix de la spécialité est irrationnel souvent poussée par la pression marketing du laboratoire.
- On a une absence de formation médicale continue indépendante.

→ Le budget de recherche est différent du budget de marketing !

La promotion d'un médicament coûte en moyenne 3 milliards d'euros :

- $\frac{3}{4}$ pour la visite médicale
- Elle coûte 25 000 euros / an / généraliste

VI. La promotion du médicament

→ Réseau de vente

- Il comporte en moyenne 1000 visiteurs (aux USA il y avait 100 000 visiteurs pour 120 000 prescripteurs).

L'exception française

→ En France 90% des consultations aboutissent à la rédaction d'une ordonnance.

→ Les médecins ont le moins en moins le temps d'écouter les patients avec un temps de 15min/ patient pour gagner leur vie.

→ Large tendance à la sur prescription

→ En Allemagne on est à 74% et aux Pays Bas à 43 %, pourtant ils ne sont pas moins malade que nous.

→ Médiane de 3-4 ligne donc entre 3 et 4 médicaments prescrit.

Pr Drici – Production des Médicaments

→ On prescrit 2x plus d'antibiotique ou de statine qu'en Allemagne. (Or on sait que par le régime alimentaire méditerranéen plus on est au nord de l'Europe plus le cholestérol est élevé)

→ On prescrit 8x plus de médicament ayant un SMR insuffisant qu'au Canada ou au RU. (Dans les autres pays ces mdc inutiles sont beaucoup moins présent sur le marché.)

HAS et psychotrope

→ En France on estime que plus de 57% des patients âgés de plus de 80ans en reçoivent.

→ Les femmes en reçoivent 2x plus que les hommes

Risque de la promotion

→ Elle est maintenant mieux régulée, les laboratoires ne peuvent plus offrir quelque chose de plus de 10euros de valeur au corps médical y compris aux étudiants en médecine.

On peut avoir :

→ Une extension inconsidérée d'indication.

→ Une substitution des produits de 2nd intention en 1ère intention.

→ Une diffusion de innovations non prouvée au détriment de spécialité qui ont fait leur preuve.

La iatrogénie en France

→ 140 000 hospitalisations dues au EI des médicaments

→ 12 000 décès annuel.

→ La 1ère cause étant les hémorragies sous anticoagulants.

