

Production du médicament

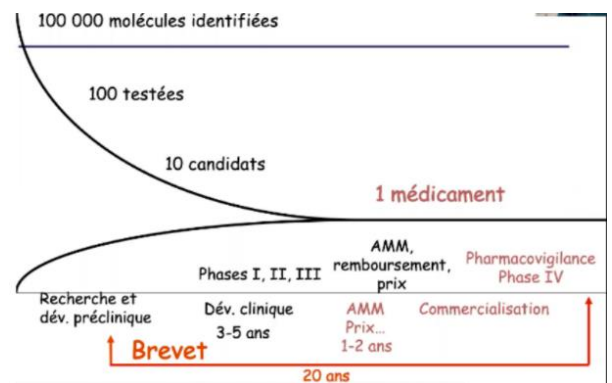
Et turbo-bonjour à tous ! Cours assez sympa sur la production du médicament, tenez-bon, c'est intéressant et c'est des points bons à avoir à l'examen 😊 Bon courage !

1) Les étapes de production

1) Recherche du principe actif

Il y a plusieurs étapes avant de pouvoir commercialiser son médicament. Parmi ces étapes :

- La **recherche et le développement préclinique**, puis dépôt du **brevet**.
- **Développement clinique** (3 à 5 ans)
- Si le développement clinique se déroule comme il faut :
L'industriel dépose une **AMM**, ainsi que le remboursement
Le prix du médicament est également déterminé (1 à 2 ans)
- **Commercialisation**
- **Pharmacovigilance** (phase IV du développement clinique)



Initialement, on part de 100.000 molécules, et à la fin on a un **candidat médicament final** !

Le brevet possède une durée de validité **de 20 ans** à compter de sa date de dépôt. Dans certains cas, il peut être complété par un **CCP** (certificat complémentaire de santé) pour une durée de **5 ans maximum**.

Le développement d'un médicament dure **entre 8 à 10 ans** et coûte **\$800 millions à \$1 milliards ou euros**. Le but pour l'industriel (hormis le progrès thérapeutique) est de **rentabiliser cet investissement** avec une durée de rentabilisation : **20 – X années de développement**.

Après expiration du brevet, il existe une possibilité de **fabriquer des génériques**.

2) Excipients

Les excipients sont très souvent nécessaires lors du développement d'un médicament.

Parmi eux on retrouve :

- Eau
- Sucres (lactose, mannitol, fructose, amidon de maïs...)
- Polymères, cire, vaseline, lanoline
- Cellulose, silice



- Conservateurs comme les antioxydants
- Stabilisants
- Arômes afin de diminuer l'amertume des principes actifs, colorants (*comme le doliprane à la fraise*)

Ces derniers sont en principe **inerte** (= neutres) mais peuvent parfois être à effet notoire, c'est à dire provoquer des effets indésirables (intolérances)

3) Opérations pharmaceutiques

Il existe différentes opérations pharmaceutiques comme :

- Filtration
- Lyophilisation
- Pulvérisation
- Dissolution (comme pour les sirops)
- Compression (pour les tablettes)
- Tamisage
- Granulation
- Enrobage (pour les médicaments qui doivent être vernis)
- Stérilisation



4) Mise en forme galénique

La mise en forme galénique d'un médicament va varier selon sa voie d'administration.

- Pour ceux administrés **par voie orale**, les solutions peuvent être sous forme de **gouttes, sirop, ampoule buvable, pastilles**.

Les **poudres** se trouvent dans des sachets ou en tant que granulés alors que **les formes solides** sont plus présents en comprimés, gélules, capsules.

- Pour la **voie parentérale**, les médicaments sont sous forme **d'ampoules, flacons injectables ou solutés**.

Parmi les voies d'administration pour les voies injectables on trouve les voies :

- Sous-cutanée
- Intramusculaire
- Intraveineuse
- Intradermique
- Intrathécale (injection dans l'espace sous-arachnoïdien)



Il existe différents appareils dépendants des mises en forme galéniques, comme les géluliers pour la fabrication des gélules.

Concernant les autres voies :

La mise en forme galénique pour la **voie locale est très importante**.

Ils sont constitués d'un ratio **de graisse** et **d'eau** variable selon leur forme.

- **Pommade** : plus de lipide que d'eau
- **Crème** : contiennent plus d'eau que les pommades
- **Lait** : plus d'eau que de lipide



Il existe aussi des médicaments pour la **voie rectale ou vaginale**, la **voie oculaire/ophtalmique** (collyre, insert) mais également d'autres voies comme pour **les anesthésiques volatils**, **les sprays**, **les collutoires** utilisés en cas de maux de gorge, **les gargarismes**, **les gommages**, **les patchs jugaux** ou encore les médicaments administrés par **voie sublinguale** (Trinitrine)

On peut retrouver un **même principe actif** (par exemple le salbutamol, un B-2 mimétique) sous **différentes formes galéniques** : c'est le cas de la **Ventoline** :

Ventoline **diskus**, Ventoline **en spray**, Ventoline **sous forme injectable** ou encore Ventoline **en sirop**

5) Le conditionnement

Le **conditionnement primaire** va être en contact direct avec le principe actif comme pour les **flacons, les tubes, les ampoules ou les blister**.

Le **conditionnement secondaire** contient le conditionnement primaire ainsi que la notice d'utilisation (boîtes, carton).

Ses fonctions sont :

- La protection du médicament (ampoule opaque contre la lumière par exemple)
- Fonctionnel (seringue, aérosol, spray, collyre)
- L'identification de la spécialité grâce à l'étiquette
- L'apport d'information : grâce à la notice d'utilisation, par exemple.



6) Contrôle des étapes

Quand on produit un certain médicament, il y a un contrôle de celui-ci dans toutes les étapes : en contrôlant le matériel de fabrication, les techniques de dosage, la traçabilité et le médicament une fois qu'il est fini.

C'est **l'ANSM** qui a pour but de contrôler ces **bonnes pratiques de fabrication (GMP)** en inspectant régulièrement les locaux, le personnel ou encore en vérifiant la documentation.

Cas de problème de la production des prothèses PIP :

Lors d'un contrôle de l'ANSM dans un laboratoire fabricant des prothèses mammaires, suite à plusieurs signalisations, celle-ci a découvert que le labo en question utilisait du silicone à usage industriel et non médical. **Conséquences** : On rappelle les patients pour enlever leurs prothèses, et on incarcère le directeur du labo pour non-respect des GMP.



II) Le nom d'un médicament

Le nom d'un médicament est régi par l'article R. 5121-2 du Code de la Santé Publique.

Il existe 2 types de nom pour un médicament :

- **Le nom de fantaisie** (Doliprane)
- **La dénomination commune internationale (DCI) ou scientifique** – assortie d'une marque, nom du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise exploitant le médicament (Paracétamol)

Le nom de fantaisie **ne peut se confondre** avec la dénomination commune (Doliprane ≠ Paracétamol)

Avant de déterminer le nom d'un médicament, l'industriel doit vérifier qu'il n'y ait **aucune ressemblance** avec un autre nom de médicament à la fois à l'écrit qu'à l'oral.

Il doit faire attention à l'écrit au positionnement des lettres, aux premières lettres, au **risque de confusion** lié à l'écriture manuscrite des prescriptions ainsi qu'au nombre de lettres en commun par rapport à l'ensemble des lettres composant le nom proposé.

Au niveau oral, il faut éviter **toute ressemblance phonétique** avec un autre nom de médicament.

Il est également **interdit** d'utiliser des termes promotionnels évoquant **la performance** (fort, faible, plus, moins, ultra, vite, flash...). De même, un nom ou syllabe évoquant un **superlatif** même orthographié différemment (X...FOR), les **anglicismes ayant une connotation promotionnelle** (STRONG, NEW), ou encore des termes comme CONTROL, STOP, ANTI, BIO sont prohibés.

III) Production des médicaments en France

La France est un pays producteur important d' l'UE, qui pourvoit des milliers d'emploi et possédant **170 sites de fabrication**, même si sa production est en diminution

*Il existe plusieurs industriels comme **SANOFI, SERVIER, Pierre FABRE ou IPSEN.***

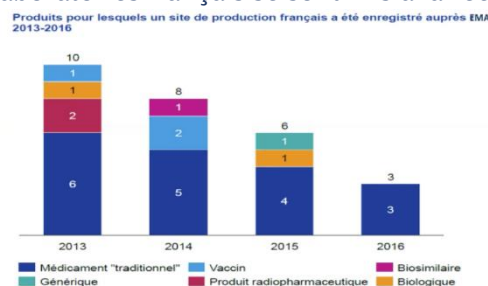
L'ANSM surveille étroitement le marché du médicament et c'est elle qui **autorise l'ouverture des laboratoires, permet leur modification administrative**, ou encore surveille tout ce qui est **fabrication, importation et distribution des matières premières** à usage pharmaceutique.

L'Europe fabrique la plus grande partie de ses médicaments mais en importe les ingrédients et matières premières des pays comme la Chine :

- 60% du paracétamol
- 90% de la pénicilline
- 50% de l'ibuprofène

C'est la cause de **15% des ruptures de stock** dues à un défaut d'approvisionnement de matières premières.

On constate aussi une **diminution de la production de médicaments traditionnels en France** passant de **6 en 2013 à 3 en 2016**. Les médicaments biologiques ont même disparu tout comme les vaccins. Toutefois avec l'apparition du COVID, de nombreux laboratoires français se sont mis à la recherche d'un nouveau vaccin.



1) L'ANSM

C'est un laboratoire de contrôle qui **confirme la qualité des produits, engage des actions préventives ou correctives** comme le retrait des lots et les inspections. Il **détecte les contrefaçons** (Viagra, Cialis) et élabore aussi **des nouvelles normes de qualité** (affaire des prothèses mammaires « PIP »).

Il surveille continuellement **le marché des vaccins** et autres produits de santé, **contrôle les lots avant libération**. Il délivre également un certificat permettant la circulation des lots mais **gère également les ruptures de stock récurrentes**.

On constate que l'ANSM joue un rôle beaucoup moins important lorsqu'il s'agit de gérer les ruptures de stock car ce sont les industriels qui décident où établir leur marché. Ainsi, s'ils trouvent (les industriels) un marché beaucoup plus rentable au niveau économique (moins remboursé, prix plus attractif) qu'en France, l'ANSM ne peut rien faire.

2) Le médicament reste avant tout un produit industriel

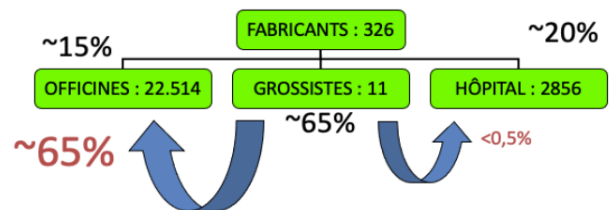
Les industriels possèdent de nombreuses **stratégies économiques**

- Certains groupes pharmaceutiques peuvent se regrouper entre eux (Aventis qui se joint à Sanofi par exemple)
- Il y a **délocalisation** de la production du médicament dans des pays comme l'Inde ou la Chine (aspirine, paracétamol, héparine) ce qui pose problème quant aux **contrôle du médicament**
- La vente sur internet **augmente**, lié à un changement de la réglementation concernant les médicaments sans ordonnance.

3) Distribution des médicaments

Une fois fabriqués, les fabricants vendent essentiellement aux **grossistes répartiteurs (~65%)** puis le reste est distribué **aux officines (~15%)** et **aux hôpitaux (~20%)**

Les grossistes répartiteurs distribuent **~65%** de leur stock aux **pharmacies d'officine** et très peu aux **hôpitaux (< 0,5%)**



4) L'industrie pharmaceutique n'est pas une industrie philanthropique

Le marché mondial du médicament est supérieur à 1000 milliards de \$ ou €

50% de ce marché est concentré aux **USA et au Canada** (FDA qui possède un poids important au niveau mondial), **25% en Europe** dont **17%** en France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni et Espagne (**4% pour la France**) et **15 à 20% pour la Chine et le Japon**.

L'industrie pharmaceutique met à disposition des médicaments mais a pour but **de générer des profits également**.



1) Les blockbusters

Ce sont des médicaments pour lesquels le chiffre d'affaires annuel (qu'on écrit CA) mondial est supérieur à 1 milliard \$.

Ils sont destinés à des pathologies **modérées, peu compliquées** (Diabète, HT) prescrits largement et qui sont souvent remboursés par la sécurité sociale, les mutuelles ou les assurances privées.

Récemment les industriels ont commencé à s'intéresser aux médicaments **de biotechnologie et de traitement du cancer**.

Ils constituent ainsi une force de vente.

Par exemple, l'atorvastatine (Tahor, Lipitor) fut longtemps 1ère au hit-parade avec un CA mondial à \$ 14 Mds en 2008 mais qui est génériqué depuis 2011 (Plavix, Nexium, Advair).

Les nouvelles stratégies des industriels sont de se tourner vers des médicaments de biotechnologie comme **l'Immunothérapie** (15 Mds de \$ en 2018) beaucoup plus chers (100K\$/an/patient) mais destinés à moins de patients.

Par exemple, pour le traitement du mélanome malin, nous avons l'Opdivo (nivolumab) synthétisé par le laboratoire américain BMS qui eut un chiffre d'affaires de \$ 5 Mds ou le Keytruda (pembolizumab) lancé en 2014 par le laboratoire Merck (USA) qui a un chiffre d'affaires de \$ 6 Mds et qui a pour renommée médiatique **d'avoir sauvé le Président Jimmy Carter**.

Afin de minimiser les risques de perte financière, les industriels investissent dans des blockbusters pour plusieurs indications. C'est le cas du laboratoire américain **Pfizer** qui possède des blockbusters dans des spécialités comme la cardiologie, infectiologie, psychiatrie, la rhumatologie... *(et maintenant un vaccin lol)*

2) Les « Me too »

Ce sont des médicaments de même famille, de classe ou de même activité pharmacologique différant des médicaments concurrents par des **propriétés mineures**.

(Exemple super bête, mais imaginons un médicament déjà existant qui soigne les maux de tête, s'il y a un autre médicament de la même famille ou de la même classe qui soigne les maux de tête mais aussi qui fait baisser la fièvre, alors c'est un me too.)

Exemple : Mopral, -Inexium ou les statines (Zocor, Tahor, Crestor, Elisor)

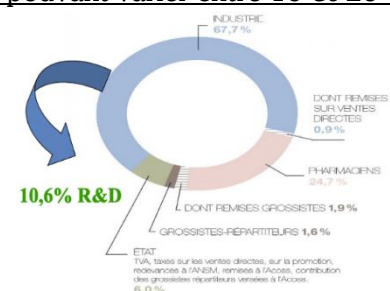
3) Groupes pharmaceutiques et chiffres d'affaire

Par rapport à leur chiffre d'affaires mondial, les industries pharmaceutiques réinjectent **très peu en recherche et développement**. En effet, cela correspond à une part d'environ **10% de leur chiffre d'affaires**, sauf pour le laboratoire suisse **Hoffman-La Roche** qui investit **\$ 10 milliards des 36 milliards de CA**. *(soit environ 28% de leur chiffre d'affaire).*

Les industries possèdent un bénéfice net après impôts extrêmement élevé pouvant varier entre 10 et 20 %

Décomposition du prix d'un médicament en 2014 :

- Environ 67% reviennent à l'industrie dont 10% sont réinjectés en recherche et développement
- L'État perçoit environ 6% notamment à travers les taxes et la TVA
- Les pharmaciens perçoivent environ 24,7%



5) L'importance des médecins en France

1) Le médecin prescripteur

Le médecin en France joue un rôle primordial de prescripteur car **la prescription conditionne le remboursement**.

Le choix de la spécialité est souvent irrationnel et il **existe une absence relative de Formation Médicale Continue (FMC) indépendante** car peu de moyens et **l'information scientifique est partielle de l'industrie**.

Il existe également une prédominance du marketing car plus on vend de boîte de médicaments, plus le Chiffre d'affaires est important.

Les industries pharmaceutiques possèdent un réseau de vente qui est très important.

Une compagnie moyenne possède environ **1000 visiteurs** avec les plus grandes pouvant aller jusqu'à des dizaines de milliers.

Par exemple, aux USA en 2006, il y avait en moyenne 100 000 visiteurs pour 120 000 prescripteurs.

Leur nombre a doublé entre 1999 et 2003 mais diminue fortement ces dernières années en France.

2) L'exception française

En France, **90% des consultations de généralistes aboutissent à la rédaction d'une ordonnance** (avec une médiane de 3,4 lignes/ ordonnance) contre 72% en Allemagne et 43% au Pays-Bas.

Il est prescrit en France **2 fois plus d'antibiotiques ou de statines qu'en Allemagne** et **8 fois plus de médicaments à SMR insuffisant qu'au Canada ou au Royaume Uni**.

Également, il existe une très forte consommation de psychotropes **avec 57% de patients très âgés, surtout les femmes, qui en reçoivent**. Pour cause, 10 à 40 % de ces prescriptions sont dues à des plaintes relatives au manque de sommeil.

Pour y remédier, une campagne a été lancée en 2009 par la HAS avec des recommandations citant qu'une prescription de somnifère doit être courte, juste pour passer un cap...

Cette promotion a pour risque une :

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

La **iatrogénie** médicamenteuse désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments.

A rappeler que la iatrogénie en France provoque 120 000 à 140 000 hospitalisations et 8 000 à 13 000 décès annuels.

Dédicace à mes parents et à ma famille <3

Dédicace au Tutorat, à tous les tuteurs et aux Chefs-tuteurs, tous incroyables

Dédicace à la promo de P2 médecine sauf à ceux qui ont voté beige, vous méritez les rattrapages

Dédicace à la pharmacologie, quelle incroyable matière dis-donc

Dédicace à tous les amis que je ne peux pas citer un par un et à tous ceux qui ont voté bleu et violet

Dédicace à la BU de Valrose et de St Jean, et à tous les P1 z'êtes incroyables

Dédicace à l'eau pétillante, quelle belle invention Dédicace au Discord et au forum, et aux réponses à 00h00