

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESE 2018/TOU3/2011

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Charlotte LECOUR

**LES ENJEUX DU CONDITIONNEMENT DANS LE
DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE**

Le vendredi 23 mars 2018

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

JURY

Président	M. le Professeur Jean-Edouard GAIRIN
1^{er} assesseur	M. Yannick SUIRE
2^{ème} assesseur	Mme Véronique BOISSERIE-LAPORTE

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

Cette thèse marque l'accomplissement de sept années riches en apprentissage, expériences et rencontres. Je tiens à dédier ce travail à l'ensemble des personnes, qui ont de près ou de loin, contribué à me faire grandir et murir pour me préparer à cette entrée dans le monde du travail. Mes remerciements s'adressent :

A mon jury,

Je remercie le Professeur Jean-Edouard Gairin d'avoir accepté de présider mon jury et de m'avoir suivie et orientée pendant mon parcours universitaire.

Merci particulièrement à Yannick Suire pour m'avoir suivie et encadrée tout au long de mon apprentissage de fin d'étude. Merci pour ton aide et ton implication dans ces travaux qui me permettent aujourd'hui d'achever mes études.

J'adresse également mes remerciements à Madame Véronique Boisserie-Laporte, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour vos conseils et votre disponibilité dans la rédaction de ce travail.

A ma famille,

Un immense merci à mes chers parents pour votre amour et votre soutien apporté pendant toutes ces années d'étude. Merci également de m'avoir laissée partir vivre mon expérience au bout du monde, expérience qui a été pour moi très enrichissante.

A mes deux sœurs aînées, merci pour vos encouragements et votre soutien permanent. Merci pour tout ce que vous m'apportez, dans les moments heureux comme dans les moments difficiles. Je suis fière d'être votre petite sœur. Delphine, je te souhaite tout le bonheur du monde dans cette nouvelle vie au Chili, loin des yeux mais toujours près du cœur. Aurélie, Arnaud et Albane, longue vie heureuse à la famille Coco !

A mes amis,

Mes pensées s'adressent d'abord à l'équipe En-volley-vous Pharmacie, qui m'a énormément apportée durant mes études. Merci Anouchka, Pauline Causs, Stéph, Pauline Delord, Sabine, Lucie, Lise, Adeline et toi aussi Lorraine, merci pour tous ces merveilleux souvenirs qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Un grand merci à tous mes amis présents à mes côtés durant ces années d'étude et particulièrement à Andrea pour ces moments vécus ensemble en Australie, Pablo pour être toujours là quoiqu'il arrive, et Paul pour me redonner toujours confiance en moi et pour ta joie de vivre débordante.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
I. QUELQUES DEFINITIONS.....	9
1. LE MEDICAMENT	9
2. LE CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE	10
3. LE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	12
a) Recherche exploratoire	12
b) Développement préclinique	12
c) Développement clinique	13
II. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES.....	17
1. LE SYSTEME REGLEMENTAIRE EUROPEEN DES MEDICAMENTS COMMERCIALISES	17
a) Historique de la réglementation européenne	17
b) European Medicines Agency	18
c) Principales missions de l'EMA	19
2. REGLEMENTATION ASSOCIEE AU CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE	20
a) Bonnes Pratiques de Fabrication	20
b) Etiquetage des médicaments commercialisés	21
3. REGLEMENTATION ASSOCIEE AUX ETUDES CLINIQUES	24
a) Contexte historique et évolution de la réglementation	24
b) Etiquetage des médicaments expérimentaux	27
III. CONCEPTION ET FONCTIONS D'UN CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE	31
1. CONCEPTION DU CONDITIONNEMENT D'UN MEDICAMENT	31
a) Choix des matériaux de conditionnement	32
b) Procédé de conditionnement des produits	35
c) Etudes de stabilité	36
d) Conception de la notice du médicament	37
2. LES ENJEUX DU CONDITIONNEMENT D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	37
a) Protection du produit	37

b)	Identification et information	39
c)	Observance, sécurité et confort d'utilisation	40
d)	Garant de l'inviolabilité du produit	44
e)	Protection des patients et populations vulnérables	45
f)	Enjeux économiques	47
g)	Enjeux écologiques	48
3.	LES SPECIFICITES DU CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	49
a)	Type de conditionnement	49
b)	Techniques de masquage	51
c)	Problématiques liées aux pays participants aux essais cliniques	52
d)	Délivrance sur site investigateur	53
e)	Etiquetage additionnel	53
f)	Taille de lots	54
IV. LE CONDITIONNEMENT : GARANT DE LA TRAÇABILITE DU MEDICAMENT		
	56	
1.	OPTIMISATION DES OUTILS DE TRAÇABILITE POUR LES MEDICAMENTS COMMERCIAUX	
	56	
a)	Lutte contre la falsification de médicaments commercialisés	56
b)	Exigences réglementaires européennes	60
c)	La sérialisation	62
d)	Utilisation de standards – GS1	66
e)	Dispositif de traçabilité	67
2.	ADAPTATION DE CES OUTILS DE TRAÇABILITE POUR OPTIMISER LE CONDITIONNEMENT	
	DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	72
a)	Optimisation du circuit de distribution des médicaments expérimentaux	73
b)	Adhésion des patients au protocole de l'étude	75
CONCLUSION		79
BIBLIOGRAPHIE		80

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Exemples de conditionnements primaires[7]–[9]	10
Figure 2 - Exemples de conditionnements secondaires[10]	11
Figure 3 - Développement d'un nouveau médicament	16
Figure 4 - Etiquetage d'un même médicament : Avant et après sa commercialisation	30
Figure 5 - Exemple de médicament développé avec des couleurs spécifiques pour chaque dosage[37].....	39
Figure 6 - Conditionnement OTEZLA® pour favoriser l'observance des patients[43]42	
Figure 7 - Conditionnement développé par August Faller pour optimiser l'observance[44]	42
Figure 8 - Dispositif Intuity®Ject développé par EVEON[45].....	43
Figure 9 - Dispositif LiDoCon® développé par Abbott[46]	43
Figure 10 – Dispositif Safelia de Nemera[48]	43
Figure 11 - Dispositif inversé pour collyre[49].....	44
Figure 12 - Exemple de témoin d'intégrité	45
Figure 13 - Dispositif de sécurité de seringues BD®[51]	45
Figure 14 - Bouchon sécurité-enfant[54]	46
Figure 15 - Conditionnement Januvia® avec sécurité enfant[46]	46
Figure 16 - Conditionnement Ecoslide-RX®[57].....	47
Figure 17 - Exemple d'éco-conception pour un emballage de vaccin.....	48
Figure 18 - Photos représentant différents types de kits cliniques.....	49
Figure 19 - Kit clinique avec dispositif de sécurité enfant	50
Figure 20 - Seringues avec dispositif anti-piqûres	50
Figure 21 - Coque de masquage pour 2 dispositifs nasaux de forme et taille différentes.....	51

Figure 22 - Portefeuille contenant les 2 formes galéniques du médicament actif et du médicament placebo	51
Figure 23 - Exemple de notice traduite dans toutes les langues des pays participants à l'étude.....	52
Figure 24 - Exemple de boîtes de couleurs avec le code étude et le numéro de traitement imprimés sur la tranche	53
Figure 25 - L'évolution du conditionnement d'un médicament de son développement à sa commercialisation.....	55
Figure 26 - Pourcentage de médicaments falsifiés selon les pays[68]	58
Figure 27 - Illustration de la complexité de distinguer le vrai du faux[73]	59
Figure 28 - Logo officiel français garantissant la légalité de vente de médicaments en ligne[75].....	60
Figure 29 - Exemple de techniques de sérialisation et authentification d'un médicament[76].....	61
Figure 30 - Exemple d'impression sur les médicaments actuellement commercialisés [77]	62
Figure 31 - Schématisation du fonctionnement de la sérialisation.....	64
Figure 32 - Agrégation des médicaments dans leur cycle de distribution [19].....	64
Figure 33 - Code barre linéaire unidimensionnel.....	67
Figure 34 - Structure du datamatrix[81]	69
Figure 35 - Exemple de code d'identification d'un médicament pouvant être contenu dans un Datamatrix	70
Figure 36 - Exemple d'application pouvant être utilisée par les patients [82]	71
Figure 37 - Exemple de données contenues dans le datamatrix d'un médicament expérimental.....	73
Figure 38 - Exemple d'application avec informations produits disponible pour le patient[82].....	76
Figure 39 - Utilisation du Datamatrix GS1 pour médicaments commercialisés et expérimentaux.....	78

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrications
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
Code 2D	Code à deux dimensions
CPP	Comité de Protection des Personnes
CTD	Common Technical Documents
ECC	Error Correcting Code
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GLN	Global Location Number
GMP	Good Manufacturing Practices
GTIN	Global Trade Identification Number
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ISO	International Organization for Standardization
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
QR code	Quick Response code
R&D	Recherche & Développement
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
UE	Union Européenne

INTRODUCTION

En s'intéressant à l'évaluation du médicament en termes de bénéfices comparés aux risques, il est souvent question uniquement du principe actif et de ses conséquences cliniques directes. Cependant, certains effets thérapeutiques ou indésirables peuvent être sensiblement modifiés en fonction du conditionnement. Loin d'être un simple emballage, le conditionnement d'une spécialité pharmaceutique garantit sa qualité et sa sécurité d'emploi en constituant un support d'information indispensable à son bon usage.

Le conditionnement est l'étape intermédiaire entre la production du médicament et sa distribution. Encadré par des réglementations strictes, le conditionnement permet de protéger autant le produit qu'il contient que les patients et professionnels de santé qui vont l'utiliser. Il fait partie intégrante du développement d'une nouvelle spécialité pharmaceutique et c'est un axe important d'amélioration par les industries pharmaceutiques. De plus, l'évolution des technologies digitales présente également des avantages pour améliorer le conditionnement pharmaceutique et participer à la lutte anti-contrefaçons.

L'objectif de cette thèse est de démontrer l'impact du conditionnement sur l'utilisation des médicaments par les patients et professionnels de santé ainsi que les moyens innovants mis en œuvre dans le développement pharmaceutique.

Nous présenterons d'abord quelques définitions importantes pour la compréhension de cette thèse ainsi que le contexte réglementaire européen qui encadre le conditionnement et le développement clinique des spécialités pharmaceutiques. Nous aborderons ensuite les différentes fonctions du conditionnement pharmaceutique, et les spécificités liées au conditionnement des médicaments expérimentaux. Enfin, parmi toutes les fonctions du conditionnement, nous insisterons sur les dispositifs de traçabilité imposés aux médicaments commercialisés et pouvant également être utilisés pour optimiser le déroulement des études cliniques.

I. QUELQUES DEFINITIONS...

1. Le médicament

Selon le code de la Santé Publique (article L.5111-1) : « *On entend par médicament :*

- *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, »*

Ce premier point concerne la présentation du médicament et les allégations le concernant.

- *« ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »*

Cette partie de la définition concerne la fonction et l'usage auxquels le médicament est destiné [1]. Cette définition est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne (UE), ce qui signifie qu'elle est un élément essentiel pour l'ensemble des règles qui s'appliquent aux médicaments en Europe.

Cependant, de plus en plus de produits répondent à la fois à deux définitions : celle de médicament et celle de produit / complément alimentaire, dispositif médical ou encore cosmétique. En cas d'incertitude concernant la classification de ces produits dits « frontière », le régime le plus strict des médicaments leur sera appliqué afin de protéger l'utilisateur.

Le succès d'un traitement médical dépend de la disponibilité du médicament approprié, de son efficacité, mais également de l'observance du patient. L'observance est définie par le degré de concordance entre le comportement du patient et les instructions données par le professionnel de santé. Une bonne observance est caractérisée par un respect de la posologie et de la durée du traitement. Elle est essentielle pour garantir l'efficacité du traitement.

Pour permettre la commercialisation d'un médicament, le fabricant doit déposer un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [2] justifiant de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité de son produit, accompagné du Résumé des

Caractéristiques du Produit (RCP) dans lequel il décrit également la constitution du conditionnement. L'AMM est accordée si le médicament et son emballage sont conformes à la réglementation en vigueur[3].

2. Le conditionnement pharmaceutique

Le conditionnement peut être défini comme l'ensemble des articles qui entourent le médicament dès sa production jusqu'à son utilisation, il fait partie intégrante du produit[4]. Il a un rôle de protection du médicament et des utilisateurs et d'identification du produit.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)[5], un article de conditionnement désigne « tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport ».

On entend aussi par conditionnement l'ensemble des opérations qui vont permettre la transformation du produit « vrac » en produit fini.

Le conditionnement d'un médicament est composé de trois éléments qui ont des fonctions complémentaires : le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et la notice[6].

- **Le conditionnement primaire** : en contact physique direct avec le produit. Son rôle principal est de protéger la spécialité pharmaceutique (*flacon, ampoules, stylos, blisters...*). C'est généralement la plus petite unité de distribution ou d'utilisation du produit (Figure 1).



Figure 1 - Exemples de conditionnements primaires[7]–[9]

- **Le conditionnement secondaire** : protège le conditionnement primaire et permet l'identification complète du produit (*exemple : cartons d'emballage*) Ce sont les composants qui ne sont pas en contact direct avec le produit et qui sont utilisés pour regrouper les conditionnements primaires ensemble (Figure 2).



Figure 2 - Exemples de conditionnements secondaires[10]

- **La notice** : C'est le document d'information du médicament à destination de l'utilisateur. Sa présence est obligatoire et elle doit être claire puisqu'elle va être généralement consultée par le patient en absence de tout professionnel de santé[6]. Elle doit comporter un certain nombre de mentions réglementaires que nous détaillerons ultérieurement.
- **Le conditionnement tertiaire** : est utilisé pour la manipulation et l'expédition de l'ensemble des produits[6].

3. Le développement pharmaceutique

Selon l'Article R1121-1 du Code de la Santé Publique, la Recherche biomédicale est définie comme « *Essai clinique de médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.* »

Actuellement, en moyenne douze ans et plus d'un milliard d'euros sont nécessaires pour assurer les activités de Recherche et Développement (R&D) afin qu'un nouveau médicament soit disponible pour les patients (Figure 3) [6].

a) Recherche exploratoire

La toute première étape dans le circuit de développement d'un nouveau médicament est l'identification d'une molécule afin de répondre à un besoin préalablement identifié[11]. L'objectif ici est d'identifier les molécules qui auraient un potentiel intérêt thérapeutique dans le but de guérir ou prévenir une maladie, une épidémie, ou encore permettre un mieux-être. A l'issue de cette phase de screening, un brevet est déposé pour la molécule sélectionnée pour entrer en développement pharmaceutique.

b) Développement préclinique

Avant administration à l'Homme[11], les produits sont soumis à des tests *in vitro* en laboratoire pour vérifier leur potentiel thérapeutique et certains aspects toxiques. Ils subissent ensuite des tests *in vivo* sur des cellules vivantes, puis sur des modèles et tissus animaux afin d'évaluer les toxicités aiguës et chroniques du produit ainsi que son potentiel tératogène et mutagène. Ces tests sont obligatoires avant le passage à l'Homme et vont permettre de vérifier l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du nouveau médicament. L'objectif ici est également de définir la première dose qui sera administrée à l'Homme au moment des études cliniques à partir de la No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) qui est la dose maximale sans effet toxique observable[12].

c) Développement clinique

Le candidat médicament est ensuite testé chez l'Homme lors des études cliniques, dans le but d'obtenir une AMM dans l'indication visée. Ces études se déroulent en 4 phases : 3 avant l'AMM et 1 après.

Elles peuvent se dérouler dans un centre d'investigation clinique, un centre hospitalier ou en ambulatoire dans un cabinet médical. Avant toute administration à l'Homme, le laboratoire pharmaceutique doit soumettre une demande d'autorisation d'étude clinique auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France ou bien de l'agence européenne « *European Medicines Agency* » (EMA) et doit obtenir un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP)[13].

- Phase I : Première administration à l'Homme

Elle est réalisée chez une dizaine de volontaires sains dans des centres spécialisés qui permettent un suivi proche et personnalisé du volontaire par des médecins appelés « investigateurs¹ ». Ceux-ci vont d'abord être soumis à des doses uniques de médicaments, puis à des administrations répétées afin d'évaluer la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule[14], [15].

Ces études présentent un risque majeur chez l'Homme puisque les connaissances pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du médicament sont minimales à ce stade du développement.

Les études de phase I sont également mises en œuvre pour tester le médicament dans des populations particulières : insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, sujets âgés, populations pédiatriques...[16]

¹ Médecin responsable de la conduite de la recherche, il inclut les sujets dans l'étude et veille à leur sécurité.

- **Phase II :**

Elle se déroule sur une population de 100 à 500 patients. Ce sont les premiers essais chez les patients atteints de la pathologie étudiée. L'objectif est d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la sécurité du médicament[15].

Les études de phase IIa ont pour objectif d'établir la preuve du mécanisme d'action de la molécule, ou « proof of concept ». Ce n'est que si cette preuve est obtenue que le candidat médicament poursuivra son développement en phase IIb. Les études de phase IIb ont pour objectif de rechercher la dose efficace. Par conséquent, elles sont généralement conduites sur plusieurs groupes de patients selon les doses testées.

Ces études sont généralement réalisées dans différents hôpitaux par les médecins investigateurs.

- **Phase III : Etudes de confirmation**

Cette phase est la plus compliquée et la plus coûteuse dans le développement pharmaceutique. Réalisée sur une population de quelques milliers de patients, l'objectif est de confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament avant sa mise sur le marché. Les critères de sélection des patients définis pour ces études de phase III permettent d'inclure des patients qui se rapprochent de plus en plus de ceux ciblés une fois le médicament sur le marché.

Les études de phase III sont généralement réalisées sur 2 groupes de traitements : un groupe de patients qui reçoit le médicament actif et l'autre groupe qui reçoit le traitement de référence disponible sur le marché ou un placebo. L'utilisation d'un placebo administré dans les mêmes conditions que le médicament actif permet de distinguer si les effets observés chez le patient sont réellement liés au médicament.

Ces études sont habituellement[17] :

- contrôlées : le médicament à l'essai est comparé à un traitement de référence ou à un placebo ;
- randomisées : l'attribution d'un patient aux différents bras de traitement (Médicament à l'essai, traitement de référence ou placebo) est déterminée de façon aléatoire ;
- en double aveugle : ni le patient, ni le médecin ne sait quel traitement (Médicament à l'essai, traitement de référence ou placebo) est administré.

La conduite des études en insu² permet de prévenir les biais lors de l'exécution de l'étude[18].

En parallèle des études cliniques sur le médicament, le développement pharmaceutique du produit se déroule en 2 grandes étapes :

- une phase de production du principe actif avec mise au point du procédé de fabrication ;
- une phase de développement galénique afin de déterminer la forme pharmaceutique (sirop, gélule, comprimé, seringue, flacon...) correspondant au mode d'administration souhaité ainsi que le conditionnement.

De plus, tout au long du développement du médicament, des études de stabilité sont réalisées afin de vérifier que la qualité du médicament est conservée dans le conditionnement primaire visé, dans des conditions climatiques variées et pendant toute la durée de validité préconisée.

A l'issue de toutes ces études, si le rapport bénéfices-risques du médicament est positif, le fabricant dépose sa demande d'AMM pour commercialiser son médicament.

- **La Phase IV** post-AMM : Pharmacovigilance³

Ces études évaluent le médicament une fois commercialisé sur une plus large population et pendant longtemps. L'objectif de ces études est de surveiller et prévenir le risque d'effet indésirable lié à l'utilisation du médicament.

² Procédure dans laquelle un ou plusieurs acteurs de l'essai clinique ne connaissent pas les bras d'affectation des patients.

³ Activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires résultant de l'utilisation du médicament.

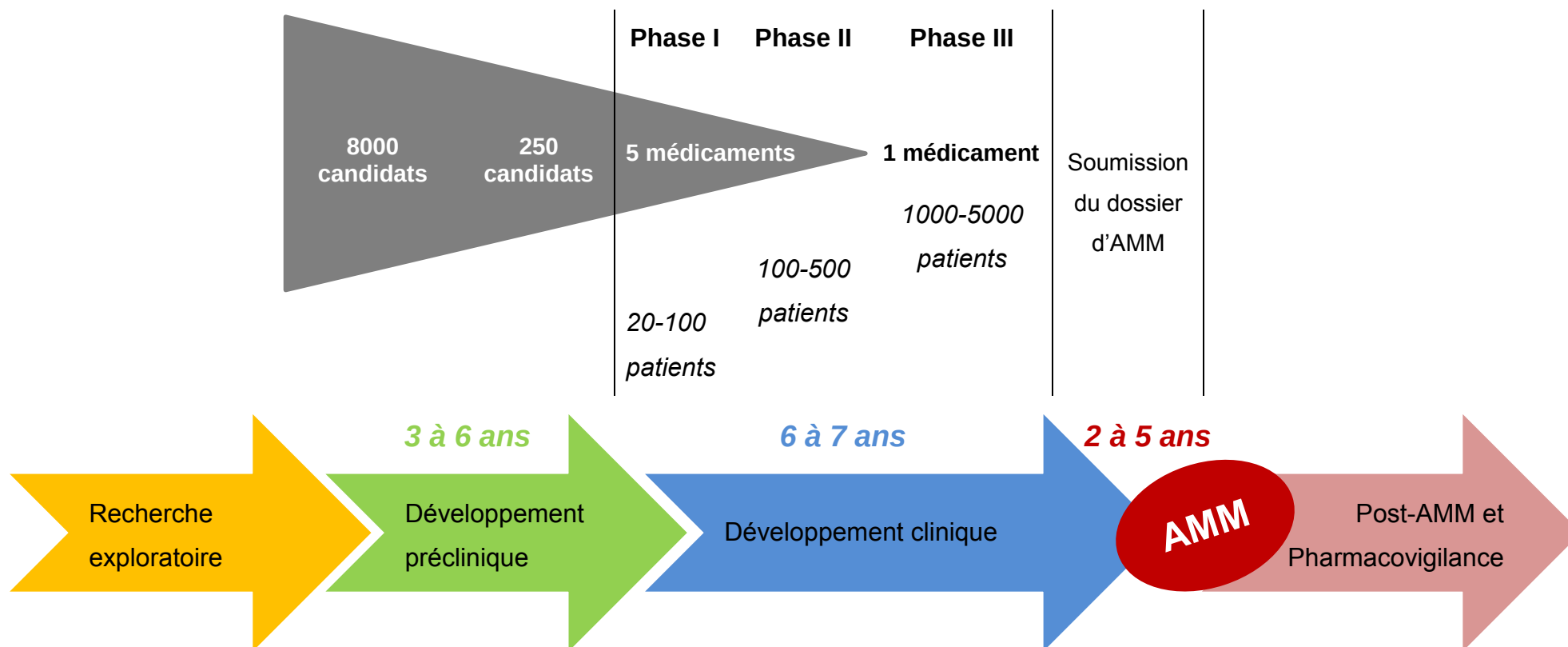


Figure 3 - Développement d'un nouveau médicament

II. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

1. Le système réglementaire européen des médicaments commercialisés

L'objectif principal d'une réglementation pour les spécialités pharmaceutiques est de garantir la protection de la santé des populations en définissant des normes de qualité et de sécurité élevées.

Aujourd'hui, le marché pharmaceutique mondial représente plus de 150 agences réglementaires. Historiquement, dans la plupart des pays, les réglementations étaient initialement mises en place pour contrôler le marché des produits alimentaires avant de contrôler celui des produits pharmaceutiques.

L'une des premières autorités réglementaires instaurée était la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, initialement créée suite à des scandales sanitaires[19].

Nous nous focaliserons ici sur la législation pharmaceutique européenne qui couvre l'ensemble du cycle de vie d'un médicament, sa fabrication, ses essais cliniques, sa mise sur le marché et l'information délivrée au patient[20]. L'objectif de la réglementation de l'UE est à la fois de garantir la protection de la santé publique et la libre circulation des médicaments en Europe. Toutes les politiques et actions de l'Union doivent garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine.

a) Historique de la réglementation européenne

Après la catastrophe du Thalidomide en 1962[20], la Communauté Economique Européenne a introduit la **directive 65/65/CEE** pour définir les premières règles communautaires relatives aux médicaments à usage humain. Depuis, le cadre réglementaire européen est continuellement mis à jour :

- En 1975, la mise en place d'une procédure dite « multi-états » définissait l'attribution d'une autorisation européenne conjointe de mise sur le marché par un comité commun des médicaments à usage humain.

- En 1995 a ensuite été fondée l'agence Européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA).

Deux directives et une réglementation définissent le cadre légal européen :

- La **directive 2001/83/CE** adoptée en 2001 institue un code communautaire relatif à l'autorisation, la fabrication et la distribution des médicaments.
- La **directive 2001/20/CE** relative aux essais cliniques adoptée en 2001.
- Le **règlement CE n°726/2004** du Parlement européen et du Conseil a ensuite permis d'établir des procédures communautaires d'autorisation des médicaments ainsi que la création d'une agence européenne des médicaments : l'EMA.

b) European Medicines Agency

C'est une agence décentralisée de l'UE (localisée à Londres jusqu'en 2019) responsable de l'évaluation scientifique des médicaments développés par les industries pharmaceutiques destinés à être utilisés dans l'UE et ayant fait l'objet d'essais stricts pour évaluer leur qualité, leur sécurité et leur efficacité [20].

Leur principale responsabilité est de protéger et promouvoir la santé humaine et animale à travers l'évaluation, la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'agence a pour rôle de conseiller les Etats membres et les institutions de l'UE sur les médicaments et de coordonner l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments développés par les industries pharmaceutiques de l'UE. Ainsi, sept comités scientifiques constitués de membres désignés par les autorités nationales compétentes ont été constitués afin de rédiger des avis scientifiques d'évaluation de ces médicaments :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité des thérapies innovantes (CAT)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

c) Principales missions de l'EMA

- Autorisations de mise sur le marché (procédures centralisées) :

L'EMA est responsable de l'évaluation scientifique des « Common Technical Documents » (CTD) soumis par les compagnies pharmaceutiques en vue de l'obtention d'une AMM dans l'UE par procédure centralisée. Cette procédure permet aux industries pharmaceutiques de n'effectuer qu'une seule soumission pour permettre l'enregistrement de leur spécialité dans l'ensemble des états membres de l'UE, ainsi que dans l'espace économique européen (Islande, Norvège et Liechtenstein).

La majeure partie de l'évaluation scientifique de l'EMA est réalisée par ses comités scientifiques composés de membres de la Communauté Economique Européenne, représentants de patients, consommateurs, organisations professionnelles de soins de santé. Le réseau de l'EMA comprend plus de 4500 experts européens répartis dans plus de 40 autorités nationales compétentes, une commission et un parlement européen, et d'autres agences européennes décentralisées.

De plus, l'EMA a des liens étroits avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les agences réglementaires non européennes des autres régions du monde (Etats-Unis, Japon...)

- Inspections :

L'EMA est responsable de coordonner les inspections requises par ses comités en lien avec les évaluations des soumissions d'AMM. Le but de ces inspections est de vérifier chaque aspect spécifique des tests cliniques ou de laboratoire pour un médicament, sa fabrication et les différents contrôles effectués. De plus, elle vérifie le respect et la conformité aux exigences des BPF, des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de pharmacovigilance, ainsi que le système d'assurance qualité mis en application.

2. Réglementation associée au conditionnement pharmaceutique

Le produit et son conditionnement ne peuvent être distingués pour l'enregistrement d'un médicament : le conditionnement est une partie essentielle de la spécialité pharmaceutique. Lors du développement pharmaceutique, les industries doivent mettre en œuvre les moyens nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'intégrité du produit et supporter les déclarations et réclamations.

a) Bonnes Pratiques de Fabrication

La **directive 2003/94/EC**^[21] définit les grands principes de « Good Manufacturing Practices » (GMP) pour tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés en Europe^[13]. Ces principes ont été développés par l'OMS en 1967 et sont appliqués en France sous la dénomination de BPF.

Avant administration à l'Homme, tous les médicaments doivent être produits selon les BPF qui déterminent les modalités de fabrication, de tests et d'assurance qualité à respecter pour garantir la sécurité et l'innocuité du médicament.

Pour le conditionnement, le périmètre des BPF inclut^[5] :

- les équipements et installations de conditionnement ainsi que ceux dédiés aux opérations d'impression et d'étiquetage ;
- le magasin de réception et d'expédition des produits ;
- la conduite des opérations de conditionnement selon des procédures opératoires standardisées ;
- les qualifications et requalifications annuelles ;
- le contrôle des utilisations et de la formation des personnels.

Les processus de production doivent être clairement définis et contrôlés, les instructions et procédures rédigées de façon claire et le personnel formé.

Un dossier de lot permet de garder toute la traçabilité d'un lot, de la transformation du principe actif en médicament, et de prouver que les procédures et instructions ont été respectées pendant la production.

De plus, des représentants de l'assurance qualité, indépendants des équipes de production, doivent être garants de la qualité de l'ensemble du procédé de conditionnement des produits.

L'annexe 11 donne des directives concernant les systèmes informatisés pour les activités soumises aux BPF (documents, enregistrements et signatures électroniques). Cette annexe est similaire à la 21 CFR Part 11 de la FDA aux Etats-Unis.

La ligne directrice 13 des BPF est spécifique à la fabrication des médicaments expérimentaux que nous détaillerons ensuite.

b) Etiquetage des médicaments commercialisés

Le conditionnement est porteur de toutes les informations liées au produit. Les médicaments actuels deviennent de plus en plus sophistiqués et les conditionnements de plus en plus complexes ; de plus en plus de formes injectables diverses et variées sont développées. Le conditionnement devient donc un vecteur majeur pour la transmission d'information aux patients, pharmaciens, médecins, grossistes répartiteurs... Il contribue également au contrôle légal des produits.

La directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain définit les exigences concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. L'objectif est de donner aux patients une information claire et précise sur le médicament afin d'en permettre une utilisation correcte.

Selon l'article R5121-138 du code de la santé publique, l'emballage extérieur de chaque spécialité pharmaceutique doit mentionner[22], [23] :

- la **dénomination du médicament** : nom de fantaisie suivi de la dénomination commune internationale. Il doit être mentionné de la même manière que dans le résumé des caractéristiques du produit. Le nom doit être suivi du dosage, de la forme pharmaceutique et de la substance active ;
- la **composition qualitative et quantitative** en principes actifs ;

- **la forme pharmaceutique** et le **contenu** en poids, volume ou unité de prises. Les dispositifs inclus dans le conditionnement doivent également être mentionnés ;
- la **liste des excipients** ayant un effet notoire (Pour les produits injectables, topiques ou collyres, tous les excipients doivent être précisés) ;
- le **mode d'administration** en ajoutant l'indication « *Lire la notice avant utilisation* » ;
- la **mise en garde spéciale** selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants ;
- d'autres mises en garde spéciales si nécessaire ;
- le **numéro de lot** de fabrication qui doit être un numéro unique ;
- la **date de péremption** : le mois doit être indiqué avec deux chiffres et l'année avec quatre chiffres (lorsque seuls le mois et l'année sont indiqués, la date de péremption correspond au dernier jour du mois) ;
- des **précautions particulières de conservation** et relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments (si applicable) ;
- les **coordonnées** (Nom et adresse) du titulaire de l'AMM ;
- la mention « Médicament autorisé n° » suivie du **numéro d'AMM** ;
- l'**indication thérapeutique** pour les médicaments non soumis à prescription.

Selon le pays européen, certaines informations telles que le prix, les conditions de remboursement ou encore le statut de délivrance peuvent également être exigées. Dans le cas des plaquettes de comprimés ou gélules et des petits conditionnements (conditionnement primaire), tout ne peut pas figurer, les mentions d'étiquetage obligatoires sont donc limitées.

Plaquette de comprimés / gélules

- Nom du produit
- Nom du titulaire de l'AMM
- Date de péremption
- Numéro de lot

Petit conditionnement⁴

- Nom du produit
- Numéro de lot
- Dosage / voie d'administration
si nécessaire
- Date de péremption
- Contenu en poids et unités

De plus, tout médicament doit systématiquement être accompagné d'une notice à l'attention de l'utilisateur. Celle-ci reprend quelques informations de l'emballage extérieur, auxquelles s'ajoutent :

- la catégorie pharmaco-thérapeutique du médicament ;
- les indications thérapeutiques ;
- les informations devant être connues avant la prise du médicament comme :
 - o les contre-indications
 - o les précautions d'emploi
 - o les effets indésirables en cas de prise du médicament simultanément avec d'autres médicaments ou substances telles que l'alcool
 - o les mises en garde spéciales
 - o les effets du médicament sur la conduite
 - o la liste des excipients ;
- les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament :
 - o la posologie
 - o le mode et la fréquence d'administration
 - o la durée du traitement
 - o les actions à faire en cas de prise non conforme à la prescription
 - o l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage ;
- la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

Toutes ces informations doivent être rédigées dans la langue officielle du pays dans lequel le médicament sera commercialisé.

L'emballage et la notice ne doivent pas présenter de caractère promotionnel.

⁴ Conditionnement de petite taille tel que les ampoules, sur lequel les éléments listés précédemment n'ont pas la place de figurer.

3. Réglementation associée aux études cliniques

a) Contexte historique et évolution de la réglementation

La notion initiale de protection des personnes qui se prêtent à la recherche apparaît en Allemagne dans les années 30, mais c'est seulement après la seconde guerre mondiale que la conscience internationale entraîne le besoin de définir un cadre éthique pour protéger les personnes qui participent à des recherches expérimentales[24].

C'est donc d'abord en 1947, lors du procès de Nuremberg, qu'un code est défini et stipule que la recherche sur l'homme « *pour le bien de la société est admissible, et que le consentement éclairé du sujet est essentiel et préalable* ». Puis la Déclaration universelle des droits de l'Homme définit en 1948 les principes de liberté, sécurité, égalité et dignité humaine, et le Code international d'éthique médicale est élaboré en 1949.

Enfin, c'est en juin 1964 que la 18^{ème} Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale adopte la déclaration d'Helsinki qui énonce les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains mais aussi aux études qui sont réalisées sur des échantillons biologiques humains ou sur des données à caractère personnel identifiable [25].

Les principes généraux de cette déclaration engagent les médecins et leur devoir de promouvoir et sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients et de toute personne impliquée dans une recherche biomédicale. Selon le Code International d'Éthique Médicale, un « *médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne* ». Cette déclaration permet donc de définir le rôle du médecin au sein de la société : celui-ci a pour devoir de consacrer sa science et son savoir pour veiller à la santé de l'Homme[26].

Les progrès de la médecine sont basés sur des recherches qui doivent impliquer l'être humain. Cependant, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur la sécurité et le bien-être des personnes qui participent. La mise en place de cette déclaration définit « *l'objectif essentiel de la recherche médicale qui doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les*

méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité »[27].

Le 4 avril 2001, la **directive 2001/20/CE** est adoptée par le Parlement et le Conseil : elle définit le rapprochement des dispositions législatives et réglementaires des Etats membres. Cette directive avait été adoptée afin de garantir la protection des personnes se prêtant à la recherche à travers :

- le respect de la déclaration d'Helsinki ;
- une évaluation du risque basée sur des études de toxicologie ;
- la protection des données des patients ;
- un process d'autorisation par les autorités compétentes et les comités éthiques de chaque pays participant ;
- l'obtention du consentement éclairé des patients.

Des directives définissant les bonnes pratiques cliniques et de fabrication s'appliquent pour tous les produits pour investigation clinique[13] :

- La **directive 2005/28/EC** (Good Clinical Practices) définit le cadre réglementaire pour la fabrication et les autorisations d'importation nécessaires pour les médicaments expérimentaux destinés à l'Homme.
- La ligne directrice 13 de la **directive 2003/94/EC** (GMP) est destinée particulièrement aux règles définies pour la fabrication des produits pour investigation clinique. Elle définit notamment les exigences réglementaires concernant l'étiquetage clinique, dans le but de garantir la protection des participants aux études cliniques ainsi que la traçabilité des produits pour investigation clinique.

Le but initial de cette directive était d'harmoniser les exigences réglementaires entre les différents Etats-membres de l'UE, de garantir la pharmacovigilance et la transparence des études grâce à des bases de données européennes. Enfin, elle permet aussi de contrôler l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain par la mise en place d'inspections régulières. Cependant, l'expérience a montré que la réglementation dans les différents Etats membres n'a été que partiellement harmonisée. Les

différences d'implémentations locales de cette directive ont rendu difficile le développement d'une étude clinique simultanément dans de nombreux Etats membres. Afin d'encourager les promoteurs⁵ à réaliser des études cliniques à travers les différents Etats membres, le Parlement européen et le conseil de l'UE ont promulgué la nouvelle réglementation européenne pour les essais cliniques No. **536/2014** le 16 avril 2014. Cette nouvelle réglementation devrait devenir effective en octobre 2018 et devra s'appliquer à tous les Etats membres de l'UE [28].

L'objectif initial de cette réglementation est de promouvoir la santé des patients. Un deuxième point important de cette réglementation est de simplifier les procédures de demande avec la mise en place d'un portail unique permettant d'effectuer une seule demande d'autorisation d'étude clinique conduite dans plusieurs Etat-membres pour permettre la coopération transfrontalière pour les essais cliniques internationaux. Enfin, un des objectifs est d'améliorer la transparence des études grâce à un portail et une base de données de l'Union consacrés à l'enregistrement de tous les essais cliniques opérés en Europe : la base de données européenne des essais cliniques « *EudraCT* ». Les informations obtenues lors d'un essai clinique doivent être enregistrées, traitées et conservées de manière appropriée afin de garantir les droits et la sécurité des participants, la robustesse et la fiabilité des données issues de l'essai clinique, des notifications et une interprétation précises, un suivi efficace du promoteur ainsi qu'une inspection efficace des États membres.

⁵ Individu, entreprise, institution ou organisme à l'initiative du projet scientifique, qui prend la responsabilité de mettre en place un essai clinique, d'en assurer la qualité, et qui est garant de la sécurité des participants.

b) Etiquetage des médicaments expérimentaux

Le but des exigences réglementaires pour l'étiquetage des produits d'investigation clinique est d'apporter de la valeur ajoutée pour [13]:

- la protection des patients ;
- l'identification des médicaments expérimentaux ;
- la traçabilité des médicaments expérimentaux ;
- le bon usage des médicaments expérimentaux ;
- l'identification de l'étude ;
- la documentation adéquate concernant l'étude.

Un non-respect des exigences réglementaires en termes d'étiquetage peut avoir un impact au moment du processus de validation de l'essai pour l'obtention de l'AMM. L'étiquetage des médicaments expérimentaux doit être conforme aux exigences réglementaires, ce qui est complexifié lors des études multicentriques internationales qui nécessitent de fournir des informations dans de nombreuses langues.

Toutes ces informations doivent figurer dans les langues officielles des pays concernés par l'étude sur le conditionnement externe du médicament[29]. Si les conditionnements primaires et secondaires du médicament sont destinés à être séparés pendant la conduite de l'étude, ils doivent contenir exactement les mêmes informations. S'ils sont destinés à rester ensemble pendant la durée de l'étude, le conditionnement primaire pourra contenir un nombre réduit d'informations.

Informations concernant l'étude clinique

- Coordonnées du promoteur
- Code référence de l'étude : doit permettre l'identification de l'étude, du site, de l'investigateur et du promoteur.
- Numéro de traitement : ce numéro permet de garantir l'identification et la traçabilité des médicaments expérimentaux et permet de savoir quel patient a reçu quel traitement au cours de l'étude.
- Nom de l'investigateur
- Conseils d'utilisation : permettent de garantir le bon usage du produit et ainsi assurer la protection du patient.

- Mention spéciale « *Pour recherche biomédicale uniquement* » : cette indication signifie que le médicament expérimental⁶ n'a pas encore été approuvé et que l'évaluation du rapport bénéfices-risques du produit est toujours en cours d'évaluation.

Informations concernant le médicament expérimental

- Forme pharmaceutique, dosage, voie d'administration, quantité unitaire
- Numéro de lot
- Conditions de stockage
- Durée d'utilisation
- « *Tenir hors de portée des enfants* »

Selon la liste des pays participants à l'étude, certaines mentions devront être ajoutées sur l'étiquetage du produit. Certains pays comme le Danemark imposent le nom du médecin investigateur imprimé sur le conditionnement secondaire du médicament.

Les médicaments expérimentaux et auxiliaires⁷ doivent être étiquetés de manière appropriée pour garantir la sécurité des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors d'essais cliniques, et permettre la distribution de ces médicaments vers les sites d'essais cliniques de l'Union[21].

Si le médicament expérimental ou auxiliaire a déjà été mis sur le marché en tant que médicament autorisé conformément à la directive 2001/83/CE et au règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, aucun étiquetage supplémentaire ne devrait, en règle générale, être exigé pour les essais cliniques qui n'impliquent pas l'application de la procédure d'insu à l'étiquetage.

⁶ Médicament testé dans l'étude clinique

⁷ Un médicament auxiliaire est un médicament utilisé dans une étude clinique mais pas comme médicament expérimental, tels que les médicaments utilisés pour un traitement de fond, les agents réactifs, les médicaments de secours ou les médicaments utilisés pour l'évaluation des critères d'efficacité d'une étude.

Pour conclure, l'étiquetage d'une même spécialité pharmaceutique évolue de son développement à sa commercialisation. Le tableau ci-après (Figure 4) représente les principales distinctions de l'étiquetage d'un médicament expérimental par rapport à l'étiquetage du même médicament une fois commercialisé. Dans tous les cas, celui-ci doit être conforme aux exigences des BPF.

L'étiquetage des médicaments expérimentaux paraît donc plus complexe à développer que celui d'un médicament commercialisé :

- Dans le cas des études conduites dans plusieurs pays, la notice du médicament doit être traduite dans toutes les langues de l'étude alors qu'une fois que ce médicament sera commercialisé, la notice sera écrite uniquement dans la langue du pays de commercialisation.
- Pour des études réalisées en aveugle, ces méthodologies nécessitent un étiquetage particulier des médicaments par un numéro de traitement alors que lorsque le médicament obtient son AMM, l'emballage mentionne clairement le nom de la spécialité.

La complexité des études cliniques rajoute donc des contraintes supplémentaires à la conception du conditionnement d'un médicament, ce qui peut également allonger les délais de production et renforcer les contrôles mis en place.

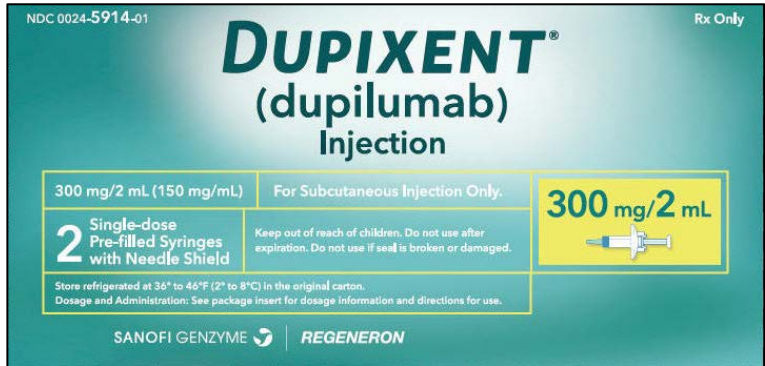
Avant AMM			Après AMM		
					
English	3	French (Français)	[30] - <i>Médicament clairement identifié avec le nom de la spécialité et de la molécule</i> - <i>Etiquetage dans la langue du pays de commercialisation</i>		
French (Français)	4	II : Traitement N° (Treatment number):			
German (Deutsch)	5	III : Lot de conditionnement N° (Packaging number):			
ChineseTW (繁體中文)	6	IV : A utiliser avant fin (Use by end):			
Italian (Italiano)	7	V : Nom de l'investigateur (Investigator):			
Japanese (日本語)	8	VI : Patient N° (Patient number):			
Korean (한국어)	9	VII : Date d'administration (Date of administration):			
Polish (Polski)	10	UPE N° (PSU number):			
Portuguese (Português)	11	SAR231893			
Russian (Русский)	12	Dupilumab 150 mg/ml / placebo (2 ml solution).			
Spanish (Español)	13	1 seringue pré-remplie. Pour injection sous-cutanée.			
Turkish (Türkçe)	14	A utiliser conformément aux instructions.			
Ukrainian (українська)	15	Médicament pour essai clinique. Utilisation sous stricte surveillance médicale.			
Addresses	16-21	CA : Médicament pour essai clinique. Réservé aux chercheurs qualifiés. NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS .			
		A conserver entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler.			
		A protéger de la lumière.			
		Garder la seringue dans sa boîte d'origine jusqu'à utilisation.			
		Rapporter cet emballage (même vide, utilisé ou non utilisé) à la prochaine visite.			
- <i>Médicament identifié par le code étude et le numéro de traitement pour permettre de garder l'aveugle</i> - <i>Etiquetage dans toutes les langues des pays participants à l'étude</i>					

Figure 4 - Etiquetage d'un même médicament : Avant et après sa commercialisation

III. CONCEPTION ET FONCTIONS D'UN CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE

Le taux de croissance du marché pharmaceutique ralentit de plus en plus : de moins en moins de nouvelles molécules entrent en développement, la réglementation devient de plus en plus stricte au fil des années, le développement pharmaceutique d'un médicament devient de plus en plus cher. La croissance du marché pharmaceutique aujourd'hui est basée sur une logique de restriction budgétaire, incitant les industriels à développer des médicaments génériques pour diminuer les dépenses de santé. Les industries pharmaceutiques essaient donc de varier leurs activités ; elles ne se focalisent plus uniquement sur le développement de nouvelles molécules mais se concentrent aussi sur l'innovation des conditionnements de médicaments déjà existants. Les fabricants essaient de plus en plus de développer de nouvelles formules galéniques et de nouveaux systèmes d'administration pour favoriser l'automédication et les soins à domicile et optimiser le confort des patients[31]. Le conditionnement pharmaceutique représente donc un élément important de la phase de développement d'un médicament et peut être amélioré avec des budgets relativement limités pendant toute la durée de vie du médicament (Figure 25).

Nous verrons donc ici les matériaux qui doivent être sélectionnés lors du développement d'un nouveau médicament, les différents enjeux du conditionnement d'un médicament et les spécificités liées aux études cliniques.

1. Conception du conditionnement d'un médicament

Avant de concevoir le design d'un médicament, le fabricant doit déterminer les matériaux de conditionnement compatibles avec le produit et répondant à toutes les fonctions que doit garantir un conditionnement pharmaceutique.

Les premières hypothèses sur la compatibilité des matériaux de conditionnement doivent être initiées en parallèle des études précliniques. Une sélection de matériaux de conditionnement primaire ainsi que leurs dimensions sont déterminés suite à une batterie de tests permettant d'évaluer la compatibilité entre le produit et le conditionnement.

Le design de l'emballage est lui élaboré au moment des études de phase III chez l'Homme afin de pouvoir proposer le conditionnement final du produit dans le dossier de soumission d'AMM. Il doit pouvoir répondre à toutes les fonctions que nous avons détaillées précédemment.

La pharmacopée, ouvrage réglementaire qui définit l'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle qualité optimal des médicaments, fournit des directions à suivre pour l'identification des composés d'un médicament. L'annexe 9 de la pharmacopée de l'OMS fournit des directives destinées au conditionnement des produits pharmaceutiques (définitions, fonctions, matériaux et autres aspects).

a) Choix des matériaux de conditionnement

La qualité du conditionnement d'un médicament doit être démontrée par un système du management de la qualité qui doit considérer :

- le respect des exigences de l'autorité sanitaire nationale et de la loi en vigueur ;
- le produit ;
- toutes les étapes du procédé de production ;
- l'ensemble des politiques internes du fabricant (sécurité, marketing...).

Les propriétés chimiques du conditionnement doivent également être compatibles avec le principe actif et les excipients du produit ; et il ne doit pas se dégrader dans le temps.

Il est donc important, avant de définir le conditionnement d'un médicament, de déterminer la compatibilité des différents matériaux utilisés avec le produit et de prendre en compte les aspects critiques des matériaux de conditionnement à des fins pharmaceutiques. Des tests doivent également être réalisés et les aspects critiques doivent être mentionnés dans les spécifications du produit.

Le choix des matériaux de conditionnement va dépendre[32] :

- du degré de protection nécessaire ;
- de la compatibilité avec la spécialité pharmaceutique ;
- du confort d'utilisation pour le patient (taille, poids...) ;
- de la méthode de remplissage ;
- de la méthode de stérilisation à utiliser (si applicable) ;
- du coût.

Tout d'abord, des **agents déshydratants** sont généralement utilisés afin de contrôler l'exposition des produits à l'humidité. Ces matériaux varient selon leur capacité et leur taux d'absorption d'humidité.

- La silice est un matériau très efficace pour absorber l'humidité à un taux relativement élevé mais est peu efficace si l'humidité est présente en faible quantité.
- Les tamis moléculaires présentent des propriétés inverses à celles de la silice. Pour un taux d'humidité élevé, il faudra une plus grande quantité de tamis moléculaire et les précautions de manipulations devront être plus importantes lors des opérations de conditionnement.

La quantité d'agent déshydratant doit donc être calculée de façon à maintenir une humidité relative spécifique à la durée de vie du produit.

Les matériaux classiquement utilisés pour les blisters thermo formables sont le PVC, le polyéthylène, polystyrène et polypropylène. Ces blisters garantissent un excellent environnement de protection pour les formes sèches.

Le **verre** est très largement utilisé comme composant de conditionnement pharmaceutique.

Avantages	Inconvénients
- Transparent - Pouvoir de protection élevé - Facilement étiquetable - Economique - Grande variété de forme et de taille	- Fragile et facilement cassable - Libère des alcalis dans les préparations aqueuses

Les **plastiques** peuvent être définis comme un groupe de substances, d'origines naturelles ou synthétiques, constitués principalement de polymères à haut poids moléculaires qui peuvent être moulés selon une forme particulière ou formés par température ou pression.

Avantages	Inconvénients
- Moins lourds que le verre - Flexibles - Grande variété de taille et de forme - Chimiquement inertes, résistants, rigides, haute qualité - Extrêmement résistants contre la casse	- Absorption d'humidité - Impression difficile - Charge thermostatique

Les **métaux** sont principalement utilisés pour la construction des contenants. Les plus utilisés dans ce cas sont l'aluminium, l'acier étamé, l'acier inoxydable, l'étain et le plomb.

Avantages	Inconvénients
- Imperméables à la lumière, l'humidité et les gaz - Plus légers que les contenants en verre - Les étiquettes peuvent être imprimées directement à leur surface	- Coût élevé - Réagissent avec certains agents chimiques

Les **caoutchoucs en silicone** sont généralement utilisés pour la confection des dispositifs de bouchage, pour les tétines ou pour les pistons obturateurs de seringues.

Avantages	Inconvénients
- Résistent aux fortes températures - Absorption et perméabilité à l'eau extrêmement faibles - Excellentes caractéristiques de vieillissement	- Coût élevé

L'objectif des industriels aujourd'hui est de développer de nouveaux matériaux de conditionnement ayant un nouveau niveau de pureté et de sécurité[33].

- Dispositif de fermeture :

C'est un composant essentiel du conditionnement, qui doit être choisi avec soin. En effet, comme nous l'avons vu, il doit être facile d'utilisation et pratique pour l'administration du produit. Les dispositifs non amovibles sont choisis de préférence pour réduire les chances de contamination et de falsification. Les matériaux classiquement utilisés sont l'aluminium et le plastique. A ces dispositifs de fermeture sont généralement associés un dispositif de sécurité enfant ainsi qu'un témoin d'inviolabilité du produit.

b) Procédé de conditionnement des produits

Pour garantir la qualité pharmaceutique sur une ligne de conditionnement, certains éléments doivent être respectés.

- Le vide de la ligne de conditionnement doit être contrôlé en tout premier afin de s'assurer qu'aucun élément ne serait susceptible de contaminer la production.
- La mise en place de la ligne est ensuite effectuée selon une checklist prédéfinie.
- Les produits nécessaires à l'opération (articles de conditionnement, produit vrac) sont contrôlés au moment de l'entrée dans le local afin de vérifier qu'ils soient bien attendus pour l'opération et que leur date de péremption soit valide.
- Des systèmes de contrôles testés et validés sont mis en place afin de contrôler certains composants de la ligne (exemple : systèmes caméras pour vérifier l'ensemble des caractères imprimés sur les étiquettes et notices).
- Des tests de contrôles en cours de procédé sont également effectués pendant l'opération de conditionnement afin de détecter une éventuelle dérive du process.
- En fin d'opération, une étape de réconciliation est effectuée pour comparer les quantités entrées avec l'ensemble des quantités utilisées (quantités conformes produites, quantités mises en déchet, quantités utilisées pour le

contrôle qualité). Ce calcul permet de détecter un éventuel écart et d'investiguer si besoin.

Dans le cas de production de plaquettes de comprimés ou gélules, des tests d'étanchéité doivent être réalisés sur un échantillon de la production pour évaluer le taux de transmission de vapeur d'eau. Ces taux doivent être contrôlés par le fabricant afin de garantir la protection du produit pendant toute sa durée de vie.

De plus, selon le type de matériau utilisé, des tests de contrôle qualité doivent être effectués sur un échantillon représentatif du lot de conditionnement :

- inspection visuelle ;
- test d'identification ;
- test de dimension ;
- test physique ;
- test chimique ;
- test microbiologique.

c) Etudes de stabilité

Des études de stabilités doivent être réalisées en parallèle du développement d'un nouveau médicament afin d'évaluer les paramètres critiques des matériaux. L'objectif est de tester la capacité du conditionnement à protéger le produit contre la lumière, le passage de vapeur d'eau et de gaz ainsi que l'activité et la stabilité du produit lorsqu'il est exposé à ces différents facteurs. Les résultats de ces tests vont permettre d'évaluer la résistance du produit après exposition aux conditions d'expédition simulées et de définir sa date de péremption.

Ces études doivent permettre d'évaluer [32]:

- si les matériaux de conditionnement libèrent des agents chimiques, des particules visibles ou non ;
- l'adsorption ou absorption des composants pharmaceutiques par les matériaux de conditionnement ;
- de potentielles réactions chimiques entre la spécialité pharmaceutique et les matériaux de conditionnement ;
- la dégradation des matériaux de conditionnement au contact de la spécialité pharmaceutique ;
- l'influence des opérations de production sur le conditionnement.

D'autres tests doivent également être réalisés sur le conditionnement final du produit afin d'évaluer l'impact de chutes, de vibrations, de chocs, ou de l'inclinaison et de la rotation des produits qui sont des facteurs auxquels peut être exposé le médicament lors de son transport.

Les données collectées pendant le développement clinique du médicament doivent être exploitées et présentées pour justifier le choix du matériau de conditionnement du produit fini afin de garantir sa stabilité, son intégrité, sa compatibilité et sa méthode d'administration[34].

d) Conception de la notice du médicament

La notice du médicament fait également partie intégrante du dossier de soumission d'AMM. Des modèles prédéfinis doivent être respectés au moment de l'élaboration de la notice patient qui sera utilisée pour le médicament une fois commercialisé afin de permettre la publication d'informations dans des bases de données publiques[35]. Les contraintes de mise en page, de couleurs et de police doivent être respectées afin d'avoir une harmonie entre les différents produits pharmaceutiques sur le marché européen. Les informations du conditionnement pharmaceutique doivent être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles[36]. Par conséquent, avant de commercialiser son médicament, le fabricant doit effectuer des tests de lisibilité et de compréhension de la notice auprès de 16 à 20 utilisateurs[6].

2. Les enjeux du conditionnement d'une spécialité pharmaceutique

a) Protection du produit

L'emballage choisi doit être parfaitement étanche vis-à-vis du produit qu'il contient. Il doit être assez robuste afin de maintenir le contenu lorsqu'il est manipulé de façon normale. Enfin, il ne doit pas non plus altérer ni être altéré par les composants de la formulation finale du médicament. Le choix du type de contenant doit être en accord avec l'utilisation future du médicament : il est préférable de choisir des unidoses stériles pour conserver les collyres par exemple. Dans le cas d'une spécialité à conserver entre 2 et 8°C, il est préférable de concevoir un conditionnement le plus petit possible afin de permettre au patient de le stocker dans son réfrigérateur.

La formulation pharmaceutique doit être protégée contre les influences extérieures telles que la lumière, l'humidité, l'oxygène, les contaminants biologiques, les endommagements physiques ou mécaniques qui pourraient affecter sa qualité, sa sécurité ou son efficacité.

- Compatibilité :

La compatibilité des matériaux de conditionnement avec le contenu (principe actif et tous les composants : solvants, excipients...) est très importante pour protéger et maintenir l'intégrité du produit.

Des interactions peuvent se produire entre le conditionnement et le contenu :

- o libération de particules (érosion) ;
- o absorption / adsorption du contenu pharmaceutique ;
- o réactions chimiques ;
- o dégradation des composants du conditionnement en contact avec le contenu pharmaceutique ;
- o influence du procédé de fabrication sur le contenu (exemple : stérilisation).

Les matériaux de conditionnement doivent être neutres vis-à-vis du médicament, ils ne doivent jamais augmenter la toxicité du produit ou bien avoir un impact sur l'efficacité ou la stabilité du médicament.

En effet, des composants potentiellement nocifs peuvent se former à partir des matériaux de conditionnement ou pendant le procédé de fabrication. Différents tests doivent être mis en œuvre pendant le développement pour évaluer l'innocuité des matériaux de conditionnement sur le produit.

- Stabilité :

La spécialité pharmaceutique doit rester stable tout au long de sa durée de conservation afin d'être capable de contrôler et gérer un dosage adéquat du produit.

La stabilité du produit et la compatibilité du conditionnement sont confirmés pendant les phases de recherche fondamentale et de développement du médicament.

- Conservation :

Le conditionnement doit fournir une protection suffisante et rester stable sous toutes les conditions envisagées de stockage ou de transport : congélation (certains produits sont conservés congelés jusqu'à leur usage), température ambiante et humidité, conditions tropicales, basse et haute pression.

b) Identification et information

Le conditionnement d'un médicament est souvent le seul point de contact entre le fabricant et le patient. Comme nous l'avons vu précédemment, l'étiquetage du produit et sa notice doivent mentionner les conditions d'utilisation du produit et toutes les informations essentielles nécessaires pour permettre la prescription et l'utilisation du médicament en toute sécurité. Ces informations sont approuvées par les autorités de santé au même moment que l'AMM de ce médicament.

L'emballage du médicament doit également permettre d'identifier précisément le médicament et ses dosages, et éviter des confusions au moment de la délivrance à la pharmacie ou lors de son utilisation par le patient. Des codes couleurs peuvent être utilisés par les fabricants pour permettre la distinction entre plusieurs dosages différents d'un même médicament (Figure 5).



Figure 5 - Exemple de médicament développé avec des couleurs spécifiques pour chaque dosage[37]

Aujourd'hui, avec l'utilisation croissante des technologies digitales, l'EMA souhaite améliorer l'accessibilité des patients et professionnels de santé aux informations sur les médicaments et optimiser leur traçabilité. Courant 2018, l'EMA et la Commission européenne travailleront en collaboration avec les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique dans le but de développer les principes clés liés à l'utilisation des données sous formats électroniques.

Le but de ce travail serait de rendre plus simple la compréhension des notices par l'ensemble des citoyens européens et de mettre à jour les directives européennes disponibles pour les industries pharmaceutiques pour la conception de ces notices[38]. Enfin, l'objectif serait également d'essayer de consolider la contribution des patients pour la conception initiale des notices de médicaments.

Actuellement en France, les entreprises ont la possibilité de mettre un Quick Response (QR) code⁸ sur le conditionnement primaire ou secondaire, ou dans la notice du médicament[39]. L'objectif de ce QR code est de fournir des informations favorisant le bon usage du médicament : c'est un code barre en deux dimensions qui permet d'envoyer le patient vers un site internet avec, par exemple, une vidéo d'explication sur l'administration du médicament.

L'ajout de ce QR code sur le conditionnement du médicament doit faire l'objet d'une demande préalable auprès de l'ANSM lors de la demande d'AMM et ne doit en aucun cas avoir un caractère promotionnel pour le médicament. Le contenu multimédia du QR code doit bien entendu être sobre et lisible par les patients concernés et ne remplace pas les mentions imprimées sur le conditionnement.

c) Observance, sécurité et confort d'utilisation

L'observance est un enjeu majeur de santé publique. C'est la capacité des patients à respecter les traitements prescrits par les médecins : en durée, en fréquence de prise et en dosage. Selon l'OMS, environ 50% des traitements prescrits sont peu ou mal suivis par les patients. De plus, la mauvaise observance est à l'origine de complications médicales, responsables d'importantes dépenses de santé (traitements additionnels, consultations, hospitalisations...) alors qu'évitables.

Une étude réalisée sur une cohorte d'environ 170 000 patients suivis dans 6400 pharmacies atteints d'une des 6 pathologies observées (Diabète de type 2, Hypertension artérielle, Asthme, Hypercholestérolémie, Ostéoporose et Insuffisance cardiaque) a mis en évidence un taux moyen d'observance d'environ 40% en France, responsable d'environ 9 milliards d'euros dépensés par an [40].

⁸ Code-barres lisible par les téléphones portables, permettant d'accéder directement à une page web ou tout autre contenu multimédia.

Les causes de non observance sont multiples et peuvent être liées au fait que la maladie est non symptomatique, aux effets indésirables du traitement, au rythme de prise du traitement, à la stigmatisation de la maladie par le patient... De nombreux moyens doivent être mis en œuvres afin d'optimiser l'observance des patients dans le monde. Tous les acteurs impliqués dans le circuit du médicament doivent agir pour optimiser l'observance.

L'éducation thérapeutique des patients, la revue des présentations des emballages de médicaments, l'évolution des pratiques des professionnels en définissant des listes de médicaments recommandés et en déployant les coopérations sont des éléments ayant un impact positif sur l'amélioration de l'observance [41].

Ainsi, un design de conditionnement et d'étiquetage spécifique peut aider afin de délivrer une information fiable sur la pathologie et le traitement, et pour renforcer les instructions données par le médecin ou le pharmacien et améliorer l'observance du traitement. L'utilisation des nouvelles technologies permettrait d'améliorer la facilité d'identification, de fournir une information adaptée au patient, d'améliorer la clarté des instructions (à l'aide de pictogrammes par exemple) et fournir des preuves visibles de prise du médicament.

Il est important également de mieux former les professionnels de santé à la communication sur les traitements, d'essayer de créer des outils simples d'usage en consultation à distance.

Des oscars « *Pharmapack* » ont été mis en place dans le but de récompenser les entreprises qui développent des solutions innovantes pour le conditionnement pharmaceutique[42].

Parmi eux, le kit Otezla® de Celgene avait été récompensé pour le développement d'un conditionnement permettant de favoriser l'observance des patients atteints de psoriasis (Figure 6). Les trois dosages du médicament (10, 20 et 30 mg) regroupés sous forme de portefeuille présentent un avantage pour le transport du médicament par le patient. De plus, comme le montre la photo ci-dessous, les prises du matin et de l'après-midi et le suivi des jours de traitement sont facilement distinguables.



Figure 6 - Conditionnement OTEZLA® pour favoriser l'observance des patients[43]

Une autre entreprise a développé un conditionnement qui permet de faciliter la vie des patients prenant des comprimés (Figure 7). L'utilisation d'onglets détachables qui doivent être retirés avant de prendre le comprimé permet de guider le patient pour prendre le bon comprimé au bon moment et dans le bon ordre.



Figure 7 - Conditionnement développé par August Faller pour optimiser l'observance[44]

Dans le domaine des injectables, EVEON a développé Intuity Ject®, un dispositif médical intelligent qui permet la préparation et l'administration de médicaments pour optimiser l'observance des patients (Figure 8). Ce dispositif entièrement automatisé est fixé au flacon contenant le médicament à administrer et permet de reconstituer et d'injecter le volume nécessaire avec précision. De plus, ce dispositif est connecté et permet de contrôler les numéros de lot, la date, l'heure et les volumes dispensés. Ces informations peuvent ensuite être consultées par le patient et le professionnel de santé afin de suivre l'observance du patient.



Figure 8 - Dispositif Intuity@Ject développé par EVEON[45]

Abbott a développé LiDoCon®, le « *Liquid Dosing Concept* », dispositif utilisable pour les sirops et qui permet de délivrer au patient une quantité précise de traitement (Figure 9). Ce dispositif permet d'éviter de renverser le produit au moment de l'administration et d'éventuelles contaminations liées aux multiples ouvertures et fermetures du flacon.



Figure 9 - Dispositif LiDoCon® développé par Abbott[46]

Nemera développe Safelia®, un auto injecteur innovant pour les seringues pré remplies (Figure 10). Ce dispositif permet de régler mécaniquement l'injection et de réduire le temps d'injection. L'aiguille se positionne doucement à l'intérieur des tissus, puis après injection, l'aiguille se rétracte automatiquement, ce qui permet de diminuer les douleurs au moment de l'injection et du retrait de l'aiguille. Il est utilisable pour l'administration de volumes importants ainsi que pour des liquides visqueux[47].



Figure 10 – Dispositif Safelia de Nemera[48]

Enfin, la branche PharmaPackagingDesign du groupe DeJong Associates, Inc a développé un dispositif d'administration inversé pour collyre (Figure 11). Ce dispositif se positionne sur le flacon du collyre et doit être positionné au niveau de l'orbite de l'œil. Ceci permet de faciliter l'administration du collyre en réduisant la possibilité de verser une goutte à côté de l'œil et diminuant aussi le gaspillage du collyre.

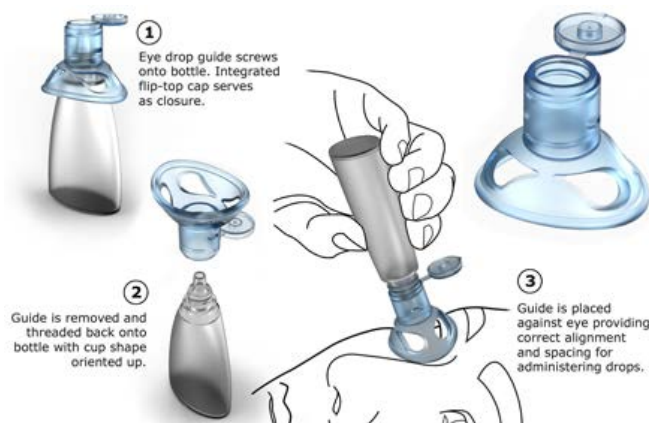


Figure 11 - Dispositif inversé pour collyre[49]

d) Garant de l'inviolabilité du produit

Concernant la forme pharmaceutique du médicament, la gélule peut être considérée comme un témoin d'intégrité pour le principe actif : une bandelette de gélatine est déposée au niveau de la fermeture de la capsule pour garantir l'inviolabilité.

En ce qui concerne le conditionnement des médicaments, l'utilisation de témoins d'inviolabilité permet à l'utilisateur de voir directement si l'emballage extérieur du produit a été ouvert. Plusieurs types de dispositifs antieffraction peuvent être utilisés pour garantir l'inviolabilité des médicaments[50]. 60 à 70% des « témoins d'intégrité » existants sur le marché sont des technologies de pattes collées, technologie la moins chère à développer. La pose d'une étiquette d'inviolabilité (Figure 12) représente 15 à 20% du marché. Enfin, certains fabricants utilisent des techniques de verrouillage mécanique. En effet, l'utilisation de la colle n'étant pas autorisée au Japon, en Australie et aux Etats-Unis, le verrouillage mécanique peut s'avérer être une bonne alternative selon le type de conditionnement. Dans tous les cas, le dispositif utilisé ne doit pas compromettre la lecture des mentions réglementaires obligatoires sur l'emballage qui doivent rester lisibles après ouverture du produit.



Etiquette d'inviolabilité



Témoin d'ouverture après avoir enlevé l'étiquette d'inviolabilité

Figure 12 - Exemple de témoin d'intégrité

e) Protection des patients et populations vulnérables

- Protection des patients et des professionnels de santé :

Concernant les médicaments injectables, l'utilisation d'aiguilles rétractables après utilisation permet d'éviter les piqûres accidentelles. Le dispositif présenté ci-dessous (Figure 13) présente un système de protection qui verrouille l'aiguille de façon irréversible par une simple pression du doigt afin de réduire le risque de piqûres après injection.



Figure 13 - Dispositif de sécurité de seringues BD®[51]

Les aiguilles présentant des risques importants pour les patients et les professionnels de santé, certaines entreprises comme PORTAL essaient de développer des produits injectables sans aiguilles [52]. Celui-ci utiliserait une technologie d'injection à jet produisant un jet de médicament à vitesse élevée. Ceci serait également une avancée majeure en termes d'observance puisque l'utilisation des aiguilles fait généralement peur aux patients.

- Protection des enfants :

Il est important d'équiper les conditionnements de dispositif de sécurité enfant afin d'éviter et diminuer le nombre d'accidents iatrogènes chez les enfants. Ce dispositif doit néanmoins être assez facile d'utilisation pour l'adulte et pour les personnes âgées qui pourraient avoir plus de difficultés à ouvrir le médicament[53].

Un des dispositifs très connu est le flacon avec bouchon-sécurité qui permet d'éviter l'ouverture par un enfant (Figure 14).



Figure 14 - Bouchon sécurité-enfant[54]

Le laboratoire Merck a développé pour son produit Januvia®, un conditionnement innovant avec un dispositif de protection enfants et un design qui facilite l'observance des patients (Figure 15). Le patient doit presser les deux côtés de l'étui pour pouvoir sortir la plaquette de comprimés, ce qui permet de bloquer l'accès aux enfants. De plus, le format calendaire de la plaquette permet au patient de mieux suivre l'avancée de son traitement.



Figure 15 - Conditionnement Januvia® avec sécurité enfant[46]

La compagnie Keystone Folding Box Co., un fabricant de solutions de conditionnement, a développé Ecoslide-RX® (Figure 16), un dispositif de sécurité enfant qui soit également pratique pour les personnes âgées[55], [56]. La procédure d'ouverture du médicament est plus intuitive que les dispositifs de sécurité classiques, et nécessite un effort minimal pour déverrouiller l'emballage. L'ouverture

se fait en appuyant avec le pouce sur un bouton localisé dans le coin de l'emballage comme indiqué sur les instructions de la photo ci-dessous qui facilitent la compréhension par l'utilisateur. De plus, ce format d'emballage est facile à stocker chez les professionnels de santé, pratique à transporter et fabriqué avec 100% de matériaux recyclables.



Figure 16 - Conditionnement Ecoslide-RX®[57]

- Protection des utilisateurs aveugles ou malvoyants :

La directive 2004/27/EC précise le besoin d'ajouter des informations en braille sur le conditionnement des médicaments pour permettre la lecture des informations par les patients aveugles ou malvoyants. Elle définit les informations minimales requises pour permettre à ces personnes la sécurité d'utilisation du produit, le nom et le dosage, la forme pharmaceutique, et si nécessaire la population cible[58].

f) Enjeux économiques

Ce n'est pas l'industriel seul qui choisit la taille du conditionnement lors du développement du médicament : en effet, celui-ci doit bien entendu être adapté à la posologie et à la durée du traitement du médicament ainsi qu'aux exigences réglementaires des différents pays dans lesquels il sera commercialisé. Dans le cas où le médicament est indiqué pour une pathologie chronique telle que l'hypertension artérielle, le fabricant doit prévoir des boîtes de 3 mois, ce qui permet de réduire les coûts et d'améliorer l'observance en évitant à certains patients de revenir tous les mois chercher leur traitement à la pharmacie[4].

Aujourd'hui, contrairement à certains pays, la dispensation à l'unité n'est pas autorisée en France. Elle pourrait en effet s'avérer bénéfique pour réduire les coûts en délivrant au patient uniquement la quantité de médicament nécessaire pour

couvrir la durée du traitement. Cependant, la dispensation à l'unité pourrait entraîner un risque de dégradation des médicaments déconditionnés et une rupture de la traçabilité et de l'identification du médicament.

g) Enjeux écologiques

L'éco-conception doit également être un élément important pour les entreprises qui développent des conditionnements pharmaceutiques. Dans cet objectif, Sanofi Pasteur en partenariat avec la société Campack a développé un emballage de vaccin monomatériau qui remplace l'étui en carton associé au blister en polychlorure de vinyle (PVC) contenant le vaccin (Figure 17). Ce nouveau contenant permet de réduire de 50% le volume de l'emballage, d'améliorer le recyclage, de réduire l'empreinte carbone de la boîte, de faciliter l'usage du vaccin en préservant également la sécurité de l'utilisateur[59]. A l'échelle d'une campagne de vaccination, cet emballage présente un avantage majeur pour ses impacts écologiques en termes de réduction des déchets.



Boîte en carton avec étui en PVC[60]



Boîte et étui en carton uniquement[61]

Figure 17 - Exemple d'éco-conception pour un emballage de vaccin

3. Les spécificités du conditionnement des médicaments expérimentaux

Pendant les études cliniques, le conditionnement final du médicament n'est pas encore défini, elles sont réalisées en parallèle des études de stabilité.

De plus, dans le cas des études cliniques, les médicaments prescrits peuvent présenter un risque supplémentaire par rapport aux médicaments qui sont déjà commercialisés et bien connus des médecins. Il est donc fondamental de respecter les exigences réglementaires européennes pour la fabrication et le conditionnement des médicaments expérimentaux afin de garantir l'intégrité des médicaments expérimentaux et la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux présentent donc un rôle majeur pour favoriser le bon déroulement d'une étude clinique[5][29].

a) Type de conditionnement

Selon les études, les types de conditionnement peuvent être très différents (Figure 18) : le marché pharmaceutique évolue en permanence. Précédemment, les tendances étaient plutôt au développement de formes pharmaceutiques sèches orales (ex : comprimés, gélules). Aujourd'hui, le marché s'oriente de plus en plus vers des médicaments biologiques : les formes pharmaceutiques sont donc plutôt liquides et injectables (ampoules, stylos, seringues...)



Figure 18 - Photos représentant différents types de kits cliniques

Le conditionnement du médicament expérimental doit favoriser l'observance optimale du patient et l'adhésion du prescripteur au protocole de l'étude. Les kits

développés doivent donc être spécifiques pour un patient et adaptés à la posologie et la durée du traitement définis dans le protocole.

En effet, si le traitement ou son administration présentent trop d'inconvénients pour le patient, celui risque de ne pas être assidu, ce qui biaiserait les résultats de l'étude. De plus, le conditionnement doit également garantir la **traçabilité** et l'**uniformité** des lots cliniques tout au long de l'étude : c'est un des garants de l'**intégrité des données** et des résultats de l'étude clinique.

Les kits cliniques⁹ doivent garantir la **sécurité et la protection des personnes** qui se prêtent à la recherche et de leur entourage, en utilisant par exemple :

- Des dispositifs de sécurité enfant (Figure 19) :



Figure 19 - Kit clinique avec dispositif de sécurité enfant

- Des seringues avec système de sécurité à usage unique (Figure 20) :



Seringue avant utilisation



Système verrouillé après utilisation

Figure 20 - Seringues avec dispositif anti-piqûres

⁹ Unité de conditionnement du médicament expérimental adapté à la posologie et la durée du traitement par patients définis dans le protocole de l'étude.

b) Techniques de masquage

Certaines études, notamment les études de phase III sont réalisées versus Placebo ou traitement de référence afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament étudié. Pour garantir l'aveugle pendant une étude, il est nécessaire que le médicament expérimental et le comparateur soient indiscernables : qu'ils aient la même apparence, en termes de couleurs et de goût.

Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à des formes de masquage lors du conditionnement de ces produits (Figure 21 ; Figure 22). Leurs conditionnements doivent également présenter un numéro de traitement unique permettant de vérifier la médication en cas de problème au cours de l'étude. En effet, si un patient présente par exemple un effet indésirable grave, grâce au numéro de traitement, le prescripteur pourra contacter directement l'organisme responsable de l'attribution des numéros de traitement, et connaître, grâce à la grille de randomisation, la médication à laquelle est soumis le participant.



Figure 21 - Coque de masquage pour 2 dispositifs nasaux de forme et taille différentes

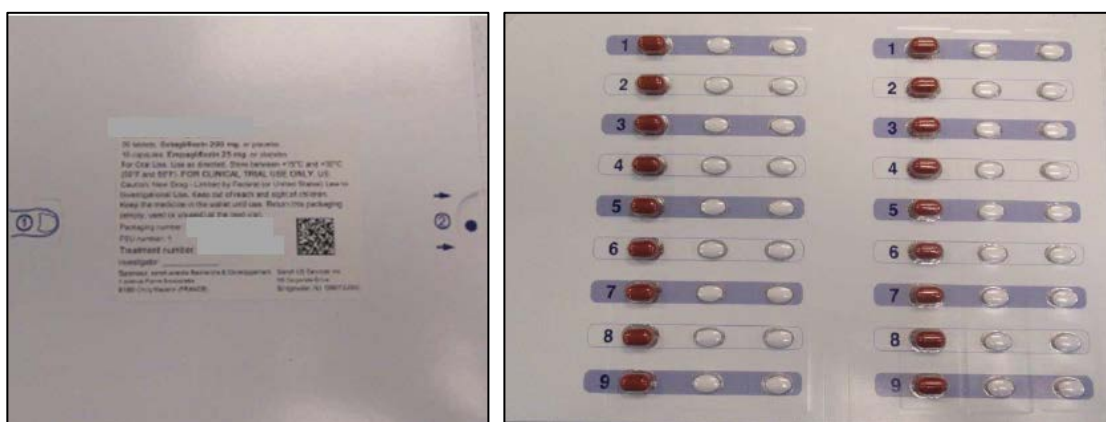


Figure 22 - Portefeuille contenant les 2 formes galéniques du médicament actif et du médicament placebo

Si le médicament de référence est un comprimé alors que le traitement que nous cherchons à développer est sous forme de gélule : il faut masquer le comparateur à l'intérieur d'une gélule identique à notre médicament en développement.

Cependant, ces méthodes de masquage doivent être neutres pour l'efficacité et la sécurité du médicament. Il faut donc réaliser des études de stabilité sur le médicament avec sa nouvelle forme de masquage afin de s'assurer que cette nouvelle formulation n'a pas d'impact sur son efficacité ou sa sécurité. La gélule peut ralentir l'absorption intestinale du comprimé initial et ainsi ralentir sa distribution dans l'organisme. Par conséquent, si la pharmacocinétique du médicament de référence est modifiée, il ne peut plus être considéré comme comparateur et les résultats de l'étude sont faussés.

c) Problématiques liées aux pays participants aux essais cliniques

Les études cliniques étant le plus souvent **internationales**, l'étiquetage des kits doit répondre aux contraintes réglementaires de chaque pays impliqué dans l'étude. Les notices doivent être développées dans la langue de chaque pays participant à l'étude ce qui peut poser des problèmes en termes d'espace disponible pour l'information sur le conditionnement (Figure 23).

Il est donc judicieux, de la part des industries pharmaceutiques, d'essayer de standardiser certaines mentions des étiquettes cliniques afin d'optimiser l'espace disponible ainsi que la compréhension par l'ensemble des patients et professionnels de santé impliqués dans l'étude.

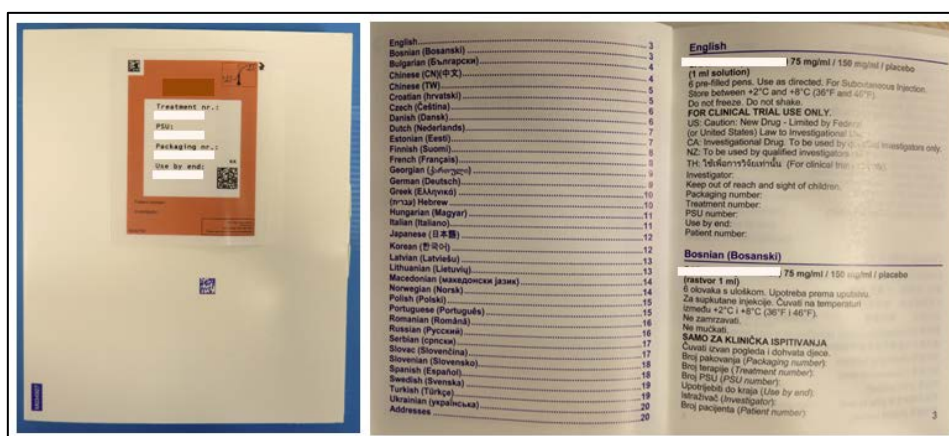


Figure 23 - Exemple de notice traduite dans toutes les langues des pays participants à l'étude

d) Délivrance sur site investigateur

Lors des études cliniques, le patient n'est pas le seul utilisateur à satisfaire : en effet, il est important de garder à l'esprit que les professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers, sages-femmes...) sont les principaux acteurs du bon déroulement d'une étude clinique. Ce sont eux qui vont faciliter l'adhésion des patients au protocole de l'étude. Si la compréhension du protocole ou l'administration du traitement est difficile pour le professionnel de santé, alors il est difficile d'imaginer que le patient reçoive correctement son traitement. Il faut donc essayer de simplifier au maximum le travail des professionnels de santé. L'utilisation de boîtes de couleurs pour distinguer les différents dosages dans une même étude par exemple (Figure 24), ou encore la position du numéro de traitement sur la tranche de la boîte facilite la sélection du médicament par le pharmacien lors de sa délivrance au patient.

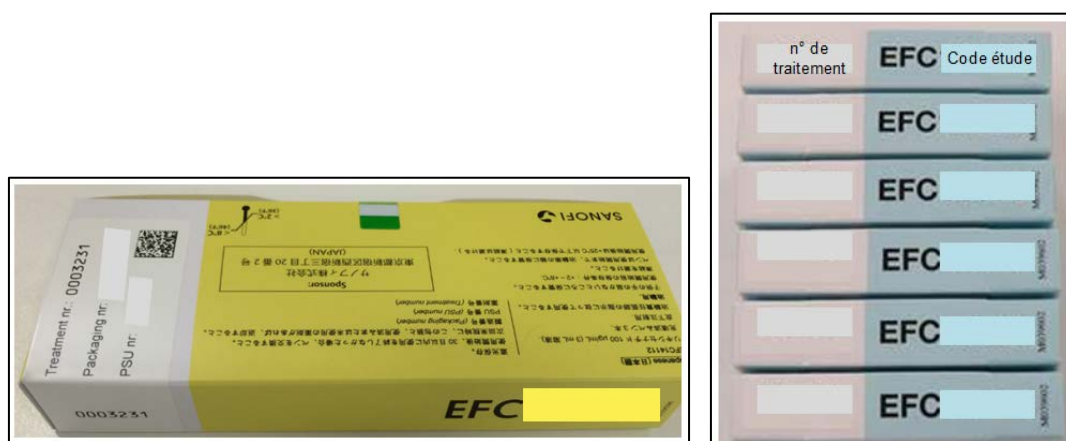


Figure 24 - Exemple de boîtes de couleurs avec le code étude et le numéro de traitement imprimés sur la tranche

e) Etiquetage additionnel

Lors du développement d'un produit, les études de stabilités détaillées précédemment vont permettre de mieux connaître les caractéristiques intrinsèques du produit, et notamment ses conditions de conservation et administration. Ainsi, dans certains cas, le promoteur peut être amené à réétiqueter des produits d'investigation clinique si la durée de vie du produit a été allongée grâce aux résultats des études de stabilité. Il a donc la responsabilité de réétiqueter les kits cliniques. L'étiquette additionnelle doit mentionner la nouvelle date de péremption ainsi que le numéro de conditionnement du lot[5].

Aujourd'hui, les industries pharmaceutiques prennent de plus en plus de risques lors du développement de nouveaux médicaments : le but est que le nouveau médicament arrive le plus rapidement possible sur le marché afin de rentabiliser les coûts mis en œuvre lors de son développement. Par conséquent, il est fréquent de conditionner les kits pour investigations cliniques avec de courtes dates de péremption, et d'allonger les dates de péremption selon les résultats des études de stabilité. Au fur et à mesure de l'avancée de l'étude, les données des études de stabilités sont collectées et nécessitent d'augmenter ou de réduire les dates de péremption étiquetées sur les kits.

f) Taille de lots

Du fait de la particularité des études cliniques, la production des médicaments expérimentaux est beaucoup plus complexe que celle des produits déjà mis sur le marché. Les lots cliniques peuvent être de **taille très variable** : de quelques dizaines ou centaines de lots pour les phases I et II à quelques milliers pour les phases III.

Les phases I ne nécessitent que de petites quantités de médicament expérimental : ces quantités sont donc généralement fabriquées en R&D. Tandis que pour les phases II et III, de plus grandes quantités seront nécessaires et seront donc fabriqués sur un site de production industriel. De plus, pour un médicament expérimental à faible stabilité, il faudra produire de plus petits lots mais plus fréquemment pour approvisionner les centres sur toute la durée de l'étude. La courbe de recrutement des patients dans l'étude doit être prise en compte pour définir le plan de production[15].

Un site de conditionnement R&D doit être capable de répondre à toutes les problématiques et contraintes citées afin d'assurer l'approvisionnement de toutes les études cliniques nécessaires au développement d'un nouveau médicament en vue de l'obtention de son AMM.

Phase I	- Conditionnement en flacon pour administration de doses croissantes chez une faible population. - Mise en place d'une solution de masquage de flacon pour comparer le traitement avec un placebo 
Phases II et III	- Conditionnement protocole-dépendant - Seringues pour étudier l'efficacité et la sécurité d'action du produit sous sa forme finale - Utilisation d'une étiquette teintée pour masquer la couleur du produit et permettre l'indiscernabilité entre le placebo et l'actif 
Obtention de l'AMM	
Commercialisation	- Conditionnement adapté à la réglementation du pays dans lequel ce médicament est commercialisé - Rédaction de l'étiquetage dans la langue du pays de commercialisation  [62]

Figure 25 - L'évolution du conditionnement d'un médicament de son développement à sa commercialisation

IV. LE CONDITIONNEMENT : GARANT DE LA TRAÇABILITE DU MEDICAMENT

Comme nous l'avons vu, le conditionnement présente de nombreuses fonctions essentielles pour un médicament : parmi celles-ci, le conditionnement est utilisé comme garant de la traçabilité et de l'authenticité du médicament. Ces fonctions doivent être exploitées afin de lutter contre la falsification de médicaments commercialisés. La mise au point de dispositifs de traçabilité sûrs et efficaces pourrait également optimiser l'approvisionnement des études cliniques.

Nous verrons donc ici les nouvelles exigences réglementaires européennes à l'origine de la sérialisation, puis l'utilisation de ces méthodes de traçabilité et leurs avantages dans le développement de nouveaux médicaments.

1. Optimisation des outils de traçabilité pour les médicaments commerciaux

a) Lutte contre la falsification de médicaments commercialisés

Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE)[63], la contrefaçon est définie comme « *la reproduction, l'imitation ou l'utilisation totale ou partielle d'une marque, d'un dessin, d'un brevet, d'un logiciel ou d'un droit d'auteur, sans l'autorisation de son titulaire, en affirmant ou laissant présumer que la copie est authentique* ».

Un médicament contrefait correspond donc à un médicament ayant été délibérément étiqueté de manière frauduleuse. Ce type de médicament ne respecte donc pas la législation en vigueur concernant les marques déposées et les brevets.

La contrefaçon concerne tous les médicaments, y compris les produits génériques, et peut impacter autant le principe actif que l'emballage primaire ou secondaire du médicament.

Trois types de contrefaçons existent :

- les médicaments contenant des impuretés ou des composants différents de ceux annoncés, certains composants pouvant même s'avérer toxiques pour les utilisateurs ;
- les médicaments ne contenant aucun principe actif ;
- les médicaments contenant le bon principe actif mais à un dosage différent de celui du médicament commercialisé.

On parle aussi de médicament « *falsifié* » pour désigner un médicament non conforme à la législation européenne. La directive 2011/62/UE [64] décrit le médicament « *falsifié* » comme un médicament présentant de fausses informations relatives à son identité, son emballage, son étiquetage, sa dénomination, sa composition, son dosage ou la liste de ses constituants. Elle parle aussi de médicament falsifié dans le cas où les informations relatives à son origine, son AMM, son historique relatif aux documents de fabrication et de distribution utilisés sont fausses.

Le trafic de médicaments falsifiés existe depuis très longtemps mais a pris une ampleur de plus en plus importante au cours des dix dernières années, ce qui présente un risque majeur pour les milliers de patients du monde entier[65]. L'identification des médicaments falsifiés représente donc actuellement un enjeu majeur de santé public.

Les fabricants de contrefaçons sont majoritairement situés en Inde, en Chine et en Colombie. On estime que plus de 10% des médicaments dans le monde seraient contrefaits[66].

L'Afrique, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique latine sont les régions les plus concernées par le trafic de médicaments contrefaits (Figure 26). En effet, ces activités illégales sont souvent moins pénalisées que le trafic de drogues et rapportent plus : 1000 dollars investis dans le trafic d'héroïne permettraient de produire 20 000 dollars de bénéfice contre 400 000 dollars avec le trafic de médicaments falsifiés[67].

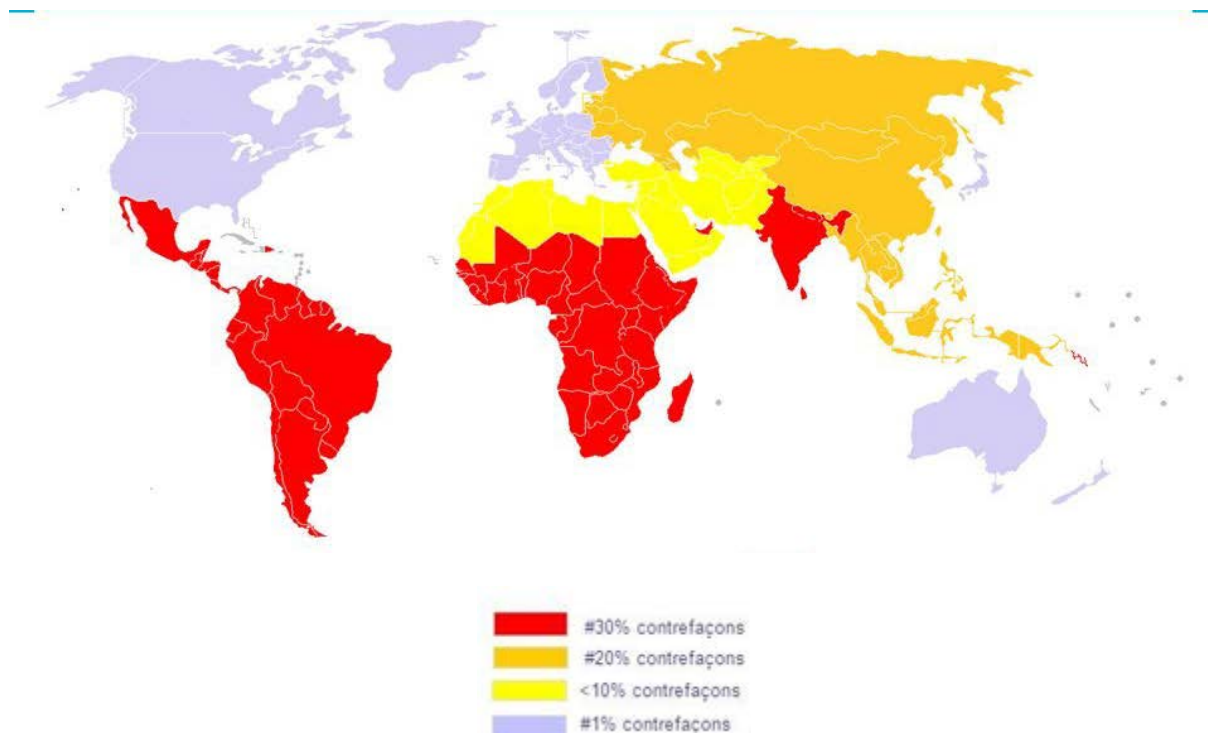


Figure 26 - Pourcentage de médicaments falsifiés selon les pays[68]

Les médicaments les plus touchés dans les pays en développement sont les antirétroviraux, antipaludéens et traitements contre la tuberculose. Ces médicaments falsifiés ne contiennent souvent pas ou peu de principes actifs, induisant forcément un échec thérapeutique pour les patients qui les prennent. Parfois même ces médicaments contiennent des substances toxiques. En 2009, un sirop antitussif contenant de l'antigivre avait provoqué plusieurs dizaines de morts au Nigeria[66].

Ces médicaments falsifiés sont généralement retrouvés sur les étals de marché mais peuvent également se retrouver dans les pharmacies et hôpitaux, ce qui présente des conséquences importantes quant à la qualité de la prescription ou de la délivrance de ces produits aux patients[69].

L'Europe, moins touchée que d'autres continents, représente néanmoins 1% des volumes mondiaux de médicaments falsifiés, selon les chiffres de l'OMS. L'essor de la falsification de médicaments a largement été favorisé par le développement d'internet[70]. En effet, l'OMS estime qu'environ 50% des médicaments vendus en ligne seraient des faux[71]. La majorité d'entre eux sont des compléments alimentaires, des pilules contre les troubles érectiles ou des anabolisants[72].

Le trafic de médicaments falsifiés présente aujourd'hui un impact international. En Europe, la lutte contre le trafic de médicaments falsifiés repose donc essentiellement sur les systèmes nationaux mis en place pour sécuriser la distribution et la commercialisation de ces produits. En France cependant, le système de remboursement des frais de santé étant particulièrement développé et efficace permet de limiter l'exposition aux médicaments falsifiés : aucun d'entre eux n'a encore été détecté en officine. La liberté d'achat en ligne a cependant tendance à fragiliser le système et permet d'augmenter la circulation de contrefaçons.

De plus, l'amélioration de la présentation visuelle des médicaments contrefaits complexifie leur détection. Comme le montre la photo ci-dessous (Figure 27), il est parfois très difficile de distinguer un médicament contrefait du médicament original.



Figure 27 - Illustration de la complexité de distinguer le vrai du faux[73]

A gauche le faux comprimé de Viagra, à droite le médicament commercialisé

La contrefaçon représente donc une sérieuse menace pour la sécurité de la chaîne logistique pharmaceutique et la santé publique. Le conditionnement externe du médicament constitue la première ligne de défense contre les contrefaçons : c'est un des principaux enjeux actuels du conditionnement sur lequel les industries pharmaceutiques doivent concentrer leurs efforts pour lutter contre les médicaments falsifiés en généralisant l'intégration à leurs boîtes de systèmes d'inviolabilité et de traçabilité (codes-barres, hologrammes, étiquettes de sécurité...)

Une technologie anti-contrefaçon idéale devrait :

- fournir un haut niveau de sécurité ;
- être difficile à enlever et remettre, et rapide à identifier ;
- être utilisable et compréhensible par les utilisateurs ;
- être conforme aux réglementations des industries pharmaceutiques.

b) Exigences réglementaires européennes

En juin 2011, la **directive 2011/62/UE des médicaments falsifiés** a été adoptée en Europe pour prévenir l'introduction de contrefaçons sur le marché pharmaceutique européen[74]. Cette directive doit ensuite être transposée dans le droit national de chaque Etat membre.

Son objectif est de sécuriser la chaîne d'approvisionnement légale du médicament (fabrication, importation, distribution) en renforçant l'application des bonnes pratiques de distribution par tous les acteurs de la distribution des médicaments. Ceux-ci ont aussi obligation de notifier aux autorités tous les cas de suspicion de médicament falsifié. Une liste des grossistes répartiteurs respectant la législation applicable de l'UE doit être publiée dans une banque de données européenne pour garantir la transparence de la chaîne de distribution.

Cette directive permet également de renforcer les contrôles en amont de la chaîne de fabrication du médicament en définissant de nouvelles exigences concernant les matières premières, les substances actives et les excipients. Chaque fabricant de médicament se doit d'auditer son fournisseur en principe actif.

Elle va permettre également d'encadrer et d'harmoniser la vente de médicaments sur internet. Seuls les médicaments non soumis à prescription médicale peuvent être vendus par des pharmacies en ligne. Celles-ci doivent posséder une autorisation leur permettant de délivrer des médicaments via internet et se déclarer auprès des autorités compétentes. Le site internet de la pharmacie doit présenter le logo officiel imposé par la Commission Européenne commun à l'ensemble des pays membres de l'UE, entré en vigueur depuis juin 2014 (Figure 28).



Figure 28 - Logo officiel français garantissant la légalité de vente de médicaments en ligne[75]

Ce logo doit être associé à un lien hypertexte qui redirige le patient vers le site internet de l'autorité nationale compétente. Ce lien lui permettra de consulter la liste des pharmacies autorisées à vendre des médicaments par internet.

Enfin, le quatrième objectif de cette directive est de mettre en place des dispositifs de sécurité et de traçabilité pour garantir un meilleur contrôle de l'authentification et de l'identification des médicaments soumis à prescription médicale. La Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) recommande l'utilisation d'un code bidimensionnel « Datamatrix » pour assurer la bonne traçabilité des produits. Les fabricants devront également ajouter un dispositif de sécurité témoignant de l'inviolabilité du produit sur tous les médicaments soumis à prescription médicale. L'authenticité des médicaments sera ainsi garantie par la présence d'un numéro de série unique et non prédictif associé à un code datamatrix et un témoin d'inviolabilité du produit (Figure 29).

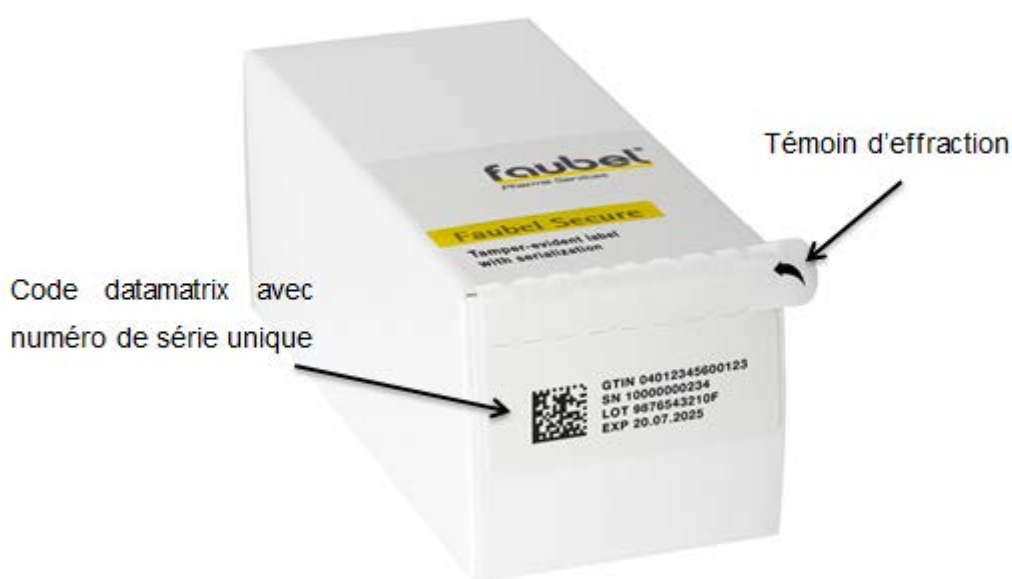


Figure 29 - Exemple de techniques de sérialisation et authentification d'un médicament[76]

La date limite de compliance pour l'ensemble des médicaments soumis à prescription médicale sur le marché européen est le 9 février 2019.

Cette directive des médicaments falsifiés va permettre de faire le lien entre 10 milliards de médicaments prescrits à travers l'Europe, 500 millions de personnes, 150 000 pharmacies et 4000 fabricants.

c) La sérialisation

Actuellement, les systèmes de traçabilité des médicaments se réduisent à la notion de lot. Le numéro de lot de fabrication et la date de péremption du produit doivent être clairement identifiés sur le conditionnement du médicament. C'est un numéro facile à imprimer et à répéter car pour un lot de 5000 produits par exemples, tous auront le même numéro de lot. Certains médicaments possèdent actuellement un code datamatrix intégrant le numéro de lot et la date de péremption (Figure 30), cependant ces deux éléments ne peuvent pas être considérés comme étant de la sérialisation[67].

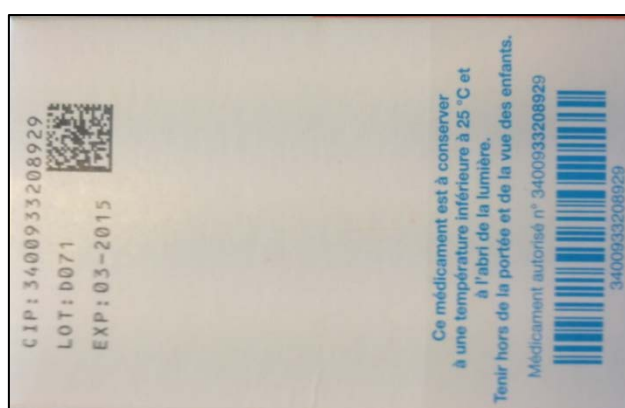


Figure 30 - Exemple d'impression sur les médicaments actuellement commercialisés [77]

(N° d'identification du produit, n° de lot et date de péremption – pas de n° de série unique)

Par conséquent, l'objectif de cette directive était la mise en place d'un système de codification standardisé au sein de l'UE permettant la traçabilité des médicaments à l'unité près. La Commission Européenne a adopté le code-barres datamatrix comme support de traçabilité officiel.

Par définition, la **sérialisation** correspond au codage d'une information sous la forme d'une suite d'informations plus petites. Un numéro de série alphanumérique unique et aléatoire devra être attribué à chaque unité de conditionnement pendant la production du médicament[78]. Ce numéro permettra d'assurer le suivi du médicament et sera intégré au dispositif en étant associé au code produit, au numéro de lot et à la date de péremption du médicament. Par conséquent, dans un lot de 5000 médicaments, tous auront un code différent.

L'authentification consiste à vérifier que le produit n'est pas falsifié. L'utilisation d'un simple numéro de série (001, 002, 003...) ne peut pas garantir l'authenticité du produit puisque n'importe qui peut copier un numéro de série. Il faut un numéro de série unique et non prédictif.

La combinaison d'un numéro unique non prédictif, avec un numéro d'identification du produit et un numéro de lot, est imprimée sur la boîte au moment de la fabrication. Ces numéros de série doivent donc être enregistrés dans une base de données centralisée. Lorsque celui qui délivre le médicament vérifie le produit, le numéro doit correspondre avec un numéro délivré par le fabricant original. Ce système nécessite donc la mise en place d'un logiciel pharmaceutique capable de lire ces données et de fonctionner avec les logiciels pharmaceutiques classiquement utilisés dans les officines. Il devra permettre de donner un message clair sur la situation du produit (Figure 31).

Pour résumer, d'ici 2019, chaque médicament soumis à prescription devra contenir :

Un système de traçabilité contenant les informations ci-dessous :

- Numéro de série unique et non prédictif
- Code produit
- Numéro de lot
- Date de péremption

Un témoin d'effraction du produit

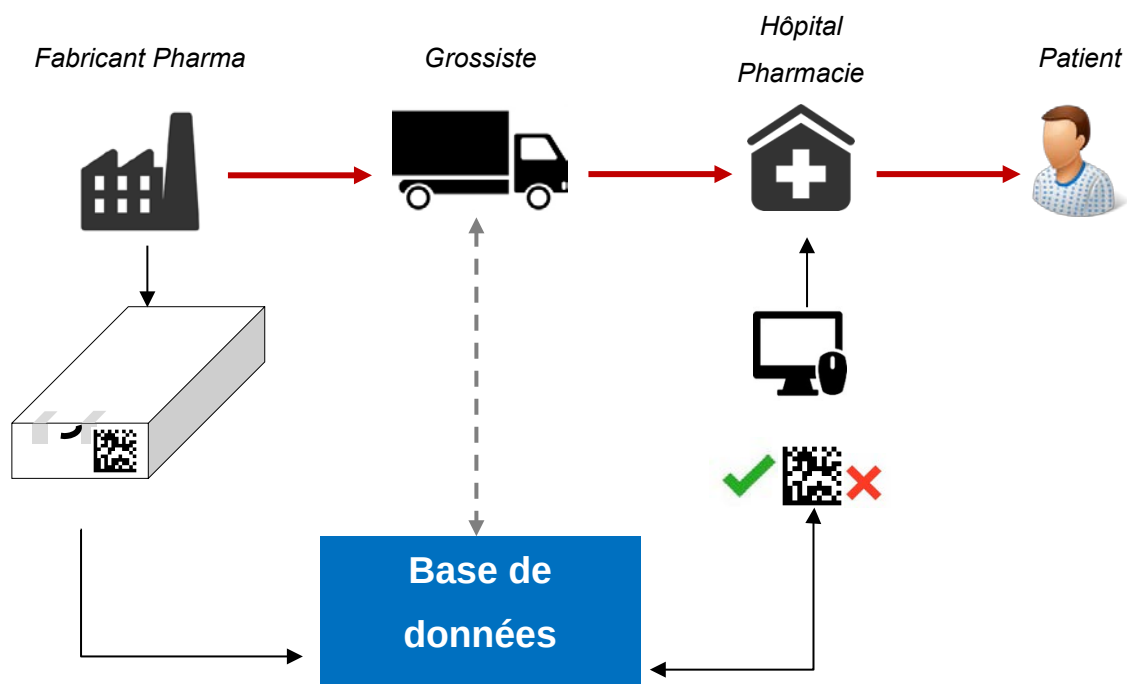


Figure 31 - Schématisation du fonctionnement de la sérialisation

La traçabilité à l'unité près présente de nombreux avantages. Elle permettra de savoir exactement à quel endroit se trouve quel médicament en temps réel. Avec une bonne stratégie de sérialisation, aucun produit concerné par un rappel de lot ne pourrait être délivré. Elle permettra également de diminuer les erreurs de dispensation liées au dosage ou à la péremption du produit, et évidemment de lutter contre les médicaments falsifiés. Elle présente donc des avantages importants pour la délivrance de médicaments par les pharmaciens d'officine.

- Vérification sur l'ensemble de la chaîne logistique :

Un numéro unique est donc imprimé sur chaque niveau de conditionnement du produit et un lien de parenté (de filiation) est créé à chaque étape (Figure 32).



Figure 32 - Agrégation des médicaments dans leur cycle de distribution [19]

Ces liens de parenté sont ensuite archivés dans un répertoire. Les produits sont regroupés au fur et à mesure, ce qui va complexifier le process.

Le suivi et la traçabilité d'un produit permettent de déterminer les localisations actuelles et passées à n'importe quel moment. Au niveau de chaque grossiste, les dates et heures d'entrée et de sortie du médicament seront ajoutées à un fichier électronique qui accompagnera le produit tout au long de sa chaîne d'approvisionnement logistique (du fabricant jusqu'au patient). Ceci requiert une mise à jour de la base de données en temps réel.

- Déclassement des produits :

Il peut arriver que quelque chose se passe mal sur une ligne de production, après que les produits aient été mis en service dans la base de données centralisée. De manière générale, il faut de toute façon prélever des échantillons sur ligne pour les tester dans un laboratoire de contrôle qualité.

De plus, ces produits peuvent également être endommagés pendant leur approvisionnement ou transport. Ils devront donc être retirés de la palette, de la boîte d'expédition ou du lot.

Ces produits devront donc être déclassés de la base de données.

Ce dispositif de sérialisation permettra également de faciliter les rappels de lots en cas de problèmes.

- Mise en place de la sérialisation :

La mise en place de ces mesures de sérialisation et d'authentification des médicaments soumis à prescription médicale est aujourd'hui rendue obligatoire par la réglementation européenne. Les fabricants devront donc s'adapter et déployer progressivement ces dispositifs d'ici février 2019.

Ceci représente un gros challenge technologique pour les industries pharmaceutiques. Les formats de code sont beaucoup plus larges qu'avant. Les codes datamatrix nécessitent une manutention mécanique et un procédé de contrôle

bien plus performant que pour l'impression de simples données variables. Le choix du système de contrôle caméra devient donc critique.

Les entreprises doivent déployer ce projet sur toutes leurs lignes de conditionnement sans pour autant bloquer les productions en cours. Ils doivent déployer tous les moyens nécessaires afin d'installer les nouveaux équipements, les qualifier et former le personnel. De plus, si à cela s'ajoute le coût d'achat de ces équipements, la sérialisation représente un enjeu économique majeur pour les industriels.

Le data management devient également fondamental au sein de l'entreprise afin de sécuriser l'ensemble de ces nouvelles données générées pendant la production.

L'implémentation de la sérialisation est donc un projet d'approche systémique pour les industriels : il faut des managers techniques, de production, d'informatique, de marketing, de qualité... La mise en place de la sérialisation nécessite également des compétences externes : des fournisseurs de caméra, des fournisseurs de logiciel pour sérialisation, des fabricants de machine de conditionnement, des fournisseurs de logiciel de gestion de production assistée par ordinateur et de système de gestion des ressources, des consultants...

Le coût total d'implémentation pour l'ensemble des entreprises européennes concernées est estimé à environ 6.8 – 1.1 milliards[79].

La mise en place de standards internationaux s'avère donc nécessaire afin de permettre cette traçabilité à l'unité près.

d) Utilisation de standards - GS1

GS1 est une organisation mondiale à but non lucratif présente dans 150 pays[80]. Cette organisation regroupe des entreprises de plusieurs filières de l'économie et leur offre un espace de travail pour collaborer à la mise en place de standards autour de trois domaines clés : le commerce omnicanal, la digitalisation de l'offre et l'interconnexion des chaînes logistiques.

Les standards élaborés par GS1 permettent de constituer un langage commun pour identifier, capturer et partager l'information afin d'améliorer l'efficacité et la visibilité des chaînes logistiques au niveau mondial et entre les différents secteurs.

Dans le cadre de la sérialisation pharmaceutique, l'enregistrement d'un numéro d'identité pour chaque médicament permet d'enregistrer chaque transaction ou

mouvement et donc de tracer son cycle de vie entier. Ainsi, le lien électronique établit entre le médicament et chaque étape de son parcours sur la chaîne logistique constitue un pédigrée électronique appelé aussi « *e-pedigree* ».

Le standard GS1 permet donc de mettre en place un système harmonisé de traçabilité reposant sur un standard d'identification qui rend unique chaque conditionnement de médicament afin de garantir des mouvements efficaces et sécurisés de biens et d'informations.

Il définit plusieurs codes dont notamment :

- le code GTIN (Global Trade Identification Number) qui est un code standard d'identification du produit ;
- le code GLN (Global Location Number) qui est un code standard d'identification d'un emplacement

Ces codes peuvent être supportés dans un code à barre unidimensionnel ou bidimensionnel tels que le Datamatrix.

e) Dispositif de traçabilité

Etant donné que le code barre doit permettre de suivre chaque niveau de la chaîne logistique, le **code linéaire** (Figure 33) classiquement utilisé devrait être réduit à une taille qui le rendrait imprimable et illisible. Ces codes sont faciles à imprimer mais longs et peu efficaces.



Figure 33 - Code barre linéaire unidimensionnel

Les codes-barres 2D dits « bidimensionnels » sont lus dans deux directions pour décoder l'information qu'ils contiennent. Parmi eux, les plus connus sont le QR-code et le datamatrix :



- Le **QR-code** peut supporter jusqu'à 4,296 caractères et même des caractères kanjis.



- Le **Datamatrix** ne peut contenir que 2,335 caractères et ne peut supporter d'information kanjis mais accepte un certain pourcentage d'endommagement qui n'empêche pas sa lecture.

- Les **codes RFID** (Radio Frequency Identifier) sont les seuls qui ne nécessitent pas de ligne de mire pour scanner mais sont plus chers à mettre en place.

Le but de la sérialisation n'est pas uniquement d'imprimer des chiffres et des codes-barres, mais surtout de permettre à l'ensemble des systèmes de supporter cette technologie.

Le Data Matrix Error Correcting Code (ECC) 200 est le format le plus classiquement utilisé puisqu'il permet la lecture de codes pouvant être jusqu'à 60 % endommagés[81]. Il est composé de deux parties : les motifs de repérage et la matrice (Figure 34).

Les motifs de repérage peuvent également être divisés en deux sous-parties :

- la partie pleine appelée « *L shaped finder pattern* » (motif de repérage plein en L) qui sert principalement à déterminer la taille, l'orientation et la distorsion du symbole ;
- la partie en pointillée appelée « *Clock Track* » qui sert à définir la structure de base du symbole.

La matrice contient l'ensemble des informations encodées et représente la traduction binaire des caractères en symbologie datamatrix.

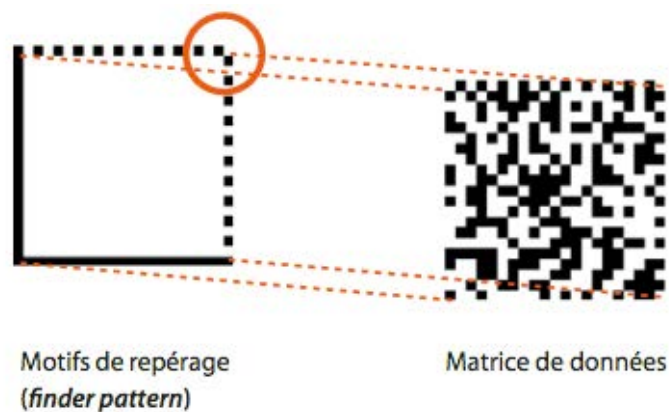


Figure 34 - Structure du datamatrix[81]

Le datamatrix ECC200 contient toujours un nombre pair de lignes et colonnes, compris entre 10 et 144, ainsi qu'un carré blanc dans le coin supérieur droit. La taille du code varie selon la quantité de données qu'il contient. Les codes datamatrix permettent d'encoder les informations souhaitées ainsi que des mécanismes de correction d'erreurs garantissant un niveau élevé de sécurité. De plus, le code datamatrix ECC200 possède un code supplémentaire permettant de localiser les erreurs. Cette version-là est donc la seule reconnue aujourd'hui par les standards GS1.

Ce code permet d'encoder des chaînes de caractères selon le système GS1 des identifiants de données. Ce système est caractérisé par l'élaboration d'un format standard qui permet d'organiser les différentes données et qui a pour but de créer un langage commun entre les industries pharmaceutiques. Chaque donnée est défini par un identifiant (Application Identifier - AI) qui définit la nature de la donnée :

- GTIN (01)
- Date de péremption (17)
- Numéro de lot (10)
- Numéro de série (21)
- Date de fabrication (11)

Ces données sont juxtaposées comme ci-dessous (Figure 35) dans un seul symbole pour définir la composition du datamatrix. La traduction en clair de ces données doit également être imprimée à proximité du symbole sur le conditionnement des médicaments.



Figure 35 - Exemple de code d'identification d'un médicament pouvant être contenu dans un Datamatrix

La qualité d'impression est importante pour permettre la lecture du datamatrix : elle doit permettre au lecteur de discriminer clairement les zones sombres et claires du symbole.

En conclusion, à partir de février 2019, les fabricants devront équiper leurs médicaments de dispositifs de sécurité comprenant un témoin d'inviolabilité et un code d'identification unique. Un seul code lisible par caméra par conditionnement sera autorisé. Les médicaments libérés sur le marché avant 2019 peuvent être dispensés jusqu'à leur date de péremption. Un dispositif d'inviolabilité est requis mais le type n'est pas spécifié.

La séquence de caractère devra rester unique et lisible un an après la date de péremption ou cinq ans après la libération du lot. La structure du numéro unique doit être cohérente avec les normes ISO standards et ne doit pas dépasser cinquante caractères. Les quatre ou cinq éléments codés dans le datamatrix devront également être imprimés et lisibles sur le conditionnement.

Pour chaque médicament, le fabricant devra enregistrer dans la base de données centralisée :

- tous les éléments contenus dans le code 2D ;
- le schéma de code utilisé (quel standard) ;
- le nom du médicament, le type et la taille du conditionnement ;
- l'Etat membre dans lequel le produit est censé être mis sur le marché ;
- le nom et adresse du fabricant ;
- la liste de tous les grossistes vers lesquels sera distribué le produit.

De plus, le développement d'applications mobiles par les entreprises pharmaceutiques permettra également aux patients d'avoir facilement accès aux informations du produit en scannant le code datamatrix avec leurs téléphones (Figure 36).



Figure 36 - Exemple d'application pouvant être utilisée par les patients [82]

2. Adaptation de ces outils de traçabilité pour optimiser le conditionnement des médicaments expérimentaux

Aujourd'hui, les études cliniques sont de plus en plus complexes et les médicaments biologiques étant en plein essor, les produits en développement sont souvent des produits rares et onéreux. Par conséquent, les principaux objectifs des études cliniques sont :

- de protéger le produit ainsi que l'utilisateur ;
- d'attirer et de retenir les investigateurs et les patients ;
- de connecter et d'informer les patients et les sponsors sur le produit en développement.

L'utilisation du datamatrix, généralisée aux médicaments commercialisés, présente également un intérêt majeur pour optimiser la chaîne d'approvisionnement des médicaments expérimentaux et optimiser le déroulement des études cliniques (figure 39).

Aujourd'hui, le datamatrix est classiquement utilisé pour optimiser les contrôles en cours de production afin de vérifier que les données qui sont imprimées sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont conformes. L'objectif serait donc d'étendre l'utilisation de ce code datamatrix à l'ensemble de la chaîne logistique, et d'harmoniser l'écriture de ce code en utilisant des standards comme pour les médicaments commercialisés. Ceci permettrait la lecture de ces données par l'ensemble des acteurs de la chaîne, du site de production jusqu'aux centres investigateurs et patients.

Le développement de standards permettant d'encoder les datamatrix de façon harmonisée par l'ensemble des entreprises spécialisées dans le développement clinique faciliterait le suivi du médicament pendant son cycle de vie (Figure 37). Si tous les acteurs de la chaîne utilisent le même langage et le même dispositif, cela permettrait de sécuriser l'approvisionnement des centres cliniques et optimiser la conduite des études.



Figure 37 - Exemple de données contenues dans le datamatrix d'un médicament expérimental

a) Optimisation du circuit de distribution des médicaments expérimentaux

Le promoteur d'une étude clinique est responsable d'assurer la traçabilité complète et continue de tous les produits d'investigation cliniques depuis la production et le conditionnement des kits, l'expédition et le stockage dans des dépôts locaux, l'expédition vers les sites investigateurs et l'administration aux patients jusqu'à leur retour et destruction en fin d'étude si non utilisés. Chaque acteur de la chaîne de distribution du médicament pourrait scanner le datamatrix de la boîte à chaque mouvement ou déplacement du produit. La collecte de ces données sur les mouvements des kits cliniques permettrait de connaître en temps réel la localisation de chacun d'entre eux. Actuellement, ces données sont souvent gérées manuellement via des tableurs types Excel, ce qui peut être à l'origine d'erreurs.

- Suivi des conditions environnementales :

L'approvisionnement d'un essai clinique peut impliquer le besoin d'expédier de petites quantités de kits cliniques sur de nombreux sites investigateurs différents. De plus, ces produits peuvent nécessiter des conditions spéciales de stockage à basse température à maintenir impérativement tout le long de la chaîne de distribution.

L'utilisation d'un code Datamatrix pourrait être pratique ici afin de pouvoir surveiller l'évolution de températures lorsque le kit clinique quitte le site de production et jusqu'à sa délivrance au patient. Il pourrait être judicieux d'avoir accès au suivi des températures du produit en scannant ce code-barres et de recevoir des alertes en

temps réel afin de réduire les pertes liées aux excursions de températures sur les sites cliniques.

- Extensions de péremption :

Lors des études cliniques, les dates de péremption peuvent être amenées à varier selon les résultats des études de stabilités réalisées en parallèle. Le datamatrix pourrait donc être aussi utilisé par le fabricant pour indiquer la nouvelle date de péremption et permettre au pharmacien du site investigateur d'imprimer directement sur site, une étiquette avec cette nouvelle date à apposer sur l'emballage[83]. Si besoin, en connaissant la position de kits qui nécessiteraient un réétiquetage, le sponsor pourrait envoyer directement un message de rappel avec les nouvelles dates de péremption à chaque point où sont situés les kits concernés.

- Réconciliation¹⁰ en fin d'étude :

Dans le cadre d'une étude clinique, le sponsor doit approvisionner les sites en médicament expérimentaux en respectant les délais impartis et garder tous les documents relatifs à leur expédition, réception, utilisation, retour et destruction. Ce système d'archivage et de traçabilité permet le rappel de lot en cas de besoin pendant l'étude ou d'investigation sur d'éventuelles réclamations en fin d'étude. Par conséquent, la réconciliation est importante pour garder une trace des produits utilisés ou non au cours de l'étude.

L'utilisation du datamatrix permettrait de tracer l'ensemble des transactions subies par un médicament pendant son cycle de vie afin d'accélérer et sécuriser l'étape de réconciliation. De plus, l'utilisation du datamatrix pourrait permettre d'identifier tous les niveaux de conditionnement d'un même kit. En fin d'étude, le promoteur pourrait savoir où sont les kits restants non utilisés et quels kits ont été délivrés aux patients.

La réconciliation doit être effectuée au niveau des sites investigateurs par les équipes de monitoring présentes sur place, au niveau de chaque dépôt ainsi qu'à un niveau plus global pour l'ensemble de l'étude. Actuellement, ces étapes de réconciliation sont souvent effectuées manuellement ce qui engendre un risque élevé

¹⁰ Opération permettant de comptabiliser l'ensemble des unités consommées par les patients, et des unités non consommées en stock sur les sites. L'ensemble des unités restantes doivent être détruites en fin d'étude.

d'erreurs au moment de l'analyse de ces données. L'utilisation du datamatrix présenterait donc un rôle majeur ici pour connaître la position exacte de chaque produit d'investigation en temps réel.

b) Adhésion des patients au protocole de l'étude

Une étude longue et complexe, un manque de motivation des patients, la survenue d'effets indésirables, les trajets importants jusqu'aux sites d'investigation clinique sont autant d'éléments qui font que les patients ne restent pas toujours dans l'étude jusqu'à la fin du protocole.

Il est donc essentiel pour les promoteurs de développer des moyens afin de garder les patients dans l'essai et de permettre un développement clinique de qualité. L'utilisation de technologies telles que le datamatrix s'avère donc utile ici pour que le patient se sente impliqué et acteur dans l'essai.

- Informations sur le produit :

Les patients sont souvent amenés à prendre chez eux leur traitement lors d'études cliniques, avec des instructions sur la manière et le moment de les prendre. Le datamatrix peut donc être utilisé pour renvoyer le patient, grâce à un lien URL, vers une vidéo lui détaillant comment prendre le produit.

La lecture du code datamatrix imprimée sur le kit clinique pourrait fournir aux patients et professionnels de santé des informations sur le produit ainsi que des informations spécifiques au protocole de l'étude (Figure 38). Les notices étant souvent imprimées en petits caractères, la mise à disposition d'une application ou d'un site internet dédié aux patients participant à l'étude serait intéressante. Le but serait de leur présenter des informations spécifiques au produit d'investigation clinique, concernant son mode d'administration par exemple, ainsi que des informations spécifiques à l'étude de manière un peu plus ludique que sur la notice qui contient les mentions réglementaires.



Figure 38 - Exemple d'application avec informations produits disponible pour le patient[82]

De plus, cet espace d'information dédié au patient pourrait également proposer une banque de questions / réponses ainsi qu'un espace de conversation instantanée de type « chat » pour permettre au patient de poser des questions sur l'utilisation du produit, ou sur d'éventuels effets indésirables. Certaines réponses standards pourraient être préenregistrées afin de répondre aux questions des patients et de les orienter si besoin vers un professionnel de santé. Les patients peuvent ainsi communiquer plus facilement avec les professionnels de santé impliqués dans l'étude pour demander des clarifications ou être réorienté vers un médecin en cas d'effet indésirable. Ces outils permettent de faciliter la communication entre les patients et les sites investigateurs.

- Observance des patients :

Des programmes de rappel automatisés peuvent être utilisés pour améliorer l'observance des patients. L'utilisation d'une application pourrait aussi permettre au patient, en scannant le datamatrix de son traitement, d'enregistrer en temps réels ses prises de médicament ou de signaler tout effet indésirable pouvant être lié ou non à la prise du médicament. Ces données collectées pourraient être automatiquement envoyées aux professionnels de santé afin de suivre l'observance des patients participant à l'étude. L'objectif est de réduire le décrochage de patients

en cours d'étude en garantissant un suivi proactif du comportement de chaque participant.

- Administration aux patients :

Les patients qui participent à une étude doivent se rendre sur le site d'investigation clinique pour récupérer leur traitement, à intervalles réguliers. Cependant, beaucoup de patients habitent généralement à plus de 50 km des centres investigateurs, ce qui peut être un frein pour leur participation à l'essai. On pourrait donc imaginer un système dans lequel le patient scannerait le datamatrix de son traitement presque terminé afin de générer une alerte au niveau du site investigateur qui enverrait automatiquement le kit suivant au domicile du patient (« *direct to patient* »).

La technologie du datamatrix, imposée aux médicaments commercialisés soumis à prescription, présente donc également des intérêts majeurs pour optimiser la conduite d'une étude clinique (Figure 39). Il serait judicieux pour les industries pharmaceutiques spécialisées en R&D de mettre en place un langage commun afin d'harmoniser les pratiques à chaque étape de la chaîne logistique. L'objectif principal doit toujours être de garantir la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Utilisation de standards GS1 internationaux pour encoder les informations de chaque médicament → dispositif de traçabilité = Datamatrix	
Médicaments commercialisés	Médicaments expérimentaux
- <u>Obligation réglementaire</u> pour tous les médicaments soumis à prescription médicale à partir de février 2019 - Traçabilité à l'unité près en temps réel - Optimisation de la délivrance des médicaments par le pharmacien : diminution des erreurs liées à la délivrance du mauvais dosage, de médicament périmé ou falsifié - Optimisation du système de gestion des rappels de lots	- Développement d'un langage commun <u>non obligatoire</u> mais fortement recommandé - Optimisation du circuit de distribution des études cliniques (suivi des conditions environnementales, procédés de réconciliation et extensions de péremption) - Optimisation de l'adhésion des patients au protocole de l'étude (suivi observance, informations patient, vidéo d'utilisation du produit)
01 03453120000011 17 31122018 10 ABC123456 21 123456789 GTIN Date de péremption N° de lot N° de série 01 03607980115709 17 160618 10 IP0005146 21 1KK14082604133124691 Code étude Date de péremption N° de lot N° de traitement	

Figure 39 - Utilisation du Datamatrix GS1 pour médicaments commercialisés et expérimentaux

CONCLUSION

L'environnement pharmaceutique actuel évolue dans un contexte réglementaire strict et de plus en plus concurrentiel, le développement d'un nouveau médicament est aujourd'hui un réel challenge. Les enjeux du conditionnement sont multiples et majeurs tout au long du développement pharmaceutique d'une nouvelle spécialité.

L'explosion d'internet et des objets connectés bouleverse aujourd'hui notre quotidien et l'ensemble du marché pharmaceutique mondial. L'exploitation des technologies digitales permet d'optimiser l'ensemble de la chaîne du médicament avec un bénéfice également important pour le patient.

La digitalisation des informations à travers un code datamatrix semble être une des réponses aux exigences de traçabilité imposées pour lutter contre la falsification de médicaments, qui est un marché en pleine expansion mondiale. Demain, il serait envisageable d'harmoniser la structure de ces datamatrix afin de permettre aux patients d'accéder à de nombreuses informations utiles sur leurs traitements.

Comme nous l'avons vu dans cette thèse, le datamatrix, présente également de nombreux avantages pour optimiser et sécuriser le déroulement des études cliniques. L'exploitation de ces technologies digitales permettra d'améliorer les méthodes de recrutement, l'adhésion et l'observance des patients. Les réseaux sociaux sont utiles pour fournir aux patients des informations sur les nouvelles études cliniques ainsi que sur les résultats de précédentes études. C'est un canal particulièrement utile pour améliorer le recrutement des patients dans les essais. Cependant, la digitalisation de l'industrie pharmaceutique nécessite une vigilance accrue des industries et autorités de santé pour sécuriser l'ensemble des données électroniques générées.

De plus, dans une démarche de diminution des coûts de santé, la dispensation à l'unité pourrait s'avérer utile car le conditionnement du médicament n'est pas toujours adapté à la durée de prescription. Cependant, ce type de dispensation nécessite un déconditionnement présentant un risque pour la traçabilité du médicament. L'impression d'un code datamatrix sur chaque unité de traitement serait donc une réponse possible pour sécuriser ce procédé et présenterait également des bénéfices sur l'observance des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « A guide to what is a medicinal product ». Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, nov-2012.
- [2] « Qu'est-ce qu'une AMM? », *LEEM - Entrep. Médicam.*, févr. 2011.
- [3] « L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/>.
- [4] « Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? » Les essentiels du médicament, janv-2013.
- [5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament - ANSM, « Bonnes pratiques de fabrication ». févr-2016.
- [6] « L'impact du conditionnement des spécialités pharmaceutiques », *Pharmacovigil. Sécurité Circuit Médicam.*, p. 12.
- [7] « SteriMax ». [En ligne]. Disponible sur: <http://sterimaxinc.com/fr/>.
- [8] « CODILAB ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.codilab.fr/>.
- [9] « KinePharma ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kinepharma.es/fr/>.
- [10] « Automédication : vos médicaments préférés sont-ils à éviter ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.franceactu.net/>.
- [11] « De la molécule au médicament », *LEEM - Les entreprises du médicament*, mai-2011. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/>.
- [12] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry - Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. 2005.
- [13] A. Weyermann, « Labelling Requirements for Investigational Medicinal Products in Multinational Clinical Trials: Bureaucratic Cost Driver or Added Value? », Bonn, 2006.
- [14] D. Hussar A., « Développement des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.merckmanuals.com/>.
- [15] « Fabrication d'un médicament. », *EUPATI - Académie européenne des patients*, 03-août-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/>.
- [16] « Développement et essais cliniques - Populations particulières », *EUPATI - Académie européenne des patients*, 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/category/developpement-et-essais-cliniques/>.
- [17] « Méthodologie des essais cliniques », *EUPATI - Académie européenne des patients*, 23-nov-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/>.
- [18] « Le concept d'insu dans les essais cliniques », *EUPATI*, 10-sept-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/>.

- [19] R. Geirnaert, « NVC E-Course Pharmaceutical Packaging ».
- [20] N. Scholz, European Parliament, et Directorate-General for Parliamentary Research Services, *Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne: le cadre légal des médicaments à usage humain: analyse approfondie*. Luxembourg: Publications Office, 2015.
- [21] *Directive 2003/94/CE établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*, vol. L.262/22. 2003, p. 5.
- [22] *Directive 92/27/CEE du Conseil - Etiquetage et notice des médicaments à usage humain*, vol. L 113. 1992.
- [23] « Etiquetage des médicaments ». Federal Agency for Medicines and Health Products.
- [24] C. Goussard, « Éthique dans les essais cliniques: Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique », *médecine/sciences*, vol. 23, n° 8-9, p. 777-781, août 2007.
- [25] « WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ».
- [26] X. Aurey, « Déclaration d'Helsinki et révisions successives ». Fondamentaux.org, 2013.
- [27] *Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale*, vol. 17.C. 1964, p. 6.
- [28] *Règlement (UE) N°536/2014 du Parlement européen et du Conseil*, vol. 27.5.2014. 2014.
- [29] *Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux*.
- [30] « Dupixent- Full prescribing information ». [En ligne]. Disponible sur: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/>.
- [31] M. Baschet-Vernet, « Dans un contexte de ralentissement et de consolidation du marché, les laboratoires misent sur de nouvelles formes de dosage pour dynamiser, en pharmacie, le rayon OTC ou en accès libre. Côté éthique, les patients réclament des traitements ciblés. », *Emballages Magazine*.
- [32] Bhat M., « Role of packaging material on Pharmaceutical product stability ». ACG worldwide.
- [33] T. Kneale, « New Developments in Pharmaceutical Packaging Materials », *Pharmaceutical Processing*, 04-nov-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmpro.com/>.
- [34] A. FERROYARD, « Constitution d'un dossier d'AMM d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe », Rouen, 2014.
- [35] « Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité ». ANSM, juill-2014.
- [36] « Rédaction des informations produit », ANSM. [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/>.

- [37] « Shop pharmacie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.shop-pharmacie.fr/>.
- [38] « News and Events - EMA to work with stakeholders to improve the product information for EU medicines », *European Medicines Agency* -, 15-nov-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/>.
- [39] « Avis aux titulaires d'AMM : Soumission à l'ANSM des documents liés à un QR code sur le conditionnement primaire ou secondaire, ou dans la notice d'un médicament. » ANSM, oct-2016.
- [40] « Améliorer l'observance - Traiter mieux et moins cher ». CRIP - Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique, nov-2014.
- [41] Pulicani, « Des propositions pour améliorer l'observance », *Pharmaceutiques*, juin-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pharmaceutiques.com/>.
- [42] « Laureats des Pharmapack Awards 2017 », *Pharmapack | Innovation, Networking, Education*, 31-janv-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmapackeurope.com/fr/>.
- [43] « Otezla® (apremilast) Professional Site », *OtezlaPro*, 10-août-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.otezlapro.com/dosing/>.
- [44] « Pharma Compliance Pack », *August Faller*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.august-faller.com/en/>.
- [45] « Pharmapack Europe 2017 : Prix de la meilleure innovation exposant décerné au dispositif médical Intuity® Ject d'EVEON », *Medicalps*, 02-févr-2017.
- [46] « Europe Columbus Award for Compliance Enhancing Packaging Design 2013 », *HCPC Europe*, 21-mars-2013.
- [47] « SAFELIA® 1 ml and 2,25 ml Autoinjectors designed to be patient and syringe friendly ». Nemera.
- [48] « Safelia® autoinjector is selected as finalist for the 'Excellence in Pharma: Drug Delivery Devices' CPhI Pharma Awards », *Nemera*, 30-sept-2016.
- [49] « Innovative Pharmaceutical Packaging », *Pharma Packaging Design*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pharmapackagingdesign.com/>.
- [50] S. Latieule, « Quelles technologies choisir pour être conformes à la réglementation ? », *Industrie Pharmaceutique*, 01-janv-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/>.
- [51] « BD Aiguilles sécurisées Eclipse 100 aiguilles », *Pharma GDD*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/>.
- [52] D. Allen, « Can You Inject Without the Needle? », *MDDI Online*, 24-janv-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mddionline.com/>.
- [53] V. Andrieu et J.-P. Reynier, « La galénique au service de la sécurité chez l'enfant », *Thérapie*, vol. 59, n° 6, p. 599-601, nov. 2004.
- [54] « Capsule Sécurité Enfant PP28 Blanche JT TS Modèle Astra », *Verreries Talançonnaises*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.flaconste.com/>.
- [55] « Keystone Folding Box Co. Launches Ecoslide-RX 2.0 Compliance Package ». HCP Online, avr-2017.

- [56] « Ecoslide-RX from Keystone Folding Box Co. Wins Two Awards for Compliance - Enhancing Design ».
- [57] J. Butschli, « Contract packager invests in eco-friendly compliance package », *Packaging World*, 02-déc-2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.packworld.com/>.
- [58] « Braille Font System for Pharmaceutical Packaging », *PharmaBraille*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmabraille.com/>.
- [59] « Un conditionnement de médicament 100 % carton reçoit un Oscar de l'emballage », *Eco-Emballages*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ecoemballages.fr/>.
- [60] C. Ducruet, « Vaccin antigrippe : Sanofi et GSK affrontent la concurrence », *Les Echos*, 09-oct-2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/>.
- [61] « Health Products », *Pharmapack | Innovation, Networking, Education*, 12-avr-2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmapackeurope.com/fr/>.
- [62] « Biologic Therapy Dupixent (Dupilumab) Approved For Atopic Dermatitis | », *MedEsthetics*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medestheticsmag.com/>.
- [63] « Définition - Contrefaçon », *Insee*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/>.
- [64] *DIRECTIVE 2011/62/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés*. 2011, p. 14.
- [65] C. Brajeul, « Faux médicaments : un fléau mondial très lucratif », *Libération*, 01-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.liberation.fr/>.
- [66] « Dossier de presse - Contrefaçon de médicaments ». LEEM.
- [67] B. CARITE, « Directive Européenne «Médicaments falsifiés» : Enjeux et Impact de la Directive sur un Atelier de Conditionnement Pharmaceutique », 2015.
- [68] J. Franquet, « Réalité de la contrefaçon ».
- [69] « Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/>.
- [70] « Médicaments de contrefaçons », *EAASM*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eaasm.eu/>.
- [71] « Vente de médicaments sur Internet en France », *Ordre National des Pharmaciens*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>.
- [72] T. K. Mackey, B. A. Liang, P. York, et T. Kubic, « Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 92, n° Suppl 6, p. 59-67, juin 2015.
- [73] « Faux médicament : un résultat trompeur », *Santé journal des femmes*. [En ligne]. Disponible sur: <http://sante.journaldesfemmes.com/>.
- [74] Dureuil, « L'Europe modifie sa réglementation », *Industrie Pharmaceutique*, 01-janv-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/>.

- [75] « Vente en ligne de médicaments : le logo européen devra figurer sur les sites internet au 1er juillet », *Prévention Information Conseil Santé*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pic-sante.com/>.
- [76] « Etiquettes de sécurité et sérialisation », *FAUBEL Pharma services*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.faubel.de/fr/>.
- [77] « Scan Pharma », *Informatique médicale, TIC & Pharmacie*, 07-mars-2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://simonletellierblog.wordpress.com/>.
- [78] DE SA, « Sérialisation des médicaments à compter de 2019, point sur l'avancement », *Hub One*, 26-juin-2017.
- [79] A. Dureuil, « Sérialisation des médicaments : Les 10 questions pour débiter un projet », *Industrie Pharmaceutique*, 01-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/>.
- [80] « The Global language of Business », *GS1*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gs1.fr/>.
- [81] « GS1 DataMatrix ECC200 Recommandations pour la définition d'un standard d'application dans votre secteur d'activité ».
- [82] « GS1 Datamatrix - GS1 Healthcare Demo Scanner & "Intellignet Packaging" ». GS1 Healthcare, 2014.
- [83] N. Pauvre, « Dossier traçabilité pharmaceutique (2/2) – Quelles obligations réglementaires pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement des médicaments ? », *Carnets de Traçabilité (par GS1)*, 20-juin-2014.

PACKAGING CHALLENGES IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

ABSTRACT

The European regulation is in a permanent change to ensure a high level of transparency and control regarding drugs marketing authorization. Drug labelling is strictly regulated by the law whereas the packaging design is a great way used by manufacturers to promote the proper use of medicines. It has to be optimized to ensure the product protection, traceability and identification. Packaging also enables patient protection and compliance. Tomorrow, manufacturers will have to develop serialization to fight against counterfeiting which is a fast-growing international market. Traceability features such as Datamatrix will be printed on the packaging materials to secure the whole drug supply chain. The implementation of these digital technologies should also improve patient recruitment and enrolment in clinical trials.

KEY WORDS: Pharmaceutical packaging, Clinical Trials, Regulation, Traceability, Datamatrix

LES ENJEUX DU CONDITIONNEMENT DANS LE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Toulouse, le 23 mars 2018

Par Charlotte LECOUR

RÉSUMÉ

La réglementation européenne évolue constamment pour plus de transparence et de contrôle vis-à-vis de la mise sur le marché des médicaments. L'étiquetage est imposé par la réglementation. Le design du conditionnement pharmaceutique est, quant à lui, un axe majeur exploité par les industriels pour garantir le bon usage du médicament, l'observance et la protection des patients. Il doit être optimisé pour garantir la traçabilité et l'identification du produit. Demain, la sérialisation des médicaments devra être mise en place par les fabricants pour lutter contre les médicaments falsifiés. Des dispositifs de traçabilité tels que le datamatrix seront imprimés sur le conditionnement pour sécuriser la chaîne du médicament. L'exploitation de ces technologies digitales permettra également d'optimiser la conduite des études cliniques et l'accessibilité des patients aux informations.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Conditionnement pharmaceutique, Etudes Cliniques, Réglementation, Traçabilité, Datamatrix

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex 9

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-Edouard GAIRIN
