

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESE 2018/TOU3/2012

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

TOURMENTE Hadrien

**IMPORTATIONS-EXPORTATIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES
ROLES DU PHARMACIEN**

Date de soutenance
Vendredi 16 mars 2018

Directeur de thèse : COUDERC Bettina

JURY

Président : TABOULET Florence
1^{er} assesseur : COUDERC Bettina
2^{ème} assesseur : LAVERGNE Cédric
3^{ème} assesseur : RIVAILLIER Philippe



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-STAUMONT 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

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLARD-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 DERAËVE 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. OUCHON 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 Hospitalo-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

Je remercie, Madame Bettina Couderc, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse,

Madame Florence Taboulet d'avoir accepté d'être ma présidente de jury,

Monsieur Cédric Lavergne, merci pour ta confiance et pour ton soutien depuis le CHU de Toulouse et maintenant au sein d'Eurofins-LC².

Je remercie mes parents, de m'avoir soutenu durant mes études, de m'avoir poussé au fil de ces années qui n'ont pas toujours été faciles. J'espère qu'aujourd'hui vous serez fier de moi.

Bertrand, d'être présent au quotidien. De nous faire rire parfois malgré toi ainsi que ta confiance depuis toujours.

Mon parrain, Riri, tu as toujours cru en moi je t'en remercie.

Babel, tu fais partie de la famille, je te remercie pour ta générosité, ta gentillesse et la gaieté que tu apportes au Garroussal,

Maxou, toujours présent pour rendre service, on peut compter sur toi,

Charles, malgré nos différences je pourrais toujours compter sur toi et inversement.

Renaud et Julia, d'être présents dans les moments difficiles et de partager les moments heureux. Merci à vous pour votre coaching gagnant.

Mes cousines Cams, Lili et Bibi pour tous les moments que l'on partage ensemble.

A tous mes petits cousins, en particulier, Clément, Louis, Hugo et Rose avec lesquels je partage de formidables moments.

Je remercie, Paul, pour notre amitié, nos soirées, pour nos parties de tennis et de golf. Mes raquettes et tes clubs s'en souviendront ... Tu es un mec bien mon Diego,

Clément, pour nos excès dans tous les domaines ...une belle colocation en fin d'étude qui restera dans les annales.

Aurélien, Charlène pour les soirées Charbonnoises mémorables

Au 36 et 36bis : André, Maxime, Pao, Labarbe, Bolla et Karl, une équipe de choc dans les meilleurs moments comme dans les moments les plus difficiles. Merci à vous.

Au club de Tennis de Cornebarrieu, partenaires, co-équipiers merci à vous tous...Une phrase qui résume bien l'esprit Club « juste une dernière... »

A l'ensemble du personnel Eurofins-LC² qui ont su m'encadrer depuis mon arrivée. Je vous remercie.

Laure, qui partage ma vie et m'accompagne au quotidien.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
<u>LES TEXTES DE REFERENCE EN VIGUEUR APPLICABLES AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES</u>	<u>11</u>
1.1. PRESENTATION D'UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE : EUROFINS-LC²	11
1.1.1. ORGANISATION DES SERVICES	11
1.1.2. LES ORGANIGRAMMES	13
1.2. LES TEXTES DE REFERENCE EN VIGUEUR	14
1.2.1. LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE	15
1.2.2. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	15
1.2.3. LES BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION	24
1.2.4. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES	27
<u>2. L'ACTIVITE D'IMPORTATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX</u>	<u>29</u>
2.1. L'IMPORTATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	29
2.1.1. LES ESSAIS CLINIQUES MENES SUR UN PRODUIT VETERINAIRE	30
2.1.2. LES ESSAIS CLINIQUES MENES SUR UN PRODUIT A USAGE HUMAIN	30
2.1.3. CAS PARTICULIERS DES PRODUITS STUPEFIANTS ET PSYCHOTROPES	31
2.2. LES INFORMATIONS REQUISES POUR UNE DEMANDE D'IMPORTATION	31
2.2.1. LE NUMERO EUDRACT	31
2.2.2. SYNOPSIS DE L'ETUDE	32
2.2.3. AUTORISATION D'OUVERTURE DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DU FABRICANT ET / OU DU FOURNISSEUR	32
2.2.4. CERTIFICAT GMP DU FABRICANT ET / OU DU FOURNISSEUR	32
2.2.5. AVIS FAVORABLE DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	33
<u>3. L'ACTIVITE D'EXPORTATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX</u>	<u>35</u>
3.1. DEFINITIONS	36
3.2. LA NOTION DE TERRITOIRE EN COMMERCE INTERNATIONAL	36
3.3. LES PROBLEMATIQUES DE L'EXPORTATION	38

3.4. LES DOCUMENTS D'ACCOMPAGNEMENT, CONSTITUTION DE LA LIASSE DOCUMENTAIRE	41
3.4.1. LA CUSTOM INVOICE	41
3.4.2. LA PACKING LIST	43
3.4.3. LA LICENCE D'IMPORTATION	43
4. LES PAYS EMERGENTS DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE	45
4.1. INTERETS POUR LES PROMOTEURS	45
4.2. EXEMPLES D'EXPORTATIONS	46
4.2.1. ILE MAURICE	46
4.2.2. L'ARMENIE	47
4.2.3. L'UKRAINE	49
4.2.4. LA TURQUIE	50
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	54

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRO	Contract Research Organisation
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonisation
ICH-Q	International Conference on Harmonisation – Quality
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
NOL	No Objection Letter
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PED	Pays En Développement
PIB	Produit Intérieur Brut
QP	Qualified Person
RH	Ressources Humaines
UT	Unité Thérapeutique
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La recherche clinique est un enjeu majeur d'attractivité d'un pays au regard des investissements internationaux. La 8^{ème} enquête "Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale", réalisée par le Leem (Les Entreprises du Médicament) permet de classer la France en bonnes positions au niveau européen. Elle permet également de faire ressortir ses atouts et ses compétences termes de recherches cliniques. (<http://www.leem.org/enquete-attractivite-2016-du-leem-positionnement-de-france-dans-recherche-clinique-internationale>)

Cependant, les études cliniques tendent de plus en plus à se développer hors du territoire français, et plus particulièrement en Europe de l'Est, dit pays « émergent » en recherche clinique tels que l'Ukraine, la Lituanie, la Serbie, la Bosnie et mais aussi en Amérique du Sud. Ce sont des pays attractifs pour les promoteurs industriels. Le développement des études cliniques, dans de nouveaux pays émergents, est donc devenu une priorité pour l'industrie du médicament. Le besoin des promoteurs évolue en conséquence et les enjeux stratégiques s'orientent ainsi sur des expéditions à l'international.

En France, la responsabilité du pharmacien est engagée dans la fabrication du médicament expérimental dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, mais aussi lors de sa distribution en respectant les Bonnes Pratiques de Distribution. De nos jours, le challenge est de pouvoir maîtriser les exportations du médicament expérimental tout en garantissant le respect des bonnes pratiques qui sont les textes en vigueur sur le territoire français.

L'expédition des produits expérimentaux posent de nombreuses problématiques mettant en avant cette question : comment maîtriser les exportations et importations du médicament expérimental tout en appliquant les textes en vigueur encadrant la recherche clinique.

Il est donc important de développer et de proposer des expéditions dans les pays tiers afin de répondre aux demandes des promoteurs tout en maîtrisant les expéditions en France et en Europe.

Ce travail conséquent a pour objectif de centraliser les questions portant sur l'importation et l'exportation des médicaments expérimentaux. Ce projet est certainement continu puisque les mises à jour de la réglementation de chaque pays sont en constante évolution et que chaque pays possède sa propre réglementation.

Avant chaque expédition hors de l'Union Européenne, un travail en amont doit être effectué afin de pouvoir anticiper les demandes d'expéditions, notamment de prévoir la documentation nécessaire et d'obtenir tous les renseignements susceptibles d'être demandés lors du dédouanement. Cette démarche permettra d'optimiser les expéditions au moment de la demande du promoteur.

L'objectif étant de créer un outil accessible à tous les acteurs jouant un rôle dans la gestion des exportations, regroupant des informations pratiques et indispensables pour une maîtrise des importations et des exportations.

LES TEXTES DE REFERENCE EN VIGUEUR APPLICABLES AUX

ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

1.1.Présentation d'un établissement pharmaceutique : EUROFINS-LC²

Eurofins Scientific est l'un des leaders dans le domaine des services analytiques auprès des entreprises privées et des organismes publics des secteurs de la pharmacie, de l'alimentation et de l'environnement. Eurofins Scientific a été créé à Nantes en 1987 pour industrialiser et commercialiser une méthode d'analyse brevetée permettant de vérifier l'origine et la pureté des aliments et des boissons. Eurofins Scientific possède, dans la région lyonnaise un établissement pharmaceutique, Eurofins-LC².

Eurofins-LC² est un établissement pharmaceutique spécialisé dans le conditionnement, le contrôle, le stockage et les expéditions de lots de médicaments destinés aux essais cliniques. Les statuts de cet établissement pharmaceutique sont:

- Fabricant
- Importateur
- Distributeur de lots cliniques

Les autorisations de cet établissement sont présentes en annexe 1 et 1a.

1.1.1. Organisation des services

Le site de Eurofins-LC² est organisé en quatre départements sous la responsabilité d'un Business Unit Manager.

Le Département **Support** qui regroupe les services suivants :

- Service en charge de l'offre, il s'agit du premier contact avec les promoteurs. Une étude de faisabilité du projet est faite sous la responsabilité du pharmacien du site, à la suite de laquelle un devis est établi puis transmis au promoteur.

- Service de Coordination, lorsque le devis est accepté, le transfert du projet s'effectue entre les chefs de projets afin de mettre en œuvre le cahier des charges initial.
- Service Gestion des achats, responsable des achats pour les articles de conditionnement et le sourcing des produits comparateurs si besoin.
- Service marketing commercial : gestion du relationnel client, de la communication, de la mise à jour du site internet et de la recherche de prospects.

Le Département **Production** est en charge du « manufacturing » des médicaments expérimentaux dans le respect des autorisations d'ouverture de l'établissement. Le conditionnement de lots pour essais cliniques se fait en plusieurs étapes qui peuvent être les suivantes :

Le conditionnement primaire, le masquage (c'est-à-dire le camouflage d'un médicament) sous forme de comprimé ou de gélule pour le rendre « identique » au produit comparé. La mise sous blister (c'est-à-dire la plaquette alvéolée) dans lequel les comprimés ou gélules sont protégés des conditions extérieures. La mise en pilulier ou en sachet, après réception de produit en vrac, un conditionnement en pilulier permet d'obtenir des quantités voulues selon le protocole de l'étude.

Le conditionnement secondaire ou externe, ce conditionnement peut être réalisé de différentes manières :

- Un simple contre-étiquetage d'étuis, de flacons, blisters de médicaments commerciaux,
- Un étiquetage de contenants vierges non commerciaux,
- Un regroupement de médicaments expérimentaux en kit/coffret patient.

Ces opérations s'effectuent dans le respect des consignes des promoteurs et selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Le département **Logistique** gère les flux entrants et sortants de l'ensemble des produits confiés par les promoteurs. Ce service gère les réceptions, le stockage, les expéditions et les retours des centres investigateurs ainsi que la destruction des produits à l'étude.

Il existe différentes zones de stockage en fonction de la destination du produit (logistique ou production) ainsi qu'aux conditions de température de stockage :

- Température contrôlée (+15°C/+25°C)
- Chambre froide (+2°C/+8°C)
- Chambre de congélation (-20°C)
- Zone non contrôlée.

Le dernier pôle est le département **Qualité** avec ses deux services : l'Assurance Qualité, qui garantit le respect des Bonnes Pratiques ainsi que l'application du Système Qualité de l'entreprise. Le Contrôle Qualité, qui coordonne les analyses de matières premières ou de médicaments.

L'exigence de Qualité est primordiale dans l'organisation et le bon fonctionnement de chacun de ces services. Chaque service doit suivre les règles définies par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les règles de Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) ainsi que les spécifications qui garantissent que, depuis la conception d'un nouveau projet d'étude, les produits sont fabriqués, contrôlés, stockés et expédiés selon les normes de qualité adaptées.

1.1.2. Les organigrammes

L'organigramme fonctionnel (annexe 2)

Cet organigramme permet de représenter les liens fonctionnels de la société au sein du groupe Eurofins. Il permet de voir la répartition des rôles de chacun dans les différents services. Chaque service est dirigé par un chef de service lui-même sous la responsabilité du responsable du site (Business Unit manager).

L'organigramme pharmaceutique (annexe 3)

L'organigramme pharmaceutique définit la hiérarchie en termes de responsabilité pharmaceutique. Chaque établissement pharmaceutique doit être dirigé par un pharmacien responsable. Au sein du site Eurofins-LC2, la présence d'un pharmacien

est obligatoire et indispensable pour pallier aux responsabilités de l'activité pharmaceutique du site. Cependant, le pharmacien responsable n'étant pas physiquement présent sur ce site, c'est par délégation que le pharmacien délégué endosse alors les responsabilités pharmaceutiques en rapport avec l'activité du site. Le pharmacien responsable endossera les responsabilités pharmaceutiques et prendra toutes les décisions en lien avec le médicament.

1.2. Les textes de référence en vigueur

Un certain nombre de textes réglementaires permettent de créer un référentiel réglementaire pour les établissements pharmaceutiques. Nous détaillerons les textes de référence en vigueur applicables aux établissements pharmaceutiques.

Il est important de rappeler la définition du médicament expérimental, le médicament expérimental est « tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM , mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée, ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée. »

Les textes de référence en vigueur applicables aux établissements pharmaceutiques sont :

- Le Code de la Santé Publique (CSP)
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP en anglais)
- Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)
- Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

1.2.1. Le Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique français, créé en 1953 est composé d'ordonnances pour la partie législative et par 5 décrets pour la partie réglementaire. Cela a permis de codifier de nombreux de textes existants. Le Code de la Santé Publique contient notamment le Code de déontologie médicale qui doit être respecté par l'ensemble des professionnels de la santé.

Ce code est donc composé de six parties, qui sont divisées en livres, titres, chapitres et articles. Nous ne citerons que les parties de ce code :

- Droit des personnes en matière de santé (droit des malades hospitalisés ou non, droit bioéthique - le livre II bis introduit par la loi Huriet de 1988 -, environnement et santé).
- Droit particulier propre à certaines populations (mère - interruption volontaire de grossesse et aide médicale à la procréation - et enfant).
- Droit particulier propre à certaines maladies (maladies mentales, sida) et dépendances (tabagisme, alcoolisme, toxicomanie).
- Droit des professions de santé (professions médicales, professions pharmaceutiques, auxiliaires médicaux).
- Droit des produits de santé (médicaments, produits apparentés dont cosmétiques et dispositifs médicaux).
- Droit des établissements et services de santé (droit hospitalier, laboratoires d'analyses de biologie médicale, transports sanitaires).

1.2.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication, BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices en anglais) sont des notions d'assurance qualité. Le champ d'application est spécifique à la fabrication des médicaments à usage humain, vétérinaire et des médicaments expérimentaux.

Depuis 53 ans, de nombreuses révisions ont vu le jour. En août dernier, une nouvelle révision a été traduite des GMP européennes. Les Bonnes Pratiques de Fabrication découlent de ces premières recommandations.

Le respect de ces Bonnes Pratiques permet de garantir la qualité de l'ensemble des médicaments. Le détenteur d'une autorisation de fabrication doit fabriquer un produit adapté et conforme à ses spécifications définies par le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour un médicament ayant reçu une autorisation de mise sur le marché ou en respectant l'IMPd (Investigational Medicinal Product Dossier) dans le cadre d'un médicament en recherche clinique. Ces médicaments ne doivent en aucun cas exposer le patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit. (www.ansm.sante.fr : Les Bonnes Pratiques de Fabrications)

Les BPF s'attachent à limiter deux catégories de risques :

- Les risques de contamination croisée (c'est-à-dire par un autre produit) ou un contaminant interne et externe,
- Les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

Elles insistent aussi sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux des établissements pharmaceutiques.

Les principes des BPF

1. Écrire les modes opératoires et les instructions pour fournir une traçabilité nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
2. Suivre rigoureusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
3. Renseigner le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
4. Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
5. Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
6. Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
7. Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

8. Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
9. Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.

Ces principes sont résumés autour des "5M"

- Matériels : doit être identifié, entretenu, nettoyé, qualifié, validé.
- Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées
- Main-d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail ;
- Matières : identifiées, contrôlées, etc. ;
- Milieu : infrastructures de production qualifiées

Les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

- Partie 1 : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain.
- Partie 2 : Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments.
- Partie 3 : documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

La partie 1 comporte neuf chapitres ainsi que des annexes et lignes directrices qui viennent compléter et renforcer les 9 chapitres :

1. Gestion de la qualité
2. Personnel
3. Locaux et matériel
4. Documentation
5. Production
6. Contrôle de la qualité
7. Fabrication et analyse en sous-traitance
8. Réclamation et rappels de médicaments
9. Auto-inspections

La partie 2 reprend les travaux d'harmonisation de l'*ICH Q7 GMP for Active Pharmaceutical Ingredient*. Il est important de noter que cette partie relative aux

principes actifs est harmonisée au niveau des acteurs de l'ICH (Europe, États-Unis, Japon). Le chapitre 19 des Bonnes Pratiques de Fabrication détaille les exigences pour les principes actifs destinés à la fabrication des médicaments expérimentaux.

Enfin, la partie 3 reprend les textes de l'ICH Q9 (management du risque), de l'ICHQ10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

Il est à noter que l'annexe 16 des Bonnes Pratiques de Fabrication encadre la certification par une Personne Qualifiée (QP) et la libération des lots. La version de l'annexe 16 en vigueur est une révision qui est applicable depuis le 15 avril 2016. Les raisons de cette révision sont dues à l'importance de la maîtrise de la supply chain avec l'apparition des produits falsifiés. Cette révision de l'annexe 16 permet de clarifier la gestion des produits falsifiés éventuellement constatés.

La supply chain

La supply chain est la gestion de l'ensemble des opérations liée à la gestion des flux entrants/sortants circulants dans l'entreprise mais aussi entre l'entreprise et son environnement extérieur que ce soit en termes d'approvisionnement, de livraison, de stockage, et d'informations. La maîtrise de la supply chain permet donc une gestion de l'ensemble des ressources, des moyens, des méthodes, des outils et des techniques destinés à piloter le plus efficacement possible la gestion d'une entreprise.

Les champs d'applications de la certification

La certification par un pharmacien des produits expérimentaux permet la libération des lots cliniques à usage humains et vétérinaires. Cette certification permet la mise sur le marché en Europe et notamment l'exportation du médicament. Ce champ d'application inclus notamment les médicaments entrant dans le cadre de la recherche clinique.

Afin de faciliter les échanges en termes d'importations et d'exportations et pour simplifier les démarches réglementaires, certains pays ont fait l'objet d'un accord de reconnaissance mutuelle entre l'Union Européenne et les pays comme :

- Le Canada,
- La Suisse,
- L'Australie,
- La Nouvelle-Zélande,
- Israël,
- Japon.

Ce champ d'application ne concerne pas la libération des lots de produits dérivés du sang et d'immunologie qui font l'objet d'une certification différente.

La responsabilité de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments est de la responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour les lots commerciaux et de l'IMPD pour les lots cliniques.

En France, le pharmacien a donc la responsabilité d'assurer que chaque lot soit fabriqué et testé dans le respect de la réglementation de l'état membre concerné, en se basant sur l'IMPD (pour les lots cliniques) ou sur l'AMM pour les lots commerciaux, en respectant les bonnes pratiques.

Dans le cas d'un établissement pharmaceutique qui ne détient ni d'AMM ni l'IMPD, le pharmacien n'est donc pas un collaborateur direct. Il est important que le pharmacien qui libère le lot clinique ait une vision globale de l'ensemble de la supply chain.

Le processus de certification

Chaque lot de produit fini doit être certifié par un QP (Qualified Person) en Europe avant une libération sur le sol européen en vue d'un essai clinique ou bien nécessitant une exportation dans un pays tiers. Lorsque les opérations se situent en France, la personne qualifiée est obligatoirement un pharmacien, le pharmacien responsable. La personne qualifiée peut par délégation être un pharmacien délégué. La définition est présentée dans l'annexe 16 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Dans les autres états membres, la personne qualifiée n'est pas obligatoirement un pharmacien. Cependant, cette certification ne peut être faite par une personne qualifiée du fabricant et/ ou de l'importateur du médicament expérimental. Les personnes qualifiées impliquées dans la certification doivent avoir une connaissance détaillée de l'ensemble des étapes dont ils sont responsables.

On distingue 2 types de produits, les produits qui ont été fabriqués en Europe et les produits qui ont été fabriqués hors Europe.

Les produits fabriqués en Europe :

Chaque site d'une étape de fabrication doit avoir un QP qui confirme que les opérations réalisées sous sa responsabilité ont été faites dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Le QP qui certifie le produit fini engage sa responsabilité de toutes les étapes ou la partage avec les QP qui ont fourni des confirmations c'est – à – dire des certifications partielles dans les étapes de fabrications. Cette responsabilité entière ou ce partage doivent être définis dans un document et accepté par les différentes parties.

Les produits fabriqués hors de l'Europe

Pour les produits fabriqués hors de l'Union Européenne, la certification se fait qu'après un transport physique, nécessitant des demandes d'autorisations d'importation que nous développerons dans une deuxième partie. Une fois le médicament réceptionné, le même processus de certification pour un produit fabriqué en Europe s'applique. Cependant, afin de pouvoir certifier le produit, les conditions de transport et de stockage du produit doivent être maîtrisées et contrôlées et en adéquation avec les conditions de conservations du produit importé.

La confirmation

C'est une déclaration signée par une personne qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF. Le QP engage sa responsabilité uniquement sur les activités qu'elle confirme.

La certification partielle

Les étapes de fabrication peuvent être très nombreuses avec une intervention de plusieurs personnes et plusieurs sites. Il est donc nécessaire d'établir des

certifications partielles locales permettant de certifier chaque étape de fabrication. Ces certifications partielles permettent au pharmacien d'effectuer une certification finale de l'ensemble du lot clinique.

Elle est effectuée par un pharmacien de chaque site participant à une étape de la fabrication :

- Production
- Conditionnement primaire
- Conditionnement secondaire
- Contrôle

La certification finale

La certification finale est une compilation de ces certifications partielles. Chaque étape de fabrication peut être effectuée sur des sites différents, les informations doivent suivre de site en site, permettant ainsi la certification finale en réunissant les différentes certifications partielles.

En effet, d'après l'annexe 16 des Bonnes Pratiques de Fabrication, il est nécessaire de faire figurer, sur du papier à en-tête, les informations suivantes :

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (*par exemple paracétamol 500 mg, comprimés, conditionnement primaire en blisters*)
2. Numéro de lot
3. Nom et adresse du site effectuant la fabrication partielle
4. Référence à l'Accord technique qualité
5. Déclaration de certification.

« Par la présente, je confirme que les étapes de fabrication visées dans l'Accord technique qualité ont été effectuées dans le strict respect des exigences de BPF de l'UE et des conditions décrites dans l'Accord afin de garantir la conformité avec les exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché, tel que prévu par [Donneur d'ordre / fabricant responsable de la certification et de la libération du lot] »

6. Nom de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
7. Signature de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
8. Date de signature.

La responsabilité du certificateur est de garantir, à chaque étape, le respect :

- De la réglementation de l'état membre concerné
- De L'IMPD
- Des Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur

Lors de la certification finale, la personne qualifiée a la responsabilité de s'assurer que les points 1.7.1 à 1.7.21 présentés dans cette annexe 16 soient entièrement respectés.

Les 21 points de contrôles à effectuer lors d'une certification finale sont extraits de l'annexe 16 des bonnes pratiques de fabrication :

- 1) Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF.
- 2) L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Il convient d'inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation des risques du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de l'équipement pour un procédé aseptique.
- 3) Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée chargée d'effectuer la certification.
- 4) Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination.
- 5) Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM.

- 6) L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont mis en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été fournis.
- 7) Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de la directive 2001/82/CE, les substances actives ont été fabriquées conformément aux BPF et, le cas échéant, distribuées dans le respect des bonnes pratiques de distribution (BPD) relatives aux substances actives.
- 8) L'importation de substances actives utilisées pour la fabrication de médicaments à usage humain doit satisfaire aux exigences de l'article 46(b) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.
- 9) Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, les excipients ont été fabriqués conformément aux BPF établies visées à l'article 46(f) de cette directive.
- 10) S'il y a lieu, le statut à l'égard de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication du lot, doit être en conformité avec les conditions de l'AMM.
- 11) Tous les enregistrements sont complets et ont été approuvés par le personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis ont été effectués.
- 12) Tous les processus de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée.
- 13) Les résultats du contrôle qualité du produit fini respectent la spécification du produit fini décrite dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle d'essais de libération en temps réel.
- 14) L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la fabrication ou le contrôle du produit ont été mis en œuvre. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification.
- 15) L'incidence de toute modification quant à la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et contrôles additionnels ont été menés à bien.

- 16) Toutes les enquêtes qui portent sur le lot à certifier (notamment les enquêtes concernant un résultat hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification.
- 17) Les réclamations, enquêtes ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné.
- 18) Les accords techniques requis sont établis.
- 19) Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour.
- 20) Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition.
- 21) Dans le cas de médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché au sein de l'UE, les dispositifs de sécurité visés à l'article 54(o) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ont été apposés sur le conditionnement, s'il y a lieu.

Le processus de libération finale reprend donc l'ensemble des étapes de la supply chain du médicament :

- La revue de la fabrication et des analyses du lot des étapes de fabrications sur l'ensemble des sites
- La certification du lot de produit fini est faite par le pharmacien libérateur signifiant qu'il est en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication et avec l'IMPD.

Les objectifs de la libération sont d'assurer que le lot clinique fabriqué est en accord avec l'IMPD déposé aux autorités compétentes. Ce lot clinique doit être fabriqué et contrôlé en accord avec les bonnes pratiques de fabrication et aux exigences réglementaires.

1.2.3. Les Bonnes Pratiques de Distribution

La distribution des médicaments est une activité importante de la gestion de la chaîne d'approvisionnement. Aujourd'hui, le circuit de distribution des médicaments devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. La responsabilité du pharmacien est impliquée dans chaque des étapes de la chaîne d'approvisionnement. Les lignes directrices décrites dans ces Bonnes Pratiques

déterminent les outils appropriés pour accompagner les distributeurs dans l'exercice de leurs activités. Le respect de ces lignes directrices doit permettre d'assurer le contrôle de la chaîne de distribution et par conséquent de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments expérimentaux.

Les établissements concernés

Ces bonnes pratiques concernent la distribution des médicaments à usage humain réalisée par les établissements pharmaceutiques définis dans les articles L.5124-1 et R.5124-2 du code de la santé publique.

Les Bonnes Pratiques de Distribution sont applicables aux :

- Fabricants
- Exploitants chargés des opérations de distribution
- Importateurs
- Dépositaires et aux grossistes répartiteurs,
- Etablissement pharmaceutique ayant des activités de distribution de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national.

Cas des médicaments expérimentaux

Les BPD s'appliquent également à la distribution des médicaments expérimentaux, afin de leur assurer un niveau de contrôle de la chaîne de distribution équivalent à celui des médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché.

Les principes des BPD

Les BPD rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de distribution des produits pharmaceutiques notamment en termes d'organisation générale comprenant :

- La gestion de la qualité
- Le personnel, les locaux

- Les équipements dont les systèmes informatisés.

Elles précisent également les conditions de mise en œuvre de certaines activités sous la responsabilité pharmaceutique telles que :

- L'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits,
- La sécurité de l'approvisionnement (qualification des fournisseurs et des destinataires) et de la distribution des produits de santé,
- La préparation et la livraison des commandes,
- Le transport en particulier des produits nécessitant des conditions spéciales,
- Les retours de produits non défectueux, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits falsifiés, la destruction des produits inutilisables,
- La documentation obligatoire et l'auto-inspection.

Les inspections

L'application de la réglementation relative à la distribution des médicaments est vérifiée par des inspections menées par l'ANSM. L'objectif de ces inspections est de vérifier que les opérateurs mettent en œuvre les conditions de garantir :

- Le maintien de l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement,
- La qualité des médicaments,
- Leurs approvisionnements en temps, en heure et dans les conditions de conservation sur l'ensemble du territoire.

Ces inspections permettent le renouvellement des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques. Il est à noter que les inspections sont aussi valables dans le cadre du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication. Les établissements pharmaceutiques sont donc soumis à des inspections permettant de vérifier si l'ensemble des textes en vigueur sont respectés sur l'ensemble des activités du site.

L'aspect logistique dans les essais cliniques implique la responsabilité pharmaceutique au niveau des flux entrants et sortants de la supply chain en se référant aux textes en vigueur.

1.2.4. Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les essais cliniques sont indispensables pour la commercialisation des nouveaux médicaments ou pour obtenir de nouvelles indications thérapeutiques. De la découverte de la molécule issue de la recherche fondamentale jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, il y a environ 10 ans. La recherche médicale mobilise un grand nombre d'acteurs et les enjeux financiers sont colossaux. Il est donc important de bien maîtriser l'encadrement réglementaire de la recherche médicale en France et dans les autres pays.

Dans le cadre du respect des Bonnes Pratiques Cliniques, le pharmacien engage sa responsabilité au niveau de l'étiquetage particulier du médicament. Le statut du médicament est alors modifié. L'apposition d'une étiquette avec les mentions réglementaires permettent de modifier son statut en médicament expérimental. Cette opération est aussi sous la responsabilité pharmaceutique. Ce statut sera à prendre en compte lors des exportations dans les pays tiers.

Définition extraite du Code de la Santé Publique

« Ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales ».

Les BPC s'appliquent aux recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain conformément aux articles L.1121-1 et R. 1121-1 du Code de la Santé Publique.

Les objectifs des Bonnes Pratiques Cliniques

- Protection des droits, de la sécurité et des personnes se prêtant aux recherches cliniques
- Crédibilité et confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches.

Les bonnes pratiques cliniques sont des textes opposables plus particulièrement aux promoteurs et aux centres investigateurs. (www.ansm.sante.fr:Les bonnes Pratiques Cliniques version PDF)

Description du circuit du médicament expérimental

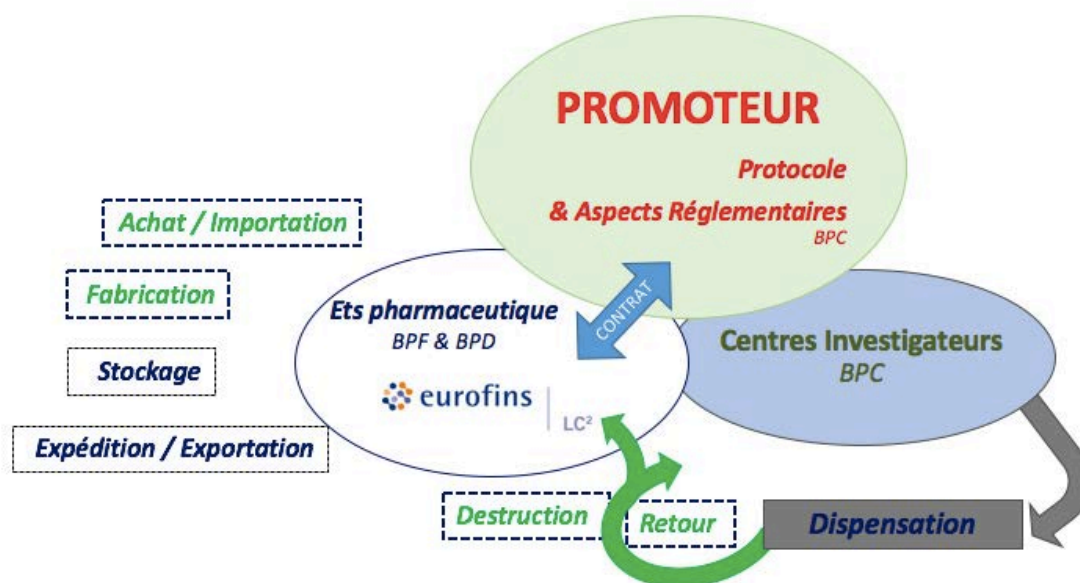


Figure 1: Circuit du médicament expérimental

Dans le cadre des bonnes pratiques cliniques, les médicaments sont fournis à titre gracieux aux promoteurs. Ils peuvent provenir hors de France. Il est dans ce cas nécessaire de gérer l'importation du médicament sur le territoire français. Une demande d'autorisation d'importation est alors demandée auprès de l'ANSM.

2. L'ACTIVITE D'IMPORTATION DES MEDICAMENTS

EXPERIMENTAUX

2.1. L'importation des médicaments expérimentaux

Une importation est une entrée dans un pays de biens ou services provenant d'un autre pays. Dans le cadre des essais cliniques, l'importation est une entrée de médicaments provenant d'un pays hors de France pour subir une opération de conditionnement en vue d'un essai clinique ou pour une distribution en France ou hors du territoire.

Selon les accords de Schengen de 1985, une libre circulation des capitaux, des marchandises et des personnes, dans les 28 pays de l'Etat Européen, a été mise en place afin de faciliter les échanges. Cependant, par exception à ce principe de libre échange, les importations de certaines marchandises dont les produits pharmaceutiques sont, en raison de leur caractère sensible, soumises à des restrictions de circulation ou voire strictement interdite.

La douane est chargée d'appliquer des réglementations nationales et internationales restrictives, en collaboration avec d'autres administrations notamment le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.

Selon le Code de la Santé Publique, tous les produits en provenance d'un autre pays sont soumis à une demande d'autorisation ou d'attestation d'importation.

On note quatre exceptions :

- Les produits qui possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
- Les produits soumis à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)
- Les principes actifs purs
- Les dispositifs médicaux

Pour ces quatre cas, aucune démarche particulière n'est demandée. L'introduction sur le territoire n'est pas soumise aux demandes d'autorisation d'importation.

En tant qu'importateur, il y a au niveau des autorités compétentes, des démarches à effectuer pour effectuer une demande d'importation. On différencie cinq cas de

figures (présentés en annexe 4 avec le formulaire d'aide au remplissage fourni par l'ANSM annexe 5) qui peuvent être regroupés en 3 groupes.

- Essai clinique sur un produit vétérinaire
- Essai clinique sur un produit à usage humain
- Les stupéfiants et psychotropes

2.1.1. Les essais cliniques menés sur un produit vétérinaire

Il est nécessaire de faire une demande d'autorisation d'importation auprès de l'ANSES. Un formulaire particulier est rempli avec les dénominations utilisées, les dosages et autres informations sur le(s) produit(s).

Il est important de bien prendre en compte les notions suivantes. Cette autorisation d'importation est valable pour une durée de 6 mois et pour une quantité maximale qui sera suffisante pour l'étude clinique. Cette autorisation est valable pour un nombre indéterminé de passage en douane sur la durée de sa validité. Au bout des 6 mois de validités, une nouvelle demande d'autorisation pourra être demandée, si nécessaire.

2.1.2. Les essais cliniques menés sur un produit à usage humain

1^{er} cas : le promoteur a obtenu son autorisation d'essai clinique en France. Dans ce cas, c'est le promoteur qui fait une demande auprès de l'ANSM d'une **attestation d'importation** qui devra être présentée aux douanes pour effectuer le dédouanement dans les règles. Un formulaire est rempli puis soumis pour validation à l'ANSM. Contrairement aux études vétérinaires, la validité de cette attestation est valable pour la durée totale de l'étude. L'attestation d'importation est valable pour plusieurs médicaments sans aucune limite de quantité à importer.

2^{ème} cas : le promoteur n'a pas encore obtenu son autorisation d'essai clinique en France ou l'étude ne se déroule pas en France mais nécessite une opération de conditionnement (étiquetage, conditionnement primaire, secondaire ou autres effectués par nos soins). Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique au statut

d'importateur à la possibilité de déposer une demande **d'autorisation d'importation** auprès de l'ANSM. Cette autorisation a une durée de validité comprise entre 3 à 12 mois pour une quantité bien définie. Pour des raisons pratiques, cette autorisation est valable pour 1 à 12 passage(s) douanier(s) sans quantité maximale à chaque passage des douanes.

2.1.3. Cas particuliers des produits stupéfiants et psychotropes

Dans les 2 cas, dans le cadre d'un usage humain ou vétérinaire, l'établissement pharmaceutique dépose une demande d'autorisation d'importation spécifique auprès de l'ANSM. Dans ce cas, il est nécessaire d'indiquer la quantité exacte à importer. Elle est valable 2 mois et n'autorise qu'un seul passage en douane.

Chaque demande d'autorisation d'importation nécessite des informations indispensables pour compléter les formulaires.

2.2. Les informations requises pour une demande d'importation

Une demande d'importation auprès des autorités compétentes nécessitent un recueil d'informations permettant de compléter les différentes formulaires mises à notre disposition pour introduire des produits sur notre territoire.

2.2.1. Le numéro Eudract

Le numéro EudraCT est attribué à chaque essai clinique. Il correspond à un identifiant unique des essais cliniques ayant au moins un site dans la Communauté Européenne. Il doit être inclus dans toutes les demandes d'autorisation d'essais cliniques dans la Communauté, et dans les autres documents relatifs aux essais.

Avant de déposer un dossier de demande d'autorisation et d'avis de recherche impliquant une personne humaine et portant sur un médicament à usage humain, les promoteurs doivent obtenir ce numéro d'enregistrement de la recherche dans la base

de données européenne. Il doit être impérativement rappelé dans chacun des dossiers ou correspondances envoyés à l'ANSM ou aux CPP.

2.2.2. Synopsis de l'étude

Le synopsis de l'étude est rédigé par le promoteur. Il correspond à un résumé de l'étude clinique.

2.2.3. Autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique du fabricant et / ou du fournisseur

Les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques semblables à celle présenté en annexe, seront exigées par l'ANSM permettant de compléter les demandes d'importations. Ces autorisations permettent de vérifier si les établissements sont bien autorisés à effectuer ces opérations en respectant les Bonnes Pratiques pour garantir la qualité du produit qui sera introduit sur le territoire.

2.2.4. Certificat GMP du fabricant et / ou du fournisseur

L'autorisation de mise sur le marché garantit que les médicaments ont été évalués par une autorité compétente. Ce certificat assure la conformité en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité en respectant les normes en vigueur. Au début des années 70, l'industriel découvrait des textes de l'OMS, qui étaient alors des recommandations comme base technique d'un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques. Ces textes sont devenus opposables dans les pays de l'Union Européenne depuis 1992.

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées, des locaux, un stockage et un transport adaptés.
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié.

- Des installations suffisantes et qualifiées.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lots.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué.

2.2.5. Avis favorable du Comité de Protection des Personnes

Les Comités de protection des personnes (CPP) représentent l'équivalent français des *ethical research committees* ou « Comités d'éthique de la recherche » présents dans les autres pays européens. Leur rôle est de s'assurer que toute recherche clinique menée en France sur l'Homme respecte les mesures visant à assurer la protection des personnes. Le comité de protection des personnes est systématiquement saisi avant toute mise en place d'une recherche clinique. Ce comité délivre alors deux sortes d'avis qualifié de « favorable » ou « défavorable ».

Le comité de protection des personnes a été créé par la loi du 9 août 2004 portant sur des recherches biomédicales sur l'homme et visant à mettre la législation française en accord avec la Directive Européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 « concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ». Les CPP se sont substitués aux comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) mis en place par la loi « Huriet-Sérusclat » de 1988.

Alors que l'avis des CCPPRB n'est que consultatif, l'avis rendu par le comité de protection des personnes est devenu conforme.

A ce jour, il existe 40 CPP répartis sur 7 inter régions. Le promoteur d'un projet clinique doit saisir l'un des CPP compétents de l'inter-région.

L'ensemble de ces informations et des documents sont essentiels pour obtenir les autorisations du médicament dans le cadre de la recherche clinique. Dans le cas d'une soumission d'un dossier complet pour une autorisation d'importation, le délai d'obtention d'une autorisation d'importation est compris entre 4 à 6 semaines en fonction de la demande. Ce délai est donc important à prendre en compte afin d'anticiper toute importation sur le territoire.

3. L'ACTIVITE D'EXPORTATION DES MEDICAMENTS

EXPERIMENTAUX

En termes d'inclusion dans les études cliniques, la France se situe dans la moyenne européenne, mais « en retard » par rapport aux pays de l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine. Le nombre de patients recrutés par centre est de 7,6 patients en France. Le recrutement par centre est en dessous de la moyenne européenne qui est de 8,8 patients alors que dans les pays d'Amérique Latine et d'Europe de l'Est, le recrutement représente respectivement 25,1 et 15,8 par centre. La vitesse de recrutement est aussi un indicateur d'activité en termes de recherche clinique, la France a une vitesse de recrutement de 1,5 patients contre 4,3 en Europe de l'Est (par centre et par mois). (Source Leem)

Ces quelques chiffres permettent de montrer l'activité croissante pour les promoteurs de mener des études cliniques hors de France et hors du territoire européen. Ce qui nous amène de plus en plus à gérer des exportations dans les pays tiers, puisque les promoteurs mènent des études cliniques dans ces pays.

La définition commerciale du terme exportation « Est l'action de vendre à l'étranger une partie de la production de biens ou de services d'un ensemble économique, pays ou région » (www.glossaire-international.com)

Du fait du statut particulier du médicament expérimental, cette définition « commerciale » n'est pas applicable. L'action de vente décrite dans cette définition ne peut s'appliquer pour ce type de produit (valable aussi pour le matériel annexe utilisé dans le cadre de l'étude). En effet, l'accès au soin dans le cadre d'un essai clinique n'est pas soumis à une vente. Les produits à l'étude n'ont pas une valeur commerciale à proprement dite.

Actuellement, cette activité d'exportation dans le cadre des essais cliniques est un domaine encore trop peu exploré malgré cette forte sollicitation de la part des promoteurs.

Une des problématiques est que chaque expédition / exportation est différente. Le médicament à l'étude, sa provenance, sa destination, ou bien une demande

spécifique du promoteur concernant l'étude rend l'exportation du médicament expérimental complexe. Chaque envoi est ainsi soumis à des particularités spécifiques.

3.1. Définitions

Tout d'abord, il est nécessaire de faire la différence entre deux termes souvent utilisés pour désigner la même activité : « une expédition » et « une exportation ». En effet, il est important de préciser que les échanges effectués entre les pays de l'Union Européenne (UE) sont qualifiés **d'expédition**. Alors que le terme **d'exportation** est réservé pour des échanges entre les pays de l'Union européenne et les pays tiers. (www.glossaire-international.com)

Partant de cette différence, il est alors usuel de définir des territoires d'échanges dans le commerce international. Ces territoires ne requièrent pas tous les mêmes documents d'accompagnements constituant un dossier de document, appelé la liasse documentaire. La liasse documentaire est un terme reconnu dans le commerce international, cette liasse documentaire regroupe les différents documents indispensables pour effectuer le dédouanement permettant alors l'entrée dans le pays importateur.

3.2. La notion de territoire en commerce international

Il est important de connaître les différents territoires pour une gestion optimale des exportations. Il existe donc 3 territoires qui sont ainsi définis :

- Le territoire français
- Le territoire européen
- Les pays tiers.

Le territoire français

Ce territoire inclue la Corse et Monaco. Malgré le rattachement des DOM-TOM au territoire français, en termes d'exportation, les DOM-TOM ont une particularité bien spécifique. Ces destinations sont et seront gérées comme des destinations hors UE.

Le territoire européen

Ce territoire est composé des 28 pays membres de l'Union Européenne (liste des pays de l'UE en annexe 11). Par référendum, le Royaume-Uni est sorti de l'UE en juin 2016 (le Brexit).

A ce jour, le Royaume-Uni reste néanmoins dans l'UE jusqu'en 2019. Les échanges avec le Royaume-Uni restent pour le moment inchangé. Ce sujet est préoccupant pour les importateurs et exportateurs en termes de libre circulation des marchandises entre les états membres de l'Union européenne et le Royaume-Uni, aussi bien dans le cadre des essais cliniques que pour les exportations d'autres marchandises.

Une mise en place de contrôle douaniers pour l'entrée sur le territoire britannique pourrait être une barrière de réflexion pour mener des essais cliniques au Royaume-Uni.

Cependant, nous ne pouvons pas appliquer les droits stricts du commerce international ou intra-communautaire dans le cadre des importations / exportations des médicaments expérimentaux. En effet, le statut de ce produit ainsi que sa valeur « non commerciale » ne permettent pas d'appliquer ces règles. Une adaptation des droits en commerce international nous permet de construire une base adaptée dans la gestion des exportations.

Il existe des étapes clés afin d'assurer le bon déroulement d'une opération d'importation et d'exportation. Il est nécessaire de bien prendre en compte les problématiques réglementaires et douaniers tout en gardant à l'esprit les conditions de conversation du médicament. Un recueil d'informations est indispensable tant sur la réglementation française que celle du pays où le produit sera introduit. Il est

primordial d'avoir une vision claire de ces aspects avant de procéder à toute importation/exportation.

Cette maîtrise réglementaire permet de limiter le délai de stockage en douane, de réduire les coûts et de maîtriser le circuit du médicament.

3.3. Les problématiques de l'exportation

Le processus d'exportation pose de nombreuses problématiques qui sont néanmoins maîtrisables malgré l'existence de contraintes.

L'une des premières problématiques rencontrées est d'identifier clairement « les produits » exportés. Nous avons vu qu'il existe différents types de demandes d'importations en fonction de la nature du médicament importé. Lors d'une exportation, nous retrouvons aussi cette notion. Une exportation de stupéfiant ou de psychotrope sera différente d'une exportation d'un médicament expérimental contre le diabète par exemple ou bien d'un dispositif médical.

Après avoir déterminé le type de médicament, la notion de quantité est à prendre en compte. Une introduction de médicament dans un pays n'est pas anodine. Dans certains pays, la quantité introduite est réglementée, pour d'autres il n'y a aucune restriction de quantité. Ce sont des particularités à prendre en compte pour éviter un délai de dédouanement allongé suite à un manque de renseignement sur la quantité qui peut être déclarée lors de l'entrée dans le pays importateur.

Nous avons la notion de pays d'origine et de pays de provenance du produit à prendre en compte. Le pays d'origine correspond à la « nationalité » du produit au regard des règles spécifiques de fabrication. En général, le pays d'origine ne change pas. Malgré notre activité de conditionnement et d'étiquetage des produits, ces étapes ne sont pas considérées comme des transformations suffisantes pour un changement du pays d'origine. Enfin selon le contexte économique mondial, certains produits introduits sur un territoire peuvent être refusés du fait de son pays d'origine.

Le pays de provenance se réfère quant à lui, à une notion géographique et logistique. Cette origine est déterminée par le pays à partir duquel les produits ont été expédiés/exportés.

Cette notion de pays d'origine et de provenance sont des éléments à mentionner sur les documents d'accompagnement.

Une deuxième problématique, la notion de territoire. Un envoi dans l'un des pays de la communauté européenne ne sera pas géré de la même façon qu'une exportation dans un pays tiers. En effet, une expédition dans l'un des 28 pays de l'Union Européenne ne présente aucune contrainte en termes de documentation. Cependant, la recherche clinique est devenue au cours des dernières années, une recherche clinique internationale. D'où l'intérêt de maîtriser certains aspects de l'exportation dans l'ensemble des pays.

Une fois que l'on a pu identifier les produits et déterminer le pays importateur, le site de réception doit être clairement connu et précisé. La pharmacie d'un centre hospitalier n'aura pas la même capacité de réception qu'un dépôt dans une CRO locale. La gestion des envois sera aussi en fonction du site de réception.

Dans certains pays, un broker sera indispensable pour toutes introductions dans le pays d'importation. Le broker est défini, selon la convention de Kyoto comme « une tierce partie », c'est – à – dire toute personne traitant directement avec la douane, pour et au nom d'une autre personne, au sujet de l'importation, de l'exportation, du transport ou de l'entreposage des marchandises. C'est un contact privilégié avec les douanes locales afin de valider les documents d'accompagnement et de réaliser un dédouanement dans les meilleurs délais.

Dans la réflexion de maîtriser les exportations, le choix de l'incoterm est aussi important. Le terme Incoterm est la contraction d'*International Commercial Terms*. Ce sont des termes normalisés qui servent à définir les « droits et devoirs » des acheteurs et vendeurs participant à des échanges internationaux et nationaux. La réglementation applicable est édictée et publiée par la Chambre de Commerce Internationale de Paris. La dernière réglementation, entrée en vigueur

au 1^{er} janvier 2011, s'appelle Incoterms® 2010. Il existe plusieurs sortes en fonction du mode de transport utilisé (en annexe 8).

Les Incoterms s'expriment par une abréviation anglophone en trois lettres suivies du lieu de la livraison. Cette précision est indispensable car elle correspond à l'adresse exacte de la livraison.

Outre le choix d'Incoterm, les conditions de conservation du produit sont des paramètres importants à prendre en compte. En effet, l'impact des variations de ces conditions de conservations joue un rôle sur la stabilité et l'efficacité du produit à l'étude. Une réflexion sur le colisage, permet de déterminer l'emballage de transport le plus approprié pour le médicament mais aussi en fonction des destinations pour chaque envoi de médicament expérimental. L'ensemble des emballages utilisés doivent être qualifiés ce qui permet d'assurer un transport dans les meilleures conditions de conservations. Cette qualification permet de garantir la sécurité du médicament ainsi qu'une traçabilité complète. Cette traçabilité est une exigence inscrite dans les Bonnes Pratiques de Distribution.

En fonction de la destination (du pays importateur), une réflexion dans le choix du prestataire de transport doit être menée. Cette réflexion est aussi importante d'une part pour le promoteur dans la gestion de son budget alloué à son étude que pour l'établissement pharmaceutique responsable de l'acheminement des médicaments vers les centres investigateurs ou les dépôts de stockage dans les différents pays.

En effet, il est important de proposer des transports au prix le plus juste tout en maîtrisant les conditions de conservation du produit à l'étude.

3.4. Les documents d'accompagnement, constitution de la liasse documentaire

Les documents d'accompagnement sont des documents réglementaires à joindre de façon systématique. Ils seront présentés aux douanes que ce soit pour l'export (sortie du pays) et pour l'import (entrée dans le pays). Ces documents peuvent être une simple facture pour déclarer les médicaments ou une liasse documentaire bien plus complexe.

En fonction des pays certains documents font l'objet de demande particulière, tels que la NOL pour le Canada (No Objection letter) qui sera demandée auprès du Ministère de la Santé canadienne.

Cependant certains documents d'accompagnement sont à joindre systématiquement lors de l'envoi. Ils seront présentés aux douanes ce qui permet l'introduction des produits dans le pays importateur. Ces documents sont une Custom Invoice, une packing list ainsi qu'une licence d'importation si nécessaire (Import Licence / Import Permit).

3.4.1. La custom Invoice

La custom Invoice est une facture « commerciale » requise par les douanes aussi bien pour la sortie que pour l'entrée dans un pays (annexe 6). Elle contient des informations sur chaque produit. Elle est rédigée selon un format particulier par l'exportateur. Ce document permet de réunir des informations sur l'intégralité des produits qui sortent du pays et qui seront introduits dans le pays importateur.

Les coordonnées complètes de l'exportateur, de l'importateur ainsi que le destinataire final doivent être mentionnées sur ce document.

A propos du produit déclaré, il est nécessaire d'indiquer une désignation détaillée du médicament, principe actif, dosage, conditionnement.

La facture doit indiquer la valeur des produits introduits. Le paradoxe de cette facture étant que l'on introduit un produit qui n'a pas de valeur commerciale a proprement parlé, il est donc important de définir un prix au plus juste afin de ne pas être bloquer lors du dédouanement à cause d'un prix déclaré inférieur ou supérieur au prix « réel ».

Pour chaque pays, le modèle de custom Invoice doit être adapté et conforme aux exigences réglementaires du pays importateur tout en gardant les mentions permettant de faire sortir les médicaments expérimentaux du territoire français. (ICC : international chamber of commerce : <https://iccwbo.org>)

Coordonnées de...	Modalités de transports	Le produit	Condition de conservation	Colisage Packaging
Exportateur	Modalités de paiement	Désignation	+2°/8°C	Dimension
Importateur	Incoterms	Taric Code	+15°/25°C	Poids total
Destinataire	Transporteur	Quantité	Autres	Nombre de colis
	N°Air Way Bill (AWB)	Numéro de lot		
		Date d'expiration		
		Prix unitaire		
		Prix total		
Supply for clinical research only – No commercial value – Value for customs purposes only				
Not for sale – free of charge				

Tableau 1 : Récapitulatif des informations d'une custom Invoice

La notion de Taric Code :

C'est un système de nomenclature harmonisé mis en place par l'Organisation Mondiale des Douanes. Depuis le 1^{er} janvier 2007, le code Taric à 10 chiffres permet de définir l'ensemble des réglementations communautaires applicables et qui est repris dans le Document Administratif Unique, le DAU. La nomenclature est organisée en 21 sections contenant chacune plusieurs chapitres. Une recherche dans les différents chapitres de la nomenclature permet de déterminer les taxes applicables au produit. La reconnaissance internationale de ce code permet de définir les droits de douanes associés ainsi que la réglementation douanières de

chaque produit (<https://pro.douane.gouv.fr>). Lors de chaque envoi, une vérification des codes Taric est faite. En effet, un code qui diffère peut donner un droit de douane inférieur au droit de douane réel. Ce genre « d'erreur » peut provoquer un blocage en douane et / ou une sanction financière.

3.4.2. La packing list

C'est un document du commerce international rédigé par l'exportateur qui figure de façon systématique dans la constitution de la liasse documentaire. Cela permet de répertorier la contenance de l'ensemble des colis d'une exportation. Cette liste permet de vérifier la conformité de l'expédition à la commande, c'est à dire à la facture établie par l'exportateur. Elle permet l'identification de chaque colis ainsi que son contenu (annexe 7)

Les informations qui figurent dans une packing list sont :

Informations sur le produit

- La désignation similaire à la custom Invoice de chaque produit
- La quantité contenue dans chaque contenant,

Informations sur le type de colisage utilisé :

- Le poids net : c'est à dire le poids de l'ensemble des produits ne prenant pas compte du contenant. C'est le poids des articles uniquement
- Le poids brut : c'est à dire le poids des articles de l'expédition avec le poids de l'emballage utilisé
- Les dimensions extérieures de chaque emballage.
Le nombre de colis qui compose l'expédition.

3.4.3. La licence d'importation

La licence d'importation est un document d'accompagnement de plus en plus exigé. C'est une demande auprès du Ministère de la Santé du pays dans lequel nous souhaitons introduire un médicament expérimental. Les démarches de demande de licence d'importation sont faites par le promoteur de l'étude. Dans certains cas, le dépôt de la licence d'importation devra être accompagné de la custom Invoice. Cette exigence permet de délivrer une licence d'importation pour une custom Invoice unique.

Dans ce cas, un certain nombre d'informations mentionné sur la custom Invoice seront repris sur la licence d'importation tel que :

- Descriptif du produit
- Codification douanière : Taric code
- Quantité exacte
- Le transporteur utilisé
- L'incoterm

Le délai d'obtention est variable selon les ministères de la santé. Il est important d'anticiper ces demandes pour planifier les exportations.

4. LES PAYS EMERGENTS DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

Les pays émergents dans la recherche biomédicale sont les pays en développement (PED). Auparavant appelés « pays du tiers monde » ou « sous développé », ce terme est devenu inadapté pour les qualifier. Aujourd'hui ce sont des pays en cours de développement, qui tendent à faire évoluer leurs PIB. Ce terme moins péjoratif attire de plus en plus les industries pharmaceutiques pour mener leurs recherches.

4.1. Intérêts pour les promoteurs

Les motivations conduisant à mener des investigations cliniques dans les pays en développement (PED) peuvent se résumer en trois grandes catégories :

- Les études cliniques pré- ou post-AMM concernant des pathologies spécifiques aux PED (exemple : paludisme, bilharziose),
- L'évaluation de stratégies thérapeutiques déjà évaluées dans des pays développés,
- Les études sur des maladies ubiquitaires qui ne sont pas réalisables dans les pays développés pour des raisons de prévalence (exemple : VIH).

Depuis quelques années, les industries pharmaceutiques concentrent leurs efforts afin de mener des études portant sur des traitements de maladies présentes à l'international. Ils réalisent ces essais cliniques non seulement dans des pays industrialisés, mais aussi dans les pays émergents, futurs marchés du médicament étudié.

Selon la société IMS Health, on compte 17 pays émergents au niveau de leur marché pharmaceutique. Ces pays représentent des marchés en pleine expansion, permettent de réduire les coûts de la recherche clinique et facilitent le recrutement des patients.

L'Amérique du Sud et l'Asie du Sud Est sont deux zones émergentes très impliquées dans les essais cliniques. Leurs fortes densités de populations où se côtoient des patients atteints de maladies typiques des pays développés et des patients naïfs de

tous traitements, leurs infrastructures adaptées à la recherche clinique, leurs systèmes réglementaires développés et leurs coûts de recherche clinique raisonnables sont des aspects attractifs pour les industries du médicament.

La mise en place et la réalisation d'une étude clinique dans un pays en développement doivent être un projet réfléchi et préparé. Cette préparation prend notamment en compte les nombreux textes relatifs à l'éthique de la recherche clinique au niveau international, européen ou national (textes destinés à la protection des patients). Les respects des recommandations de chaque pays permettent l'exploitation des données cliniques pour obtenir les autorisations de mise sur le marché des médicaments étudiés.

Il est important de prendre en compte toutes les particularités en lien avec la réglementation douanière de ces pays, donnant accès aux médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux pour les patients inclus dans l'étude.

4.2. Exemples d'exportations

4.2.1. Ile Maurice

Une demande de devis auprès des prestataires de transport est l'une des premières étapes dans l'organisation d'une exportation vers des destinations peu courantes.

Parallèlement, des recherches ont été menées sur les documents d'accompagnement constituant la liasse documentaire.

Pour une exportation vers l'Ile Maurice il est nécessaire de joindre aux envois :

- Une Custom Invoice, avec une valeur déclarée supérieure à 300 euros.
- Une packing list
- Une licence d'importation qui est à demander auprès du Ministère de la Santé de l'Ile Maurice.

Afin de répondre aux exigences relatives à la réglementation Mauricienne, la licence d'importation n'est délivrée que pour une seule custom Invoice. La version originale

signée doit être soumise aux autorités compétentes permettant l'obtention de cette licence d'importation.

L'ensemble des documents doit être rédigé en anglais.

1. Validation de la liasse documentaire par le transporteur

Une fois la liasse documentaire complète, l'ensemble des documents est transmis au service exportation du prestataire de transport pour une ultime validation. Cette validation permet de finaliser la planification d'un enlèvement sur site.

2. Le Dédouanement

Le dédouanement est l'opération qui permet d'acquitter les droits de douanes et la TVA. La liasse documentaire (custom Invoice, packing list et licence d'importation) est alors présentée aux douanes, permettant ou non l'entrée des produits dans le pays importateur. Cette étape peut prendre plusieurs jours. Tout le travail en amont est primordial. En effet, une liasse documentaire incomplète peut entraîner un blocage en douane de plusieurs semaines voire plusieurs mois, le temps de régulariser la documentation.

3. Libération et livraison dans le centre investigateur :

La libération des douanes des produits permet de finaliser la livraison sur le site investigateur.

4.2.2. L'Arménie

L'Arménie est la 90^{ème} plus grande économie d'exportation dans le monde. L'Arménie est considérée comme ayant l'un des régimes de tarifs douaniers les plus ouverts. Bien que l'Arménie soit membre de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), l'application de la valeur du marché plutôt que de la valeur de la transaction, au niveau de l'évaluation des marchandises est une pratique courante, ce qui crée un environnement imprévisible.

La plupart des importations ne nécessitent pas de licence. Cependant, il existe des restrictions pour la santé. Les médicaments doivent être autorisés par le Ministère de la Santé.

Un formulaire de déclaration douanière doit être présenté, ainsi qu'une custom Invoice permettant de déclarer les médicaments expérimentaux entrant sur le sol Arménien.

L'Arménie est un exemple particulièrement intéressant en termes de réflexion logistique et documentaire. En effet, à ce jour, cette destination présente un processus d'exportation inversée.

La licence d'importation n'est délivrée par les autorités arméniennes qu'après réception des produits sur le sol Arménien. Cette particularité est à prendre en considération avant d'organiser l'envoi. Afin d'anticiper les délais de dédouanement et l'obtention de la licence d'importation, les conditions de conservations doivent être optimales pour garantir la qualité du médicament expérimental délivrée sur les sites investigateurs.

Une fois les produits arrivés, la licence d'importation pourra être délivrée en se basant sur les informations mentionnées sur la custom Invoice rédigée par l'exportateur/ expéditeur.

Les produits sont envoyés sans la licence d'importation. Il peut s'avérer que l'obtention de la licence d'importation ou le délai de dédouanement prenne plus de temps que prévu. Malgré une documentation complète et conforme, la libération des produits envoyés n'est pas maîtrisée. Ce genre de particularité est à prendre en compte.

Autre point à prendre en compte : l'acheminement vers le centre investigateur. Un point à anticiper aux moments de l'envoi. En effet, une fois libérée, il est nécessaire de prendre en charge l'acheminement vers le centre investigateur.

Au niveau logistique, les outils de « tracking » mis en place par les transporteurs permettent de « suivre les expéditions » jusqu'à bonne réception du site

investigateur. Chaque centre investigateur est considéré comme « importateur » pour les douanes, par conséquent chaque site doit être en mesure de valider les documents afin de finaliser le dédouanement.

Ce cas de figure, est l'exemple même que la maîtrise de l'import/export est primordiale pour une livraison en temps et en heure pour le patient (<https://www.objectif-import-export.fr>).

4.2.3. L'Ukraine

L'Ukraine est un pays émergent dans la recherche clinique. De nombreux promoteurs mènent des essais cliniques dans ce pays de l'Europe de l'Est.

La douane ukrainienne suit les recommandations de l'OMC et applique le système harmonisé des codes douaniers (code Taric)

Il existe trois procédures à l'import :

- Le contrôle de douane
- Les formalités douanières
- Le paiement des taxes le cas échéant.

Plusieurs documents sont alors réclamés en fonction des biens importés : déclaration douanière, déclaration sur la valeur des biens, documents commerciaux et de transports, certificats de contrôle, d'origine et de conformité. Ces documents doivent être remis dans les 10 jours suivant l'arrivée des produits à destination.

Les promoteurs sont attirés par ce pays d'une part par la vitesse de recrutement des patients dans les études cliniques et d'autre part, conquérir un nouveau marché du médicament.

La réglementation dans le cadre des importations / exportations est devenu moins stricte depuis 2016. Avant 2016, il était nécessaire d'obtenir une licence d'importation qui était difficile et longue à obtenir. Depuis 2016, la soumission de l'essai clinique aux autorités de Santé Ukrainienne semblable à une soumission aux autorités compétentes en France permet d'obtenir des autorisations d'importations de plus en plus rapide.

La soumission d'essai clinique en Ukraine est considérée comme une « licence d'importation ». Une présentation aux douanes de cette autorisation permet une entrée sur le sol ukrainien des produits utilisés dans l'essai clinique.

Cependant, malgré la « simplicité » réglementaire, le passage douanier dans ce pays nécessite un format de custom Invoice et de packing list particuliers.

En effet, la description des unités thérapeutiques doit être la plus précise possible. Le principe actif, le dosage, la dénomination internationale du produit doivent être mentionnées. Cette description – dans le cas des études en double aveugle- peut poser des problématiques pour ne pas lever l'aveugle. Il est donc nécessaire d'avoir une réelle réflexion dans la rédaction de ce document. En effet, ce document est joint aux envois donc suit le produit jusqu'à l'investigateur principal ce qui pourrait lever l'aveugle.

De plus, la quantité déclarée à chaque passage aux douanes doit être déclarée à l'unité. La complexité des kits patients est à prendre en compte dans la rédaction des custom Invoice.

Une déclaration aux comprimés, aux flacons ou à l'unidose est vérifiée lors du dédouanement. Dans les annexes 6 et 7 permettent d'illustrer cet exemple. Pour un essai clinique qui ne contient qu'un seul type de contenant, la rédaction est simplifiée. Cependant, dans certaines études, plusieurs traitements composent un kit patient. Dans ce cas, la connaissance exacte du traitement à l'étude doit être connue par le rédacteur des documents. La complexité du kit, le type d'essai clinique rendent la rédaction de la custom Invoice plus ou moins complexe.

4.2.4. La Turquie

Depuis janvier 1990, toutes les importations sont libres avec des exceptions pour des motifs de protection de l'ordre public, des motifs sanitaires ou de sécurité nationale. Les démarches administratives de l'importation ont été considérablement simplifiées. Depuis 1996, les produits d'origine européenne sont largement exemptés de taxes douanières en raison de l'Union douanière signée entre l'UE et la Turquie.

L'importation de produits pharmaceutiques et de quelques produits cosmétiques est soumise au registre du Ministère de la Santé.

La Turquie utilise la description harmonisée des marchandises et de codification, généralement dénommé « système harmonisé », mis au point par l'Organisation mondiale des douanes. Le système comprend près de 5.000 groupes de produits, chacun identifié par un code à six chiffres, et est utilisé par plus de 200 pays.

D'une façon générale, la soumission en douane est faite oralement par le propriétaire ou le transporteur et doit être suivi d'une déclaration accompagnée des documents justificatifs.

Les importations dans le cadre de la recherche clinique nécessitent l'obtention d'une licence d'importation délivrée par le Ministère de la santé.

Il est nécessaire de transmettre deux exemplaires originales signées de la custom Invoice au Ministère de la santé et doivent présentées aux douanes Turques avant de procéder à l'expédition des médicaments expérimentaux.

L'approbation est obtenue par le Ministère de la santé et par les douanes turques. Le délai d'obtention des licences d'importation est donc à prendre en compte.

En plus des documents constituant la liasse documentaire, la Turquie présente une particularité supplémentaire, la rédaction d'un ATR (annexe 9). L'ATR, présenté en annexe est un certificat de circulation des marchandises dans le cadre des relations entre la communauté européenne et la Turquie. Il est en place depuis le 1^{er} juillet 1996. L'obtention de ce document permet à l'exportateur de bénéficier du régime de la libre circulation ou du régime préférentiel. Le document ATR doit être visé par les autorités douanières de l'état d'exportation. Les informations doivent être en conformité avec les informations contenues dans la custom Invoice.

CONCLUSION

Initialement, le médicament est un produit particulier dont le statut est clairement défini et encadré par une réglementation relativement complète pour leur distribution. Les médicaments expérimentaux sont quant à eux sans valeur commerciale et ne sont pas destinés à la vente, ce qui leur donne un statut particulier. Ces notions ajoutent des contraintes supplémentaires pour leurs importations et leurs exportations.

Le contexte économique actuel, en constante évolution, nous incite à développer une activité vers des flux logistiques à l'international répondant ainsi aux demandes des promoteurs. La maîtrise des importations et des exportations dans le cadre des essais cliniques est un axe de développement très important pour l'activité et l'avenir de la recherche clinique. La réglementation actuelle ne définissant pas suffisamment cette activité d'importation et d'exportation, ainsi que le statut de médicament expérimental rendent ces activités particulièrement complexes.

Prenant en considération l'ensemble de ces particularités, l'implication pharmaceutique est donc bien présente à chaque étape de la supply chain. De la réception des médicaments en vue d'un conditionnement, jusqu'à sa distribution sur les sites investigateurs en passant par la certification et libération des lots cliniques.

La recherche clinique s'étend de plus en plus dans des pays nécessitant des passages douaniers. Une recherche documentaire sur l'ensemble des destinations entrepris dès mon arrivée au sein d'Eurofins permet aujourd'hui, d'être un véritable soutien auprès de mes collaborateurs. Le statut de pharmacien m'a permis d'avoir une connaissance de la spécificité relative à l'envoi d'un produit tel que le médicament.

Cette « niche » d'activité des exportations du médicament expérimental est en plein essor et d'autres voies sont à explorer tel que les biotechnologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.leem.org/enquete-attractivite-2016-du-leem-positionnement-de-france-dans-recherche-clinique-internationale>
2. www.glossaire-international.com
3. <https://pro.douane.gouv.fr>
4. <https://import-export.societegenerale.fr>
5. <https://www.objectif-import-export.fr>
6. ICC: international chamber of commerce: <https://iccwbo.org>
7. CCI de Lyon : www.lyon-metropole.cci.fr
8. CCI de Paris Ile de France : www.cci-paris-idf.fr
9. www.international-pratique.com/La-douane-en-10-etapes-import-export.38.0.html
10. www.anism.sante.fr : Les Bonnes Pratiques de Fabrications version PDF
11. www.anism.sante.fr : Les Bonnes Pratiques de Distribution version PDF
12. www.anism.sante.fr : Les bonnes Pratiques Cliniques version PDF

ANNEXES

Annexe 1	Autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique (ANSM)
Annexe 1.A	Autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique (ANSES)
Annexe 2	Organigramme fonctionnel
Annexe 3	Organigramme pharmaceutique
Annexe 4	Formulaires d'autorisation d'importation
Annexe 5	Aide au remplissage des formulaires ANSM
Annexe 6	Custom Invoice
Annexe 7	Packing list
Annexe 8	Les Incoterms
Annexe 8.A	Tableau récapitulatif des coûts et risques
Annexe 9	ATR : Certificat de circulation des marchandises
Annexe 10	Listes de pays de l'UE

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Circuit du médicament expérimental

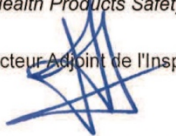
Tableau 1 : Récapitulatif des informations d'une custom Invoice

Annexe 1 : Autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

- | | |
|--|---|
| 1. Numéro d'autorisation
<i>Authorisation number</i> | MM 17/168 |
| 2. Nom du titulaire de l'autorisation
<i>Name of authorisation holder</i> | EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL |
| 3. Adresse de l'établissement
<i>Address of site</i> | 10 rue de l'Aqueduc – ZI du Charpenay
69 210 LENTILLY |
| 4. Siège social du titulaire de l'autorisation
<i>Legally registered address of authorisation holder</i> | Site de la Géraudière, rue Pierre Adolphe Bobierre
44 300 NANTES |
| 5. Champ d'application de l'autorisation et formes
pharmaceutiques
<i>Scope of authorisation and dosage forms</i> | <p>- Fabricant, importateur : voir annexes 1 et 2
<i>Manufacturer, importer: see annexes 1 and 2</i></p> <p>- Distributeur de médicaments expérimentaux : voir
annexe 1 (distributeur)
<i>Distributor of investigational medicinal products: see annex 1
(distributor)</i></p> <p>L'activité, exercée le cas échéant d'ordre et pour le compte
d'un ou plusieurs promoteurs définis à l'article L. 1121-1,
comprend les opérations de stockage en vue d'une
distribution en l'état de médicaments expérimentaux,
fabriqués ou importés par des entreprises ou organismes
définis au 1° ou au 2° de l'article R. 5124-2.
<i>The activity undertaken by order and on behalf of one or more
sponsors as defined by Article L. 1121-1 consists of storage
operations with a view to the as-is distribution of
investigational medicinal products manufactured or imported
by companies or bodies as defined in paragraphs 1 and 2 of
Article R. 5124-2.</i></p> |
| 6. Base juridique de l'autorisation
<i>Legal basis of authorisation</i> | Directives 2001/83/CE et 2001/20/CE et règlement (CE)
N° 726/2004
<i>Directives 2001/83/EC and 2001/20/EC and Regulation
(EC) No 726/2004</i>
Code de la santé publique - <i>French Public Health Code</i> |
| 7. Nom du responsable de l'autorité compétente de
l'État membre qui délivre les autorisations de
fabrication
<i>Name of responsible officer of the competent
authority of the member state granting the
manufacturing authorisation</i> | Dominique Martin
Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du
médicament et des produits de santé
<i>General Director of the French National Agency for
Medicines and Health Products Safety</i> |
| 8. Signature | 
Le Directeur Adjoint de l'Inspection |
| 9. Date | 20 JUL. 2017
Jacques MORENAS |
| 10. Annexes jointes
<i>Annexes attached</i> | Annexe 1 et Annexe 2 et Annexe 1 (distributeur)
<i>Annex 1 and Annex 2 and Annex 1 (distributor)</i> |

MM 17/168 – 1/1

CHAMP DE L'AUTORISATION DE FABRICATION ET D'IMPORTATION - ANNEXE 1
SCOPE OF MANUFACTURE AND IMPORT AUTHORISATION - ANNEX 1

Nom et adresse de l'établissement / Name and address of the site:

EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
10 rue de l'Aqueduc - ZI du Charpenay
69 210 LENTILLY

Médicaments à usage humain - Human medicinal products

ACTIVITÉS AUTORISÉES - AUTHORISED OPERATIONS

- Opérations de fabrication (selon partie 1) - Manufacturing operations (according to part 1)
- Importation de médicaments (selon partie 2) - Importation of medicinal products (according to part 2)

Partie 1 - OPÉRATIONS DE FABRICATION
Part 1 - MANUFACTURING OPERATIONS

1.5	Conditionnement - Packaging
	1.5.2. Conditionnement secondaire - Secondary packing
1.6	Contrôle de la qualité - Quality control testing
	1.6.2. Microbiologique hors tests de stérilité - Microbiological: non-sterility
	1.6.3. Physicochimique - Chemical/Physical

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de ces opérations de fabrication :

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these manufacturing operations:

Néant / None

Partie 2 - IMPORTATION DE MÉDICAMENTS
Part 2 - IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.1	Contrôle de la qualité des médicaments importés - Quality control testing of imported medicinal products
	2.1.2. Microbiologique hors tests de stérilité - Microbiological: non-sterility
	2.1.3. Physicochimique - Chemical/Physical
2.2	Certification de lots de médicaments importés - Batch certification of imported medicinal products
	2.2.1. Produits stériles - Sterile products
	2.2.1.1 Préparés de manière aseptique - Aseptically prepared
	2.2.1.2 Stérilisés dans leur récipient final - Terminally sterilised
	2.2.2. Produits non stériles - Non-sterile products
	2.2.3. Médicaments biologiques - Biological medicinal products
	2.2.3.1 Produits sanguins - Blood products
	2.2.3.2 Produits immunologiques - Immunological products
	2.2.3.5 Produits de biotechnologies - Biotechnology products
	2.2.3.6 Produits d'extraction d'origine humaine ou animale - Human or animal extracted products
2.3	Autres activités d'importation (toute autre activité d'importation non prévue ci-dessus) - Other importation activities (any other importation activity that is not covered above)
	2.3.1. Établissement d'importation physique - Site of physical importation

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de ces opérations d'importation :

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these importing operations:

Néant / None

Date : **20 JUL. 2017**

Nom et signature de la personne responsable
de l'autorité compétente française (ANSM)
Name and signature of the authorised person
of the Competent Authority of France (ANSM)

Le Directeur Adjoint de l'Inspection



Jacques MORENAS

MM 17/168 - ANNEXE 1 - 1/1

Code : Q13P_DOC_023_v07

CHAMP DE L'AUTORISATION DE FABRICATION ET D'IMPORTATION - ANNEXE 2
SCOPE OF MANUFACTURE AND IMPORT AUTHORISATION - ANNEX 2

Nom et adresse de l'établissement / Name and address of the site:

EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
10 rue de l'Aqueduc - ZI du Charpenay
69 210 LENTILLY

Médicaments expérimentaux à usage humain - *Human investigational medicinal products*

ACTIVITÉS AUTORISÉES - AUTHORISED OPERATIONS

- Opérations de fabrication de médicaments expérimentaux (selon partie 1) - *Manufacturing operations of investigational medicinal products (according to part 1)*
- Importation de médicaments expérimentaux (selon partie 2) - *Importation of investigational medicinal products (according to part 2)*

Partie 1 - OPÉRATIONS DE FABRICATION DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Part 1 - MANUFACTURING OPERATIONS OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

1.1	Médicaments expérimentaux stériles - Sterile investigational medicinal products
	1.1.3. Certification de lots - <i>Batch certification</i>
1.2	Médicaments expérimentaux non stériles - Non-sterile investigational medicinal products
	1.2.1. Produits non stériles (opérations de fabrication pour les formes pharmaceutiques suivantes) - <i>Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)</i>
	1.2.1.1 Gélules - <i>Capsules, hard shell</i>
	1.2.2. Certification de lots - <i>Batch certification</i>
1.5	Conditionnement - Packaging
	1.5.1. Conditionnement primaire - <i>Primary packaging</i>
	1.5.1.1 Gélules - <i>Capsules, hard shell</i>
	1.5.1.2 Capsules molles - <i>Capsules, soft shell</i>
	1.5.1.3 Gommages à mâcher médicamenteuse - <i>Chewing gums</i>
	1.5.1.8 Autres formes solides - <i>Other solid dosage forms</i> (lyophilisat oral/oral lyophilisate ; pastille/lozenge ; pâte à sucer/pastille)
	1.5.1.11 Semi-solides - <i>Semi-solids</i>
	1.5.1.13 Comprimés - <i>Tablets</i>
	1.5.1.14 Dispositifs transdermiques - <i>Transdermal patches</i>
	1.5.1.15 Autres médicaments non stériles (seringue préremplie) - <i>Other non-sterile medicinal products (pre-filled syringe)</i>
	1.5.2. Conditionnement secondaire - <i>Secondary packaging</i>
1.6	Contrôle de la qualité - Quality control testing
	1.6.2. Microbiologique hors tests de stérilité - <i>Microbiological: non-sterility</i>
	1.6.3. Physicochimique - <i>Chemical/Physical</i>

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de ces opérations de fabrication :

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these manufacturing operations:

La fabrication de gélules est limitée à la réalisation d'opérations de masquage et à la fabrication de placebo.
Capsules (hard shell) production is limited to blinding and to manufacture of placebo.

MM 17/168 - ANNEXE 2 - 1/2

Code : Q13P_DOC_023_v07

Partie 2 - IMPORTATION DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX Part 2 - IMPORTATION OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS	
2.1	Contrôle de la qualité des médicaments expérimentaux importés - <i>Quality control testing of imported investigational medicinal products</i>
	2.1.2. Microbiologique hors tests de stérilité - <i>Microbiological: non-sterility</i>
	2.1.3. Physicochimique - <i>Chemical/Physical</i>
2.2	Certification de lots de médicaments expérimentaux importés - <i>Batch certification of imported investigational medicinal products</i>
	2.2.1. Produits stériles - <i>Sterile products</i>
	2.2.1.1 Préparés de manière aseptique - <i>Aseptically prepared</i>
	2.2.1.2 Stérilisés dans leur récipient final - <i>Terminally sterilised</i>
	2.2.2. Produits non stériles - <i>Non-sterile products</i>
	2.2.3. Médicaments biologiques - <i>Biological medicinal products</i>
	2.2.3.1 Produits sanguins - <i>Blood products</i>
	2.2.3.2 Produits immunologiques - <i>Immunological products</i>
	2.2.3.5 Produits de biotechnologies - <i>Biotechnology products</i>
	2.2.3.6 Produits d'extraction d'origine humaine ou animale - <i>Human or animal extracted products</i>
2.3	Autres activités d'importation - <i>Other importation activities</i>
	2.3.1. Établissement d'importation physique - <i>Site of physical importation</i>

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application des opérations d'importation :
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these importing operations:

Néant/None

Date : **20 JUL. 2017**

Nom et signature de la personne responsable
de l'autorité compétente française (ANSM)
*Name and signature of the authorised person
of the Competent Authority of France (ANSM)*

Le Directeur Adjoint de l'Inspection


 Jacques MORENAS

MM 17/168 - ANNEXE 2 – 2/2

Code : Q13P_DOC_023_v07

CHAMP DE L'AUTORISATION DE DISTRIBUTION EN GROS - ANNEXE 1 (distributeur)
SCOPE OF WHOLESALE DISTRIBUTION AUTHORISATION - ANNEX 1 (distributor)

Nom et adresse de l'établissement / Name and address of the site:

EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
10 rue de l'Aqueduc - ZI du Charpenay
69 210 Lentilly

1. MÉDICAMENTS - MEDICINAL PRODUCTS
1.2 - sans autorisation de mise sur le marché dans l'Espace économique européen et destinés au marché de l'EEE* - <i>without a Marketing Authorisation in the EEA and intended for EEA market*</i>
1.3 - sans autorisation de mise sur le marché dans l'Espace économique européen et destinés à l'exportation - <i>without a Marketing Authorisation in the EEA and intended for exportation</i>
2. OPÉRATIONS DE DISTRIBUTION EN GROS AUTORISÉES - AUTHORISED WHOLESALE DISTRIBUTION OPERATIONS
2.2 - Stockage - <i>Holding</i>
2.3 - Approvisionnement - <i>Supply</i>
2.4 - Exportation - <i>Export</i>
3. MÉDICAMENTS AYANT DES EXIGENCES PARTICULIÈRES - MEDICINAL PRODUCTS WITH ADDITIONAL REQUIREMENTS
3.1 - Produits selon l'article 83 de la directive 2001/83/CE ¹ - <i>Products according to Art. 83 of 2001/83/EC¹</i>
3.1.1 - Médicaments stupéfiants ou médicaments psychotropes - <i>Narcotic or psychotropic products</i>
3.1.2 - Médicaments dérivés du sang - <i>Medicinal products derived from blood</i>
3.1.3 - Médicaments immunologiques - <i>Immunological medicinal products</i>
3.3 - Produits de la chaîne du froid (nécessitant des conditions de stockage à basse température) - <i>Cold chain products (requiring low temperature handling)</i>
3.4 - Autres produits : médicaments expérimentaux - <i>Other products: investigational medicinal products</i>

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de l'autorisation de distribution en gros :
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these wholesaling operations:

Cet établissement est distributeur de médicaments expérimentaux - *this site is authorized as a distributor of investigational medicinal products*

Date : **20 JUL. 2017**

Nom et signature de la personne responsable
de l'autorité compétente française (ANSM)
*Name and signature of the authorised person
of the Competent Authority of France (ANSM)*

Le Directeur Adjoint de l'Inspection



Jacques MORENAS

MM 17/168 - ANNEXE 1 (distributeur) - 1/1

¹Sans préjudice des autres autorisations qui pourraient être requises par la législation nationale - *Without prejudice to further authorisations as may be required according to national legislation*
^{*}Article 5 de la directive 2001/83/CE ou article 83 du règlement (CE) N° 726/2004 - *Art 5 of Directive 2001/83/EC or Art 83 of Regulation (EC) No 726/2004*

Annexe 1a Autorisation d'ouverture ANSES



Agence nationale du médicament vétérinaire
8 rue Claude Bourgelat
Parc d'Activités de la Grande Marche
CS 70611 - 33306 FOUGERES CEDEX - France
Téléphone : + 33 (0)2 89 94 66 65

Etablissement n° 1814
Autorisation n° V 3149/006

LE DIRECTEUR DE L'AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE,

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 5142-2, R. 5142-13 et R. 5142-14,

Vu l'arrêté du 20/04/2012 relatif aux autorisations d'ouverture et aux modifications des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques vétérinaires,

Vu la décision du 02/10/2013 portant délégation de pouvoirs du Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail au Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire,

Vu l'autorisation d'ouverture n° V 3149/006, délivrée le 30/11/2006, pour l'établissement fabricant, importateur de médicaments vétérinaires et fabricant, importateur et distributeur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, situé 10 RUE DE L'AQUEDUC, ZONE INDUSTRIELLE DE CHARPENAY, 69210 LENTILLY,

Vu la demande reçue le 02/02/2017, complétée le 09/03/2017, le 18/04/2017, le 10/07/2017, le 12/09/2017 et le 26/09/2017, présentée par l'entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL, relative au transfert de l'autorisation d'ouverture précitée,

Vu la copie du procès-verbal de l'assemblée générale mixte des actionnaires, en date du 03/11/2016, au nom de l'entreprise LC2, entérinant le transfert de l'autorisation d'ouverture de l'établissement susvisé, de l'entreprise LC2 au profit de l'entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL,

Vu la copie du procès-verbal de l'assemblée générale mixte des actionnaires, en date du 21/11/2016, au nom de l'entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL, entérinant le transfert de l'autorisation d'ouverture de l'établissement susvisé, de l'entreprise LC2 au profit de l'entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL,

Vu l'avis favorable du conseil de l'ordre des pharmaciens reçu le 31/10/2017,

Considérant que le dossier de demande de transfert d'autorisation d'ouverture est complet depuis le 26/09/2017,

DECIDE :

ARTICLE 1 - L'autorisation d'ouverture n° V 3149/006 délivrée le 30/11/2006, est transférée dans les conditions précisées aux articles ci-dessous.

ARTICLE 2 - Le titulaire de l'autorisation d'ouverture est l'entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL dont le siège social est situé SITE DE LA GERAUDIERE, RUE PIERRE ADOLPHE BOBRIERE, 44300 NANTES.

L'établissement autorisé est situé 10 RUE DE L'AQUEDUC, ZONE INDUSTRIELLE DE CHARPENAY, 69210 LENTILLY.

ARTICLE 3 - Les noms des pharmaciens assurant une responsabilité pharmaceutique au sens de l'article L. 5142-1 du code de la santé publique sont mentionnés en annexes 2 et 3.

ARTICLE 4 - Les activités de cet établissement, conformément à l'article R. 5142-1 du code de la santé publique, sont ainsi définies :

- 1 - FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES (cf. ANNEXE 1/Partie 1)
- 2 - IMPORTATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES (cf. ANNEXE 1/Partie 2)
- 3 - FABRICATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES SOUMIS A DES ESSAIS CLINIQUES

OPERATIONS DE FABRICATION (Activité de fabrication incluant le suivi et le retrait des lots sauf indication contraire)
Conditionnement Conditionnement primaire Gélules Capsules molles Gommes à mâcher médicamenteuses Liquides à usage externe Autres formes solides (poudres, granulés) Comprimés Conditionnement secondaire Contrôle de la qualité Physicochimique

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de l'autorisation de fabrication :

La fabrication de gélules est limitée à la réalisation d'opérations de masquage et à la fabrication de placebo.

Les comprimés comprennent également les oséts.

Cet établissement n'est pas autorisé à fabriquer des radiopharmaceutiques ou des produits contenant des pénicillines, sulfamides, céphalosporines, cytotoxiques, ectoparasitocides, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses.

4 - IMPORTATION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES SOUMIS A DES ESSAIS CLINIQUES

IMPORTATION DE MEDICAMENTS (Activité d'importation incluant le suivi et retrait des lots sauf indication contraire)
Contrôle de la qualité des médicaments importés Physicochimique Certification de lots de médicaments importés Produits non stériles

5 - DISTRIBUTION DE MEDICAMENTS VETERINAIRES SOUMIS A DES ESSAIS CLINIQUES

Cette activité comprend les opérations suivantes :

- approvisionnement
- stockage
- distribution aux ayants droit

Autorisation n° V 3149/06

ARTICLE 5 - Le pharmacien responsable de l'entreprise déclarera toute modification administrative relative à l'entreprise et à l'établissement et déposera une demande de modification d'autorisation d'ouverture pour toute modification concernant l'activité de l'établissement, les formes pharmaceutiques, la nature des médicaments, les équipements techniques et les locaux.

ARTICLE 6 - La présente décision peut faire l'objet d'un recours gracieux auprès du directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire dans un délai de deux mois à compter de sa notification. Ce n'est qu'après un rejet explicite de ce recours ou un rejet implicite résultant du silence gardé par le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire pendant deux mois, qu'un recours contentieux peut être intenté auprès du tribunal administratif dont dépend l'entreprise ou dans le ressort duquel est situé le siège social de l'entreprise.

ARTICLE 7 - Le Chef du Département Inspection et Surveillance du marché est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Fougères, le 06/11/2017

**LE DIRECTEUR DE L'AGENCE NATIONALE
DU MEDICAMENT VETERINAIRE**

par délégation et par empêchement,
Le Chef de l'Unité Etablissements
du Département Inspection et Surveillance du marché


Nathalie LEGRAND



Agence nationale du médicament vétérinaire
8 rue Claude Bourgelat
Parc d'Activités de la Grande Marche
BP 90203 - 35302 FOUGERES CEDEX - France
Téléphone : + 33 (0)2 89 94 66 65

1. Numéro de l'autorisation Authorisation number	V 3149/06
2. Nom du titulaire de l'autorisation Name of authorisation holder	EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
3. Adresse de l'établissement pharmaceutique Address of pharmaceutical site	10 RUE DE L'AUQUEDUC ZONE INDUSTRIELLE DE CHARPENAY 69210 LENTILLY
4. Siège social du titulaire de l'autorisation Legally registered address of authorisation holder	SITE DE LA GERAUDIERE RUE PIERRE ADOLPHE BOBRIER 44300 NANTES
5. Champ d'application de l'autorisation Scope of authorisation	- Fabricant, importateur de médicaments vétérinaires, voir annexe 1 - Manufacturier, importeur of veterinary medicinal products : see annex 1 - Fabricant, importateur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques - Manufacturier, importeur of investigational veterinary medicinal products - Distributeur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques Distributor of investigational veterinary medicinal products
6. Base juridique de l'autorisation Legal basis of authorisation	Directive 2001/82/CE Directive 2001/82/EC Code de la santé publique French Public Health Code
7. Nom du responsable de l'autorité compétente de l'Etat membre qui délivre les autorisations de fabrication / distribution	Jean-Pierre ORAND Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire

Autorisation n° V 3149/08

Name of responsible officer of the competent authority of the member state granting the manufacturing / distribution authorisations

Director of the national agency for veterinary medicinal products

8. Signature
Signature

LE DIRECTEUR DE L'AGENCE NATIONALE
DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

Pour le Directeur,

par délégation et par empêchement,

Le Chef de l'Unité Etablissements

du Département Inspection et Surveillance du marché

9. Date
Date

08/11/2017
November 8th 2017

10. Annexes jointes :
Annexes attached

Annexe 1
Annex 1

CHAMP DE L'AUTORISATION / ANNEXE 1
scope of the authorisation / ANNEX 1

Nom du titulaire de l'autorisation et adresse de l'établissement pharmaceutique / Name and address of the site :

EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
10 RUE DE L'AQUEDUC, ZONE INDUSTRIELLE DE CHARPENAY
69210 LENTILLY

Médicaments vétérinaires / Veterinary Medicinal Products

ACTIVITES AUTORISEES / AUTHORISED OPERATIONS

Fabrication (selon partie 1) / Manufacturing Operations (according to part 1)
Importation de médicaments (selon partie 2) / Importation of medicinal products (according to part 2)

1 OPERATIONS DE FABRICATION / MANUFACTURING OPERATIONS

1.5 Conditionnement / Packaging

1.5.1 Conditionnement primaire / Primary packaging

1.5.1.1 Gélules / Capsules, hard shell

1.5.1.2 Capsules molles / Capsules, soft shell

1.5.1.3 Gommies à mâcher médicamenteuses / Chewing gums

1.5.1.5 Liquides à usage externe / Liquids for external use

1.5.1.8 Autres formes solides (poudres, granules) / Other solid dosage forms (powders, granules)

1.5.1.13 Comprimés / Tablets

1.5.2 Conditionnement secondaire / Secondary packaging

1.6 Contrôle de la qualité / Quality control testing

1.6.3 Physicochimique / Chemical/Physical

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de l'autorisation de l'activité de fabrication :

Les comprimés comprennent également les obéts.

Cet établissement n'est pas autorisé à fabriquer des radiopharmaceutiques ou des produits contenant des pénicillines, sulfamides, céphalosporines, cytotoxiques, ectoparasitocides, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses.

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Manufacturing operations :

Tablets also include obéts.

This site is not authorised to manufacture radiopharmaceuticals or products containing penicillin, sulphonamides, cephalosporins, cytotoxics, ectoparasitocides, substances with hormonal activity or other potentially hazardous active ingredients.

2 IMPORTATION DE MÉDICAMENTS / IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.1 Contrôle de la qualité des médicaments importés / Quality control testing of imported medicinal products

2.1.3 Physicochimique / Chemical/Physical

Annexe 2

Entreprise EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL
Siège social : 44300 NANTES

Mise à jour du 06/11/2017

Sont enregistrés au titre de l'exercice des responsabilités pharmaceutiques au sein de l'entreprise :
 En tant que pharmacien responsable, Monsieur Antoine BALLAND,
 En tant que pharmacien responsable intérimaire, Madame Florence BALLAND.

2.2	Certification de lots de médicaments importés / Batch certification of imported medicinal products
	2.2.2 Produits non stériles / Non-sterile products

08/11/2017

Nom et signature de la personne responsable de
 l'autorité compétente française (Anses-ANMV)
 Name and signature of the authorised person of the
 Competent Authority of France

LE DIRECTEUR DE L'AGENCE NATIONALE
 DU MÉDICAMENT VÉTÉRAIRE
 Pour le Directeur,
 par délégation et par suppléantement,
 Le Chef de l'Unité Établissements
 du Département Inspection et Surveillance du marché


 Nathalie LEGRAND

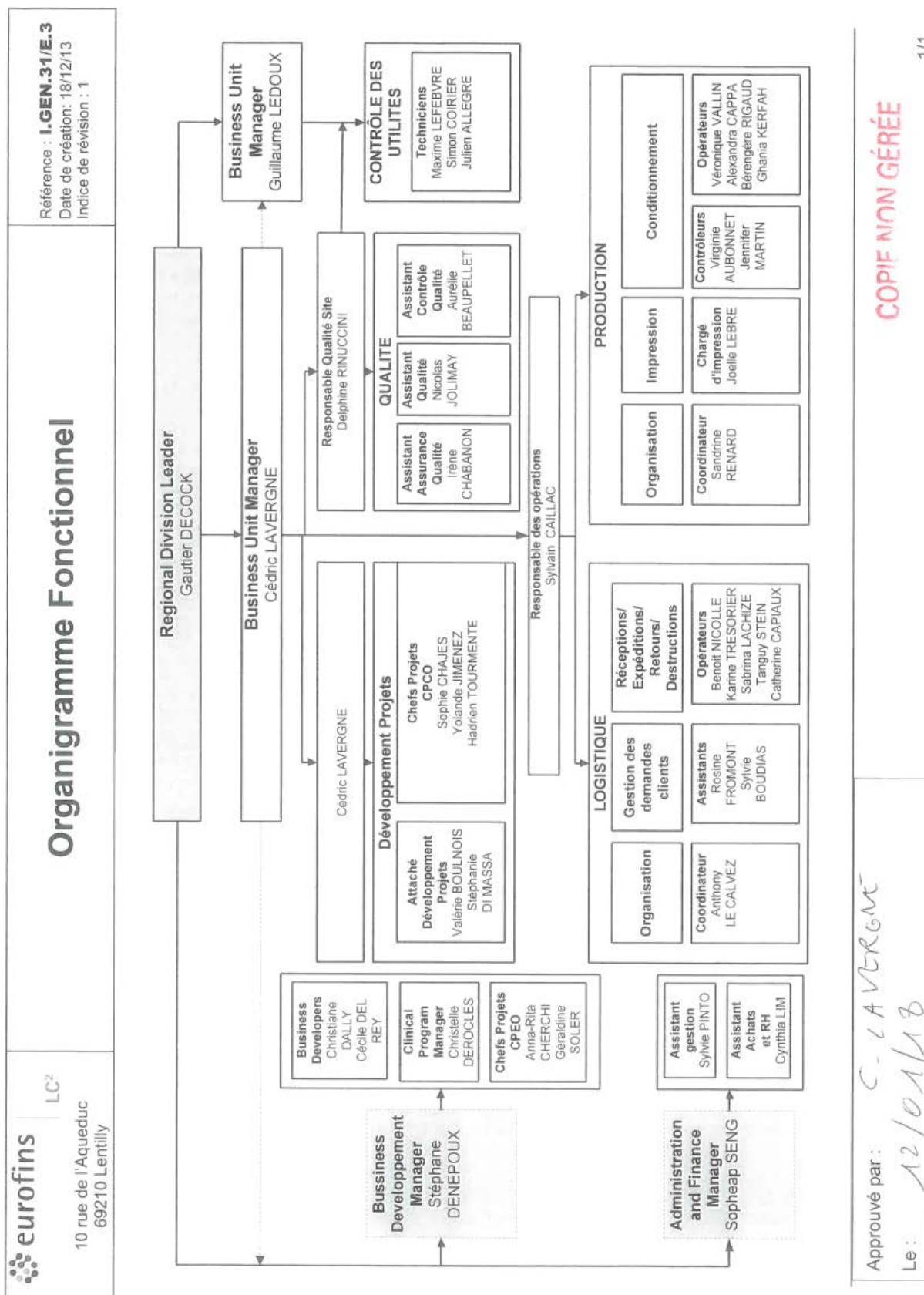
Annexe 3

Etablissement EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL (1814) - LENTILLY

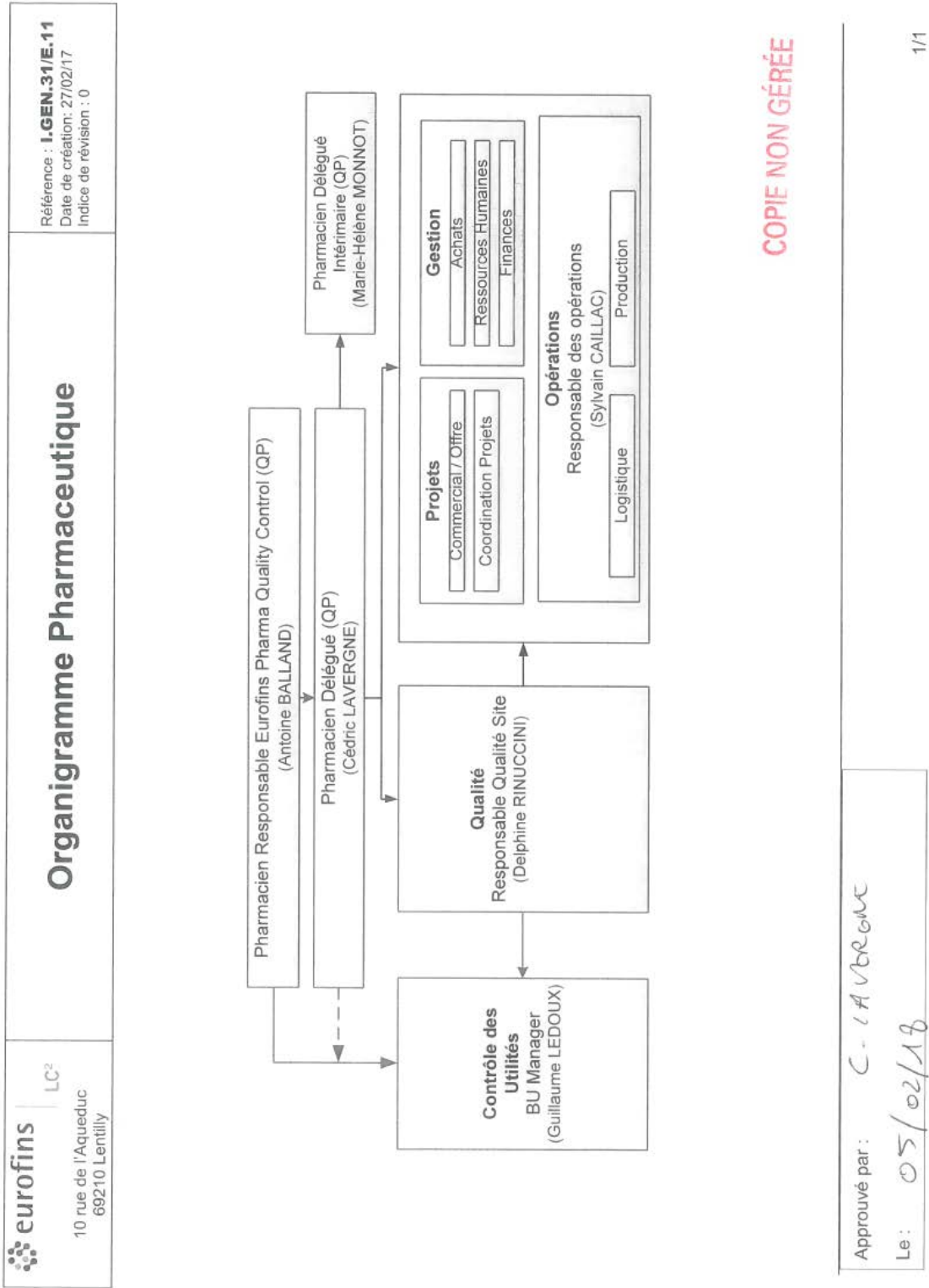
Mise à jour du 06/11/2017

Sont enregistrés au titre de l'exercice des responsabilités pharmaceutiques au sein de l'établissement :
 En tant que pharmacien délégué, Monsieur Cédric LAVERGNE
 En tant que pharmacien délégué intérimaire, Madame Marie-Hélène MONNOT.

Annexe 2 : Organigramme fonctionnel



Annexe 3 : Organigramme pharmaceutique



Annexe 4 : Exemple formulaire d'autorisation d'importation

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Direction des Affaires juridiques et réglementaires Pôle Importation, exportation et qualification des produits de santé 143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex - www.ansm.sante.fr		REÇU LE 16 FEV. 2018 Contact Secrétariat import : +33.1.55.87.40.90
Autorisation d'importation		
Articles L. 5124-13, R. 5121-108, R. 5121-109, R. 5121-111 et R. 5121-112 du Code de la Santé Publique		
1. DESIGNATION DES MEDICAMENTS DENOMINATION : - Nom de Marque : [REDACTED] mg - DCI : [REDACTED] - Numéro de code : N/A COMPOSITION (qualitative et quantitative en substance(s) active(s)) : [REDACTED] 3.6mg FORME PHARMACEUTIQUE : Seringue pré-remplie de solution injectable QUANTITES IMPORTEES : - nombre d'unités : 1000 seringues - ou quantité globale envisagée (dans ce cas se reporter au tableau figurant au verso du présent formulaire) : N/A	2. EXPÉDITEUR ETRANGER Nom-Adresse-Pays [REDACTED] Royaume-Uni 3. PAYS D'ORIGINE Nom-Adresse-Pays [REDACTED] Royaume-Uni 4. IMPORTATEUR Nom-Adresse-Pays-Téléphone EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL ZA de Charpenay - 10 rue de l'Aqueduc 69210 LENTILLY France Tél : 04 74 72 17 77 (Réf.:360/32) Statut pharmaceutique : Etablissement pharmaceutique N° Immatriculation SIRET : 393 465 778 000 73	
UTILISATION: - in vivo ☒ - in vitro ☐		
ORIGINE : - biologique - chimique (synthétique ou hémisynthétique)	CLASSE ☐ THERAPEUTIQUE/clinique/pharmacologique/chimique : ☒ Cytostatique hormonal	
DOSAGE : [REDACTED] 3.6mg VOIE D'ADMINISTRATION : Injection parentérale	OBJECTIFS DE L'IMPORTATION : - diagnostic ☐ - recherche in vitro ☐ - expérimentation animale ☐ - recherche biomédicale [REDACTED] ☒ - constitution stock de médicament en ATU nominative (prévue au 2° du I de l'art. L. 5121-12) ☐ - commercialisation à l'export (préciser les pays) ☐ - exportation à but humanitaire ☐ - autres (préciser) ☒ Importation, conditionnement secondaire, conformité par EUROFINS-LC², certification réglementaire par [REDACTED] Pays concernés par la recherche biomédicale : Egypte, Algérie, Maroc, Tunisie, États Arabes Unis, Liban, Jordanie	
Autorisation valable pour <u>(rayer la mention inutile)</u> - une seule opération dans un délai de 3 mois. - [REDACTED] opération(s) dans un délai de [REDACTED] mois (pour une durée maximale de un an) et pour la ou les objectifs d'importation déclaré(s) ci-dessus:		
Cadre réservé à l'ANSM : VISA PREALABLE et agréation ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 143/147 Boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS Cedex	Franck AUGOUERNAIRE 15 FEV. 2018 Le Chef du pôle Importation, exportation, qualification des produits de santé Direction des affaires juridiques et réglementaires	

Contact 16 FEV. 2018

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Direction des Affaires juridiques et réglementaires
 Pôle Importation, exportation et qualification des produits de santé
 143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex - www.ansm.sante.fr

Secrétariat import :
 +33.1.55.87.40.90

Autorisation d'importation**Articles L. 5124-13, R. 5121-108, R. 5121-109, R. 5121-111 et R. 5121-112 du Code de la Santé Publique**

1. DESIGNATION DES MEDICAMENTS DENOMINATION : - Nom de Marque : [REDACTED] 3.6mg - DCI : [REDACTED] - Numéro de code : N/A COMPOSITION (qualitative et quantitative en substance(s) active(s)) : [REDACTED] 3.6mg FORME PHARMACEUTIQUE : Seringue pré-remplie de solution injectable QUANTITES IMPORTEES : - nombre d'unités : 1000 seringues - ou quantité globale envisagée (dans ce cas se reporter au tableau figurant au verso du présent formulaire) : N/A	2. EXPÉDITEUR ETRANGER Nom-Adresse-Pays [REDACTED] Royaume-Uni 3. PAYS D'ORIGINE Nom-Adresse-Pays [REDACTED] Royaume-Uni
	4. IMPORTATEUR Nom-Adresse-Pays-Téléphone EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL ZA de Charpenay - 10 rue de l'Aqueduc 69210 LENTILLY France Tél. : 04 74 72 17 77 (Réf.:360/32) Statut pharmaceutique : Etablissement pharmaceutique N° Immatriculation SIRET : 393 465 778 000 73

UTILISATION : - In vivo ☒ - In vitro ☐

ORIGINE :
 - biologique
 - chimique (synthétique ou hémisynthétique)

CLASSE
 THERAPEUTIQUE/clinique/pharmacologique/chimique :
☒ Cytostatique hormonal

DOSAGE :
 [REDACTED] 3.6mg

VOIE D'ADMINISTRATION :
 Injection parentérale

OBJECTIFS DE L'IMPORTATION :

- diagnostic ☐
- recherche in vitro ☐
- expérimentation animale ☐
- recherche biomédicale ☒
- constitution stock de médicament en ATU nominative (prévue au 2° du I de l'art. L. 5121-12) ☐
- commercialisation à l'export (préciser les pays) ☐
- exportation à but humanitaire ☐
- autres (préciser) ☒

Importation, conditionnement secondaire, conformité par EUROFINS-LC?
 certification réglementaire par [REDACTED]
 Pays concernés par la recherche biomédicale : Egypte, Algérie, Maroc, Tunisie, États-Unis, Liban, Jordanie

Autorisation valable pour (rayer la mention inutile)

- une seule opération dans un délai de 3 mois.

-opération(s) dans un délai demois (pour une durée maximale de un an) et pour le ou les objectifs d'importation déclaré(s) ci-dessus.

Cadre réservé à l'ANSM :
VISA PREALABLE et **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**
 143/147 Boulevard Anatole France
 93285 SAINT-DENIS Cedex

Franck AUGOUVERNAIRE
 15 FEV. 2018
 Direction des affaires juridiques et réglementaires
 qualification des produits de santé
 Le Chef du pôle importation, exportation,

Annexe 5 : Aide au remplissage des formulaires ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AIDE AU REMPLISSAGE DES DIFFÉRENTES RUBRIQUES DU FORMULAIRE D'AUTORISATION D'IMPORTATION (AI) DE MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

Ce formulaire doit être rempli et adressé à l'Agence, accompagné d'une lettre de demande d'autorisation d'importation datée et signée du pharmacien responsable (ou d'une personne ayant délégation de signature) établie sur papier à en-tête du demandeur. Celle-ci doit préciser le nom du ou des médicaments concerné(s), les quantités importées, l'objectif de l'importation, les coordonnées de la personne à contacter en cas de demande d'informations complémentaires ainsi que toute information utile à l'évaluation du dossier. Une enveloppe de retour libellée aux nom et adresse du demandeur est jointe aux envois adressés par courrier.

Page 1 sur 2 :

1. DESIGNATION DES MÉDICAMENTS

DENOMINATION :

- Nom de marque : représente le nom commercial de la spécialité.
- DCI : Dénomination Commune Internationale : nom du médicament en langage international.
- Numéro de code : dans le cas où un nom de marque ou une DCI n'a pas encore été attribué(e) à un médicament, comme dans le cadre d'un essai clinique par exemple, il convient de préciser le numéro de code correspondant.

FORME PHARMACEUTIQUE :

En cas de doute sur la terminologie exacte de la forme pharmaceutique du médicament importé, il convient de se référer aux Standard-Terms de l'EDQM (<http://www.edqm.eu/en/Standard-Terms-590.html>).

QUANTITES IMPORTEES :

- nombres d'unités : mentionner la quantité de médicament importé et la forme pharmaceutique associée (ex : X boîtes de Y comprimés ou X comprimés).

2. EXPEDITEUR ETRANGER :

Mentionner le nom, adresse et pays de l'établissement pharmaceutique qui expédie le médicament en France.

3. PAYS D'ORIGINE :

Mentionner le nom, adresse et pays de l'établissement pharmaceutique en charge des premières étapes de fabrication du médicament.

une autorisation d'ouverture et/ou un certificat GMP datant de moins de 3 ans des établissements mentionnés aux rubriques « expéditeur étranger » et/ou « pays d'origine » peuvent être requis afin de pouvoir instruire le dossier de demande d'AI.

4. IMPORTATEUR :

Mentionner le nom, adresse, pays et téléphone ainsi que le statut pharmaceutique éventuel de l'établissement importateur.

UTILISATION :

L'utilisation « in vivo » signifie que le médicament importé sera administré à l'homme ou à l'animal. A contrario, l'utilisation « in vitro » signifie que le médicament importé ne sera administré ni à l'homme ni à l'animal.

CLASSE THERAPEUTIQUE/CLINIQUE/PHARMACOLOGIQUE/CHIMIQUE :

Préciser l'une de ces classes, au choix, pour le médicament importé.

OBJECTIFS DE L'IMPORTATION :

Une ou plusieurs rubriques peuvent être cochées, selon la destination d'utilisation du médicament.

- Recherche biomédicale (RBM) : il convient de cocher la case correspondante et de préciser sur le formulaire d'AI le numéro EudraCT de cette RBM et/ou le code interne de celle-ci.
- Commercialisation à l'export (= importation en vue d'une exportation) : préciser les pays destinataires du produit.
- Autres : case à cocher si la demande d'importation concerne d'autres cas de figure que ceux cités dans le formulaire d'AI ; indiquer dans ce cas l'objectif précis de l'importation (ex : citer les opérations pharmaceutiques éventuellement effectuées en France ...).

Page 2 sur 2 :

SYSTEME D'IMPUTATION :

Dans le cas des autorisations d'importation « globales » qui sont délivrées pour une série d'opérations d'importation et pour une période allant jusqu'à un an, l'importateur doit renseigner, lors de chaque opération d'importation, le tableau d'imputation situé au verso du formulaire et mentionner les opérations effectuées accompagnées des quantités importées pour la période autorisée. Le système d'imputation ne concerne pas les AI délivrées pour une seule opération à réaliser dans un délai de 3 mois.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Annexe 6 : Exemple Custom Invoice

	Eurofins – LC² - Activités de Conditionnement et Logistique Clinique S.A.S au capital de 1 520 000 Euros SIREN 393 465 778 Z.A. de Charpenay – 10, Rue de l'Aqueduc 69210 LENTILLY – France Tel: + 33 (0)4.74.72.17.77 / Fax: + 33 (0)4.74.72.17.70 – www.lc2.com
---	---

CUSTOM INVOICE	
Invoice number: 6571502-03	
Invoice date: 04/12/2017	
SHIPPER : Eurofins-LC²	CONSIGNEE : Scope International AG, representative office in Ukraine
FROM : [REDACTED]	ATTENTION : [REDACTED]
ADDRESS 10 Rue de l'Aqueduc ZA de Charpenay 69210 LENTILLY FRANCE	ADDRESS UKRAINE
PHONE : +33 (0)4.74.72.17.77	PHONE :
FAX : +33 (0)4.74.72.17.70	FAX :
PAYMENT TERMS: Sender pays	COURIER :
DELIVERY TERMS: DDP Kiev	AWB:
TARIC CODE: 300660	

Description	Batch no	Origin of product	Qty	Unit cost	Total cost
1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)		[REDACTED] SPAIN	110 blisters (11 Kits)	3 EUR	330 EUR
Unit Weight : 52.3 mg , expiry date : 14/11/2018			2640 tablets		
1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)		[REDACTED] SPAIN	110 blisters (11 Kits)	3,5 EUR	385 EUR
Unit Weight : 51,9mg, Expiry date : 21/10/2018			2640 tablets		
1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)		[REDACTED] SPAIN	110 blisters (11 kits)	4 EUR	440 EUR
Unit Weight : 51,4 mg, Expiry date : 21/10/2018			2640 tablets		
1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)		Eurofins-LC², FRANCE	110 blisters (11Kits)	4 EUR	440 EUR
Unit Weight (blister): 4,488 g, Expiry date : 30/11/2019			2640 tablets		
Total cost :				1595 EUR	

Shipment storage conditions:	+15°C / +25°C
Packaging	4 isothermals boxes 12 L
Dimensions	40cm x 36 cm x 38 cm (each box)
TOTAL WEIGHT:	44.5 kg
NET WEIGHT:	5.5 Kg
Supply for clinical research only – No commercial value – Value for customs purposes only - Not for sale – Free of charge- PROTOCOL: I	

Signatory:	
Title:	

Annexe 7 : Exemple Packing list

 	Eurofins – LC² - Activités de Conditionnement et Logistique Clinique S.A.S au capital de 1 520 000 Euros SIREN 393 465 778 Z.A. de Charpenay – 10, Rue de l'Aqueduc 69210 LENTILLY – France Tel: + 33 (0)4.74.72.17.77 / Fax: + 33 (0)4.74.72.17.70 – www.lc2.com
---	---

PACKING LIST

CONSIGNEE: Scope International AG, representative office in Ukraine

**ATTENTION TO :
ADDRESS**

Courier :

UKRAINE

PHONE :

FAX :

N° Parcel	Designation	Qty
SITE	1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)	11 (10 blisters per Kit)
	1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)	11 (10 blisters per kit)
	1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)	11 (10 blisters per kit)
	1 blister of 24 tablets (24 tablets with [REDACTED]) (completed in subject kits each containing 10 blisters)	11 (10 blisters per kit)

Store between	+15°C / +25°C
Packaging & Dimensions	4 Isothermals boxes 12 L 40 cm x 36 cm x 38 cm (each box)
Net Weight	5.5 Kg
TOTAL Weight	44.5kg
Supply for clinical research only – No commercial value – Value for customs purposes only - Not for sale – Free of charge	
Protocol:	
Signatory: Title:	

Annexe 8 : Les Incoterms

Sigle Incoterms	Description de l'incoterm
EXW Ex Works	L'exportateur met à disposition ses produits à la sortie de sa société. L'importateur paye tous les coûts liés au transport, les frais de douane et supporte les risques liés au transport jusqu'à la destination finale. Cet incoterm donne à l'importateur le plus de responsabilités concernant le transport. Une fois la production finie, la seule charge de l'exportateur est de mettre à disposition de l'importateur, les produits emballés. Le client assure toutes les démarches administratives liées aux douanes, ainsi que le paiement de ces taxes : la déclaration des biens aux douanes, la délivrance des documents au service des douanes à l'import et à l'export. Le paiement des taxes à l'import comme à l'export. Il choisit la logistique des transports : quel type, quelles compagnies, quel transport (de l'usine au transport principal), quel transport principal, quels types d'assurances ... Les frais engendrés sont à sa charge.
FCA Free Carrier	L'importateur livre les marchandises aux mains du premier transporteur, soit au départ (marchandise chargée), soit en un lieu quelconque du pays d'expédition (marchandise non déchargée). C'est à ce moment-là que le transfert de risques a lieu. L'exportateur paye les coûts de transport. À l'inverse de l'Ex Works l'importateur prend en charge les frais de dédouanement à l'export.
CPT Carriage Paid To	L'importateur paye pour le transport jusqu'au point de destination. L'exportateur paye l'assurance. Le transfert de risques a lieu quand les produits sont remis entre les mains du premier transporteur
CIP Carriage and Insurance Paid to	Le transfert des risques a lieu quand les marchandises ont été remises au premier transporteur. C'est le même Incoterm que le CPT, sauf que l'importateur paye en plus l'assurance.
DAT Delivered at Terminal	L'importateur est livré dès lors que les marchandises sont mises à disposition de l'exportateur. L'importateur assume les risques liés à l'acheminement des marchandises et au déchargement. Les formalités à l'exportation sont effectuées par l'importateur mais par contre celui-ci n'a aucune obligation concernant les formalités douanières à l'importation.
DAP Delivered at Place	L'importateur est livré dès lors que les marchandises sont mises à disposition de l'exportateur sur le moyen de transport d'approche, prêt pour le déchargement au lieu de destination convenu. L'importateur assume les risques liés à l'acheminement des marchandises jusqu'au lieu de destination. Les formalités à l'exportation sont effectuées par le vendeur, mais par contre celui-ci n'a aucune obligation concernant les formalités douanières à l'importation.
DDP Delivered Duty Paid	L'importateur paye tous les coûts de transport et supporte tous les risques jusqu'à ce que les marchandises soient déchargées. Il paye les taxes, se charge des frais et des formalités de dédouanement.

Annexe 8.A Tableau récapitulatif des coûts et risques

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES COÛTS ET RISQUES CONCERNANT LES RÈGLES INCOTERMS 2010

Tous modes de transport

RÈGLES INCOTERMS 2010	SIGLE	Emballage	Chargement en usine ou entrepôt fiscal de DÉPART	Acheminement vers une plateforme de DÉPART	Chargement du moyen de transport principal au DÉPART	Transport principal	Assurance transport principal	Déchargement du moyen de transport principal à l'ARRIVÉE	Acheminement vers l'usine ou l'entrepôt d'ARRIVÉE	Déchargement en usine ou en entrepôt à l'ARRIVÉE	Formalités douanières à l'importation droits et taxes
Frais à inclure dans la valeur en douane											
Sortie d'usine	EXW										
Franco transporteur	FCA										
Port payé jusqu'à	CPT										
Port payé assurance com- prise jusqu'à	CIP										
Rendu au terminal	DAT										
Rendu au lieu de destination	DAP										
Rendu droits acquités	DDP										

Coût à la charge du vendeur

Coût à la charge de l'acheteur

Limite des frais à inclure dans la valeur en douane



Douanes françaises
www.douane.gouv.fr

Annexe 9 : ATR : Certificat de circulation des marchandises

CERTIFICAT DE CIRCULATION DES MARCHANDISES			
1. Exportateur (nom, adresse complète, pays)		EUR.1 N° A 2 0838078	
		Consultez les notes au verso avant de remplir le formulaire	
3. Destinataire (nom, adresse complète, pays) (mention facultative)		2. Certificat utilisé dans les échanges préférentiels entre	
		et (Indiquer les pays, groupes de pays ou territoires concernés)	
6. Informations relatives au transport (mention facultative)		4. Pays, groupe de pays ou territoire dont les produits sont considérés comme originaires	5. Pays, groupe de pays ou territoire de destination
		7. Observations	
8. Numéro d'ordre ; marques, numéros, nombre et nature des colis ⁽¹⁾ ; désignation des marchandises		9. Masse brute (kg) ou autre mesure (l, m³, etc.)	10. Factures (mention facultative)
11. VISA DE LA DOUANE Déclaration certifiée conforme Document d'exportation ⁽²⁾ : Modèle _____ n° _____ du _____ Bureau de douane : _____ Pays ou territoire de délivrance : _____ À _____, le _____ (Signature)		12. DÉCLARATION DE L'EXPORTATEUR Je soussigné déclare que les marchandises désignées ci-dessus remplissent les conditions requises pour l'obtention du présent certificat. À _____, le _____ (Signature)	

(1) À remplir seulement lorsque les règles nationales du pays ou territoire d'exportation l'exigent.

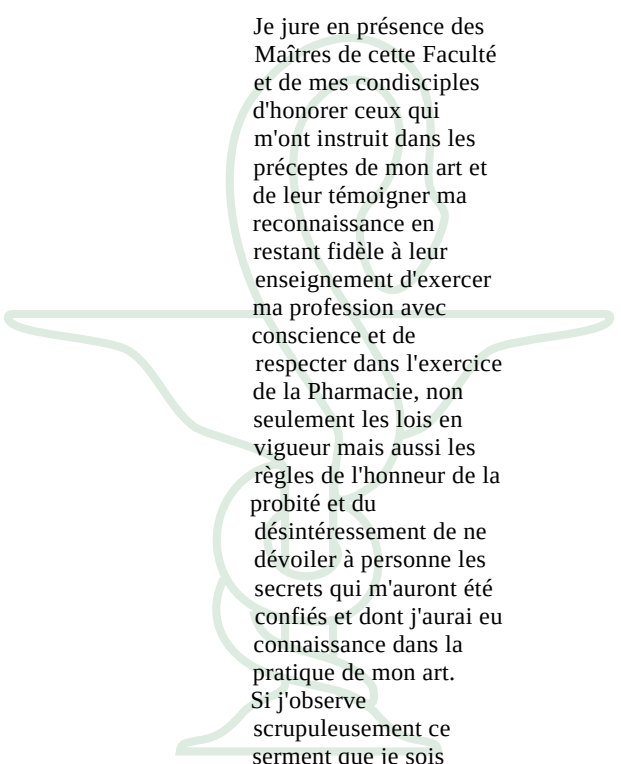
(2) Pour les marchandises non emballées, indiquer le nombre d'objets ou mentionner « en vrac ».

© 951-433 IMPRIMERIE NATIONALE - 02 09 50 14 10

Annexe 10 : Pays de l'Union Européenne

Allemagne	France	Malte
Autriche	Grèce	Pays-Bas
Belgique	Hongrie	Pologne
Bulgarie	Irlande	Portugal
Chypre	Italie	République tchèque
Croatie	Espagne	Roumanie
Danemark	Lettonie	Royaume-Uni
Estonie	Lituanie	Slovaquie
Finlande	Luxembourg	Slovénie
		Suède

SERMENT DE GALIEN



Je jure en présence des
Maîtres de cette Faculté
et de mes condisciples
d'honorer ceux qui
m'ont instruit dans les
préceptes de mon art et
de leur témoigner ma
reconnaissance en
restant fidèle à leur
enseignement d'exercer
ma profession avec
conscience et de
respecter dans l'exercice
de la Pharmacie, non
seulement les lois en
vigueur mais aussi les
règles de l'honneur de la
probité et du
désintéressement de ne
dévoiler à personne les
secrets qui m'auront été
confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la
pratique de mon art.
Si j'observe
scrupuleusement ce
serment que je sois
moi-même honoré et
estimé de mes Confrères
et de mes clients.

IMPORTATIONS-EXPORTATIONS DANS LES ESSAIS CLINIQUES : ROLES DU PHARMACIEN

RESUME : Les établissements pharmaceutiques sont soumis aux différents textes en vigueur, tels que les BPF et les BPD. La certification des lots cliniques est une des dernières étapes clés avant la mise à disposition des unités thérapeutiques aux patients. Les promoteurs industriels mènent des études cliniques hors de l'Union Européenne. Les exportations sont par conséquent une activité en plein essor. L'exportation des médicaments expérimentaux est complexe du fait de son statut particulier. Le fait de n'avoir pas une véritable valeur commerciale ne permet pas d'appliquer au sens strict les règles du commerce international. La contrainte de la liasse documentaire pour ces produits est de la responsabilité de l'exportateur et doit être maîtrisée. Chaque pays possède des particularités et des spécificités. Afin de garantir les conditions de conservation optimales jusqu'à la dispensation aux patients et limiter le temps de dédouanement, la liasse documentaire doit être conforme aux attentes des autorités. Cette thèse a eu pour but de montrer les aspects réglementaires des importations et exportations du médicament expérimental en termes de responsabilités pharmaceutiques.

IMPORTS-EXPORTS IN CLINICAL TRIALS: PHARMACIST ROLES

ABSTRACT: Pharmaceutical establishments are subject to the various texts in force, such as GMP and GDP. The certification of clinical batches is one of the last key steps before therapeutic units are made available to patients. The sponsors carry out clinical studies outside the European Union. Exports are on growing business. The export of investigational medicinal product is complex because of its special status. The fact of not having a real commercial value does not allow apply strictly the rules of the international trade. The constraints of the documentary package for these products are the responsibility of the exporter and must be mastered. Each country has peculiarities and specificities. In order to guarantee optimum storage conditions until dispensing to patients and to limit customs clearance time, the documentary package must comply with the expectations of the authorities. This thesis was intended to show the regulatory aspects of imports and exports of the experimental drug in terms of pharmaceutical responsibilities.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Distribution, Importation, Exportation, Essais cliniques, Certification lots cliniques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraichers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : COUDERC Bettina