

# UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2003

## THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

AGAUD ADRIEN

**LA SERIALISATION :**  
**UN INSTRUMENT POUR PROMOUVOIR LA QUALITE DU MEDICAMENT**

LE 24 JANVIER 2020

Directeur de thèse : Mme Taboulet Florence

### JURY

Président : **Mme Taboulet Florence**, Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université Paul Sabatier Toulouse III

1<sup>er</sup> assesseur : **M. Carreras Fernand**, Pharmacien Inspecteur de santé publique affecté à l'ARS Occitanie

2<sup>ème</sup> assesseur : **M. Cathala Luc**, Docteur en pharmacie

3<sup>ème</sup> assesseur : **M. Cucchi Sébastien**, Docteur en pharmacie

4<sup>ème</sup> assesseur : **Mme Bister Sarah**, Docteur en droit et avocate

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> janvier 2019

**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. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
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. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. GESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS 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. OLIÇON 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-DIALLO 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 LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

### Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H.	Physiologie
----------------	-------------

## REMERCIEMENTS

**A Mme Florence Taboulet,**

**Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université Paul Sabatier Toulouse III,**

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de diriger et d'encadrer mon travail. Toutes vos remarques et votre disponibilité m'ont permis de réaliser cette thèse plus sereinement. Les nombreux cours de qualité que vous avez présentés tout au long de mes études, ont également participé à l'accomplissement de ma formation. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

**A M. Fernand Carreras,**

**Pharmacien inspecteur de santé publique affecté à l'ARS Occitanie,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Soyez assuré de ma plus sincère considération.

**A M. Luc Cathala,**

**Pharmacien d'officine,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous avez été le premier avec votre épouse, Mme Cathala, à me donner ma chance en officine et ainsi, à me donner goût au métier, je vous en suis extrêmement reconnaissant. Je vous souhaite, à tous les deux, de passer une agréable retraite !

**A M. Sébastien Cucchi,**

**Pharmacien d'officine,**

Je te remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie également de m'avoir fait confiance pour réaliser mon stage de fin d'étude à la pharmacie des Pyrénées. Je vous souhaite le plus grand bonheur à toi et ta compagne, avec l'arrivée de cet heureux évènement.

**A Mme Sarah Bister,**

**Docteur en droit,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, ainsi que de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

**A Laurie,**

Je te dois beaucoup dans la réussite de mes études, sans toi, qui sait si j'y serais arrivé. Tu es pour moi un modèle et je souhaite continuer à vivre le plus longtemps possible tous ces moments que l'on partage tous les deux. Je t'aime.

**A mes parents, Gilles et Noémie, à mes sœurs, Camille et Clara, à Mamé, à mes cousins et cousines, Manon, Justine et Hugo, et à toute ma famille,**

Je vous remercie du soutien dont vous avez fait preuve tout au long de mes longues études, vous avez toujours été présents et si aujourd'hui j'en suis là, vous y êtes aussi pour beaucoup.

**A Jean-François, Viviane et Ginette,**

Je vous remercie de m'avoir soutenu et d'avoir cru en ma réussite, tout au long de mes études.

**A M. Pomiès et Mme Mounès, et à toute l'équipe de la pharmacie des Pyrénées à Muret,**

Je vous remercie de m'avoir accueilli si chaleureusement dans votre officine. Vous exercez tous votre métier avec passion et dévouement pour vos patients et je suis fier d'avoir appris à vos côtés.

**A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du Pont des demoiselles d'hier et d'aujourd'hui,**

Si j'ai écrit cette thèse aussi rapidement, c'est notamment dû à ma volonté de continuer à travailler avec vous. C'est un réel plaisir pour moi d'être intégré dans votre équipe ! Merci à monsieur Bouilly de me faire confiance au quotidien et un merci tout particulier à Gene, Morgane, et Marie. Merci aussi à toi Caro, j'espère qu'un jour nos chemins se recroiseront.

**A tous les Copains,**

Soyez certains que je suis le plus heureux de vous compter parmi mes amis. Je ne souhaite qu'une chose c'est de continuer à partager tous ces moments avec vous : les voyages, les WE, les soirées et la semaine : après plus de dix ans je ne m'en lasse toujours pas !

Alexis, Pauline & Sylvain, Louis & Anaïs, Laurianne & Clémain, Lilas, David, François & Laly, Léa, Gus, Marion & Zuc, Teddy, Browni, Romain, Milena, Peter, Camille, Mazens, Philou, Rémi, Benoit et tous les autres.

Que le meilleur tous ensemble soit à venir !

**A tous les Axurits, Christian, Infidèles et autres Conseillers Municipaux,**

Je suis très heureux de vous avoir rencontré au cours de ces années d'études. Tout a commencé sur un stade de rugby mais c'est sur d'autres terrains que sont réalisés les plus beaux exploits !

Merci à vous Manu, Victor, Thomas, Léo, Coco, Polo, Jordi, J-B et le Was.

Je vous souhaite le meilleur en officine, en indus, à l'hôpital, en médecine et autre !

Youssef, Elo, Marion, Alice et tous les autres, je vous souhaite le meilleur à vous aussi.

**A mes amis baziègeois,**

Jean-Lu, Camille, Mathilde, Margaux et Damien.

**A tous mes amis carcassonnais,**

Merryl, le chef Pagès, Thomas & Laureenne, Loïc & Delphine, Alexis & Claire et Thibault.

**A tous les Porcins** avec qui j'ai eu le plaisir de partager tous ces moments sur les terrains et en dehors, Clément, P-A, Pol, Ripoll, Petitou, Palmieri, Gouter, Pimpim et tous les autres !

**A Lauriane Weber** is on fire,

**& à toi mon Cédro,**

Je ne vous oublie pas, merci à vous aussi !

**Je dédie cette thèse à tous mes grands-parents.**

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION .....	11
I. LA FALSIFICATION .....	13
A- Etats des lieux.....	13
1. Définitions.....	13
i. Le médicament.....	13
ii. La contrefaçon.....	13
iii. Médicament falsifié.....	14
iv. Médicament sous standard et médicament non conforme .....	15
v. Médicament générique.....	15
2. Chiffres et estimations.....	15
i. Dans le monde.....	16
ii. En France et en Europe .....	17
• Saisies douanières françaises.....	17
• Exemples de saisies douanières en France .....	17
• Exemples de saisies douanières en Europe .....	18
iii. Opération PANGEA.....	19
iv. Violation du circuit de distribution .....	20
v. Classes thérapeutiques .....	21
3. Impact sur la santé publique et économique .....	22
i. Impact sur la santé .....	22
ii. Impact économique .....	23
• Coût de la falsification pour l'Etat.....	23
• Coût de la falsification pour les entreprises pharmaceutiques .....	24
• Etude OCDE-EUIPO.....	24
B- Les actions .....	25
1. Le monopole pharmaceutique.....	25
2. Etablissements pharmaceutiques.....	26
i. Fabricant.....	27
ii. Importateur .....	28
i. Grossiste-répartiteur .....	28
3. Les acteurs .....	30
i. Au niveau international.....	30
• OMS.....	30
• Interpol.....	31
• Organisation mondiale des douanes.....	32
• La fondation Jacques Chirac.....	33
ii. Au niveau européen .....	33
C- Les causes.....	35
1. La multiplication des intermédiaires.....	35

i.	Distribution et importation parallèles de médicaments.....	35
•	Distribution parallèle.....	35
•	Importation parallèle .....	36
ii.	Courtage de médicaments .....	37
2.	Internet : une porte d'entrée.....	37
i.	L'achat sur internet .....	38
ii.	Législation du commerce en ligne de médicament en France .....	38
iii.	Les médicaments autorisés .....	39
iv.	Les pharmacies en lignes autorisées.....	39
v.	Législation du commerce en ligne de médicament en Europe.....	40
II.	LA DIRECTIVE 2011/62/UE.....	42
A-	Qualité des matières premières.....	42
1.	Autorisation de mise sur le marché .....	43
2.	Nouvelles exigences concernant les matières premières et les excipients.....	44
B-	Contrôle intensifié de la chaîne d'approvisionnement et de distribution .....	46
1.	Les BPDG .....	46
2.	Le courtier dans la chaîne d'approvisionnement.....	46
3.	Médicament à haut risque de falsification .....	47
C-	Encadrement et harmonisation de la vente de médicaments en ligne .....	47
1.	Harmonisation européenne de la vente de médicaments en ligne.....	47
2.	Règles techniques applicables aux sites internet de commerce électronique de médicaments en France .....	50
i.	Le site internet .....	50
ii.	Le patient.....	51
iii.	Le médicament.....	51
iv.	La protection des données .....	52
D-	Dispositif de sécurité et traçabilité .....	54
1.	Les médicaments concernés .....	54
2.	Caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique et Data Matrix.....	55
i.	Le numéro de série, un identifiant unique.....	55
ii.	L'agrégation.....	56
iii.	Data Matrix : un code à barres bidimensionnel.....	56
iv.	Code à barre Data Matrix ECC200.....	58
v.	Système de codage GS1 Data Matrix .....	59
vi.	Lecture du Data Matrix .....	60
3.	Mise en place et gestion du système de répertoires.....	61
i.	L'organisation européenne de vérification des médicaments (EMVO).....	62
ii.	France MVO.....	62
iii.	On Boarding Partner (OBP) .....	62
iv.	Utilisateurs finaux .....	63
4.	Organisation et traitement des données dans le système .....	64
5.	Modalités de la vérification des dispositifs de sécurité .....	66

i.	Connexion au NMVS lors d'une transaction .....	66
ii.	Niveau de statuts.....	68
6.	Gestion des alertes .....	69
III.	MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION A L'OFFICINE .....	71
A-	Adaptation des équipements de l'officine .....	71
1.	Le logiciel métier .....	71
2.	La connexion internet .....	72
3.	Le Lecteur de Data Matrix.....	73
B-	Modalités de mise en œuvre de vérification/désactivation de l'identifiant unique .....	73
C-	Gestion des alertes.....	74
1.	Gestion d'alertes de niveau 5 .....	75
2.	Erreurs techniques .....	75
3.	Autres alertes.....	76
D-	Gestion des données.....	76
	CONCLUSION .....	78
	BIBLIOGRAPHIE.....	80
	ANNEXES.....	83

## TABLE DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation mondiale de la santé

UE : Union européenne

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CSP : Code de santé publique

ONU : Organisation des nations unies

IMPACT : International medical products anti-counterfeiting taskforce

OMD : Organisation mondial des douanes

EMA : Agence européenne du médicament

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

BPDG : Bonnes pratiques de distribution en gros

MPUP : Matière première à usage pharmaceutique

CEP : Certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne

EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

ASMF : Active substance master file

FDA : Food and drugs administration

TGA : Therapeutic good administration

RGPD : Règlement général sur la protection des données

CNIL : Commission national de l'informatique et des libertés

CIP : Code d'identification de présentation

EMVS : Système européen de vérification des médicaments

NMVS : Système national de vérification des médicaments

EMVO : Organisation européenne de vérification des médicaments

OBP : On boarding partner

PUI : Pharmacie à usage intérieur

LGO : logiciel de gestion d'officine

## INTRODUCTION

Le droit à la santé est établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans sa constitution comme « la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre et constitue un des droits fondamentaux de tout être humain ».

Ce droit à la santé implique que la population ait accès à des médicaments possédant un niveau de qualité et de sécurité suffisants pour traiter les maladies qu'ils ciblent et ne pas être dangereux pour les patients.

Les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés signalés à l'OMS recouvrent toutes les principales classes thérapeutiques, y compris les médicaments, vaccins et produits de diagnostic in vitro. Les antipaludiques et les antibiotiques comptent parmi les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés les plus souvent signalés. La falsification concerne les médicaments princeps aussi bien que les médicaments génériques, et des produits très coûteux contre le cancer ou comme des produits à très bas prix pour le traitement de la douleur. On peut trouver ces produits dans des marchés de rue illégaux, sur des sites Internet non réglementés et même dans des pharmacies, des dispensaires et des hôpitaux.

L'appel de Cotonou, contre les faux médicaments, initié par la Fondation Chirac reprend le fait que l'accès à des soins universels et des médicaments de qualité est un droit fondamental.

Il demande aux Etats de mettre en œuvre des politiques sécurisées d'accès universel à des médicaments de qualité : l'instauration d'un cadre législatif dans les pays où il fait défaut et la mise en application stricte des textes législatifs et réglementaires dans les Etats qui en disposent.

L'industrie pharmaceutique des Etats membres de l'Union Européenne (UE) se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente. Celle-ci s'assure de leur conformité avec les normes communément admises aujourd'hui en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité.

De plus, un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments autorisés ne sont fabriqués que par des fabricants titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes. Tous les fabricants de médicaments de la Communauté européenne ou d'un autre Etat de l'Espace économique européen doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

C'est pour répondre à cette volonté internationale de qualité et de sécurité du médicament que l'UE a adopté la directive européenne 2011/62/UE du parlement et du conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

Cette directive permettra de faciliter la détection des médicaments falsifiés, ainsi que d'améliorer la qualité des vérifications et des contrôles de la chaîne de production et de distribution pour, à terme, éviter l'introduction de produits falsifiés au sein de la chaîne légale du médicament. Elle intègre également de nouvelles exigences auxquelles vont devoir répondre les pharmacies en ligne, et ce, afin de contrer la vente illégale de médicaments via internet.

Le premier objectif de cette thèse sera d'établir un état des lieux de la falsification des médicaments dans l'UE en présentant les chiffres de la falsification, son impact sur la santé et l'économie et en présentant également les acteurs du circuit du médicament et du monopole pharmaceutique.

L'objectif suivant de cette thèse sera de présenter la directive 2011/62/UE qui aura un impact sur la pharmacie d'officine ainsi que sur l'ensemble du circuit du médicament.

Enfin, nous développerons la gestion des médicaments sérialisés à l'officine : depuis la réception jusqu'à la délivrance aux patients, ainsi que du traitement des alertes générées.

## **I. LA FALSIFICATION**

Pour bien comprendre l'utilité de la directive 2011/62/UE et ses motivations, une présentation des médicaments falsifiés sera effectuée dans la 1<sup>ère</sup> partie.

La directive prévoit des mesures à mettre en place pour sécuriser la chaîne de distribution du médicament dans l'UE, c'est pourquoi il a été choisi de présenter uniquement la falsification des médicaments au niveau européen.

### **A-Etats des lieux**

#### **1. Définitions**

##### **i. Le médicament**

La définition européenne du médicament est précisée dans la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

En France, une transposition de ce texte en droit national a été effectuée par la loi numéro 2007-248 du 26 février 2007 qui a modifié l'article L-511-1 du Code de la santé publique (CSP). Un médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

##### **ii. La contrefaçon**

La contrefaçon est définie, dans le droit de la propriété intellectuelle, comme la reproduction, l'imitation ou l'utilisation totale ou partielle d'un droit de propriété intellectuelle, sans l'autorisation de son titulaire, en affirmant ou laissant présumer que la copie est authentique.

### iii. Médicament falsifié

Les termes « falsification » et « contrefaçon » sont deux phénomènes distincts. La contrefaçon renvoie à une infraction pénale. Dans le cas du médicament, le terme falsification sera préféré pour mettre l'accent sur les risques d'atteinte à la santé publique (1).

A signaler que le terme « contrefaçon » utilisé dans les sources choisies par abus de langage, a été remplacé délibérément par le terme de « falsification » dans cette thèse pour viser au plus précis.

La directive 2011/62/UE définit le médicament falsifié comme : « Tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ses composants
- sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché
- son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ».

La directive 2011/62/UE apporte ainsi une première définition du médicament falsifié et le distingue donc clairement :

- du médicament dit « contrefait » qui désigne un médicament non conforme à la législation de l'Union européenne en matière de droits de propriété intellectuelle et industrielle, notamment les marques déposées et les brevets comme vu précédemment
- du médicament licite présentant des défauts de qualité non intentionnels imputables à des erreurs de fabrication ou de distribution.

#### **iv. Médicament sous standard et médicament non conforme**

Les médicaments sous-standards sont des médicaments authentiques produits par des fabricants autorisés par l'autorité nationale compétente qui ne remplissent pas les spécifications de qualité élaborées dans le cadre national pour ces produits.

Normalement, chaque médicament produit par un fabricant doit respecter les standards de qualité et les spécifications associées. Ces standards et spécifications sont analysés et évalués par l'autorité nationale compétente avant que le produit ne reçoive son AMM.

Le terme « non conforme » signifie quant à lui qu'un médicament présente certains écarts par rapport aux spécifications requises par le dossier d'enregistrement approuvé par l'autorité d'enregistrement et/ou aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur dans le pays d'enregistrement.

#### **v. Médicament générique**

D'après l'article L5121-1 du CSP, un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il est bioéquivalent.

Contrairement aux autres copies de médicament, les médicaments génériques ne posent aucun problème de santé publique et font également l'objet de falsification.

## **2. Chiffres et estimations**

Bien que difficilement estimable, le trafic mondial de médicaments falsifiés atteint des niveaux sans précédent menaçant l'équilibre sanitaire mondial. Les chiffres ainsi disponibles sont révélateurs :

- Le chiffre de 10 % de médicaments contrefaits en circulation dans le monde est souvent cité en référence par l’OMS (2). Il s’agit bien sûr d’une estimation, aucune enquête n’ayant été menée selon une méthode rigoureuse.
- 1 médicament sur 2 achetés sur des sites internet dissimulant leur adresse physique serait falsifié ou pour le moins non-conforme (3).
- Le World Economic Forum évalue la falsification du médicament à environ 200 milliards de dollars ce qui en ferait le premier secteur de trafics illicites, devant la prostitution et le cannabis (4).
- En Afrique, les taux de médicaments falsifiés varient entre 30 % et 70 % selon les pays (5).
- Sur un million de décès annuels dus au paludisme, 200 000 morts auraient pu être évités si les malades avaient été soignés avec de vrais médicaments (2).

#### **i. Dans le monde**

Il est important de souligner que tous les pays même les plus développés sont touchés par le phénomène. Aucun pays n’est à l’abri du problème, de l’Amérique du Nord ou l’Europe à l’Afrique subsaharienne, l’Asie du Sud-Est et l’Amérique latine. Ce que l’on a considéré autrefois comme un problème spécifique aux pays en développement ou à faible revenu concerne désormais tous les pays de la planète.

Le trafic de médicaments falsifiés se développe en priorité dans les marchés où la réglementation est la moins bien appliquée ou la plus permissive (5).

Son importance est liée aux systèmes de santé et de protection juridique défectueux, à l’inefficacité des organismes de contrôle, à la pénurie de médicaments, à la pauvreté et au manque d’informations des patients. La corruption parfois contribue à fragiliser les moins développés des pays d’Afrique, d’Asie ou d’Amérique du Sud. Ceux-ci comptent donc au nombre des pays les plus exposés aux risques sanitaires.

Ce sont donc les pays à revenu faible ou intermédiaire, ceux dans des zones de conflits, de troubles civils et ceux dont les systèmes de santé sont faibles ou inexistantes qui supportent la plus lourde part du problème des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés.

## ii. En France et en Europe

Le trafic de médicaments falsifiés, comme pour toutes les activités illégales, est difficile à évaluer et les chiffres avancés pour les décrire ne sont souvent que des estimations mais celles-ci sont particulièrement alarmantes, révélant l'ampleur d'un phénomène trop longtemps ignoré et devenu un drame sanitaire et économique.

### ✚ Saisies douanières françaises

Les seuls chiffres disponibles sur lesquels on peut s'appuyer sont les saisies à la douane.

En 2017, plus de 3,1 millions de produits de santé ont été saisis par la douane française : des contrefaçons, des produits pharmaceutiques dépourvus d'AMM, des médicaments classés comme stupéfiants ou psychotropes, et des produits dopants (anabolisants). Plus de 75 % de médicaments falsifiés saisis par la douane sont interceptés dans des colis suite à des commandes sur Internet (6).

### ✚ Exemples de saisies douanières en France

- Le 11 septembre 2018, les services des douanes françaises ont découvert un chargement de Sildamax contre la dysfonction érectile. En tout 1 000 tablettes sans boîte d'emballage, ni notice d'une valeur de 90 000 euros ont été saisies puis détruites (6).



*Médicaments falsifiés saisis par les douaniers du tunnel sous la Manche en 2018*

- Le 27 mai 2019, un communiqué de presse du ministère de l'action et des comptes publics annonce la saisie, par les services des douanes françaises au niveau du tunnel de Calais, de 415 695 comprimés de diazépam d'une valeur de 470 000 euros (6).
- Le 20 novembre 2019, les douaniers de Charleville-Mézières interceptent 75 000 médicaments de contrebande. La valeur de la marchandise est estimée à près de 304 000 euros. Il s'agissait de quatre références de médicaments de différentes marques permettant de lutter contre les troubles érectiles (6).



*Médicaments falsifiés saisis par les douaniers à Charleville-Mézières en 2019*

#### Exemples de saisies douanières en Europe

- En Allemagne, en 2015, les douanes ont annoncé une saisie record de 3,5 millions de médicaments illégaux provenant d'Inde et réalisée au cours du mois de septembre. Il s'agissait principalement de traitements contre la dysfonction érectile et de pilules amaigrissantes, mais également d'analgésiques, de sédatifs et d'antidépresseurs d'une valeur totale estimée à 14 millions d'euros (7).
- En Irlande, d'après les chiffres de l'agence de santé irlandaise (HPRA), 2015 a été une année record dans la lutte contre le trafic de médicaments avec la saisie de plus de 1 million de médicaments falsifiés. Une hausse significative comparée aux années précédentes, où la moyenne des saisies effectuées depuis 2010 était de 798 000 par an. Parmi les produits saisis, deux-tiers étaient des sédatifs, le reste étant

des médicaments contre les troubles de l'érection, des stéroïdes, des pilules minceur ou encore des antidouleurs (7).

- Au Royaume-Uni, en 2016, l'Agence de santé britannique (MHRA) a déclaré avoir saisi pour 11 millions de livres (près de 14 millions d'euros) de faux Viagra (sildenafil) au cours de cette seule année (7).
- En Espagne, en 2017, les autorités ont intercepté plusieurs colis contenant plus de 21 000 unités de médicaments illicites en provenance d'Inde. Les douaniers ont découvert dans les colis des médicaments traitant les dysfonctions érectiles non autorisés et vraisemblablement falsifiés car présentés sous blisters, sans boîtes ni notice d'utilisation (7).
- En Suisse, l'Administration fédérale des douanes a saisi 3 203 envois de médicaments importés illégalement en 2018. Un chiffre trois fois plus important que celui de l'année précédente (7).

### **iii. Opération PANGEA**

L'opération internationale « PANGEA » est la principale opération coordonnée au niveau international pour lutter contre les trafics de produits de santé illicites. Initiée notamment par Interpol et l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD), dans l'intérêt des patients et des consommateurs, elle se déroule simultanément dans une centaine de pays, dont la France.

En 2018, l'opération « PANGEA XI » a permis la saisie sur le territoire national : de plus de 466 000 produits de santé illicites et d'une tonne de produits en vrac. Plus de 70 % des produits saisis provenaient d'Asie (principalement d'Inde et de Singapour) (6).

Les résultats d'analyses, réalisées par le service commun des laboratoires du ministère des finances, sur certains produits saisis durant l'opération ont permis de détecter des substances illicites présentant un risque avéré pour la santé du consommateur. D'autres produits analysés ne contenaient aucune substance active ou un principe actif différent de celui annoncé.

#### **iv. Violation du circuit de distribution**

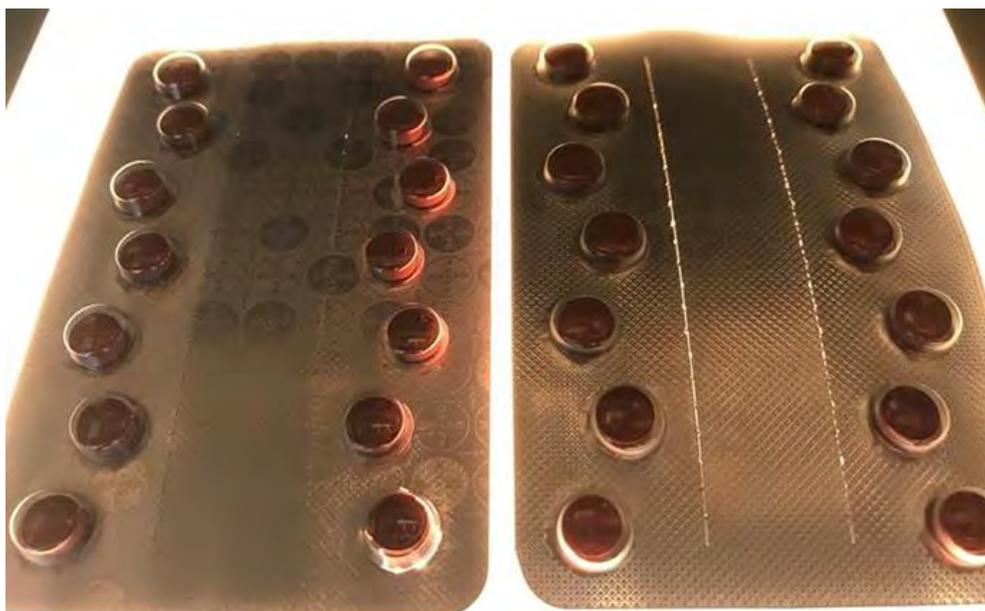
En plus des saisies effectuées aux frontières par les services de douanes, la sécurité des circuits légaux de distribution du médicament européens est régulièrement atteinte.

C'est le cas au Royaume-Uni où, entre 2004 et 2007, plusieurs rappels de lots, concernant des médicaments falsifiés ont été réalisés : Cialis indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile, Lipitor indiqué dans le traitement des dyslipidémies, et Plavix indiqué notamment dans la prévention des événements liés à l'athérosclérose. Fin 2007, près de 2 millions de doses de médicaments vitaux falsifiés ont été importées au Royaume-Uni. 900 000 sont parvenues jusqu'aux officines et aux patients. Sur ces 900 000 doses, seules 196 000 ont été retrouvées suite au rappel de lots effectué par l'agence du médicament. Les médicaments concernés visaient à traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles cardiovasculaires ou encore le cancer de la prostate. Les produits falsifiés contenaient 50 à 80 % de substances actives et des impuretés non identifiées.

D'autres cas similaires ont été détectés au Royaume-Uni entre 2004 et 2014, concernant des anticancéreux ou encore des antirétroviraux (8).

En Allemagne, en juin 2017, une boîte d'Harvoni 90 mg/400 mg falsifié a été délivrée dans une officine allemande. Le patient a été alerté par la couleur des comprimés qui différait de l'original (9). Les autorités de santé allemandes ont également annoncé la découverte d'un lot falsifié du traitement contre la schizophrénie Xeplion 150mg sous forme injectable, en août 2017 (10).

Plus récemment en Allemagne, en mai 2019, un lot de boîtes de 28 comprimés de Xarelto 20 mg, dont au moins une boîte falsifiée a été identifiée, a fait l'objet d'un rappel auprès du réseau officinal (11).



*Photo d'un blister de comprimés originaux (à gauche) comparé à un blister de comprimés falsifiés (à droite).*

Les pays européens qui bénéficient d'un système de remboursement des frais de santé efficace et de circuits de distribution très réglementés organisés et encadrés par des agences de santé comme la France, la Suède, le Danemark, la Norvège, sont moins exposés que les autres (5).

#### **v. Classes thérapeutiques**

Les classes thérapeutiques des médicaments falsifiés sont très variées : médicaments du trouble de l'érection, médicaments antalgiques, anticancéreux...

Le Pharmaceutical Security Institute, qui regroupe les directeurs de la sécurité de 26 laboratoires pharmaceutiques, estime que 1882 types de médicaments ont été falsifiés en 2018 et cela représente 23% de progression par rapport à 2017. Les médicaments du système uro-génitales (troubles de l'érection principalement), du système nerveux central, les médicaments anti-infectieux, les anticancéreux et les médicaments du système cardiovasculaire sont les catégories les plus visées (12). Ils ne se limitent pas aux médicaments les plus coûteux ni aux marques les plus connues et se répartissent presque également entre produits génériques et produits brevetés (2).

On distingue généralement trois types de produits falsifiés :

- Les produits contenant le ou les bons principes actifs, mais souvent de façon sous-dosée,

- Les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif,
- Les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses.

De manière générale dans les pays développés, les contrefacteurs ont une prédilection pour :

- les spécialités dont le prix de vente est élevé : une semaine de traitement dans certaines pathologies, telles que le SIDA, atteint parfois plusieurs milliers de dollars. Si les produits contrefaits ne contiennent pas de principe actif, leur prix de revient est négligeable et le bénéfice très important,
- les médicaments non remboursables ou ceux dits « de confort » comme les médicaments contre le dysfonctionnement érectile,
- les médicaments détournés de leur indication initiale comme produits dopant : EPO, stéroïdes anabolisants...
- les médicaments n'ayant pas reçu d'AMM dans un pays mais commercialisés dans d'autres (13).

### **3. Impact sur la santé publique et économique**

#### **i. Impact sur la santé**

La falsification du médicament et des produits de santé, par son ampleur, constitue un risque sanitaire majeur. Elle engendre des troubles de santé qui menacent la vie de plusieurs milliers d'individus. Les médicaments de qualité inférieure et falsifiés portent atteinte à la santé humaine et affaiblissent les systèmes de santé (14).

Dans le cas d'un médicament sous dosé ne contenant pas ou trop peu de principe actif, le patient se retrouve amputé d'un espoir de guérison et laisse la pathologie s'installer, voir même progresser. Dans d'autres cas, en plus d'une perte de chance pour le patient soigné avec un produit inefficace, le patient peut être exposé à un produit toxique qui aggrave sa pathologie ou bien à une modification des excipients qui modifient la formulation et les propriétés pharmacocinétiques du produit.

Au niveau des populations, on peut souligner que les deux types de médicaments les plus touchés sont les antipaludéens et les antibiotiques (15). Ces médicaments peuvent être soumis à des résistances de la part de leur cible et le médicament falsifié tient un rôle majeur dans ce phénomène. En effet, les médicaments qui contiennent le principe actif en plus faible quantité alimentent la résistance notamment dans la région du Mékong où la résistance à l'artémisinine est en hausse depuis plusieurs années (16).

Au niveau systémique, le risque provient de la possibilité de retrouver des produits falsifiés dans le circuit officiel de distribution des médicaments. Cela ne s'est jamais produit en France, mais des pays membres de l'Union européenne comme l'Angleterre ou l'Allemagne ont dû affronter cette perturbation comme vu précédemment.

Ce danger engendre de la méfiance vis-à-vis du système de santé officiel et augmente les risques sanitaires de la population en réduisant à néant les efforts de santé publique entrepris. Ils érodent également la confiance des populations dans les soins de santé et les professionnels de la santé. Or, lorsqu'ils n'ont plus confiance, les gens ne consultent pas quand ils en auraient besoin, ce qui entraîne, à plus long terme, des problèmes pour la personne et nos systèmes de santé.

L'impact de l'utilisation de médicament falsifié peut ainsi se mesurer au niveau individuel et au niveau des populations mais touche également nos systèmes de santé.

## ii. Impact économique

La falsification est un problème également économique. Les conséquences s'observent à plusieurs échelles puisque la falsification représente un réel manque à gagner au niveau de l'État mais aussi au niveau des entreprises du médicament.

### Coût de la falsification pour l'Etat

Les Etats doivent faire face aux nombreuses dépenses liées à la lutte anti-falsification allant des campagnes de sensibilisation aux actions de contrôle et de répression.

Les pertes de recettes fiscales et les dépenses sociales supplémentaires engendrées par la falsification représentent de l'argent en moins à investir dans les systèmes de santé. La falsification du médicament est donc un phénomène qui coûte cher aux États, principalement occidentaux, et donc européens.

#### Coût de la falsification pour les entreprises pharmaceutiques

Les conséquences financières pour les entreprises pharmaceutiques sont de plusieurs ordres :

- baisse du chiffre d'affaires,
- violation du secret industriel et frais engagés en procès,
- pertes d'emplois,
- dépenses supplémentaires pour la mise en place de systèmes de sécurité sophistiqués pour contrer les activités du crime organisé.

La falsification représente une forte menace pour ces entreprises, car non seulement, l'argent provisionné pour lutter contre la falsification ne peut être réinvesti dans la recherche et l'innovation, mais cela entache l'image des laboratoires pharmaceutiques et entraîne une perte de confiance du patient vis-vis du médicament.

#### Etude OCDE-EUIPO

Même s'il ne peut pas toujours être supposé qu'un achat d'un produit contrefait remplace une vente du produit authentique correspondant, les chiffres des études OCDE-EUIPO donnent néanmoins une indication de l'ampleur des pertes économiques pour une entreprise pharmaceutique.

Un rapport sur les atteintes aux droits de propriété intellectuelle dans les pays européens a révélé que la contrefaçon génère par année une perte de 60 milliards d'euros dans 13 secteurs économiques (17).

Sector	Direct Lost Sales (€ billion)	% of Sales	Total Lost sales (€ billion)	Direct Employment Loss	Total Employment Loss	Government Revenue Loss
Smartphones *	4.2	8.3%	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
Pesticides & Agrochemicals	1.0	9.8%	2.1	1,749	7,993	0.3
Pharmaceuticals	9.6	3.9%	16.5	33,133	80,459	1.7
Spirits & Wine	2.4	5.9%	6.1	6,049	38,885	2.1
Recorded Music	0.1	3.6%	0.2	580	1,343	0.1
Jewellery & Watches	0.9	6.2%	1.7	5,683	11,882	0.3
Handbags & Luggage	1.0	7.4%	2.1	8,169	16,550	0.4
Toys & Games	1.0	7.4%	1.6	3,679	8,158	0.3
Sports Goods	0.3	4.1%	0.6	1,756	3,625	0.1
Clothing, Footwear and Accessories	28.4	9.7%	45.9	335,053	473,031	8.6
Cosmetics & Personal care	7.1	10.5%	11.2	71,984	118,654	2.6
<i>Total all sectors</i>	<i>56.0</i>	<i>7.4% (avg.)</i>	<i>92.3</i>	<i>467,835</i>	<i>760,579</i>	<i>16.3</i>

*Estimation des coûts économiques directs et indirects induits par la contrefaçon ou la falsification dans le cas du secteur pharmaceutique à l'échelle de l'UE (chiffres annuels moyens, 2012-2016). Rapport OCDE-EUIPO 2019*

Le secteur pharmaceutique est l'un des trois secteurs les plus touchés et subit une perte estimée à 16 milliards d'euros chaque année au niveau européen, correspondant à 3,9 % des ventes et à une perte de 33000 emplois directs (moyenne par année selon la période allant de l'année 2012 à 2016) (17).

Cet argent issu d'une économie souterraine frauduleuse irrigue ainsi l'ensemble des activités criminelles et terroristes, menaçant directement la sécurité des biens et des personnes partout dans le monde.

## **B- Les actions**

### **1. Le monopole pharmaceutique**

En France, le monopole pharmaceutique garantit un approvisionnement et une distribution sûrs tant par les officines pharmaceutiques qu'au niveau de l'approvisionnement des hôpitaux.

Il est défini dans le CSP, à l'article L4211-1, et réserve aux pharmaciens la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments. La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

Ce principe est choisi en raison de la dangerosité des produits et la protection des malades par les pharmaciens contre les risques d'utilisation des médicaments. Il protège contre l'exercice illégal de la pharmacie et est la contrepartie aux missions de service public.

En effet le pharmacien s'engage à un exercice strict de la profession, le respect de la réglementation et de la déontologie et accepte un contrôle de la profession.

L'organisation du système pharmaceutique est soumise au principe de subsidiarité c'est-à-dire que chaque pays en Europe est libre d'intégrer ou de retirer des éléments dans sa définition du monopole pharmaceutique.

Des pharmaciens sont présents à tous les stades de la chaîne du médicament depuis l'importation des matières premières jusqu'à la délivrance finale au consommateur.

Grâce à la succession de pharmaciens responsables tout le long de ce circuit, on garantit l'absence de tout médicament falsifié dans le circuit officiel, contrairement à des pays qui ont décidé de libéraliser la vente des médicaments.

## **2. Etablissements pharmaceutiques**

Il est établi dans le CSP à l'article L5142-1 que la fabrication, l'importation, l'exportation, l'exploitation et la distribution en gros de médicaments doivent être réalisées dans un établissement pharmaceutique.

En plus des obligations propres à leur statut, les établissements pharmaceutiques ont des obligations, reprises et renforcées par le décret du 11 février 1998, s'appliquant à tout établissement pharmaceutique :

- Les activités pharmaceutiques doivent être dirigées par un pharmacien.

Chaque établissement de fabrication et de répartition est sous la responsabilité du pharmacien responsable qui, selon l'effectif de l'établissement est assisté d'un ou plusieurs pharmaciens assistants.

- Les entreprises pharmaceutiques sont soumises à autorisation d'ouverture.

Comme prévu à l'article R5124-6 du CSP, « l'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'ANSM ». Cette ouverture d'établissement pharmaceutique est soumise à autorisation délivrée par le directeur général de l'ANSM, après avis du conseil central compétent de l'ordre national des pharmaciens et après enquête de l'inspection de l'ANSM ou, dans le cas prévu à l'article L. 5313-3, de l'inspection régionale de la pharmacie.

Plusieurs statuts d'établissements pharmaceutiques sont définis à l'article R. 5124-2 du CSP.

#### **i. Fabricant**

Le CSP définit le fabricant comme étant l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments.

La fabrication mobilise des compétences très diverses allant des opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, des opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que des opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par des normes de qualité nationales et internationales très strictes pour garantir le respect de l'environnement et la sécurité.

Durant toutes les étapes qui mènent au conditionnement, le médicament suit un processus extrêmement réglementé où le contrôle qualité et le respect des BPF sont essentiels.

## ii. Importateur

Le CSP définit l'importateur comme étant l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre l'article 40 de la directive 2001/83 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain .

L'importation de médicaments sur le territoire douanier national y compris depuis un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE) est soumise à une autorisation préalable.

Les autorisations d'importation sont délivrées pour une importation devant être réalisée dans un délai de trois mois ou pour une série d'opérations d'importation envisagées pendant une période maximale d'un an et pour une quantité globale donnée.

## i. Grossiste-répartiteur

Le CSP définit le grossiste-répartiteur comme étant « l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état ». Les grossistes-répartiteurs sont propriétaires de leur stock et sont livrés par les laboratoires pharmaceutiques ou leurs dépositaires.

Des obligations, reprises et renforcées par le décret du 11 février 1998, s'appliquent à tout établissement de répartition pharmaceutique :

- L'obligation de desservir toutes les pharmacies qui leur en font la demande sur le secteur d'activité déclaré.

La desserte habituelle d'une officine dans une commune oblige le grossiste-répartiteur à desservir toutes les officines de la commune qui le lui demanderaient en respectant les 3 obligations de service public suivantes :

- référencer au moins les 9/10 des présentations des médicaments exploitées en France auxquelles s'ajoutent les accessoires médicaux,
- avoir un stock permettant de satisfaire au moins deux semaines de consommation,
- livrer tout médicament du stock dans les 24 heures suivant la réception de la commande.

Les grossistes-répartiteurs ont par ailleurs l'obligation de participer à un système d'astreinte les week-ends et jours fériés pour permettre la livraison des médicaments dans les situations d'urgence.

- Le grossiste répartiteur est tenu au respect des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG).

En application de la directive européenne n°95/25/CEE, un arrêté du 30 juin 2000 avait instauré les premières BPDG en complément des BPF permettant de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'au dispensateur final. A l'initiative de la Commission européenne, un nouveau texte paru le 17 juillet 2014 renforce le texte de 2000.

Ainsi, le circuit du médicament est garanti par le monopole pharmaceutique et ces obligations permettent à la chaîne de distribution de répondre aux enjeux de traçabilité et de qualité qu'il s'agisse de lutter contre les trafics et la falsification, d'assurer la conservation du médicament, notamment le respect de la chaîne du froid, ou de retirer des lots en cas d'alerte.

Toutefois, il est à souligner que des approvisionnements échappent au circuit du médicament du fait de la libre circulation des marchandises en Europe. Le commerce transfrontalier des médicaments au niveau européen est garanti par le traité de Rome en

vertu de la libre circulation des personnes, des marchandises et des capitaux. Et dans le même temps la tarification des médicaments et leur remboursement relève des Etats. C'est pourquoi, il est possible pour un distributeur d'acheter un médicament destiné à un pays, de le reconditionner pour le revendre dans un autre pays. C'est ce que l'on appelle l'importation et la distribution parallèle du médicament. Cela consiste à importer puis distribuer le médicament d'un État membre dans un autre État membre, en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant ou son distributeur agréé (17).

Le reconditionnement nécessite l'ouverture de la boîte d'origine, qui élimine les garanties de sécurité, pour la remplacer par un nouvel emballage respectant la législation du pays d'exportation avec l'introduction d'une notice rédigée dans la langue du pays. Il existe de fait un risque potentiel de pénétration de la chaîne du médicament par des produits falsifiés puisqu'il n'y a pas de système unifié de traçabilité.

### **3. Les acteurs**

#### **i. Au niveau international**



L'OMS est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948.

La déclaration de Rome de 2006 définit le rôle de l'OMS qui doit mener la collaboration internationale dans la lutte contre la falsification des médicaments. Ce groupe de travail fut nommé International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce (IMPACT) et rassemble de nombreux acteurs de la lutte anti-contrefaçon.

Tous les Etats membres de l'OMS, ont la possibilité de devenir « parties collaboratrices » du groupe IMPACT et des cinq groupes de travail qui ont été mis en place. Actuellement on compte, parmi les membres, des représentants de 40 États membres, des représentants d'Organisations internationales (Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE), Organisation Mondiale du Commerce (OMC), Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP)...), des représentants d'organisations chargées du contrôle et de la répression (Organisation internationale de police criminelle (INTERPOL), Organisation mondiale des Douanes (OMD)...), des représentants des institutions, des industries pharmaceutiques, des associations de pays en développement ou de pays développés

désireux de mettre en commun leurs expériences, leurs compétences, de recenser des problèmes, de chercher des solutions, de mettre en place des actions et de les coordonner afin d'agir dans un objectif commun : lutter contre la falsification des produits de santé.



INTERPOL est une organisation internationale de police criminelle, dont le secrétariat général est basé à Lyon, en France. Considérée comme la plus importante au monde, elle comprend 190 pays membres.

Son but est de faciliter la coopération policière internationale, même s'il n'existe aucune relation diplomatique entre les pays concernés. Toute action est mise en œuvre dans le cadre des lois existantes dans les différents pays et dans l'esprit de la Déclaration universelle des droits de l'homme.

Parmi les nombreux domaines d'activité de cette organisation (Interpol est impliquée dans la lutte contre toutes les formes de crime, quelles qu'elles soient) figure notamment le Pharmaceutical Crime (« crime pharmaceutique »), qui inclut, selon les termes de l'organisation, « la fabrication, le commerce et la distribution de médicaments et produits pharmaceutiques faux, volés ou illicites » ainsi que « la contrefaçon et/ou falsification de produits médicaux, leur conditionnement, leur trafic et l'argent récolté par ce biais ».

De nombreuses opérations sont réalisées au niveau national ou régional, sous la coordination d'INTERPOL :

- Opérations PANGEA

Les opérations PANGEA, menées une semaine par an, visent à lutter contre la vente de médicaments illicites sur Internet. Coordinée par INTERPOL, l'opération annuelle rassemble les différents secteurs du médicament : les autorités de contrôle sanitaire, les services de douane et de police ainsi que le secteur privé.

De plus, ces actions sont réalisées grâce à la collaboration des trois principaux acteurs utilisés par les sites illégaux, à savoir les fournisseurs d'accès Internet, les sociétés spécialisées dans les systèmes de paiement en ligne, et les services de livraison. L'opération a pris beaucoup d'ampleur depuis son lancement en 2008. La première phase, PANGEA I,

avait réuni 10 pays. La dernière action en date, PANGEA XI, a eu lieu en 2018, dans 116 pays et a entraîné 859 arrestations dans le monde et la saisie de 14 millions de dollars de produits pharmaceutiques potentiellement dangereux (18).

- Opérations MAMBA

Les opérations MAMBA sont des actions internationales conjointes sur toute l'Afrique de l'Est. Le but est de perturber les activités organisées par des criminels impliqués dans le trafic de produits médicaux falsifiés sur le territoire Africain. Elles visent également à sensibiliser la population et à augmenter les efforts d'éducation sur ce problème majeur.

L'opération Mamba III, qui s'est déroulée entre juillet et août 2010, a rassemblé les douanes, forces de police et autorités de réglementation des médicaments du Burundi, du Kenya, du Rwanda, de Tanzanie, d'Ouganda et de Zanzibar. Coordonnée par INTERPOL, cette opération était placée sous l'égide du Groupe IMPACT, de l'OMS. L'opération a bénéficié également du soutien de l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD) et de l'expertise des laboratoires des autorités sanitaires de Singapour (Health Science Authority) pour les analyses scientifiques. Depuis cette date, l'opération MAMBA n'a pas été renouvelée.

- Opérations STORM

Les actions STORM I et II, ont été réalisées en Asie du Sud Est, régions particulièrement touchées par le problème de la contrefaçon. Les pays participant à ces deux opérations sont le Cambodge, la Chine, l'Indonésie, le Laos, le Myanmar, Singapour, la Thaïlande et le Vietnam.

Ces opérations « coup de poing » menées par INTERPOL, se révèlent très efficaces et permettent l'arrestation et le démantèlement de plusieurs réseaux criminels. Mais ces actions ne sont possibles qu'avec la collaboration de bon nombre d'acteurs du médicament.

 Organisation mondiale des douanes

L'OMD est une organisation internationale qui s'occupe des procédures et réglementations douanières régissant le commerce entre les pays. Son action vise à améliorer l'efficacité des

administrations des douanes de par le monde, et à les aider à remplir leur double mission de facilitation du commerce et de sécurisation des échanges. Constituée à l'origine par 17 pays, lors de sa création sous le nom de conseil de coopération douanière en 1952, l'OMD s'est développée depuis lors en une organisation à dimension internationale. Elle rassemble aujourd'hui 183 membres dont les trois quarts sont des pays en développement, qui interviennent dans la gestion de plus de 98% des échanges commerciaux mondiaux (18).

#### La fondation Jacques Chirac

Créé en 2008 par l'ancien Président de la République Française, Jacques Chirac, cette fondation reconnue d'utilité publique a pour ambition d'agir au service de la paix. Parmi les domaines dans lesquels la fondation s'implique, se trouve la bataille menée pour l'accès à des médicaments et à une santé de qualité. Le trafic de faux médicament représente un des enjeux majeurs des politiques de santé publique, notamment en Afrique où la vente de médicaments falsifiés est omniprésente, dans les rues et même dans les pharmacies.

En 2009, un an après la création de la Fondation, Jacques Chirac lance un Appel international de mobilisation afin de sensibiliser un maximum de personnes à cette cause qui concerne le monde entier.

#### **ii. Au niveau européen**

Le Conseil de l'Europe a élaboré une convention internationale qui constitue, pour la première fois, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la falsification mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité.

En effet, encore aujourd'hui, la plupart des pays ne prévoient pas d'infractions assorties de peines suffisamment lourdes pour dissuader les falsificateurs de médicaments.

Selon l'OMS, 30 % des pays disposent d'une réglementation faible ou inexistante en la matière (19). Pour beaucoup, l'appareil législatif ne différencie pas la falsification de médicaments des autres formes de contrefaçons, ils y voient uniquement une violation de la

propriété industrielle et ne prennent pas en compte la gravité des atteintes à la santé. Les peines encourues pour la falsification de médicaments sont donc souvent équivalentes à celles auxquelles un délinquant s'expose pour contrefaçon de T-shirts, de DVD ou de sacs à main de marque.

Particulièrement lucratif, le trafic de faux médicaments est très intéressant pour les organisations criminelles et les groupes terroristes. Alors que 1000 dollars investis dans le trafic de drogue rapportent 20.000 dollars, le gain dans la falsification de médicaments peut atteindre 200.000 à 500.000 euros (20).

C'est cette dualité qui fait que les réseaux du crime organisé ont identifié la falsification de médicaments comme un trafic très rentable avec des risques pénaux inférieurs à ceux encourus pour trafic de cocaïne, de crack ou d'héroïne.

La "Convention Médicrime" est le premier instrument international dans le domaine du droit pénal faisant obligation aux Etats parties d'ériger en infraction pénale :

- la fabrication de produits médicaux falsifiés,
- la fourniture, l'offre de fourniture et le trafic de produits médicaux falsifiés,
- la falsification de documents,
- la fabrication ou la fourniture non autorisée de produits médicaux et la mise sur le marché de dispositifs médicaux ne remplissant pas les exigences de conformité.

La convention offre un cadre de coopération nationale et internationale à travers les différents secteurs administratifs. Elle prévoit des mesures de coordination nationale, des mesures préventives à destination des secteurs publics et privés, et des mesures de protection des victimes et des témoins. Elle prévoit également la création d'un organe de suivi chargé de superviser la mise en œuvre de la convention par les Etats Parties.

La protection des droits de propriété intellectuelle (DPI) n'entre pas dans le champ d'application de la Convention MEDICRIME, qui est rédigée dans la perspective des droits humains et de la santé publique. Elle permet à tous les États parties à la convention de faire passer en premier la santé de leurs habitants. Cela signifie que toutes les personnes, qui ont été exposées au danger de médicaments falsifiés, peuvent engager une action pénale.

Bien qu'initiiée par le Conseil de l'Europe, tout pays non membre est libre de rejoindre la convention. Au 26 juin 2019, la convention comptabilise 15 pays signataires et 15 pays ayant ratifié dont la France.

## **C- Les causes**

### **1. La multiplication des intermédiaires**

#### **i. Distribution et importation parallèles de médicaments**

L'importation parallèle intracommunautaire de médicaments trouve ses origines dans l'utilisation d'une spécificité du marché intérieur européen : la coexistence de la libre circulation et de la liberté des Etats à fixer un prix pour les médicaments remboursables garantit par le principe de subsidiarité.

Le principe de libre circulation des marchandises au sein de l'Union Européenne implique que les médicaments (ainsi que tous les autres produits) ayant été autorisés selon des normes techniques et réglementaires communautaires (pour les médicaments, l'Autorisation de Mise sur le Marché Européenne) peuvent circuler librement dans l'Union Européenne.

Le commerce parallèle naît de décisions gouvernementales de certains pays d'Europe du sud (la Grèce, la péninsule ibérique, mais aussi la France), où les prix sont administrés au préjudice d'autres pays qui disposent d'une liberté de prix.

Le contrôle des opérations de distribution parallèle relève de la compétence de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et celle d'importation parallèle relève de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les médicaments importés en France.

#### Distribution parallèle

Dans le cas d'une distribution parallèle, la spécialité bénéficie d'une AMM délivrée par la Commission européenne. Le distributeur parallèle a l'obligation de déclarer les opérations

de distribution parallèle auprès de l'EMA et de notifier à l'Agence et au titulaire de l'AMM son intention de distribuer parallèlement en France une spécialité bénéficiant d'une AMM européenne. Suite à cette notification, l'ANSM précise notamment au distributeur parallèle les informations nationales spécifiques qui doivent être mentionnées sur le conditionnement extérieur.

### Importation parallèle

Dans le cas d'une importation parallèle, la spécialité bénéficie d'une AMM délivrée par l'Etat membre de provenance et d'une AMM délivrée par l'Etat membre de destination.

Les opérations d'importation parallèle sont soumises à une autorisation préalable appelée Autorisation d'Importation Parallèle, délivrée par le directeur général de l'ANSM.

Cette pratique concerne des spécialités :

- dont la composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont par conséquent identiques à ceux de la spécialité commercialisée en France
- qui ne se différencie d'un Etat membre à un autre que par : la version linguistique de la notice et de l'étiquetage, les spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur (cadre bleu ou « blue box ») en plus des mentions prévues par l'AMM, le cas échéant par le contenu du conditionnement effectivement commercialisé (présentation).

Néanmoins les excipients peuvent différer ou être présents dans des quantités différentes, à condition que cela n'ait aucune incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

Les importations parallèles impliquent le changement d'emballage des médicaments (respect des spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur et de la version linguistique de la notice et de l'étiquetage). Elles facilitent ainsi l'entrée sur le marché de médicaments falsifiés. Cette possibilité est limitée par le fait que les opérateurs intervenant dans le circuit pharmaceutique suivi par la spécialité distribuée doivent être autorisés en tant qu'établissement pharmaceutique que ce soit pour l'importation et la distribution parallèle et ainsi subir les contrôles correspondants.

## ii. Courtage de médicaments

L'activité de courtages de médicaments est définie comme « toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment ou au nom d'une personne physique ou morale (article L. 5124-19 du CSP) ». Par définition, le courtier n'acquiert pas, n'approvisionne pas et ne stocke pas de médicaments et n'est donc pas soumis à la réglementation des établissements pharmaceutiques.

Toute activité de courtage de médicaments effectuée par une personne située en France doit être simplement déclarée auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et non pas soumis à une autorisation comme le sont les établissements pharmaceutiques.

Les courtiers sont soumis aux règles de BPDG et doivent disposer d'un système d'enregistrement de toute transaction de médicaments à usage humain ayant fait l'objet d'une opération de courtage, et comprenant à minima les informations suivantes :

- Date de l'opération de courtage
- Nom du médicament
- Quantité concernée
- Nom du fournisseur ou du destinataire selon le cas
- Adresse du fournisseur ou du destinataire selon le cas
- Numéro de lot et date de péremption des médicaments

Pour les médicaments dérivés du sang, les informations complémentaires du dosage, de la forme pharmaceutique du médicament concerné, du nombre d'unités délivrées et les données permettant d'identifier les prélèvements sanguins utilisés pour la fabrication de chaque lot de médicaments doivent être enregistrées.

## 2. Internet : une porte d'entrée

L'essor de la vente de médicaments falsifiés est sans doute dû au changement des modes de distribution des médicaments tout autour de la planète. Si l'on trouve des médicaments falsifiés au niveau des marchés de rue illégaux, dans les pharmacies, les dispensaires ou les hôpitaux, ils ont envahi internet. L'opacité des flux et le caractère insaisissable de ce commerce a accéléré le fléau. Les sites non réglementés fournissant des médicaments, en particulier ceux qui dissimulent leur adresse physique ou leur numéro de téléphone fixe sont fréquemment à l'origine de produits médicaux non homologués, de qualité inférieure et falsifiés.

### **i. L'achat sur internet**

Les motivations de patients achetant des médicaments sur internet sont très diverses :

- le prix, lorsque celui-ci est inférieur à celui pratiqué dans les officines,
- la préservation de leur anonymat pour obtenir des médicaments traitant une affection difficilement acceptée ou considérée comme « honteuse » (dysfonctionnement érectile, dépression...),
- la volonté de détourner l'usage d'un médicament (dopage, addiction...),
- la volonté de contourner l'obligation de prescription médicale,
- la possibilité d'acheter des médicaments qui ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché dans leur pays,
- éviter d'avoir à se déplacer auprès d'une officine.

Toutes ces raisons, couplées à une culture de l'autodiagnostic et de l'automédication a entraîné l'émergence de milliers de sites non réglementés fournissant un accès non surveillé aux produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés.

### **ii. Législation du commerce en ligne de médicament en France**

La législation concernant la vente de médicament sur internet découle de l'application de la directive 2011/62/UE qui donne les objectifs à atteindre pour chaque pays membre de l'UE et qui seront développés dans la deuxième partie.

En France, depuis le 2 janvier 2013 et d'après l'article L5125-33 du CSP, l'activité de commerce électronique est réalisée à partir du site internet d'une pharmacie d'officine.

La création et l'exploitation d'un tel site sont exclusivement réservées aux pharmaciens titulaires d'une officine ou aux pharmaciens gérants d'une pharmacie mutualiste ou de secours minière, exclusivement pour leurs membres.

Le pharmacien titulaire de l'officine est responsable du contenu du site internet qu'il édite et des conditions dans lesquelles l'activité de commerce électronique de médicaments s'exerce.

Les pharmaciens adjoints ayant reçu délégation de l'un des pharmaciens mentionnés au sixième alinéa peuvent participer à l'exploitation du site internet de l'officine de pharmacie.

Les pharmaciens remplaçant de titulaires d'officine ou gérants d'officine après décès du titulaire peuvent exploiter le site internet de l'officine créé antérieurement par le titulaire de l'officine.

### **iii. Les médicaments autorisés**

L'article L5125-33 du CSP définit le commerce électronique de médicaments l'activité économique par laquelle le pharmacien propose ou assure à distance et par voie électronique la vente au détail et la dispensation au public des médicaments à usage humain et, à cet effet, fournit des informations de santé en ligne.

En France, les médicaments qui peuvent être commercialisés en ligne sont les médicaments non soumis à prescription obligatoire, c'est-à-dire qui peuvent être obtenus sans ordonnance.

Il est, de fait, interdit de vendre par Internet des médicaments soumis à prescription obligatoire.

### **iv. Les pharmacies en lignes autorisées**

L'Ordre national des pharmaciens tient à jour la liste des sites français autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS) à vendre des médicaments en ligne. Cette liste est consultable sur le site Internet de l'Ordre et sur le site du Ministère chargé de la santé et de l'ANSM.



*Capture d'écran du site de l'Ordre des pharmaciens au 15 décembre 2019*

Au 8 décembre 2019, 675 pharmacies en ligne étaient autorisées en France (21).

#### **v. Législation du commerce en ligne de médicament en Europe**

Dès 2001, l'UE a adopté une directive (directive 2001/83/CE) qui pose un certain nombre de conditions minimum auxquelles doivent répondre les pharmacies en ligne afin de pouvoir être autorisées à faire de la vente à distance.

Dans l'application de cette directive, on peut différencier les pays autorisant la vente en ligne de tous les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription ou non (Royaume-Uni, Allemagne, Suède, Pays-Bas, Portugal...), et ceux autorisant seulement la vente en ligne de médicaments sans ordonnance (France, Espagne, Italie, Pologne, Irlande...) ou seulement la vente de médicaments sur ordonnance (Suisse).

Toutefois, la réglementation de cette activité diffère fortement d'un Etat à l'autre. Ainsi, le Royaume-Uni et les Pays-Bas autorisent la vente en ligne de tous les médicaments, soumis à prescription ou non et sans la nécessité d'être rattaché à une officine physique.

En Allemagne, au Danemark, en Suède et au Portugal, la vente de tous les médicaments est également autorisée, cependant le site internet doit être adossé à une pharmacie physique (22).

## **II. LA DIRECTIVE 2011/62/UE**

Comme vu dans la première partie, le phénomène de falsification du médicament atteint un niveau alarmant. Les médicaments falsifiés parviennent au patient non seulement par des réseaux de distribution illégaux mais sont également introduits dans la chaîne d'approvisionnement légale, constituant alors une grave menace pour la santé publique.

La directive 2011/62/UE institue « un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés ».

Elle s'articule autour de plusieurs grandes mesures qui redéfinissent la prévention de l'introduction des médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale.

Ces grandes mesures sont :

- l'introduction d'une première définition du médicament falsifié,
- l'apposition de dispositifs de sécurité et de traçabilité,
- un renforcement du contrôle de la chaîne de distribution,
- de nouvelles exigences concernant les entreprises du secteur pharmaceutique et les matières premières et excipients,
- un encadrement et une harmonisation de la vente de médicaments en ligne.

### **A- Qualité des matières premières**

La législation européenne s'attache à conserver un haut degré d'exigence dans un contexte où les changements mondiaux relatifs à leur production posent de véritables défis aux autorités réglementaires. En effet, pour des raisons de stratégie industrielle, les sites de fabrication de principes actifs sont en large majorité localisés en dehors de l'Europe, notamment en Asie (23). Ainsi, alors que le marché pharmaceutique mondial des médicaments se concentre encore actuellement majoritairement au niveau des pays occidentaux, les substances actives pharmaceutiques qui sont indispensables à la fabrication de ces médicaments sont, quant à elles, pour des raisons de moindre coût, produites

essentiellement en Inde et en Chine (la production des principes actifs de 80% des médicaments passés dans le domaine public a été délocalisée en Inde et en Chine), avec pour conséquence une perte d'indépendance considérable des pays occidentaux sur ces matières premières.

## **1. Autorisation de mise sur le marché**

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une AMM est délivrée à un médicament par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM en France) selon la procédure choisie. Une AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier appelé CDT (Common Technical Document ou Document Technique Commun en français).

Ce dossier comporte des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée :

- le module 1 est administratif et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région (Europe, USA, ...). Il contient des informations administratives et destinée à la prescription.
- le module 2 est le résumé du CDT
- le module 3 est le module Qualité. On y trouve la documentation chimique, pharmaceutique, biologique et biotechnologique et le procédé de fabrication de la substance active et du produit fini
- le module 4 est le module Sécurité. On y trouve la documentation toxicopharmacologique, issue des essais précliniques (analytiques, toxicologiques, pharmacologiques)
- le module 5 est le module Efficacité. On y trouve la documentation clinique, issue des essais cliniques.

Qu'il s'agisse de substances actives ou d'excipients, les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) doivent apporter la preuve de leur qualité et de leur pureté à travers le module 3.

La preuve de la qualité de la MPUP peut prendre trois formes :

- lorsque la substance figure dans la pharmacopée européenne, elle doit être conforme aux spécifications de la monographie. Son fabricant peut faire une demande de certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) auprès de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) du Conseil de l'Europe. Ce document pourra ensuite être utilisé pour chaque demande d'AMM concernant un produit contenant cette substance. Les sites de fabrication de substances actives couverts par un CEP (dans l'UE et en dehors) font l'objet d'un programme annuel d'inspection de conformité au CEP et aux BPF par la EDQM.
- l'Active Substance Master File (ASMF ou Drug Master File à l'international) est le document de référence pour les substances actives non inscrites à la pharmacopée européenne ou pour celles n'ayant pas fait l'objet d'une demande de CEP. Il renferme toutes les informations sur la préparation et la qualité du produit
- pour les excipients sans monographie, les données propres à leur fabrication, leur pureté et leur contrôle sont précisées dans une partie spécifique du dossier. Lorsqu'ils n'ont jamais été utilisés par ailleurs, des données complètes de toxicologie sont nécessaires.

## **2. Nouvelles exigences concernant les matières premières et les excipients**

Les nouvelles dispositions de vérification de la qualité, qui concernent également les opérateurs hors Union européenne, s'applique aux substances actives ainsi qu'aux excipients.

Ces mesures visent à garantir leur authenticité et leur qualité par un renforcement des exigences requises de vérifications applicables aux fabricants des médicaments. Ces derniers doivent vérifier :

- que les fabricants importateurs ou distributeurs européens des substances actives utilisées sont enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel ils sont établis
- que les substances actives utilisées ont été fabriquées et distribuées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

Ce nouveau cadre se traduit par l'augmentation des exigences attendues par chaque partie prenante de la chaîne de fabrication envers ses sous-traitants, ce qui favorise ainsi le renforcement et l'extension du système global de qualité.

Les autorités nationales compétentes quant à elles s'assurent du respect de ces exigences lors des contrôles et des inspections qu'elles réalisent sur site.

Ainsi les fabricants de médicaments et de substances actives doivent obtenir et renouveler tous les trois ans une autorisation d'exploitation : elle est délivrée après inspection de la conformité des BPF sur les sites par l'autorité nationale compétente.

Ces dispositions garantissent que seuls des composants sûrs et de qualité élevée sont utilisés dans les médicaments délivrés dans l'UE.

De plus, un programme de coopération internationale sur l'inspection des BPF existe entre l'Europe (EMA), les États-Unis (Food and Drug Administration (FDA)) et l'Australie (Therapeutic Goods Administration (TGA)) (24). Il permet d'optimiser les ressources et les échanges d'informations à travers des coopérations dans le cadre des inspections des fabricants de substances actives à usage pharmaceutique.

Dans l'UE, la base de données EudraGMP facilite aussi le partage d'informations autour des sites de production: elle regroupe les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation, les certificats de BPF et les informations concernant la conformité ou non à ces BPF.

## **B- Contrôle intensifié de la chaîne d'approvisionnement et de distribution**

### **1. Les BPDG**

En France, les établissements de distribution ne peuvent exercer que s'ils ont obtenu une autorisation délivrée par l'ANSM sur la base d'une inspection. Cette visite permet de s'assurer que les BPDG sont respectées. Il impose aux établissements distributeurs des exigences sur tous les aspects de leur activité. Les BPDG insistent notamment sur les conditions dans lesquelles est assuré l'approvisionnement, ce qui englobe à la fois la réception, le stockage, la gestion des commandes, les rappels ou retraits de produits ou encore la détection de produits falsifiés. Enfin, il impose aux distributeurs de ne se fournir qu'auprès d'établissements pharmaceutiques autorisés.

Pour fonctionner, ces bonnes pratiques reposent sur un système de gestion de la qualité, de contrôle et d'auto inspections placé sous la responsabilité d'un pharmacien.

Des inspections sur site sont également conduites par un inspecteur de l'ANSM (cas des dépositaires) ou par un inspecteur délégué par l'Agence Régionale de Santé (ARS) sur ordre de mission de l'ANSM (cas des grossistes-répartiteurs), tous les trois ans.

Le régime d'autorisation et de responsabilité pharmaceutiques mis en œuvre depuis la production jusqu'à la délivrance au patient donne au circuit du médicament un haut niveau de sécurité permettant une distribution sécurisée sur la totalité du territoire (24).

### **2. Le courtier dans la chaîne d'approvisionnement**

La directive pose de nouvelles exigences pour le renforcement de la chaîne de distribution et cible désormais un nouvel acteur : le courtier, qui intervient lors de la vente ou de l'achat de médicaments sans vendre ou acheter ces médicaments eux-mêmes et sans détenir ou manipuler physiquement les médicaments.

Lorsqu'un médicament est obtenu par courtage :

- les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments veillent à ce que les médicaments objets du courtage soient couverts par une autorisation de mise sur le marché,
- les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le courtier impliqué satisfait aux exigences fixées par la directive 2011/62/UE. Elles ont une adresse permanente et des coordonnées dans l'Union afin de permettre aux autorités compétentes de les identifier et de les situer avec exactitude, de communiquer avec elles et de surveiller leurs activités.

### **3. Médicament à haut risque de falsification**

Certains médicaments, tels que ceux qui ont été retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou des grossistes, ou encore les médicaments distribués par des personnes autres que le fabricant, un grossiste détenant l'autorisation de mise sur le marché ou un grossiste désigné, sont davantage exposés au risque de falsification.

Il est donc imposé par le règlement délégué 2016/61/UE de la commission du 2 octobre 2015 que l'authenticité de ces médicaments doit faire l'objet de vérifications supplémentaires de la part des grossistes, tout au long de la chaîne d'approvisionnement, afin de réduire au minimum le risque que des médicaments falsifiés entrant dans la chaîne d'approvisionnement légale.

## **C- Encadrement et harmonisation de la vente de médicaments en ligne**

### **1. Harmonisation européenne de la vente de médicaments en ligne**

Dans le but de contrer la vente illégale de médicaments au public via Internet, la directive intègre les conditions minimales auxquelles les pharmacies en ligne doivent répondre afin d'être autorisées à faire de la vente à distance.

Ces conditions sont qualifiées de minimales car il convient de tenir compte du fait que les conditions spécifiques applicables à la délivrance au détail de médicaments au public n'ont pas été harmonisées au niveau de l'Union et que, dès lors, les États membres peuvent imposer des conditions pour la délivrance des médicaments au public, dans les limites du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne.

La directive précise qu'il appartient aux États membres de décider du niveau auquel ils entendent assurer la protection de la santé publique et la manière dont ce niveau doit être atteint. Ce niveau pouvant varier d'un État membre à l'autre, il convient de reconnaître aux États membres une marge d'appréciation pour fixer les conditions de délivrance des médicaments au public sur leur territoire. C'est pourquoi comme vu dans la première partie, la réglementation de cette activité diffère fortement d'un Etat à l'autre (pays autorisant la vente en ligne de tous les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription ou non, pays autorisant seulement la vente en ligne de médicaments sans ordonnance ou pays autorisant seulement la vente de médicaments sur ordonnance).

Ces conditions minimales sont :

- la personne physique ou morale offrant des médicaments doit être autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public, également à distance, conformément à la législation nationale de l'État membre dans lequel cette personne est établie,
- cette personne physique ou morale doit notifier à l'État membre dans lequel elle est établie le nom ou la raison sociale et l'adresse permanente du lieu d'activité à partir duquel ces médicaments sont fournis, la date de début de l'activité d'offre à la vente à distance de médicaments au public au moyen de services de la société de l'information, ainsi que l'adresse du site internet utilisé à cette fin et toutes les informations nécessaires pour identifier ce site internet,
- les médicaments respectent la législation nationale de l'État membre de destination,
- le site internet offrant des médicaments contient les coordonnées de l'autorité compétente ou de l'autorité qui reçoit la notification, un lien

hypertexte vers le site internet de l'État membre d'établissement, le logo commun clairement affiché sur chaque page du site internet qui a trait à l'offre à la vente à distance de médicaments au public,

- chaque État membre met en place un site internet fournissant des informations sur la législation nationale applicable à l'offre à la vente à distance de médicaments au public (y compris des informations sur le fait qu'il peut y avoir des différences entre les États membres concernant la classification des médicaments et les conditions de leur délivrance), des informations sur la finalité du logo commun, la liste des personnes autorisées à vendre à distance des médicaments et l'adresse de leur site internet, des informations générales sur les risques liés aux médicaments fournis illégalement au public par internet.

Ainsi comme indiqué dans la directive, depuis le 1er juillet 2015, et défini par le règlement d'exécution (UE) n° 699/2014 de la Commission du 24 juin 2014 concernant le design du logo commun destiné à identifier les personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public, ainsi que les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de son authenticité, les sites de vente en ligne autorisés affichent, sur chaque page du site qui a trait au commerce électronique de médicaments, le logo commun à tous les États membres de l'Union européenne.

Sur le logo figure le drapeau du pays dans lequel le site est hébergé.



*Logo commun destiné à identifier les personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public*

## **2. Règles techniques applicables aux sites internet de commerce électronique de médicaments en France**

Par ailleurs, en France, depuis le 1er février 2017, les sites internet de commerce électronique de médicaments sont tenus de respecter les règles techniques définies dans l'arrêté du 28 novembre 2016.

### **i. Le site internet**

Le site internet doit mentionner le nom de la personne physique offrant des médicaments. L'adresse du site ne doit pas revêtir une visée promotionnelle ou tromper le patient sur le contenu du site, ou encore être fantaisiste. Le contenu du site internet de l'officine est impérativement rédigé en langue française.

L'administration du site internet (qui comprend notamment la gestion des contenus du site internet, à l'exception des données de santé) ne peut être réalisée que par des personnels disposant d'une habilitation délivrée par le pharmacien.

Le site internet de vente en ligne de médicaments comporte un onglet spécifique à la vente de médicaments pour une distinction claire par rapport aux éventuels autres produits vendus par le pharmacien sur le site concerné. Le logo préalablement cité ne doit apparaître que dans les parties du site internet proposant des médicaments. Au sein de l'onglet spécifique à la vente de médicaments, seuls sont autorisés les liens hypertextes vers les sites institutionnels des autorités de santé et vers le site de l'ordre des pharmaciens. Sont interdits sur l'ensemble du site internet les liens hypertextes vers les sites des entreprises pharmaceutiques. Les lettres d'information ne peuvent comporter, s'agissant du médicament, que des informations émanant des autorités sanitaires.

Le site internet comporte un dispositif d'alerte du pharmacien lorsque les quantités de médicaments commandés conduisent à un dépassement de la dose d'exonération indiquée pour chaque substance active concernée conformément à la réglementation en vigueur.

Des dispositifs particuliers permettant de vérifier que le patient a pris connaissance de certaines informations sont décrits au sein de la présente annexe.

## **ii. Le patient**

Le patient doit avoir accès à un espace privé, intitulé « Mon compte », recensant notamment les commandes passées ainsi que l'intégralité de ses échanges avec le pharmacien.

Lors de la création du compte, les nom et prénom, date de naissance et adresse électronique et, pour les pharmacies mutualistes ou de secours minière, le numéro de membre ou d'adhérent sont exigés. Le patient a la possibilité de se désinscrire à tout moment.

## **iii. Le médicament**

Le médicament en vente sur internet est présenté de façon objective, claire et non trompeuse.

Ainsi, seuls les éléments suivants doivent figurer sur la présentation du médicament :

- la dénomination de fantaisie du médicament et sa dénomination commune ;
- la ou les indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché ;
- la forme galénique et le nombre d'unités de prise ;
- une mention spéciale indiquant que les informations relatives aux précautions d'emploi (interactions médicamenteuses, contre-indications, mises en garde spéciales, effets indésirables...) ainsi que la posologie sont détaillées par la notice du médicament. La notice est disponible en format pdf et imprimable.
- le prix, affiché de manière claire, lisible, sans artifice de mise en valeur (caractères gras, grande police d'écriture...) et non ambiguë pour le patient. Une information relative à ces médicaments rappelant le régime de prix (prix libre ou prix réglementé) est affiché de manière visible et lisible sur le site internet de l'officine.

Les médicaments sont classés par catégorie générale d'indication (douleurs, fièvre, nausées, toux...) puis de substances actives. A l'intérieur de ces catégories, le classement est établi par ordre alphabétique, sans artifice de mise en valeur, afin d'éviter toute forme de promotion ou d'incitation à une consommation abusive des médicaments. Toutes les informations consultables sur le site internet sont mises à jour régulièrement.

La date de mise à jour est indiquée sur chaque page du site internet par la mention « Page mise à jour le... ».

#### **iv. La protection des données**

Les données de santé sont des données considérées comme sensibles. Elles font l'objet d'une protection renforcée prévue par le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), qui est le Règlement 2016/679/UE du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. L'article 8 de cette loi pose une interdiction de collecte des données de santé mais prévoit des exceptions, notamment pour les traitements nécessaires aux fins de l'administration de soins ou de traitements, ou de la gestion de services de santé et mis en œuvre par un membre d'une profession de santé, ou par une autre personne à laquelle s'impose en raison de ses fonctions l'obligation de secret professionnel prévue par l'article 226-13 du code pénal.

La protection des données de santé à caractère personnel, à laquelle le pharmacien doit être particulièrement attentif, est prise en compte à tous les stades des échanges.

L'hébergement de données de santé à caractère personnel est en outre traité de manière spécifique aux articles L. 1111-8 et R. 1111-9 et suivants du CSP. Ainsi, l'hébergement de données est réalisé « après que la personne prise en charge concernée en a été dûment informée et sauf opposition pour un motif légitime ».

Par ailleurs, le patient doit être en mesure d'identifier l'hébergeur de données de santé agréé.

Conformément à ces articles, l'hébergement des données de santé à caractère personnel y compris les données échangées dans le cadre du dialogue pertinent individualisé ne peut se faire qu'auprès d'hébergeurs agréés par le ministre chargé de la santé. Le secret professionnel s'impose à tous les pharmaciens dans les conditions établies par la loi, qui

doivent veiller à ce que leurs collaborateurs soient informés de leurs obligations en matière de secret professionnel et à ce qu'ils s'y conforment.

Les pharmaciens doivent se conformer à leurs obligations issues de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, notamment procéder à la déclaration normale de leur site internet auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

L'authentification du pharmacien responsable du traitement de données intervient au moyen de la carte de professionnel de santé ou des dispositifs équivalents agréés, dans l'attente de la mise en place de systèmes d'information conformes aux référentiels d'interopérabilité et de sécurité, approuvés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis de la CNIL, conformément à l'article L. 1110-4-1 du CSP.

Le pharmacien responsable du traitement de données s'assure :

- que l'identification de la personne concernée par les données de santé à caractère personnel est garantie. Un premier référencement du patient auprès de l'officine, avec délivrance d'un code d'accès et attribution d'un certificat électronique, est possible ;
- que les correspondances, y compris par courrier électronique, font l'objet de procédés de chiffrement ;
- que les données sont conservées dans des bases de données garantissant la confidentialité, l'intégrité et la pertinence des informations collectées. Les données de santé sont conservées pendant un an puis archivées, sans préjudice des autres obligations de droit commun qui pèsent habituellement sur le pharmacien au regard des textes qui lui sont applicables en matière de conservation d'éléments de preuve pour d'autres finalités.

La confidentialité et la sécurité des données échangées avec les patients et les professionnels de santé sont donc des éléments essentiels, qui ont de fortes implications en matière de responsabilité des personnes détentrices de ces données.

C'est pourquoi la sous-traitance à un tiers de tout ou partie de l'activité de vente par internet est interdite, à l'exception de la conception et de la maintenance technique du site

internet qui ne peuvent cependant pas être confiées à une entreprise produisant ou commercialisant des produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 du CSP.

## **D- Dispositif de sécurité et traçabilité**

La directive prévoit la mise en place de dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public de vérifier l'authenticité du médicament, d'identifier les boîtes individuelles de médicaments et de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une infraction.

### **1. Les médicaments concernés**

L'article 54 de la directive 2001/62/UE distingue les médicaments soumis à prescription et ceux qui ne le sont pas.

Les médicaments soumis à prescription obligatoire sont dotés de dispositifs de sécurité et les médicaments non soumis à prescription obligatoire ne sont pas dotés de dispositifs de sécurité.

Une liste établie par la commission par voie d'acte délégué peut exonérer un médicament soumis à prescription obligatoire de dispositifs de sécurité (Annexe 1) et inversement doter de dispositif de sécurité un médicament non soumis à prescription obligatoire après qu'un risque de falsification ait été identifié (Annexe 2). Cette liste se trouve dans le règlement délégué 2016/161/UE de la commission du 2 octobre 2015.

Afin d'établir la liste des médicaments exonérés du dispositif de sécurité alors qu'il s'impose, ou au contraire des médicaments soumis au dispositif de sécurité alors qu'ils en sont par nature contraints, la Commission dans le règlement délégué tient compte de différents éléments notamment :

- du prix et du volume de vente du médicament,
- du nombre et de la fréquence des précédents cas de médicaments falsifiés,
- de la gravité des affections à traiter,
- des autres risques potentiels pour la santé publique.

En France, le CSP élargit le champ d'application du dispositif antieffraction à tous les médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

Cette possibilité a été laissée par la directive aux Etats de même que celle d'appliquer le dispositif antieffraction à tout médicament à des fins de sécurité du patient. En conséquence, un même médicament peut être soumis à l'obligation d'être doté des dispositifs de sécurité dans un État membre et pas dans un autre.

Afin de garantir l'application correcte du règlement, les autorités nationales compétentes devraient fournir, sur demande, aux titulaires de l'AMM, aux fabricants, aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public les informations concernant les médicaments mis sur leur marché qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité, y compris ceux pour lesquels le champ d'application de l'identifiant unique ou du dispositif antieffraction a été élargi.

## **2. Caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique et Data Matrix**

### **i. Le numéro de série, un identifiant unique**

L'identifiant unique est une suite numérique ou alphanumérique d'une longueur maximale de 20 caractères, générée par un algorithme de randomisation déterministe ou non-déterministe, appelé numéro de série. La probabilité de deviner un numéro de série doit être négligeable et, en tout état de cause, inférieure à un pour dix mille.

La suite de caractères résultant de la combinaison du code produit et du numéro de série est unique pour chaque boîte de médicament pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de cette boîte, ou de cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution.

Ce numéro permettra d'assurer le suivi du médicament et sera intégré au dispositif en étant associé au code produit, au numéro de lot et à la date de péremption du médicament. Par conséquent dans un lot de 10 000 médicaments, tous auront un code différent.

## **ii. L'agrégation**

L'étape supplémentaire à la sérialisation est l'agrégation. Elle consiste à attribuer un numéro unique à chaque regroupement de boîtes de médicament (fardeau, caisse, palette...). Ce code est ensuite tracé tout au long de la chaîne logistique. Sa lecture permet de savoir instantanément quels sont les étuis présents. L'agrégation permet de conserver un lien informatique entre les numéros de série des produits, et les identifiants des cartons et/ou des palettes qui les contiennent. Il est en effet plus pratique de scanner des cartons ou des palettes que des boîtes de médicaments une à une.

## **iii. Data Matrix : un code à barres bidimensionnel**

Un code à barres est la représentation graphique d'un code par un symbole lisible et exploitable de façon automatique par un lecteur (25). Ce système facilite la traçabilité des produits. En effet, l'intérêt d'une lecture automatique est de limiter les risques d'erreur de saisie qui peuvent avoir des conséquences importantes pour la sécurité du patient.

Au-delà des bénéfices pour la sécurité des patients, ce système de marquage des données permet de gérer automatiquement l'entrée en stock par lecture du code à barres, assurer une meilleure gestion du stock par enregistrement automatique des entrées et sorties, enregistrer et archiver toutes les informations de traçabilité liées à ce produit et de faciliter la gestion des périmés et des rappels de produits ou de lots.

L'objectif de la directive est l'harmonisation des dispositifs de sécurité applicables aux conditionnements extérieurs des médicaments et la mise en place d'un système de codification standardisé au sein de l'UE permettant la traçabilité des médicaments à l'unité près.

La Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA) recommande l'utilisation du code bidimensionnel de traçabilité Data Matrix, imposé en France depuis début 2011. Dès lors, toutes les spécialités pharmaceutiques à usage humain ayant une AMM présentent un code à barres appelé Data Matrix.



*Exemple de symbole DataMatrix*

Le Data Matrix est un code à barres bidimensionnelle à haute densité permettant de représenter une quantité importante d'informations sur une surface réduite, jusqu'à 2335 caractères alphanumériques ou 3116 caractères numériques pour une surface carrée ou 72 caractères alphanumériques ou 98 caractères numériques pour une surface rectangulaire (26). Le choix d'un Data Matrix de forme carré ou rectangulaire revenant à l'industriel selon la taille de l'emballage et le nombre de caractères à encoder.

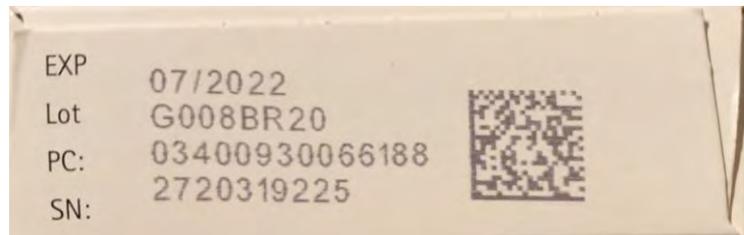
Les données encodées dans le Data Matrix sont :

- le code identifiant du produit ou Code Identifiant de Présentation (CIP). Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit « code CIP ». Ce code unique est mentionné dans la décision d'AMM de toute spécialité pharmaceutique. Historiquement à 7 chiffres, il est passé à 13 chiffres le premier janvier 2009 en raison de la saturation de la capacité de codification.
- la date de péremption. Elle suit un format sur 6 caractères structurés AAMMJJ (A = année, M = mois, J = jour).
- le numéro de lot. Ce numéro est variable et peut comporter jusqu'à 20 caractères alphanumériques.



*Exemple d'impression sur les médicaments commercialisés avant le 9 février 2019 où est absent le numéro de série unique*

Depuis le 9 février 2019, conformément à la directive 2011/62/UE et au règlement délégué, un quatrième numéro, le numéro de série unique à chaque boîte, est encodé dans le Data Matrix.



*Exemple d'impression sur les médicaments commercialisés à partir du 9 février 2019 où est présent le numéro de série unique*

#### **iv. Code à barre Data Matrix ECC200**

Le code à barres Data Matrix ECC200 est un code à barres conforme à la norme ISO/IEC 16022:2006 de l'Organisation internationale de normalisation/Commission électrotechnique internationale intitulée « Technologie de l'information – Techniques automatiques d'identification et de capture des données – Spécification de symbologie de code à barres Data Matrix » et satisfait au règlement délégué.

Deux structures constituent le Data Matrix. D'une part on a les motifs de repérage et d'autre part la matrice :

- les motifs de repérage définissent la forme (carré ou rectangle), la taille du symbole, celle d'une cellule (carré élémentaire indiquant une valeur binaire) ainsi que le nombre de lignes et de colonnes.
- la matrice encode les informations, en effet elle traduit le binaire en symbole Data Matrix en caractère numériques ou alphanumériques.

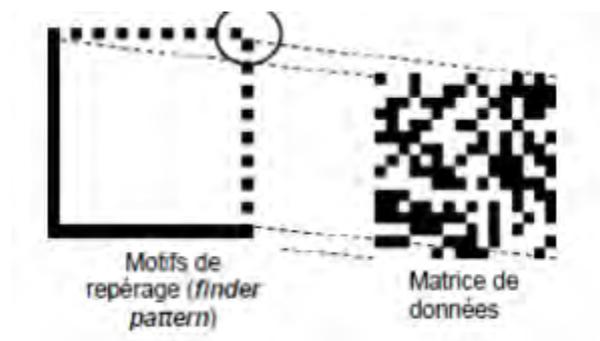


Schéma du motif de repérage et de la matrice de données d'un code Data Matrix

Un système de correction des erreurs utilisant la méthode de Reed-Solomon apporte une grande intégrité des données (25). Cela permet une reconstruction des données même si des parties du code ont été recouvertes ou détruites. Ainsi jusqu'à 25% du code peut être détruit ou recouvert sans endommager sa lecture.

#### **v. Système de codage GS1 Data Matrix**

Ce code à barres GS1 Data Matrix permet d'encoder des chaînes de caractères selon le système GS1 des identifiants de données. Sa particularité par rapport à un code DataMatrix est d'encoder des informations structurées selon une grammaire standard et internationale : le protocole ASCII.

Chaque information est précédée par un indicateur AI (identifiant de données, indiquant la nature, le format, la longueur des données imprimées) permettant à chaque utilisateur de comprendre la structure du code quelle qu'en soit sa provenance.

- le code d'identifiant produit précédé de l'AI (01)
- la date de péremption précédée de l'AI (17), suit un format sur 6 caractères structurés : AAMMJJ (A = année, M = mois, J = jour)
- le numéro de lot précédé de l'AI (10), il est variable jusqu'à 20 caractères alphanumériques.
- le numéro de série précédé de l'AI (21), il est variable jusqu'à 20 caractères alphanumériques. Il suit les caractéristiques d'impression du numéro de lot.

Ces données sont juxtaposées comme ci-dessous dans un seul symbole pour donner la composition du Data Matrix.



(01)05901234560016 (17)170628 (10) ABCD1234 (21) SN123456

*Exemple d'un code de médicament pouvant être contenu dans un Data Matrix*

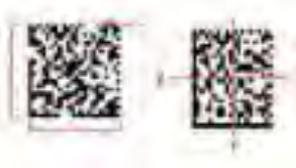
Si le code à barres est détérioré ou non lisible, l'utilisateur va saisir manuellement les données. Il doit saisir la valeur des informations, pas les AI. Il est important que les données en clair, en codes à barres et dans les échanges soient rigoureusement identiques. Par exemple, si le numéro de lot est « 25-G1204 », il faut imprimer le tiret dans le code à barres.

#### **vi. Lecture du Data Matrix**

Le Data Matrix comme tous les codes à barres 2D nécessite une technologie de lecture par caméra éclairant par une source lumineuse sur deux dimensions.

La lumière réfléchiée par les codes à barres 2D et ensuite reproduite sur un plan d'image par un capteur spécifique, et analysée.

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

	<p>Mauvais contraste. Le lecteur ne peut plus identifier les zones claires et foncées pour décoder le symbole.</p>
	<p>Sur ou sous impression du code. Trop ou pas assez d'encre.</p>
	<p>Non uniformité de la grille, l'axe de vérification n'est plus perpendiculaire au plan du symbole. Problème de déplacement pendant l'impression.</p>
	<p>Les repères de contrôle lors de la lecture ne sont pas clairement identifiés, peut être lié à des éléments thermiques en défaut, éraflures, effaçage, etc. Conformité axiale non uniforme et non perpendiculaire au plan du symbole, vitesse de l'imprimante, erreur de logiciel d'impression, etc.</p>

*Exemple de marquages non conformes*

Aussi, il est nécessaire de gérer une zone de silence (25), appelé Quiet Zone, autour du symbole pour assurer une bonne lecture du code. Cette zone ne doit comprendre aucun élément imprimé et doit respecter une dimension définie selon la taille du symbole lui-même.

### **3. Mise en place et gestion du système de répertoires**

Afin de garantir une vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement du médicament, il est nécessaire de mettre en place un système de répertoires contenant, entre autres, les informations relatives aux identifiants uniques d'un médicament, qui puisse être consulté pour en vérifier l'authenticité.

La vérification de l'authenticité de l'identifiant unique est une procédure essentielle pour garantir l'authenticité des médicaments dotés de cet identifiant. Cette vérification est fondée sur une comparaison avec des informations fiables sur les identifiants uniques légitimes chargés dans un système de répertoires sécurisé par des utilisateurs ayant fait l'objet de vérifications.

Le système de répertoire appelé European Medicines Verification System (EMVS) est le système européen de vérification des médicaments. Il s'agit d'un hub informatique connecté aux systèmes nationaux permettant la vérification des identifiants uniques apposés sur chaque boîte de médicament lors de la dispensation. Il est constitué d'une plateforme européenne accessible via des répertoires nationaux, National Medicines Verification System (NMVS), aux distributeurs en gros, aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public et aux autorités nationales compétentes.

#### **i. L'organisation européenne de vérification des médicaments (EMVO)**

L'EMVO est une organisation sans but lucratif qui représente les différents acteurs de la chaîne de distribution légale du médicament en Europe. L'EMVO est en charge de l'implémentation du EMVS conformément aux spécifications de la directive européenne sur les médicaments falsifiés et au règlement délégué.

#### **ii. France MVO**

France MVO est la déclinaison au niveau français de l'EMVO. Le Club Inter Pharmaceutique, association à but non lucratif fédérant l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament (fabricants, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs et organisations professionnelles représentatives des pharmaciens d'officine et établissements de santé) a été choisi par les différents acteurs du médicament pour assurer la gouvernance, la mise en œuvre et la gestion du système de vérification des médicaments en France appelé France MVS.

#### **iii. On Boarding Partner (OBP)**

La société titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est l'organisation qui possède les données de sérialisation et qui est chargée de communiquer les données à l'EMVS. Il peut être un fabricant, ou bien un importateur parallèle.

Le chargement des données dans l'EMVS est effectué par l'OBP qui est une entité juridique qui fait partie d'une société ou d'un groupe et envoie des données à l'EMVS au nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui fait également partie de cette société.

Toutes les données pertinentes des titulaires d'AMM seront transférées via l'OBP sur l'EMVS.

#### **iv. Utilisateurs finaux**

Un utilisateur final est une entité (entière ou partielle d'une organisation) située à un emplacement physique spécifique qui doit se connecter au système de vérification pour être conforme au règlement délégué.

C'est l'élément "location" qui différencie un utilisateur final d'un autre utilisateur final. La raison en est que l'article 13 (a) du règlement délégué stipule que la restauration du statut d'un identifiant unique déclassé n'est possible que dans les mêmes emplacements où la désactivation a été effectuée.

En conséquence, différents accès d'utilisateur sont attribués à plusieurs entités pouvant appartenir à la même organisation, telles que les différentes pharmacies présentes sur plusieurs sites d'un même hôpital, les différents entrepôts d'un grossiste, ou encore les différentes pharmacies d'une chaîne de pharmacies (pour des pays autres que la France).

Dans le processus contractuel d'embarquement, l'utilisateur final doit fournir un ensemble d'information requise pour identifier l'utilisateur final et le créer dans le système de vérification :

- le numéro RPPS,
- la civilité,
- les noms et prénoms d'exercice,
- la catégorie de professionnel (section de l'Ordre),
- les autorisations d'exercice délivrées par le Conseil de l'Ordre, l'ARS ou l'ANSM,
- les coordonnées des structures d'exercice ainsi que leurs identifiants FINISS et SIREN/ SIRET.

Au cours de ce processus, l'utilisateur final doit également confirmer l'acceptation de la politique d'accès NMVS.

France MVO vérifie les informations reçues auprès de sources officielles externes et décidera si l'utilisateur final concerné est autorisé à recevoir un accès au système de vérification.

Outre les aspects contractuels de l'embarquement, l'utilisateur final doit également s'assurer que son système informatique est prêt à générer les transactions de vérification et de mise hors service nécessaires à soumettre au système de vérification.

Un processus spécifique doit être suivi par le service informatique ou le fournisseur de logiciel externe de l'utilisateur final avant que l'utilisateur final puisse passer à la phase d'implantation technique de l'accès au système de vérification.

#### **4. Organisation et traitement des données dans le système**

Lorsqu'un fabricant libère un lot de médicaments, il charge en parallèle les données informatiques de ce lot dans une base de données européenne (EMVS), ces données comprennent :

- les données de l'identifiant unique
- le système de codage du code de produit
- le nom et la dénomination commune du médicament, la forme pharmaceutique, le dosage, le type et la taille de la boîte du médicament
- l'État membre ou les États membres dans lesquels le médicament est destiné à être mis sur le marché
- le nom et l'adresse du fabricant qui place les dispositifs de sécurité
- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- une liste des grossistes qui ont été désignés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au moyen d'un contrat écrit, pour stocker et distribuer, en son nom, les produits couverts par son autorisation de mise sur le marché.

Chaque pays dispose d'une base de données nationale ou répertoire (NMVS) qui se synchronise ensuite automatiquement avec la base européenne. Il est essentiel que les règles d'encodage lors du chargement de ces données et que les règles concernant les informations imprimées ou encodées sur chaque boîte (Data Matrix et informations en clair) soient parfaitement respectées pour que le système fonctionne correctement.

Lorsqu'une boîte est scannée en France, France MVS est d'abord interrogé et le retour d'information est renvoyé dans la plupart des cas par France MVS. Mais si la boîte n'est pas retrouvée dans le répertoire national, le système interroge alors automatiquement l'EMVS pour rechercher le statut de cette boîte et le vérifier dans les NMVS des autres territoires de l'UE (la transaction n'est plus nationale mais de niveau inter-marché).

Les vérifications liées à chacun des 3 statuts sont effectuées de façon séquentielle selon l'ordre de priorité suivant :

- le statut du produit (CIP) : le produit existe-t-il (actif ou retiré).
- le statut du lot (numéro de lot) : le lot est-il valable (actif, retiré, valide au regard de la date de péremption). A noter que la date de péremption est enregistrée au niveau du lot.
- le statut de la boîte (numéro de série) : la boîte est-elle valable (active, dispensée, destinée à un autre marché, volée, un échantillon, bloquée...).

L'établissement de cet ordre de priorité permet au système d'être performant car lors de chaque transaction, une boîte doit être vérifiée parmi plusieurs milliards de boîtes. Ainsi, si une alerte est déclenchée lors de la première étape de vérification du produit : par exemple si le produit n'existe pas ou est retiré, les autres vérifications ne seront pas effectuées. Si le produit est actif et que la deuxième vérification montre que le lot est rappelé, il n'est pas possible d'identifier le statut de la boîte.

## **5. Modalités de la vérification des dispositifs de sécurité**

La vérification des dispositifs de sécurité s'applique obligatoirement à des boîtes sérialisées dont les lots ont été libérés après le 9 février 2019 (la directive ne s'appliquant pas pour les lots libérés avant cette date sauf pour ceux qui ont été sérialisés).

Lors de la délivrance du médicament les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public effectuent un contrôle des dispositifs de sécurité :

- manuellement en vérifiant l'intégrité du dispositif d'inviolabilité pour les médicaments qui en sont dotés.
- informatiquement par scan du Data Matrix sur la boîte du médicament délivré. Ce contrôle informatique, après vérification via le logiciel métier dans la base de données NMVS, permet de renvoyer des informations ou des alertes.

### **i. Connexion au NMVS lors d'une transaction**

En interrogeant le NMVS, le logiciel envoie des informations de deux types :

- des informations liées au produit, au numéro de lot et à la boîte scannée pour vérifier chaque boîte.
- des informations pour authentifier la connexion/transaction : certificat électronique unique (chaque utilisateur du système se voit délivrer un certificat de sécurité lié à son diplôme et au site auquel il est rattaché (officine, pharmacie à usage intérieur (PUI), site de distribution en gros...)), un identifiant et un mot de passe pour se connecter au NMVS ainsi qu'un numéro unique de transaction géré par le logiciel et son horodatage.

Différents types de transactions peuvent être effectuées (26), pour chacune d'entre-elles une seule des actions suivantes sera enregistrée :

- une désactivation (ou décommissionnement) d'une boîte : transaction de type D (pour « Désactivation »). Il s'agit de la transaction standard en officine ou en PUI. Toutes les informations sont envoyées au NMVS puis elles sont comparées à celles présentes dans le NMVS (ces dernières ont été chargées par les fabricants au moment de la libération des lots). Lors du chargement des données par le fabricant, chaque boîte est enregistrée à « actif » pour chacun des 3 statuts (lié au produit, lié au lot, lié à la boîte). Lorsqu'en pharmacie une boîte est dispensée/distribuée le statut lié à la boîte passe à « Supplied » (dispensé) dans le système.

D'autres acteurs comme le fabricant, le dépositaire, le grossiste-répartiteur, l'exportateur, peuvent aussi modifier le statut de boîtes ou celui d'un lot entier pour le fabricant (retrait, rappel...).

- une réactivation (ou recommissionnement) d'une boîte : transaction de type U (pour « Undo »). Cette transaction est utile si par exemple une boîte a été désactivée par erreur ou finalement non dispensée/distribuée. Lors de cette transaction le statut lié à la boîte repasse à « Active » (actif) dans le système.

Il est important de noter qu'une boîte ne peut être réactivée que dans un délai de 10 jours (toute réactivation est ensuite impossible) et que cette boîte ne peut être réactivée qu'à partir du site où elle a été désactivée (par exemple une boîte désactivée dans une pharmacie ne peut pas être réactivée dans une autre).

- une simple vérification d'une boîte : transaction de type V (pour « Vérification »). Cette transaction peut être effectuée tout au long de la chaîne du médicament pour vérifier le statut d'un médicament notamment pour les médicaments à haut risque de falsification ainsi qu'à l'entrée de la marchandise à l'officine pour éviter de stocker inutilement des produits dont le statut ne permet pas la délivrance.

## ii. Niveau de statuts

Après avoir interrogé le NMVS, le logiciel va renvoyer des informations (alertes) qui permettront par exemple de savoir :

- que la transaction (quelle qu'elle soit) s'est déroulée avec succès, c'est-à-dire sans erreur : (NMVS\_SUCCESS)
- que cet identifiant unique a déjà été désactivé par ailleurs.

Les données concernant une boîte de médicament sérialisée dans le NMVS sont organisées autour de 3 niveaux : le produit, le lot et la boîte. La date de péremption étant enregistrée au niveau du lot.

Pour chacun de ces niveaux, le statut de la boîte peut être « Active » (actif) ou « Inactive » (inactif). Quand le statut est « Inactive », la raison est précisée (statut en bleu dans le tableau ci-après).

Chaque niveau possède une liste de statuts spécifiques :

- Niveau du produit : statut du produit à partir du code produit :
  - o Active (actif)
  - o Inactive (inactif) :
    - Withdrawn (retiré)
- Niveau du lot : statut du lot et de la date de péremption (date d'EXP) :
  - o Active (actif)
  - o Inactive (inactif) :
    - Recalled (lot rappelé)
    - Expired (lot expiré)
- Niveau de la boîte : statut lié au numéro de série (SN) de la boîte
  - o Active (actif)
  - o Inactive (inactif) :
    - Supplied (dispensé)
    - Exported (exporté)
    - Checked-out (utilisé uniquement au niveau du hub européen)
    - Stolen (volé)

- Sample (échantillon)
- Free Sample (échantillon gratuit)
- Locked (bloqué) : ce statut n'est utilisable que par les distributeurs en gros. A la différence des autres statuts inactifs, ce statut n'a pas de durée limite de 10 jours pour annuler une désactivation (transaction de type « Undo »).

Pour qu'un identifiant unique puisse être invalidé, le statut des 3 niveaux doit être « Active ».

En effet, si et seulement si les 3 statuts sont « Active », le résultat final sera « Active ».

Il existe différents types d'alertes et donc différents codes d'alertes peuvent être renvoyés.

## **6. Gestion des alertes**

Le processus de gestion des alertes nécessite que l'utilisateur final soit correctement connecté à France MVS (NMVS) :

- certificat valide et implémenté dans le logiciel métier,
- identifiant et mot de passe correctement renseignés dans le logiciel,
- connexion Internet opérationnelle,
- que le logiciel et le lecteur de Data Matrix respectent parfaitement la syntaxe de lecture du Data Matrix.

Pour chaque interrogation de France MVS par l'utilisateur final, le système répond par un message avec un code retour et une description de ce code.

Lorsque l'interrogation s'est déroulée sans erreur, le code retour reçu est "NMVS\_SUCCESS".

En fonction du type de requête, la description peut donner des informations telles que le statut de la boîte.

Le système France MVS peut également renvoyer des codes retour (28) indiquant soit :

- une alerte de niveau 5 correspondant à une boîte potentiellement falsifiée,

- un problème technique sur le déroulé de la requête (ex : erreur système NMVS, mot de passe invalide...),
- une information sur la boîte scannée pouvant indiquer plusieurs situations (ex : succès de la transaction, format du code produit invalide, retrait de lot, extension de la date de péremption...). Les actions à entreprendre sont spécifiques à chaque message. Certains de ces messages correspondent à des cas où le produit ne doit pas être délivré (exemple : retrait de lot).

Ces différents types d'alertes seront traités en troisième partie.

### **III. MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION A L'OFFICINE**

Chaque officine, jouera un rôle essentiel dans la vérification de chaque boîte de médicament en permettant la détection d'éventuelle tentative de falsification.

À travers la mise en œuvre de la sérialisation, les pharmacies d'officine participent pleinement à cette sécurisation du médicament. Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur permettant un contrôle optimal qui renforce la relation de confiance avec les patients.

#### **A- Adaptation des équipements de l'officine**

##### **1. Le logiciel métier**

Un logiciel de gestion d'officine (LGO) peut être décrit comme une plateforme permettant l'interconnexion de différentes applications intégrées dont le fonctionnement repose sur l'exploitation de fichiers organisés en véritables bases de données permettant de stocker des informations multiples de façon structurée et avec le moins de redondances possible.

La plupart des fonctionnalités proposées par les logiciels de gestion d'officine reposent ainsi sur la présence de volumineux fichiers permettant au pharmacien de disposer de nombreuses données utiles à la gestion de l'activité économique de l'officine mais aussi à la dispensation et à la facturation des produits de santé (fichier assurés, fichier organismes, fichier prescripteurs, fichier produits etc.).

Les présentations et les fonctions de ces logiciels de gestion d'officine ont évolué au fil des années afin de s'adapter aux exigences et aux besoins élargis de l'équipe officinale. Ils proposent un ensemble coordonné d'outils visant à améliorer l'efficacité de la dispensation et de la facturation des produits de santé ainsi que la gestion économique et administrative de l'officine :

- gestion de stock et des registres permettant de mettre en œuvre l'ordonnancier électronique.
- gestion des ventes et suivi des transactions financières

- aide à la dispensation visant à assister le pharmacien et lui permettant d'améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité de sa dispensation.

L'application de la directive 2011/62/UE et du règlement délégué, impose la mise en place d'une nouvelle fonctionnalité pour les LGO : la connexion à la base nationale NMVS.

Les professionnels de santé sont donc dans l'obligation de disposer d'un logiciel métier leur permettant de communiquer avec le NMVS.

Tous les fournisseurs de solutions informatiques vendues aux pharmacies d'officine, pharmacies hospitalières, dépositaires ou distributeurs doivent s'enregistrer sur le « NMVS Software Supplier Portal » leur permettant une connexion au NMVS.

## **2. La connexion internet**

Une évaluation de la capacité de la connexion internet est nécessaire pour vérifier la bande passante et la rendre compatible avec le trafic qui sera généré : points critiques pour un fonctionnement correct en routine.

A noter qu'indépendamment de la qualité de la connexion internet, le temps de réponse maximum du système lors du scan est fixé à 300 ms maximum pour l'interrogation d'un répertoire national. Lorsque l'opération de vérification/désaffectation nécessite l'interrogation de plusieurs répertoires dans le système global, par exemple en cas de vérification transfrontalière, le temps de réponse maximal est obtenu en multipliant le temps de réponse maximal d'un répertoire (300 ms) par le nombre des répertoires impliqués dans la requête – par exemple, le temps de réponse maximum pour une requête impliquant le référentiel national A, le Hub européen et le référentiel national B serait de 900 ms. Ce temps de réponse du système n'inclut pas le temps nécessaire au transit des données de la requête pour passer d'un référentiel à l'autre (ce dernier dépendant de la vitesse de la connexion Internet).

### **3. Le Lecteur de Data Matrix**

Les lecteurs 2D ne sont pas de qualité équivalente. Le choix d'un lecteur pourra prendre en compte sa capacité de traitement d'image, de décodage, les qualités optiques et des systèmes de traitement d'image permettant l'interprétation d'un code à barres déformé ou endommagé.

A l'instar des appareils photographiques numériques, l'environnement dans lequel le lecteur sera utilisé peut influencer sur la qualité de l'image obtenue. Seront donc privilégiés des lecteurs équipés de capteurs à grand nombre de pixels qui donneront une image de meilleure définition, des lecteurs « Haute Définition » qui pourront lire des codes de plus petite dimension, des lecteurs capables de récupérer et d'interpréter les balises du système GS1, des lecteurs dont l'ouverture permet de déterminer une profondeur de champ suffisante.

Pour les codes à barres 2D imprimés en mode inversé, il faut vérifier auprès du fabricant de lecteurs que ceux-ci sont correctement paramétrés pour les interpréter.

#### **B- Modalités de mise en œuvre de vérification/désactivation de l'identifiant unique**

Différents scénarii sont possibles selon l'organisation de l'officine. Les opérations de vérification et désactivation se feront au sein de l'officine par les personnels autorisés et habilités soit :

- à la réception,
- au stockage,
- lors de la préparation des doses administrées,
- lors de la réalisation de préparations magistrales utilisant des spécialités pharmaceutiques,
- lors de la délivrance.

Il sera nécessaire de choisir le lieu/moment de vérification/désactivation des identifiants uniques et ces aménagements proposés par la profession, par la voie des syndicats représentatifs, seront soumis à un arbitrage ministériel.

A noter que la vérification et la désactivation sont deux transactions différentes et peuvent être réalisées lors d'étapes différentes :

- la transaction de type V (pour « Vérification ») : cette transaction peut être effectuée à l'entrée de la marchandise à l'officine pour éviter de stocker inutilement des produits dont le statut ne permet pas la délivrance.
- la transaction de type D (pour « Désactivation ») : la désactivation au point de délivrance est le meilleur moyen de lutter contre la falsification des médicaments. Mais le règlement autorise d'adapter l'étape de vérification/désactivation. En effet, le règlement permet aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, de vérifier l'authenticité d'un identifiant unique et de le désactiver à une date antérieure à celle de la délivrance du médicament au public.

Lorsque des problèmes techniques empêchent les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de vérifier l'authenticité d'un identifiant unique et de le désactiver au moment où le médicament portant cet identifiant unique est délivré au public, l'article 29 du règlement délégué autorise, ces personnes à enregistrer l'identifiant unique et, dès que les problèmes techniques sont résolus, à vérifier son authenticité et procéder à sa désactivation.

Cela peut être également appliqué à la gestion des cas particuliers de dispensation (gestion des manquants, promis, etc.).

### **C- Gestion des alertes**

Les messages peuvent être classés en 3 catégories, chacune ayant des consignes différentes :

- Alertes de niveau 5 (L5) indiquant une suspicion de falsification
- Anomalies techniques indiquant un problème technique lors de la transaction
- Information pour l'utilisateur pouvant indiquer plusieurs situations (ex : succès de la transaction, format du code produit invalide, retrait de lot, extension de la date de péremption...).

## **1. Gestion d'alertes de niveau 5**

Lorsqu'une alerte de niveau 5 est déclenchée, la boîte doit être isolée pour éviter qu'elle ne se retrouve dans le circuit de distribution dans l'attente d'instructions complémentaires. Ces instructions seront à définir au cas par cas en fonction des résultats des investigations.

La description du message système contiendra un numéro unique d'alerte sous la forme suivante : AlertID : GB-492d8228-5217-4db0-b912-a16f8a886df0. Il est important que l'utilisateur conserve ce numéro unique d'alerte « AlertID » pour toute référence et suivi futur. L'enregistrement automatique de ce numéro dans le logiciel métier de l'utilisateur dépendra de l'implémentation du logiciel par l'éditeur.

Ces alertes génèrent des messages automatiques vers les OBP et France MVO.

## **2. Erreurs techniques**

Lors de la délivrance, un certain nombre de problèmes techniques peuvent survenir empêchant de vérifier l'authenticité de l'identifiant unique et de le désactiver avant la délivrance au patient. Ces anomalies sont à traiter en priorité avec les supports informatiques internes aux structures ou des éditeurs de logiciels concernés.

Dans ce cas il est laissé la possibilité aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de :

- relancer la transaction,
- si le problème persiste, contacter l'éditeur de logiciel ou le support informatique interne de votre structure avec le code d'erreur.

En cas de risque de rupture de traitement, une procédure dite « dégradée » est autorisée.

Ces personnes doivent :

- se faire un avis sur l'authenticité de la boîte
- vérifier le dispositif anti-effraction et décider de l'opportunité de distribuer la boîte

- conserver le numéro de série, le numéro de lot, la date de péremption, le code produit et la destination de la boîte pour pouvoir relancer la transaction dès que le système sera de nouveau opérationnel et éventuellement prévenir le destinataire en cas de code retour indiquant une suspicion de falsification.

### **3. Autres alertes**

Les actions à entreprendre sont spécifiques à chaque message. Certains de ces messages correspondent à des cas métier où le produit ne doit pas être délivré (exemple : retrait de lot).

La vérification de l'authenticité d'un identifiant unique est non seulement primordiale pour l'authentification d'un médicament, mais elle permet aussi à la personne chargée de cette opération de savoir si le médicament est périmé, s'il a été rappelé, retiré de la vente ou déclaré volé comme vu précédemment.

Les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public doivent vérifier l'authenticité d'un identifiant unique et le désactiver au moment où le médicament est délivré au public afin de disposer des informations les plus récentes concernant le produit et d'éviter que des produits périmés, rappelés, retirés ou déclarés volés soient délivrés au public.

### **D- Gestion des données**

Le répertoire français des numéros de série de médicaments va représenter une gigantesque base de données mise à jour en temps réel sur les ventes de médicaments sous prescription, susceptible d'intéresser de nombreux acteurs d'un point de vue commercial et marketing.

Il donnera le moyen de savoir à chaque moment le statut des boîtes de médicaments et cela à tous les niveaux de la chaîne de distribution.

Le règlement délégué précise toutefois que les données produites dans le cadre de la sérialisation appartiennent à ceux qui les produisent et qu'elles ne peuvent pas être utilisées à des fins commerciales. Les données du système ne seront pas utilisées pour analyser le flux

de produits dans la chaîne d'approvisionnement. Le système permettra la vérification des produits à tout moment, mais ne sera pas un système de suivi et de traçabilité et ne donnera pas de visibilité sur l'emplacement actuel ou passé des produits. Les fabricants n'auront pas accès à des informations de prescription ou de profil de patient individuel.

Les autorités sanitaires pourront accéder à ces données à des fins de supervision du fonctionnement des répertoires, d'investigation sur les cas de falsification, de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie et de remboursement.

Les données générées par une officine seront exclusivement utilisées pour la désactivation du produit sérialisé dans le système national et européen. Les opérations de vérification et désactivation ne fournissent que des informations sur l'authenticité du médicament. Aucune donnée relative au patient n'est conservée ou signalée dans le répertoire national.

## CONCLUSION

La falsification des médicaments à travers le monde atteint des proportions considérables et aucun pays n'est à l'abri du problème. La croissance exponentielle de la connectivité à internet a permis aux réseaux criminels de se développer et de toucher des populations jusqu'alors protégées. De ce fait, il a été indispensable d'établir un cadre réglementaire nouveau.

Le règlement délégué de la commission européenne est entré en application le 9 février 2019.

La France, comme de nombreux autres pays européens, compte parmi les retardataires car son déploiement suscite encore de nombreuses questions auxquelles les différents acteurs tardent à répondre. Afin de finaliser la mise en œuvre des obligations visant à protéger les patients contre la falsification, il est nécessaire de poursuivre les travaux engagés afin de mettre en œuvre les nouvelles fonctionnalités nécessaires.

La mise en place de la sérialisation apportera à la France un instrument supplémentaire dans son arsenal anti-falsification déjà très performant où le circuit légal d'approvisionnement de médicaments repose sur un système solide et éprouvé de bonnes pratiques de fabrication, de distribution et de dispensation de médicaments, inspecté par l'ANSM et les ARS afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments délivrés aux patients.

Une évaluation de ce dispositif est prévue par la directive 2011/62/UE au maximum cinq ans après sa mise en place et permettra :

- de mesurer la contribution qu'apportent les mesures prévues par la directive concernant la prévention de l'entrée de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale,
- d'analyser les évolutions que connaît la falsification des médicaments en ce qui concerne les catégories de médicaments concernées, les canaux de distribution, les États membres concernés et la nature des falsifications.

Ces changements à venir trouvent leur justification dans le ralentissement de l'infiltration du circuit pharmaceutique, par des médicaments falsifiés, qui représentent un risque pour la santé publique et des pertes financières conséquentes pour l'industrie pharmaceutique.

Au-delà de la contribution qu'apportent les mesures prévues ainsi que tout autre mesure visant à prévenir l'entrée de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale, il sera toujours nécessaire d'effectuer des campagnes d'information et de sensibilisation menées auprès du grand public sur les dangers des médicaments falsifiés fournis illégalement, à distance notamment, car l'appât du gain des réseaux criminels menacera sûrement toujours de faire tomber ces barrières technologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) « Définition de ce qu'on appelle la falsification des médicaments » Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments, IRACM [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019. <https://www.iracm.com/falsification/definition/>
- (2) « Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié » Communiqué de presse du 28 novembre 2017 de l'Organisation Mondiale de la Santé [En Ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>.
- (3) « La menace croissante des contrefaçons de médicaments » 2010. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé Volume 88, avril 2010, 241-320. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.020410>.
- (4) « An Initiative of the Risk Response Network » World Economic Forum, Global Risks, Sixth edition, 2011, p. 23
- (5) « Les enjeux de la falsification des médicaments » Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments, IRACM [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019. <https://www.iracm.com/enjeux/>
- (6) « Les douaniers du Tunnel sous la Manche ont saisi 10 000 médicaments de contrefaçon » Communiqué de Presse du 8 Octobre 2018 du Bureau de la communication, Direction générale des douanes et droits indirects [https://www.douane.gouv.fr/presse/espace-presse?title=m%C3%A9dicaments&field\\_date\\_value=All](https://www.douane.gouv.fr/presse/espace-presse?title=m%C3%A9dicaments&field_date_value=All).
- (7) « Carte des saisies de médicaments contrefaits dans le monde ». s. d. Consulté le 12 décembre 2019. <https://www.iracm.com/observatoire-geographique/carte-des-saisies/>.
- (8) « La chaîne pharmaceutique française : une organisation fiable et sécurisée » Lettre institutionnelle de l'Ordre national des pharmaciens n°2 Décembre 2018, p 1. [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/454526/2097416/version/1/file/lettre-institutionnelle-onp\\_2.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/454526/2097416/version/1/file/lettre-institutionnelle-onp_2.pdf)
- (9) « Allemagne : une pharmacie délivre de l'Harvoni falsifié » Marie Bonte, Le Quotidien du Pharmacien, 28 novembre 2016 [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019. [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/06/02/allemande-une-pharmacie-delivre-de-lharvoni-falsifie\\_266629](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/06/02/allemande-une-pharmacie-delivre-de-lharvoni-falsifie_266629).
- (10) « Allemagne : découverte d'un traitement contre la schizophrénie falsifié - » Securing Industry [En Ligne] Consulté le 12 décembre 2019. <https://www.securingindustry.com/pharmaceuticals/fake-janssen-schizophrenia-drug-found-in-germany/s40/a5136/#.Xff8htVKjIV>
- (11) « Fausses boîtes de Xarelto : les officines allemandes en alerte » Marie Bonte, Le

Quotidien du Pharmacie, 06 juin 2019 [En Ligne].

[https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/06/06/fausses-boites-de-xarelto-les-officines-allemandes-en-alerte\\_278679](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/06/06/fausses-boites-de-xarelto-les-officines-allemandes-en-alerte_278679).

(12) « Therapeutic Categories » The Pharmaceutical Security Institute [En Ligne]. Consulté le 15 décembre 2019. <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories>.

(13) « Contrefaçon de médicaments » Dossier de Presse de Mai 2010 du LEEM, p5.

[https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/76\\_DP%2BContrefa%25C3%25A7on%2B2010.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/76_DP%2BContrefa%25C3%25A7on%2B2010.pdf).

(14) « Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique » Dossier de Presse de Juin 2017 du LEEM, p17.

<https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>

(15) «Lancement du rapport sur l'impact socioéconomique et sur la santé publique des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés» Allocution du Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS. Institut de hautes études internationales et du développement, Genève 29 novembre 2017 [En Ligne] Consulté le 12 décembre 2019.

<http://www.who.int/dg/speeches/2017/substandard-falsified-products/fr/>

(16) « Regulatory action needed to stop the sale of oral artemisinin-based monotherapy, Essential Medicines » WHO Drug Information Vol. 24, No. 2, 2010, p 1.

[http://www.who.int/malaria/areas/treatment/withdrawal\\_of\\_oral\\_artemisinin\\_based\\_monotherapies/fr/](http://www.who.int/malaria/areas/treatment/withdrawal_of_oral_artemisinin_based_monotherapies/fr/).

(17) « 60 milliards d'euros : c'est l'ardoise de la contrefaçon pour l'Europe » Cécile Prudhomme, lemonde.fr publié le 6 juin 2018 [En Ligne]

[https://www.lemonde.fr/economie/article/2018/06/06/60-milliards-d-euros-c-est-l-ardoise-de-la-contrefacon-pour-l-europe\\_5310501\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2018/06/06/60-milliards-d-euros-c-est-l-ardoise-de-la-contrefacon-pour-l-europe_5310501_3234.html).

(18) « LISTE DES 182 MEMBRES DE L'OMD » Organisation Mondiale des Douanes [En Ligne]. Consulté le 14 décembre 2019.

<http://www.wcoomd.org/fr/about-us/wco-members/membership.aspx>.

(19) « Aggraver la criminalisation du trafic de faux médicaments : une priorité juridique internationale » Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments, IRACM [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.

<http://www.iracm.com/legislation-4/>

(20) « Faux médicaments : une escroquerie rentable et meurtrière » La rédaction d'Allodocteurs.fr, allodocteurs.fr publié le 19 juin 2015 [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.

[https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/faux-medicaments-une-escroquerie-rentable-et-meurtriere\\_959221.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/faux-medicaments-une-escroquerie-rentable-et-meurtriere_959221.html)

(21) « Rechercher un site autorisé pour la vente en ligne de médicaments » Site internet de l'Ordre National des Pharmaciens, [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.  
<http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>.

(22) « Etat des lieux de la vente de médicaments en ligne en Europe » Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments, IRACM [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.  
<http://www.iracm.com/2014/07/etat-des-lieux-de-la-vente-de-medicaments-en-ligne-en-europe/>

(23) « Pénurie de médicaments : “Il faut relocaliser la production en Europe” » Tribune du professeur Jean-Paul Vernant et un collectif de médecins hospitaliers dans le JDD du 18 août 2019.

(24) « La qualité de la chaîne du médicament à l'heure de la mondialisation » Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens, Octobre 2013, p12.

(25) « Guide des bonnes pratiques de lecture du GS1 Data Matrix » GS1 France [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.  
<https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/10/CIP-GS1-Guide-de-lecture-du-DataMatrix-sur-les-medicaments.pdf>

(26) « Fiche technique n°2: gestion des dispositifs de sécurité » France MVO [En Ligne]. Consulté le 12 décembre 2019.  
[https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/12/Fiche-Technique-gestion-dispositifs-securite-n%C2%B02\\_V05.pdf](https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/12/Fiche-Technique-gestion-dispositifs-securite-n%C2%B02_V05.pdf)

(27) « Gestion des alertes et anomalies » France MVO [En Ligne]. Consulté le 15 décembre 2019.  
[https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/12/FMVS-Gestion-des-alertes-et-anomalies-20191120\\_v1.0.pdf](https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/12/FMVS-Gestion-des-alertes-et-anomalies-20191120_v1.0.pdf)

## ANNEXES

**Annexe 1** : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription, qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 45, paragraphe 1.

Nom de la substance active ou catégorie de médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Commentaires
Médicaments homéopathiques	Toutes	Tous	
Générateurs de radionucléides	Toutes	Tous	
Kits	Toutes	Tous	
Précurseurs de radionucléides	Toutes	Tous	
Médicaments de thérapie innovante qui sont composés de tissus ou de cellules, ou qui en contiennent	Toutes	Tous	
Gaz à usage médical	Gaz à usage médical	Tous	
Solutions pour nutrition parentérale, dont le code ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) commence par B05BA	Solution pour perfusion	Tous	
Solutions modifiant le bilan des électrolytes, dont le code ATC commence par B05BB	Solution pour perfusion	Tous	
Solutions produisant une diurèse osmotique, dont le code ATC commence par B05BC	Solution pour perfusion	Tous	
Additifs pour solutions intraveineuses, dont le code ATC commence par B05X	Toutes	Tous	
Solvants et diluants, solutions d'irrigation incluses, dont le code ATC commence par V07AB	Toutes	Tous	
Produits de contraste dont le code ATC commence par V08	Toutes	Tous	
Tests pour les affections allergiques, dont le code ATC commence par V04CL	Toutes	Tous	
Extraits d'allergènes dont le code ATC commence par V01AA	Toutes	Tous	

**Annexe 2** : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments non soumis à prescription, qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 45, paragraphe 2.

Nom de la substance active ou catégorie de médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Commentaires
Oméprazole	Gélules gastro-résistantes dures	20 mg	
Oméprazole	Gélules gastro-résistantes dures	40 mg	

## **TITTLE: SERIALIZATION: AN INSTRUMENT TO IMPROVE THE QUALITY OF DRUGS**

---

**ABSTRACT:** The European Union adopted a directive in May 2011 to guarantee a high level of health protection to fight the scourge of falsified drugs. In order to facilitate the detection of falsified drugs, it introduces serialization, a device that combines a unique identifier and a tamper-evident system on the medicine box. It incorporates new requirements which online pharmacies will have to meet in order to counter the illegal sale of drugs via the internet. It also improves the quality of checks and controls in the production and distribution chain in order to prevent the penetration of falsified products into the legal drug chain.

**AUTEUR : ADRIEN AGAUD**

**TITRE : LA SERIALISATION : UN INSTRUMENT POUR PROMOUVOIR LA QUALITE DU MEDICAMENT**

---

**RESUME :** L'Union européenne a adopté en mai 2011 une directive destinée à garantir un niveau de protection élevé de la santé pour lutter contre le fléau des médicaments falsifiés. En vue de faciliter la détection des médicaments falsifiés, elle introduit la sérialisation, dispositif qui allie un identifiant unique et un système d'inviolabilité sur la boîte du médicament. Elle intègre de nouvelles exigences auxquelles vont devoir répondre les pharmacies en ligne afin de contrer la vente illégale de médicaments via internet. Elle permet également d'améliorer la qualité des vérifications et des contrôles de la chaîne de production et de distribution en vue d'éviter la pénétration de produits falsifiés au sein de la chaîne légale du médicament.

---

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

---

**Discipline administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Médicament, Qualité, Falsification, Sérialisation, Vente en ligne.**

---

**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 04

---

**Directeur de thèse : Professeur TABOULET Florence**