

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2056

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FILIPPI SOPHIE

**LA SERIALISATION :
SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT ET ENJEUX SUR UN SITE
FABRICANT**

LE 09 OCTOBRE 2020

Directeur de thèse : Mme Bellier Marie-Eva

JURY

Président : Mme Cazalbou Sophie, Maître de conférences Universitaire en Pharmacie Galénique

1^{er} assesseur : Mme Bellier Marie-Eva, Responsable Secteur Assurance Qualité, Docteur en Pharmacie

2^{ème} assesseur : M. Tchoreloff Pierre, Professeur des Universités en Pharmacie Galénique, Docteur en Pharmacie

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020**

Professeurs Emérites

| | |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| M. BERNADOU J. | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. CHAVANT L. | Mycologie |
| M. GAIRIN J.E. | Pharmacologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| 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 BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STAU MONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | 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. CESTAC 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 DERAEEVE C. | Chimie Thérapeutique |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. Olichon A. | Biochimie |
| 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. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| M. MOUMENI A. | Biochimie |
| M. PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S | Biophysique |

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------|--------------------|
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |
|--------------|--------------------|

Remerciements

A Sophie CAZALBOU, merci d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Marie-Eva BELLIER, ma directrice de thèse. Merci pour tous tes précieux conseils, ta transmission de savoir, ta bonne humeur et ton accompagnement sans faille tout au long de ma thèse et de mon alternance. Merci d'avoir accepté de mener ce projet avec moi.

Au Professeur Pierre TCHORELOFF merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci également pour tout le savoir que vous nous avez transmis au cours de votre master.

A Jean-Charles CHARIOUX, Pharmacien d'officine à La Souterraine, merci pour ton soutien qui m'est très précieux, tes conseils et tes relectures.

A tout le service Assurance Qualité de DPI pour le partage de votre savoir, de vos expériences et pour les partages de pauses gourmandes.

A Pauline et Sarah, merci pour votre soutien et votre accompagnement dans ma formation de futur pharmacien Assurance Qualité.

To all Basel GSQ Roche team, Marc, Michael, Ina, Alina, Bernard, Rob, Patrick, Sara, Bernard, Viktoria and all the others, many thanks for this great 5 months experience. You taught me a lot about Quality Assurance and I was really proud to work with you.

A toute l'équipe OPEX d'UPSA, merci Aline de m'avoir permis de découvrir l'industrie pharmaceutique et l'amélioration continue. Ce stage m'a donné envie de continuer dans l'industrie et m'a remotivée à m'accrocher pour terminer ces longues études.

A Isabelle et Martin, merci pour votre hospitalité, vous avez contribué à la réussite de ma cinquième année.

A ma maman, merci pour ton courage, ta patience, ton amour et ton soutien toutes ces années.

A mes sœurs, Marie et Lola, à mon frère Ludo, merci pour votre amour et votre soutien, quel bonheur de vous avoir.

A toute ma famille, les Bertin, Marie-Paule et les autres.

A toute la belle bande de Saint Urcisse. Un merci tout particulier à Hélène, l'œnologue en chef, pour ta bonne humeur et ton soutien.

A ma binôme de choc Marie-Lou, merci pour toutes ces années passées ensemble et ton soutien, tu as beaucoup contribué à la réussite de ces belles études. Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie avec Simon.

A Mélichou, Clairette et Announette, à toutes nos fêtes, merci d'être là. Je vous souhaite le meilleur pour la suite de vos aventures.

A Pauline, merci pour ton soutien. Je te souhaite plein de bonheur avec Maxime.

A Claire et Tiffany, c'est toujours un plaisir de vous retrouver, de faire des randonnées, de manger des glaces, de découvrir des villes avec vous.

A Clairouz, à Caro, aux Limougeauds, merci pour la Fête.

A l'AEPT, ses présidents, ses bureaux, mon équipe, Chloé, Nico, Eva, Ségo et les autres. Faire de l'associatif m'aura beaucoup apporté autant pour mon développement personnel que professionnel, et m'aura fait rencontrer des personnes engagées et toujours prêtes à aider. Je vous souhaite à tous une belle continuation.

A toute la série F, je n'ai passé que deux ans avec vous mais j'en garde de merveilleux souvenirs.

A mes camarades et amis de Master RMQIS, merci pour cette courte mais belle année à vos côtés. J'espère qu'on se retrouvera dans 10 ans, à Brazza.

A ma bande de Bâle, Solène, Mathilde, Nefeli, Yashita, Marco et les autres, ça a été un régal de partager ces 5 mois en Suisse avec vous. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes colocos ébroïciens qui ont réussi à me faire aimer une ville austère au premier abord.

A mes co-stagiaires d'UPSA Pauline, Eva, Clément, Coralie, Marine et les autres.

A toute l'équipe du volley pharma.

Merci à toutes les personnes que j'ai croisé tout au long de ces études qui m'ont donné envie de m'engager et de continuer.

Enfin, à toi Papa, ton souvenir me portera toujours.

Table des matières

| | | |
|------|---|----|
| 1) | PREMIERE PARTIE : La falsification des médicaments | 14 |
| 1.1) | Définitions | 14 |
| A) | Le médicament..... | 14 |
| B) | La contrefaçon | 16 |
| C) | La falsification des médicaments..... | 17 |
| D) | Les médicaments de qualité inférieure : médicaments sous-standard et médicaments non conformes | 17 |
| E) | Les médicaments génériques | 18 |
| F) | Les médicaments d'importation parallèle..... | 18 |
| 1.2) | Typologie du trafic de médicaments falsifiés | 19 |
| A) | Des réseaux de tailles variées | 19 |
| B) | Différentes pratiques utilisées autour du globe..... | 21 |
| 1.3) | Les facteurs propices à la falsification de médicaments..... | 23 |
| A) | Démocratisation d'Internet et vente en ligne | 23 |
| C) | Complexité des réseaux d'approvisionnement en médicaments | 24 |
| D) | Manque d'engagement des autorités, de moyens humains et financiers | 24 |
| 1.4) | La falsification de médicaments en chiffres | 25 |
| 1.5) | Les impacts de la falsification de médicaments..... | 26 |
| 1.6) | Moyens de lutte contre la falsification..... | 28 |
| A) | L'IRACM..... | 28 |
| B) | La Convention MEDICRIME..... | 28 |
| C) | Les opérations PANGEA | 29 |
| D) | Un Logo pour la vente en ligne et une liste des pharmacies autorisées..... | 31 |
| E) | Moyens mis en place par les industriels du médicament..... | 31 |
| F) | Education et communication au public et aux acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament..... | 32 |
| 2) | Deuxième partie : La sérialisation | 34 |
| 1.1) | Généralités sur la sérialisation | 34 |
| A) | Encodage des informations | 35 |
| B) | Les différents modes de sérialisation..... | 37 |
| 1.2) | La sérialisation dans le monde..... | 38 |
| A) | La Turquie..... | 38 |
| B) | L'Inde | 39 |
| C) | La Chine..... | 39 |

| | | |
|------|---|----|
| D) | La Russie..... | 40 |
| 1.3) | Cas particulier de la Directive Européenne FMD..... | 42 |
| 1.4) | Les équipements permettant la sérialisation | 56 |
| 3) | Troisième partie : Tendre vers la « Réconciliation Sérialisation PODA à 0 » via un processus de change control..... | 62 |
| 1.1) | Processus change control | 62 |
| 1.2) | Définition de la réconciliation sérialisation | 62 |
| 1.3) | Risques d'une réconciliation différente de 0 | 63 |
| 1.4) | Ce qui est exigé dans la FMD | 64 |
| 1.5) | Position du titulaire de l'AMM..... | 65 |
| A) | Actions prises par le site fabricant d'Evreux | 65 |

Table des figures

| | |
|---|-------|
| FIGURE 1 : « Faux médicaments : coups de filet de PANGEA XI ». Visuel 2019 du LEEM..... | P.30 |
| FIGURE 2 : « Où acheter mes médicaments en toute sécurité ? » Visuel 2019 du LEEM..... | P.32 |
| FIGURE 3 : Exemples de codes 2D (Data Matrix) et 1D (code-barres)..... | P.34 |
| FIGURE 4 : Les principaux équipements nécessaires à la sérialisation sur une ligne de conditionnement..... | P.37 |
| FIGURE 5 : Flux du produit dans la vigneteuse/étiqueteuse..... | p.40 |
| FIGURE 6 : Flux d'échange des données lors de la production d'un lot sérialisé Europe | p.42 |
| FIGURE 7 : Pays ayant introduit des exigences de sérialisation dans leurs textes de loi..... | p.43 |
| FIGURE 8 : Pays européens soumis à la directive FMD..... | p.48 |
| FIGURE 9 : Exemple de codage d'un identifiant unique..... | p.50 |
| FIGURE 10 : La sérialisation sur la chaine d'approvisionnement du médicament : Flux des produits et des données dans le système européen..... | p. 52 |
| FIGURE 11 : Interface du logiciel de production (TOTAO) en fin de lot montrant la quantité produite..... | p. 62 |
| FIGURE 12 : Interface du logiciel de sérialisation (PIMMS) montrant la quantité de numéros de série commissionnés en fin de lot..... | p.63 |
| FIGURE 13 : Processus de change control du projet Réconciliation à 0..... | p.65 |
| FIGURE 14 : Formulaire d'enquête à compléter si Réconciliation Sérialisation supérieure à 0..... | p. 69 |

Table des abréviations

Agrégation : Lien créé entre deux entités : soit entre un étui et un CS soit entre un CS et une palette.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

Commissionning : activation d'un numéro de série dans le rapport du lot sérialisé

CS : Carton Standard : Carton contenant les étuis

CTD : Common Technical Document

Décommissionning : Désactivation d'un numéro de série dans le rapport de lot sérialisé

EMVO : European Medicines Verification Organisation. Organisation responsable du répertoire européen des données de sérialisation.

EMVS : European Medicines Verification System

EPCIS : Electronic Product Code Information Service

ERP : Enterprise Resource Planning

FMD : Falsified Medicines Directive (Directive 2011/62/EU)

GMP : Good Manufacturing Practices

GTIN : Global Trade Item Number

IRACM : Institut international de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MAH : Marketing Authorization Holder. (Titulaire d'AMM)

MHRA : Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. Equivalent britannique de l'ANSM

NMVO : National Medicines Verification Organization

NMVS : National Medicines Verification System

NTIN : National Trade Item Number

OCV : Optical Character Verification. Système de vérification Optique des
Caractères

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : Product Code

PIMMS : Product Identification Middleware Management System

PODA : Point Of Dispense Authentication

PPN : Pharmacy Product Number

PR : Pharmacien Responsable

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SSCC : Serial Shipping Container Code

TOTAO : Traitement de l'ordre de Travail Assisté par Ordinateur

Introduction

La constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé établit que « la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain ». Ainsi l'OMS, en collaboration avec les autorités de chaque pays, travaille sur l'accès aux médicaments essentiels, à des prix abordables pour toutes les populations autour du globe, quelle que soit leur localisation. Ces entités veillent également à l'innocuité, à l'efficacité et à la bonne qualité de ces médicaments. En effet le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Du fait de ses potentiels effets secondaires son utilisation est réglementée et la maîtrise de son bon usage est primordiale.

Les médicaments de qualité inférieure et falsifiés représentent un réel danger pour les populations, ils peuvent soit ne pas traiter la maladie ciblée soit être toxiques pour les patients qui les prennent. Ces médicaments de qualité inférieure et falsifiés recouvrent concernent toutes les classes thérapeutiques, y compris les vaccins et produits de diagnostic in vitro. Ils concernent aussi bien les princeps que les génériques et des produits très coûteux contre le cancer comme des produits à bas prix tels que les médicaments pour le traitement de la douleur. Les principales classes impactées au niveau mondial sont les antipaludiques et les antibiotiques. Ces produits peuvent être retrouvés sur des marchés de rue illégaux, sur des sites internet non réglementés mais aussi dans le circuit légal : pharmacies, dispensaires, hôpitaux.

De ce fait la lutte contre la falsification des médicaments est un enjeu majeur de santé publique, une prise de position et une implication des autorités est indispensable pour contrer ce phénomène. Divers moyens de lutte sont déployés autour du globe. La sérialisation en fait partie en permettant une meilleure maîtrise du circuit d'approvisionnement légal en médicaments.

La sérialisation est une étape clé dans la chaîne de production et d'approvisionnement du médicament, et un enjeu majeur pour la sécurité du patient. Elle est à l'heure actuelle en pleine évolution et de plus en plus de pays exigent la sérialisation des médicaments qui leur sont destinés.

Ces évolutions demandent une maîtrise des procédés associés, une bonne définition des attentes de chaque pays et l'inclusion de ces exigences au cahier des

charges du médicament. Les pharmaciens en charge de la libération des lots doivent s'assurer que le médicament a été produit dans les bonnes conditions et est conforme aux exigences du pays. En termes de sérialisation il doit s'assurer que les bonnes informations figurent sur les emballages, qu'elles sont lisibles par les maillons suivants de la chaîne de distribution et que les données de sérialisation du lot sont bien transmises au pays destinataire afin que lors de la délivrance du médicament, l'authenticité et l'intégrité du médicament puissent être vérifiés.

La première partie de cette thèse définira la falsification des médicaments et décrira les différentes situations de falsification qui peuvent être retrouvées, leur impact et les moyens de lutte mis en œuvre pour contrer ce phénomène.

Dans un second temps sera abordée plus en détail un de ces moyens de lutte : la sérialisation. Cette partie définira les exigences des autorités, les adaptations à mettre en place pour tous les acteurs de la chaîne du médicament et les premiers résultats de ces mesures.

Enfin la dernière partie sera focalisée sur la sérialisation sur un site fabricant des médicaments à inhaler situé à Evreux. Plus particulièrement sera abordée la prise en compte des exigences de la Directive Européenne des Médicaments Falsifiés et les adaptations à implémenter sur les lignes de conditionnement.

1) PREMIERE PARTIE : La falsification des médicaments

Dans cette partie la notion de falsification des médicaments va être définie ainsi que son scope, ses effets, les facteurs favorisant son développement et les moyens mis en place pour contrer ce phénomène néfaste pour la santé publique.

1.1) Définitions

A) Le médicament

Selon le code de la Santé publique (article L.5111-1) un médicament est : « 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. » (1)

Le médicament étant un produit dont la consommation n'est jamais sans risque, ce produit demande une réglementation stricte. Avant la commercialisation de tout médicament, il doit obtenir de l'autorité de santé compétente une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le dossier de demande d'AMM, rédigé en suivant le modèle du Common Technical Document (CTD), rassemble les informations de qualité, sécurité et efficacité du médicament. Il est composé de 5 modules :

- Un premier module dont les données sont variables selon les pays, il reprend des informations administratives et ne fait pas vraiment partie du CTD
- Le module 2 qui est un résumé des autres modules du CTD
- Le module 3 est la partie Qualité reprenant les informations chimiques, de fabrication et de contrôle, relatives à la substance active et au produit fini : Section 3.2.S et section 3.2.P. Cette partie permet de démontrer la reproductibilité de la qualité du médicament.

« On retrouvera dans la section 3.2.S relative à la substance active les informations suivantes :

- ✚ Informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales)
- ✚ Fabrication (nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique)
- ✚ Caractérisation (élucidation de la structure et impuretés)
- ✚ Contrôle de la substance active (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur différents lots)
- ✚ Substances de référence
- ✚ Conditionnement de la substance active
- ✚ Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études sous forme de tableaux, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire)

On retrouvera dans la section 3.2.P relative au produit fini les informations suivantes :

- ✚ Description et composition du produit fini
- ✚ Développement pharmaceutique (justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité)
- ✚ Fabrication (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé)
- ✚ Contrôle des excipients (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation)

- ✚ Contrôle du produit fini (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses de différents lots et caractérisation des impuretés)

- ✚ Substances de référence

- ✚ Conditionnement du produit fini

- ✚ Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, résultats des études, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire). » (2)

- Le module 4 est la section Sécurité, elle présente une évaluation des résultats des études précliniques permettant de donner les informations de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie du médicament.

- Le module 5 est la section Efficacité. Elle reprend les données des études cliniques. (3)

B) La contrefaçon

D'après l'article L.335-2 du code de la propriété intellectuelle, une contrefaçon est un délit et une atteinte à la propriété intellectuelle : reproduction, imitation ou utilisation totale ou partielle d'un droit de propriété intellectuelle sans l'aval de son propriétaire. Il peut s'agir de propriété littéraire, artistique ou industrielle (brevet, marque ou modèle). Par ailleurs soit l'acteur de la contrefaçon dupe le client en lui faisant croire que la copie est authentique, soit le client sait qu'il achète un faux et se rend complice du contrefacteur.

L'auteur d'une contrefaçon engage sa responsabilité civile (il pourra être amené à devoir verser des dommages et intérêts à la victime) et pénale (les peines encourues peuvent aller jusqu'à 7 ans de prison et 750 000 € d'amende si le délit est commis en bande organisée). (4)

La notion de propriété intellectuelle et sa protection diffèrent d'un pays à l'autre, ce qui limite les actions de lutte contre la contrefaçon si l'on ne se limite qu'à cette notion.

C) La falsification des médicaments

D'après le dictionnaire Larousse 2020 : « une falsification est une altération, une dénaturation d'une substance, d'un produit pour tromper ».

Selon la directive européenne 2011/62/UE, un médicament falsifié est défini comme suit :

« 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 ces composants

- ✚ Sa source, y compris de son fabricant, 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 présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle. »

Le terme de « falsification » des médicaments sera préféré au terme de « contrefaçon » pour insister sur les risques d'atteinte à la santé publique, et non pas seulement sur l'atteinte aux droits de propriété intellectuelle. (5)

D) Les médicaments de qualité inférieure : médicaments sous-standard et médicaments non conformes

Les médicaments sous-standard sont des médicaments authentiques, ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché et produits par des fabricants autorisés mais leur production n'a pas respecté les standards de qualité et les spécifications associées, leur qualité en est altérée. Par exemple on peut avoir des conditions de stockage non adéquates entraînant une altération du produit (exemple : comprimés de Paracétamol ayant pris l'humidité et qui ont noirci).

Les médicaments non conformes sont des médicaments présentant des écarts par rapport aux spécifications définies dans le dossier d'enregistrement approuvé par l'autorité d'enregistrement ou bien un écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur dans le pays d'enregistrement. (6)

Ces médicaments posent des problèmes de santé publique car ils peuvent être mal dosés ou mal étiquetés par exemple, mais sont exclus du scope des médicaments falsifiés car la qualité du médicament n'a pas été sciemment modifiée.

E) Les médicaments génériques

Le médicament générique est une copie autorisée du médicament original (le princeps) : il présente la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité dans l'organisme. Cette copie est autorisée à partir du moment où le brevet du principe actif est tombé dans le domaine public, en général 20 ans après la date de dépôt du brevet, sauf si celui-ci est prolongé de 5 ans par un certificat complémentaire de protection (CCP). (7)

Ces médicaments peuvent être la cible de falsification au même titre que les princeps.

F) Les médicaments d'importation parallèle

L'importation parallèle est l'importation d'une spécialité en provenance d'un autre état membre de l'Espace Economique Européen.

Ce médicament a une AMM dans le pays de provenance et sa composition qualitative et quantitative en substances actives est identique à celle d'une spécialité ayant une AMM dans le pays où il est importé.

Ce ne sont pas non plus des falsifications, c'est un mécanisme légal. Cependant ce système de distribution nécessite une surveillance accrue car c'est un moyen d'entrer sur le marché pour les médicaments falsifiés :

- ✚ La multiplication artificielle des intermédiaires dans la chaîne de distribution fragilise la sécurité de cette chaîne et augmente les possibilités d'introduction de faux médicaments. Par ailleurs cette complexification du circuit d'approvisionnement rend son contrôle plus difficile.

✚ Le reconditionnement systématique de ces médicaments (allant de l'ajout d'étiquette à un reconditionnement total avec impression d'un nouvel étui) va à l'encontre de la lutte contre la falsification. Cette pratique favorise la substitution de médicaments authentiques par des falsifications, elle rend caduques les dispositifs d'authentification et d'inviolabilité de l'étui mis en place par les industriels, elle complexifie la traçabilité du médicament (un nouveau numéro de lot peut apparaître). (8)

1.2) Typologie du trafic de médicaments falsifiés

Les médicaments falsifiés, fabriqués de manière à tromper le patient mais aussi les autorités, sont difficiles à détecter et de ce fait l'ampleur du réseau de falsification est difficile à estimer précisément. Cependant il est avéré que, du fait que c'est un commerce très lucratif, la falsification de médicaments s'étend tout autour du globe et qu'elle est en expansion, facilitée entre autres par les nouvelles technologies, et par la culture de l'autodiagnostic et de l'automédication.

Aucun pays n'est épargné par ce fléau, autant les pays en voie de développement à faible revenu que les pays avec des revenus plus importants sont concernés.

A) Des réseaux de tailles variées

Il existe des réseaux criminels de tailles très diverses. On peut avoir des organisations de quelques personnes, on les retrouve en général dans un pays occidental où un individu se charge d'importer seul (ou avec deux, trois complices) des médicaments contrefaits de Chine ou d'Inde.

On peut citer par exemple le cas de Mimi Trieu, « propriétaire d'un salon de beauté à Philadelphie, qui a importé et vendu des pilules amincissantes entre octobre 2008 et mai 2009 et a continué à en importer jusqu'en mars 2010 tout en sachant que ces pilules contenaient du sibutramine et d'autres substances dangereuses. Ces importations de Chine par la poste ont porté sur près de quatre millions de pilules : les colis mentionnaient comme contenu des cadeaux avec une valeur non commerciale. Selon les autorités américaines, Mimi Trieu aurait vendu 1 750 000 capsules de médicaments illégaux pour une valeur de 245 000 dollars. Elle avait par ailleurs fait la promotion de ces fausses pilules en précisant qu'elles étaient fabriquées au Japon et contenaient des ingrédients naturels. » On voit ici que ce type d'activité criminelle est

accessible à tout citoyen et qu'une seule personne peut monter un réseau de médicaments falsifiés avec peu de moyens.

On peut aussi avoir des organisations de taille moyenne (environ une dizaine de personnes) d'envergure transnationale. On peut citer comme exemple le cas de l'affaire Gillespie.

« Peter Gillespie est un Britannique de 65 ans, qui gérait une entreprise basée au Luxembourg. Entre décembre 2006 et mai 2007, cet expert-comptable et distributeur pharmaceutique a importé 72 000 paquets de médicaments contrefaits, soit plus de deux millions de doses. Environ un tiers de ces expéditions concernait des médicaments supposés soigner des pathologies graves telles que le cancer de la prostate, des problèmes cardiaques et la schizophrénie. Sa société a importé des médicaments pour une valeur de 1,4 millions de livres alors qu'ils avaient une valeur au détail de 4,7 millions de livres et ainsi le profit dégagé par l'ensemble des associés a atteint la somme de 3 millions de livres (4,9 millions de dollars). Les médicaments contrefaits étaient expédiés de Chine par voie maritime via Hong Kong, Singapour et la Belgique, puis étaient packagés comme des médicaments français pour être vendus en Grande-Bretagne en « distribution parallèle ». Selon le MHRA, il s'agit du premier cas majeur où des contrefacteurs ont utilisé cette technique de distribution. Dans le cadre de cette gigantesque escroquerie, 25 000 paquets de médicaments contrefaits auraient été vendus à des pharmacies ou à des hôpitaux et ont donc été accessibles à des patients. Selon le MHRA, ces « médicaments » ne contenaient que 50 à 80 % d'ingrédients actifs plus des impuretés de nature inconnue. Gillespie a argumenté qu'il pensait avoir importé des médicaments français à partir de Bruxelles et qu'il faisait alors de manière légale du « commerce parallèle » en profitant des différentiels de prix entre pays. Mais, les médicaments en question ne contenaient pas de vignettes spécifiques à la France pour un remboursement et se trouvaient dans des boîtes labélisées en chinois. Les services du MHRA ont d'autant moins cru à ces arguments que les allégations de Gillespie ont été rapidement démenties par le fait que le Britannique avait également acquis des machines en vue de fabriquer des vignettes françaises et de faire croire à leur origine hexagonale. » (9) Ce cas dévoile une organisation sophistiquée du trafic de médicaments contrefaits avec un réseau à taille humaine, géré par un acteur de la distribution pharmaceutique. Ce réseau s'est appuyé sur les failles de cette dernière pour pouvoir introduire des contrefaçons. Cet

exemple montre également que les pays européens ne sont pas à l'abri d'être la cible de falsifications.

Et à plus grande échelle il existe également des réseaux de grande envergure et de grande complexité, qui peuvent durer plusieurs années et peuvent se métamorphoser en fonction des contraintes et des opportunités.

L'exemple de la filière Avastin en est une illustration : une compagnie suisse Hadicon AG commandait de l'Avastin à « SAWA for importing and exporting », compagnie égyptienne basée au Caire. Cette dernière commandait, via une compagnie syrienne intermédiaire, des faux Avastin produits en Turquie. Ces Avastin étaient expédiés, par la compagnie turque Kirbac Medical, vers un entrepôt d'Hadicon à Zurich. Ces Avastin transitaient ensuite par le Danemark qui les expédiait ensuite, via la firme CareMed, au Royaume-Uni. La firme anglaise River East distribuait ensuite les Avastin à des cliniques sur le sol américain.

Cet exemple montre toute la complexité de ces réseaux transnationaux. Ils sont dirigés par des professionnels du crime organisé, qui voient en ce trafic une source de grand profit financier. Ce sont des réseaux fragmentés et polymorphes, dont l'origine du réseau se situe généralement dans des régions sensibles d'un point de vue géopolitique, ce qui rend difficile le recueil d'informations. Une autre difficulté lors des enquêtes sur ces réseaux, est d'évaluer la bonne foi des acteurs de la chaîne de distribution pharmaceutique officielle et leur implication volontaire ou non dans ces réseaux. (9)

B) Différentes pratiques utilisées autour du globe

Selon l'IRACM les trafiquants font preuve d'une très grande adaptabilité : les pratiques se diversifient, leur champ d'activité s'élargit et ils s'adaptent aux évolutions mondiales. (10)

Les filières de contrefaçons utilisent plusieurs techniques pour brouiller les pistes :

- Tous les moyens de transport possibles sont utilisés.
- Le cycle de production du médicament peut être fractionné entre plusieurs pays : les étapes de fabrication sont faites dans un premier pays, à la suite le produit va être transformé dans un deuxième pays, conditionné dans un

troisième et sera ensuite acheminé via plusieurs pays avant d'arriver à sa destination finale.

- Les trafiquants font passer les médicaments falsifiés par un ou plusieurs autres pays qui ne sont pas connus pour être impliqués dans les falsifications des médicaments en question, avant d'arriver à leur pays de destination finale, où du fait de leur provenance, les douanes peuvent être moins vigilantes. C'est par exemple le cas en Europe où la Suisse est utilisée comme zone intermédiaire par les fabricants : les médicaments à destination de la population suisse sont très contrôlés, par contre les médicaments en transit le sont moins, et les conditions fiscales favorables rendent ce pays attractif pour les trafiquants. De plus l'ouverture des frontières suisses avec le reste de l'Europe permet à ces médicaments falsifiés transitant par la Suisse, d'être facilement exportés dans les autres pays de l'Union Européenne où les douanes seront moins vigilantes du fait du pays de provenance.

- Ils reproduisent le packaging original afin de tromper les douanes.

- Ils produisent de faux documents tels que des certificats de conformité (certificat de conformité aux GMP, certificats d'analyse) et de fausses ordonnances.

- Ils mixent des faux et des vrais produits dans une même cargaison.

Ces techniques leur permettent de tromper les douanes mais également les réseaux légaux de distribution de médicaments et les grossistes.

Les médicaments falsifiés peuvent soit être produits en totalité par la filière de ses contrefacteurs soit être dérobés dans le circuit légal de médicaments pour les y réintroduire par la suite. On peut avoir par exemple du vol de génériques pour les transformer en princeps, ou encore du vol de médicaments périmés pour les reconditionner.

Ainsi l'opération Pharmattraffic, dans plusieurs régions d'Italie, a permis de mettre à jour un vaste trafic mafieux et d'interpeler 50 pharmaciens, propriétaires et exploitants de médicaments en gros, agents commerciaux et transporteurs routiers. Les médicaments étaient volés lors de leur livraison ou directement dans les hôpitaux,

étaient reconditionnés puis réintroduits dans la chaîne légale d'approvisionnement pour être vendus en Italie et à l'étranger. (10)

1.3) Les facteurs propices à la falsification de médicaments

A) Démocratisation d'Internet et vente en ligne

De 2007 à 2017 le commerce sur Internet s'est transformé : en France par exemple, le nombre de foyers connectés à Internet a été multiplié par 100.

Le chiffre d'affaire du e-commerce est passé de quelques centaines de milliers d'euros à plus de 45 milliards d'euros en 2012.

L'explosion du fret postal suite à cette augmentation rapide des ventes en ligne facilite le trafic de médicaments falsifiés : la fragmentation des envois permet aux falsifications de se noyer dans l'immensité du trafic postal. (11)

Internet représente de nombreux avantages pour le trafic de médicaments falsifiés :

- ✚ Anonymat : il est facile de créer une pharmacie en ligne tout en dissimulant son identité réelle. Les sites pirates se sont multipliés malgré les mesures prises par certaines autorités de santé.

- ✚ Flexibilité : une offre commerciale peut être créée à partir de n'importe quel endroit de la planète pour un prix dérisoire, ainsi en général les trafiquants créent un site « mère » hébergé sur un serveur dans un pays avec des législations anti-contrefaçons faibles. Ils développent ensuite un réseau de sites « filles » dans les pays cibles, et si un site est démantelé ils en créent immédiatement un autre.

- ✚ « Professionnalisation » : il est possible d'avoir accès à des logiciels permettant la création de sites au graphisme attrayant et convaincant, permettant la création de fausses « pharmacies » en ligne. De même des systèmes d'impression à haute définition sont accessibles à des prix accessibles et permettent aux trafiquants de reproduire les conditionnements d'origine.

- ✚ Mondialisation : la mondialisation de la distribution de produits grands publics grâce à Internet donne l'opportunité aux trafiquants de glisser un médicament falsifié au milieu des autres produits de consommation.

- ✚ Coûts de distribution réduits : grâce à Internet le trafic peut toucher une audience globale, et le réseau peut vite s'étendre avec des coûts de distribution bas.

- ✚ Utilisation des Spams et manipulation des moteurs de recherche : Les fausses pharmacies utilisent des spams qu'elles envoient aux utilisateurs dans le but de les tromper et de leur proposer des offres faussement avantageuses. Par ailleurs les fausses pharmacies en ligne se font référencer dans les premiers résultats des moteurs de recherche et achètent des emplacements publicitaires en ligne pour apparaître en première page. (11)

C) Complexité des réseaux d'approvisionnement en médicaments

Comme vu plus haut, plus le réseau légal de distribution est fractionné (nombreux intermédiaires) plus il est aisé pour les trafiquants d'insérer leurs falsifications dans ce circuit en ciblant les points faibles de ce flux.

Par exemple certains petits intermédiaires peuvent être moins regardant sur l'origine du produit et vont ensuite distribuer le produit à de plus gros grossistes. C'est le cas aux Etats-Unis où 3 grossistes distribuent 90% de médicaments du marché américain, certains de leurs médicaments passent au préalable par de petits intermédiaires américains qui peuvent être la cible de contrefacteurs.

D) Manque d'engagement des autorités, de moyens humains et financiers

Une politique défaillante des autorités peut avoir un impact sur la facilité d'introduction des falsifications du fait :

- ✚ De la pauvreté des population, de l'absence ou la faiblesse du système d'assurance maladie, incitant les populations à se tourner vers des médicaments moins chers.

- ✚ D'une législation et de contrôles sur les médicaments et la distribution de médicaments réduits, inefficaces ou inexistantes.

- ✚ De la corruption ou du manque de volonté politique des Autorités.

- ✚ Du manque de formation et de compétence des Autorités.
- ✚ Du manque de coordination entre les Autorités en charge de la lutte contre la contrefaçon et l'absence de sanctions sévères pour s'attaquer aux producteurs de médicaments falsifiés.
- ✚ De la formation insuffisante des professionnels de santé.
- ✚ De l'absence de système de traçabilité.
- ✚ De l'auto-prescription très répandue car peu ou pas d'accès aux professionnels de santé.
- ✚ De la prolifération de fabricants non autorisés et non contrôlés et de l'existence de nombreux marchés et circuits illicites de médicaments, avec vente au détail dans les rues.
- ✚ De la perméabilité des frontières et de la multiplication des acteurs dans l'importation et la distribution.(11)

1.4) La falsification de médicaments en chiffres

Le trafic de médicaments falsifiés représente un fléau mondial de santé publique, et touche aussi bien les pays en développement que les pays industrialisés. C'est un trafic qui tend à s'accroître car il est très lucratif, il rapporterait 20 fois plus que le trafic d'héroïne.

Il est difficile de quantifier précisément la falsification de médicaments du fait de sa clandestinité et de son illégalité. Cependant les saisies des douanes et d'Interpol sont un bon aperçu de l'ampleur du trafic.

L'OMS estime que 1 médicament sur 10 est falsifié dans le monde, et si l'on regarde seulement les pays en voie de développement ce chiffre peut atteindre 1 médicament sur 4, selon le bilan de janvier 2018 de l'OMS. En considérant seulement les médicaments vendus sur Internet, 1 médicament sur 2 serait un faux. (7)

Les principaux pays sources de falsification sont la Chine et l'Inde (75% des médicaments falsifiés) mais la Russie, le Nigéria et les Philippines produisent également des faux médicaments. Par ailleurs la moitié de ces produits transiteraient par Dubaï pour masquer leur origine. (9)

En France :

La France est le principal pays européen à la source du trafic des médicaments opioïdes, ils sont détournés de la chaîne légale d'approvisionnement à l'aide d'ordonnances de complaisance, volées ou falsifiées, pour ensuite être revendus à des prix très élevés dans d'autres pays de Scandinavie, Europe de l'Est et Caucase, en particulier dans les prisons. Les médicaments falsifiés vendus en France proviennent de divers pays mais lors de l'opération PANGEA XI (voir chapitre dédié), plus de 70% des produits saisis provenaient d'Asie, en particulier d'Inde et de Singapour.

1.5) Les impacts de la falsification de médicaments

Le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres, sa falsification peut avoir des impacts très variés avec en premier lieu un impact de santé publique mais également un impact socio-économique.

➔ Impact sur la santé publique :

✚ Mortalité et morbidité : Un médicament falsifié peut être dangereux pour le patient qui le prend à cause de sa toxicité : on peut avoir un surdosage en principe actif ou la présence d'un contaminant dangereux. Mais il peut également nuire de par son manque d'efficacité : soit le principe actif est absent ou en trop faibles quantités, soit la pathologie ne sera pas traitée dans les temps, soit le patient ne sera pas protégé contre des maladies futures (cas des vaccins).

✚ Prévalence des maladies : du fait de l'absence de principe actif ou de son sous-dosage, le médicament ne guérit pas le patient ou ne prévient pas la survenue de la maladie, il est probable que la prévalence de la maladie soit augmentée. Ce phénomène sera amplifié avec la globalisation actuelle et les mouvements de populations.

✚ Résistance aux antimicrobiens : le traitement de certains pathogènes à des doses infrathérapeutiques - mais assez élevées pour tuer seulement une partie des pathogènes et laisser les plus résistants se développer - entraîne une résistance aux traitements disponibles. De plus ce

phénomène va s'accroître par la propagation des souches mutantes et résistantes du pathogène à une autre partie de la population. Cette dernière, même avec une dose thérapeutique efficace, pourrait ne pas éradiquer le pathogène. Les antipaludéens sont souvent pris en exemple : en Asie du Sud-Est 53% des antipaludéens ont des concentrations en principe actifs incorrectes, et selon une étude la résistance aux antipaludéens serait responsable de 116 000 décès par an.

✚ Perte de confiance : La présence de médicaments falsifiés peut entraîner une méfiance et une perte de confiance du public dans les médicaments et les systèmes de santé, amenant certains patients à ne plus vouloir se rendre dans certains centres de traitement ou à ne plus vouloir utiliser certains traitements pour eux ou leur famille (par exemple les vaccins). (12)

➔ **Impact socio-économique :**

✚ Coût pour les individus et les foyers : acheter des médicaments falsifiés, même si à la base ces médicaments peuvent être moins chers que les authentiques, peut représenter un coût pour le foyer de par l'inefficacité du traitement (investissement en pure perte) ou par les dommages causés par le médicament (augmentation des besoins en soins).

✚ Coûts pour les systèmes de santé : Lorsque les médicaments falsifiés sont intégrés au système légal de distribution des médicaments, le système de santé et les prestataires d'assurance maladie vont payer pour ces médicaments. Et ils devront payer pour les dommages des médicaments falsifiés (distribués par voie légale ou non) : traitement plus long, traitement plus lourd, hospitalisation. Cela va de ce fait augmenter les besoins en personnel soignant et en nombre de lits dans les hôpitaux. Par ailleurs dans le cas où la falsification de médicaments entraîne une augmentation de la prévalence de certaines maladies, les coûts pour le système de santé vont être plus élevés.

✚ Coûts sociaux: Les impacts vus précédemment (les échecs thérapeutiques, l'exposition à des maladies, le décès, la prolongation de la maladie) génèrent des coûts aux patients et à leurs familles : perte de revenu, dépenses de déplacements, dépenses funéraires, absence au travail, pauvreté (12).

1.6) Moyens de lutte contre la falsification

Face à l'ampleur du trafic de médicaments, les autorités de certain pays et les acteurs du système de santé ont entrepris de mettre en place diverses mesures visant à lutter contre le trafic de faux médicaments et à empêcher leur distribution aux patients.

A) L'IRACM

Face à l'augmentation inquiétante des falsifications de médicaments l'Institut international de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM), association française à but non lucratif régie par la loi 1901, a été créé en 2010. Il a pour vocation exclusive de lutter contre la contrefaçon et la falsification de médicaments notamment par le biais de l'information, de la prévention et de la formation en France et à l'étranger, autant à destination du grand public que des autorités et des professionnels de santé.

Sur le site internet de cette association sont mis à disposition une bibliothèque virtuelle sur le sujet mais aussi les actualités mondiales sur la contrefaçon, un panorama mondial, des modules de formation en ligne et une carte des saisies.

B) La Convention MEDICRIME

La convention Medicrime a été élaborée par le Conseil de l'Europe, elle vise à lutter contre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires. S'attaquant à une problématique qui concerne tous les pays du monde, la convention est ouverte aux Etats membres mais également aux non membres du Conseil de l'Europe. Adoptée le 8 décembre 2010, elle est entrée en vigueur le 1er janvier 2016, après qu'elle ait été ratifiée par 5 pays. Aujourd'hui, 17 pays l'ont ratifiée et 15 l'ont signée.

Elle concerne tous les produits médicaux, les médicaments à usage humain et vétérinaire, les dispositifs médicaux et leurs accessoires et les diverses substances actives, les excipients les éléments ou encore les matériaux.

En criminalisant la contrefaçon des produits médicaux, en protégeant les droits des victimes et en promouvant le coopération nationale et internationale entre les autorités sanitaires, policières et douanières, cette convention vise à prévenir et combattre les atteintes à la santé publique.

Elle érige en infraction pénale :

- la fabrication de produits médicaux de contrefaçon,
- la fourniture, l'offre de fourniture et le trafic de produits médicaux contrefaits,
- la falsification de documents,
- la fabrication ou fourniture non autorisée de médicaments et la commercialisation de dispositifs médicaux ne satisfaisant pas aux exigences de conformité. (13)

C) Les opérations PANGAEA

En 2018, l'OMS estimait qu'1 médicament sur 10 dans le monde était falsifié, et en ne considérant que les médicaments vendus sur Internet 1 sur 2 serait un faux-médicament. C'est dans ce contexte qu'interviennent les opérations Pangea.

PANGAEA est une opération internationale luttant contre la vente en ligne de faux-médicaments. Initiée en 2008, elle est menée par Interpol et l'Organisation mondiale des douanes de manière simultanée dans plus de 120 pays, dont la France.

En 2018, en une semaine, ce ne sont pas moins de 466 000 produits de santé illicites et une tonne de produits pharmaceutiques qui ont été saisis sur le sol français via l'opération Pangea XI. Ces saisies ont eu lieu sur les grandes plates-formes aéroportuaires et dans le fret routier. Parmi les médicaments saisis, les médicaments érectiles et aphrodisiaques sont les plus représentés, suivis par les produits dopants et anabolisants, puis les médicaments détournés comme stupéfiants et enfin les autres types de médicaments.

Des analyses réalisées par le Service Commun des Laboratoires (SCL) sur certains médicaments saisis ont fait apparaître la présence de substances illicites ayant un risque avéré pour la santé du consommateur. D'autres produits en revanche ne présentent aucun principe actif ou substance active différente de celle annoncée

FAUX MÉDICAMENTS
Coup de filet de Pangea XI !
 460 000 produits illicites
 saisis sur le territoire français
 en une semaine !

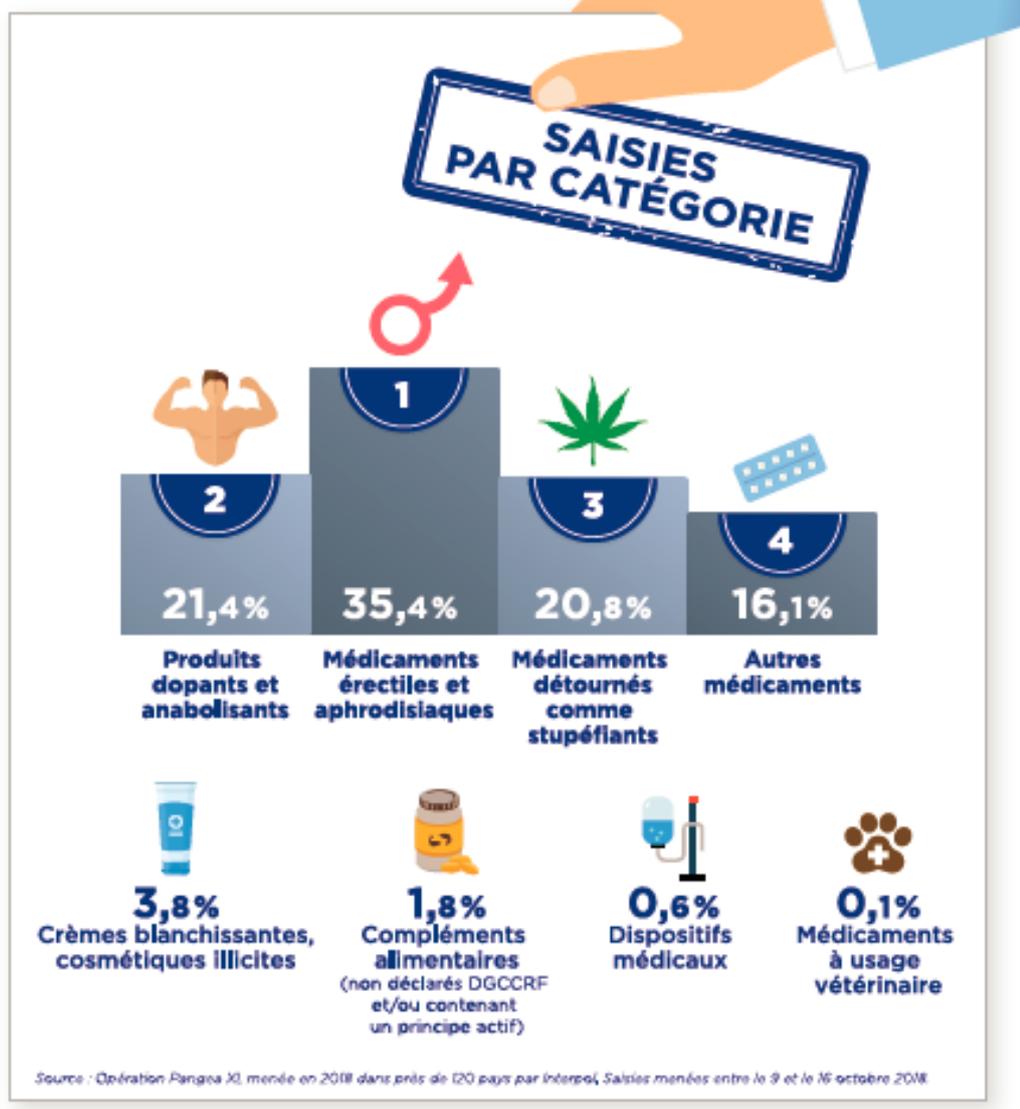


FIGURE 1 : « Faux médicaments : coups de filet de PANGEA XI ». Visuel 2019 du LEEM. (7)

Ces opérations permettent d'empêcher des médicaments potentiellement dangereux d'arriver jusqu'au consommateur mais également de démanteler des réseaux de trafic de médicaments et de mieux connaître les méthodes des trafiquants.

En se basant sur les saisies des opérations PANGEA des dix dernières années il a été constaté qu'au moins 11% des produits médicaux vendus sur internet sont des contrefaçons. (14)

D) Un Logo pour la vente en ligne et une liste des pharmacies autorisées

Face à l'augmentation de la vente en ligne et à la difficulté de maîtrise des flux d'information, il apparaît primordial d'informer le grand public sur les dangers que représente la vente illégale de médicaments en ligne et comment différencier les sites officiels sécurisés des sites frauduleux.

De ce fait, en France et plus généralement en Europe, depuis le 1er juillet 2015, les sites de vente en ligne de médicaments doivent afficher sur toutes leurs pages qui ont trait au commerce électronique de médicaments, le logo commun à tous les états membres de l'Union Européenne. Auparavant ces sites doivent s'enregistrer auprès des autorités pour se faire référencer dans la liste des sites autorisés à vendre des médicaments en ligne. En France la liste des pharmacies autorisées à vendre des médicaments en ligne est à disposition sur le site de l'ANSM. (15)

E) Moyens mis en place par les industriels du médicament

Plusieurs mesures peuvent être prises par les industriels pour protéger leurs médicaments contre la falsification et pouvoir la détecter.

Premièrement la coopération avec les autorités est très bénéfique, elle peut permettre aux autorités d'être mieux formées et sensibilisées à détecter la falsification. Ainsi dès 2001 Pfizer a commencé à mettre en place de partenariats avec les autorités chinoises pour détecter et stopper la contrefaçon, ces initiatives ont permis de mieux former les autorités et de récupérer 600 000 packagings de Viagra, 440 000 tablettes de Viagra et 260 kilogrammes de matières premières pour fabriquer des médicaments falsifiés. Ce cas illustre le bénéfice que peut avoir un partenariat entre les industriels et les autorités, et la nécessité de mieux former les acteurs.

En parallèle des dispositifs additionnels permettant d'authentifier le produit, peuvent être ajoutés sur le conditionnement ou même dans le médicament en lui-même. On peut avoir par exemple des étiquettes de haute sécurité avec des spécificités visibles par toute personne et des spécificités cachées, secrètes, connues

seulement du groupe pharmaceutique, ce qui leur permet de détecter si un médicament est une falsification ou si c'est un original.

La sérialisation et les dispositifs anti-effraction sont deux autres systèmes qui sont couramment utilisés, et qui sont devenus obligatoires dans certains pays comme par exemple en Europe avec la Directive des Médicaments Falsifiés, qui sera développée dans la deuxième partie de ce document.

F) Education et communication au public et aux acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament

Lutter contre les réseaux de falsification de médicaments est indispensable, mais les mesures actuelles ne permettent pas d'éradiquer ce fléau du fait de la complexité de ces réseaux. Il est donc primordial en parallèle, de sensibiliser les futurs potentiels acheteurs de médicaments falsifiés aux dangers que représentent les médicaments falsifiés, mais aussi d'éduquer les patients, les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament et les professionnels de santé à détecter les médicaments falsifiés.

A l'échelle européenne, la Commission européenne a lancé en juillet 2015, une campagne de sensibilisation pour le grand public sur le logo commun aux sites internet de vente de médicaments et sur les médicaments falsifiés.

En France le LEEM, via son Comité anti-contrefaçon, mène des campagnes de sensibilisation sur ce sujet et sur le logo qui doit être retrouvé sur les sites légaux référencés et autorisés à vendre des médicaments en ligne (Voir Figure 2). Il est également acteur, en partenariat avec l'Union des Fabricants pour la lutte contre la contrefaçon, dans la formation des douaniers et des gendarmes sur le sujet. L'objectif de cette formation est de savoir reconnaître les faux médicaments et de favoriser une coopération plus étroite entre tous les acteurs afin d'augmenter l'efficacité de la lutte.

Où acheter mes médicaments en toute sécurité ?

En France, il est interdit de vendre sur Internet des médicaments soumis à prescription obligatoire.



JULLET 2019 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

FIGURE 2 : « Où acheter mes médicaments en toute sécurité ? » Visuel 2019 du LEEM. (7)

2) Deuxième partie : La sérialisation

Comme vu précédemment il existe plusieurs moyens de lutter contre le fléau que représente la falsification de médicaments pour la santé publique. Depuis plusieurs années de nombreux pays autour du globe se sont tournés vers la sérialisation et ont intégré cette exigence à leur loi.

La sérialisation est l'attribution d'un numéro traçable unique (le numéro de série) à chaque unité commerciale.

Dans cette partie, le système de sérialisation d'un site fabricant des dispositifs d'inhalation appelés Diskus®, basé en Normandie, sera pris en modèle.

1.1) Généralités sur la sérialisation

La sérialisation est déployée tout autour du globe par les autorités de régulation dans le but d'améliorer la sécurité du patient à travers une meilleure protection contre les falsifications, une meilleure sécurité, une meilleure traçabilité tout au long de la chaîne d'approvisionnement légale et une identification plus facile du produit. Ceci conduit les gouvernements à encadrer :

- ✚ l'identification de chaque unité commerciale
- ✚ l'application de dispositifs de sécurité additionnels sur chaque unité vendue
- ✚ l'enregistrement de l'entrée et de la sortie de la chaîne d'approvisionnement pour chaque unité sur le marché
- ✚ l'enregistrement, pour chaque unité sur le marché, du changement de propriétaire à chaque point de la chaîne d'approvisionnement.

D'un point de vue réglementaire et pour la sécurité du patient, l'enregistrement des données de sérialisation dans la chaîne d'approvisionnement est aussi important que le produit en lui-même afin d'assurer que la hiérarchie des données et la traçabilité du produit soient maintenues.

Selon les pays les exigences de sérialisation peuvent différer, ces exigences doivent être définies au préalable dans le Quality agreement entre les 2 parties (client et fabricant). Le service des affaires réglementaires doit s'assurer que ces exigences sont bien prises en compte lors de la production des lots.

Par ailleurs, malgré les différences entre les lois de chaque pays, quasiment toutes les nations tendent à se baser sur les mêmes standards en termes d'identification des unités, ce qui facilite la mise en place de la sérialisation et ses évolutions sur les sites de fabrication.

A) Encodage des informations

En termes de codage de l'information, la majorité des pays prennent comme modèle d'exigence les standards GS1 :

- ✚ On peut avoir des data matrix (codes-barres bidimensionnels) répondant au standard GS1 Data matrix, intégrant un système de correction d'erreur de type ECC200

- ✚ On peut avoir des codes à barres répondant au standard GS1-128



FIGURE 3 : Exemples de codes 2D (Data Matrix) et 1D (code-barres)

Source : www.wipotec-ocs.com, site consulté le 15 août 2020

Le Standard GS1 Datamatrix :

Les data matrix (codes-barres bidimensionnels) répondent au standard GS1 Data matrix. Ce standard permet aux utilisateurs d'avoir l'assurance que les codes imprimés suivent une structure de données standard et qu'il n'y a donc pas de développement spécifique à faire dans leurs applications pour récupérer les données.

Il se présente sous la forme d'un symbole carré ou rectangulaire constitué par des points ou des carrés juxtaposés.

L'intérêt de cette technologie réside dans sa grande capacité d'encodage de données dans une taille réduite, raison pour laquelle elle a été retenue pour les médicaments puisqu'il était nécessaire d'encoder un numéro de lot et une date de péremption en complément du code produit.

Un DataMatrix peut être imprimé dans différentes tailles selon le nombre de caractères, la technologie de marquage et le support de marquage. (16)

Sur le site d'Evreux, ce système de codage de l'information est utilisé sur les étuis de quasiment tous les pays exigeant la sérialisation, du fait de sa capacité à contenir une grande quantité d'informations.

Le Standard GS1-128 :

Le standard GS1-128 a été défini afin de fournir une norme mondiale pour l'échange d'information tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Il est représenté sous la forme d'un ou plusieurs symboles de codes barres codant des données et contenant des informations sur les marchandises expédiées, telles que les identifiants uniques, la quantité, le poids, les dates d'expiration et d'autres informations.

Construit conformément aux normes internationales, il permet une traçabilité logistique des objets transportés. Ce standard regroupe plusieurs informations nécessaires à la traçabilité des flux logistiques :

- SSCC (code de l'unité d'expédition)
- GTIN (Global Trade Item Number) de l'unité d'expédition
- DLC (Date Limite de Consommation)
- Numéro de lot. (16)

Sur le site fabricant pris en exemple, ce standard n'est utilisé que pour les étuis à destination de la Chine et pour les Cartons Standards.

B) Les différents modes de sérialisation

Les différents modes de sérialisation que l'on peut retrouver sont les suivants :

| | |
|---------------------------------------|---|
| PODA | Seuls les étuis sont sérialisés. |
| PODA + | Les étuis et les CS sont sérialisés mais il n'existe pas de lien entre eux. |
| Track and Trace Niveau 1 (Agrégation) | Les étuis et les CS sont sérialisés, et il existe un lien entre les CS et les étuis : chaque étui est lié à un CS : c'est l'agrégation étui-CS. |
| Track and Trace Niveau 2 (Agrégation) | Les étuis, les CS et les palettes sont sérialisés. Chaque étui est lié à un CS, qui est lui-même lié à une palette. C'est l'agrégation étui-CS-palette. |

Les modes de sérialisation PODA permettent de scanner et vérifier l'authenticité de l'étui à la fin de la chaîne du médicament : au point de dispensation (pharmacie, hôpital...).

Les modes de sérialisation Track and Trace (1 et 2) permettent de scanner et vérifier l'authenticité des médicaments, sans avoir à ouvrir les CS, à toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement du médicament à partir de son départ du site fabricant jusqu'au point de dispensation. Ainsi l'authenticité pourra être vérifiée aux passages de frontières, au passage chez les grossistes et les dépositaires.

Consolidation : A ce jour, l'agrégation n'est pas encore possible pour tous les médicaments du fait du coût d'investissement important que cela représente pour les fabricants (mise à jour des équipements et logiciels) mais aussi du fait que l'EMVS et les NMVS ne sont pas encore adaptés pour traiter des données d'agrégation. Elle ne sera possible que d'ici deux à quatre ans selon le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

Les PUI sont fréquemment amenées à désactiver des étuis en grande quantité ce qui constitue une tâche très chronophage alors que si l'agrégation était en place la désactivation pourrait se faire au carton ou à la palette.

De ce fait, en attendant la mise en place de l'agrégation, une alternative a été proposée : la consolidation. Le dépositaire va scanner toutes les boîtes d'un carton, enregistrer les identifiants uniques associés à chaque carton dans un fichier

informatique au format validé, et coller une étiquette sur le carton avec sa référence. Le fichier est ensuite envoyé par un processus sécurisé à l'utilisateur final pour faciliter l'intégration des identifiants uniques dans les logiciels et les désactiver en masse. (17)

1.2) La sérialisation dans le monde

De nombreux pays ont introduit la sérialisation dans leurs textes de lois. Ici seront abordés divers pays concernés par la sérialisation et leurs différences d'exigences.

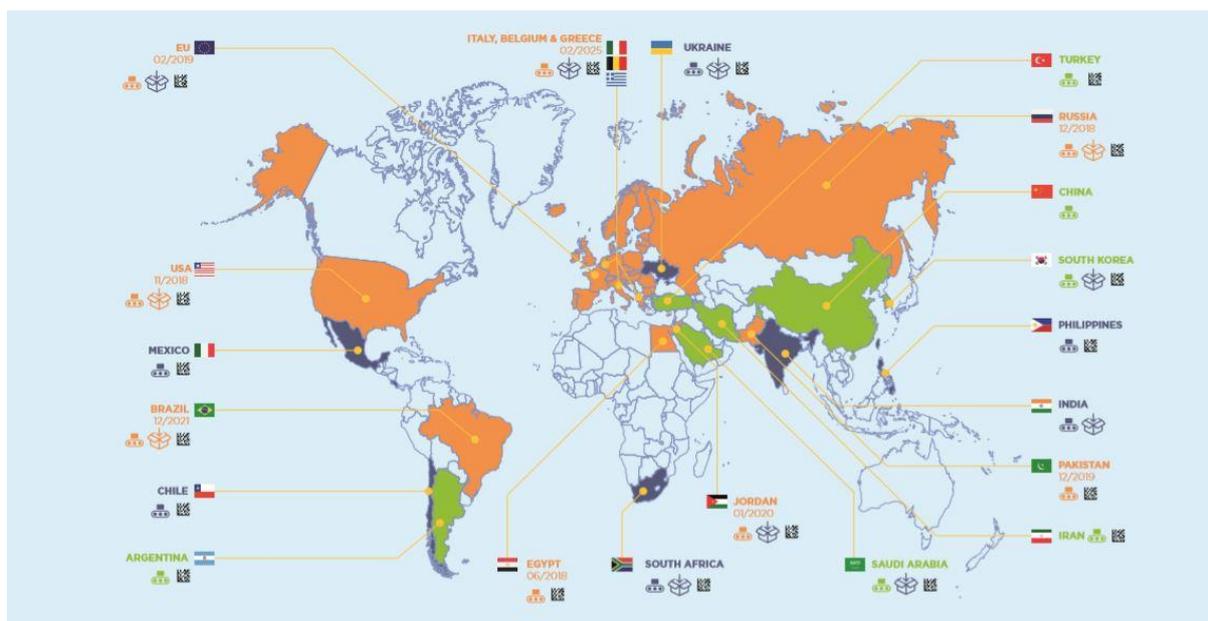


FIGURE 7 : Pays ayant introduit des exigences de sérialisation dans leurs textes de loi

A) La Turquie

La Turquie a été le premier pays à exiger la sérialisation des médicaments vendus sur son territoire, elle est obligatoire depuis 2012, afin de lutter contre les fraudes au remboursement.

Ses exigences en termes de sérialisation sont les suivantes :

➤ Chaque étui doit être muni d'un data matrix répondant aux standards GS1 et devant être muni d'un système de détection et de correction d'erreur équivalent ou supérieur au standard Data Matrix ECC 200. Ce data matrix encode l'identifiant unique qui doit contenir :

- Le code produit
- Le numéro de série
- La date d'expiration

- ✚ Le numéro de lot

- ✚ Chaque unité d'expédition (palette et carton standard) doit être muni d'un code à barres de type GS1-128 qui encode le numéro SSCC (permet d'identifier chaque unité d'expédition de façon unique, elle contient un numéro de série unique et d'autres informations telles que le numéro de lot ou le numéro de palette).

- ✚ Les étuis, les Cartons et les palettes doivent être agrégés : un lien doit être fait entre chaque unité. C'est ce que l'on appelle le Pharmaceutical Track and Trace System qui permet la traçabilité à toutes les étapes de la chaîne du médicament.

B) L'Inde

La sérialisation des médicaments est obligatoire en Inde depuis le 1^{er} octobre 2013 mais seulement pour les médicaments destinés à l'exportation. Elle demande aux fabricants de faire apparaître sur chaque étui :

- Un code à barres GS1-128 ou un data matrix répondant aux standards GS1 et devant être muni d'un système de détection et de correction d'erreur équivalent ou supérieur au standard Data Matrix ECC 200. Ce support encode l'identifiant unique qui doit contenir :

- ✚ Le code produit

- ✚ Le numéro de série

- ✚ La date d'expiration

- ✚ Le numéro de lot

L'agrégation est également un requis, les cartons et les palettes doivent être identifiés par deux codes à barre au standard GS1-128 contenant pour l'un : le numéro de lot, le code produit et la date d'expiration, et pour l'autre code à barres : le SSCC contenant le numéro de série.

C) La Chine

Depuis 2015, la State Food and Drug Administration Chinoise exige que tous les médicaments vendus sur le territoire chinois soient sérialisés. Elle demande aux fabricants de faire apparaître sur chaque étui :

- Un code à barres GS1-128 répondant aux standards GS1 et devant être muni d'un système de détection et de correction d'erreur équivalent ou supérieur au standard Data Matrix ECC 200, et pouvant être lu par un appareil de lecture automatique. Ce support encode l'identifiant EDCM (Electronic Drug Monitoring Code) composé de 20 caractères, un numéro de série unique utilisé pour authentifier le médicament.

- Les mentions variables (numéro de lot, date de péremption, date de fabrication), elles ne seront pas encodées, elles seront seulement imprimées sur une autre zone de l'étui de manière à être lue par l'œil humain.

Par ailleurs les autorités chinoises exigent également que sur chaque CS apparaissent :

- Un code à barres GS1-128 encodant l'EDMC.

Ainsi chaque unité d'étui ou de CS doit avoir un EDMC unique dans le lot. Et les autorités chinoises exigent une agrégation de niveau 1 : les EDMC des étuis d'un CS doivent être agrégés au numéro EDMC du CS.

Une fois la production du lot terminé, le fichier contenant la liste de tous les EDMC et les liens entre étuis et CS, doit être envoyée aux autorités chinoises.

D) La Russie

Le gouvernement Russe a décrit ses exigences, en termes de sécurisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament, dans le décret numéro 1556 le 14 décembre 2018 (complété par l'amendement numéro 1118 du 30 août 2019 et par la loi fédérale 462-FZ du 27 décembre 2019). Ceci a introduit l'obligation de sérialiser les lots à destination de la Russie à partir de janvier 2020 (première date annoncée, mais deadline finalement repoussée à décembre 2020 suite à plusieurs difficultés rencontrées par les industriels et les autorités russes). Les exigences sont les suivantes :

- Le mode de sérialisation doit être du Track and Trace niveau 2 (étuis sérialisés agrégés à un CS sérialisé qui est lui-même agrégé à une palette sérialisée).

➤ Sur chaque boîte de médicament les informations suivantes doivent apparaître :

✚ Un data matrix répondant aux standards GS1 et devant être muni d'un système de détection et de correction d'erreur équivalent ou supérieur au standard Data Matrix ECC 200. Ce data matrix encode l'identifiant unique qui doit contenir :

- Le code produit
- Le numéro de série (13 caractères)
- Le cryptocode (signature électronique, suite alphanumérique de 44 caractères)
- Le cryptokey (clé de vérification, suite alphanumérique de 4 caractères)

✚ En face de leurs pré-mentions imprimées en cyrillique, les informations suivantes lisibles à l'œil humain, :

| | | |
|----------|----------------|---|
| ГТИН | 04602233006871 | |
| Дата изг | 03 2018 |  |
| Годен до | 03 2021 | |
| Серия № | 1AB1245 | |
| СН | A1B23C567D123 | |

- Le code produit
- Le numéro de série
- Le numéro de lot
- La date de fabrication

Le cryptokey et le cryptocode composent le code de vérification russe, ce code est décrypté lors de la délivrance du médicament et permet de vérifier son authenticité même si la connexion au serveur russe n'est pas possible. Pour les produits à destination de la Russie, GSK groupe fait une demande de cryptocode et cryptokey au serveur russe qui renvoie ces données moyennant une taxe à verser aux autorités russes. Ces données cryptées sont transmises ensuite au serveur du site fabricant pour être apposés sur les unités produites.

➤ Sur chaque carton standard et palette il est demandé de faire apparaître un code à barres au standard GS1-128. Ce code à barres doit contenir les informations suivantes :

- code SSCC (Serial Shipping Container Code)

➤ Les données de sérialisation de chaque lot doivent être envoyées au serveur russe lors de la revue du dossier de lot par l'Assurance qualité et la personne en charge de la libération du lot doit

s'assurer, avant la libération, de la bonne remontée des données dans le serveur russe.

1.3) Cas particulier de la Directive Européenne FMD

Les exigences en termes de sérialisation varient d'un pays à l'autre mais ont été harmonisées en Europe. Ainsi, dans le but de lutter contre le risque d'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale du médicament, le Parlement et le Conseil Européens ont publié la Directive Européenne FMD (Falsified Medicine Directive) 2011/62/UE (amendant la Directive 2001/83/EC), complétée par la suite par le Règlement délégué 2016/161. Cette directive a été transposée dans le droit français par le décret n° 2018-291 du 20 avril 2018 relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments.

Tous les pays européens sont concernés par cette Directive et avaient comme date butoir de mise en place le 9 février 2019, à l'exception près de l'Italie et la Grèce qui avaient déjà en place un système de sécurisation de la chaîne légale d'approvisionnement du médicament et pour lesquels la date butoir est fixée à 2025.



FIGURE 8 : Pays européens soumis à la directive FMD

https://emvo-medicines.eu/new/wp-content/uploads/EMVS_1_year_anniversary.pdf

(consulté le 28/06/2020)

Cette directive a pour but d'améliorer la sécurité du patient en obligeant le titulaire de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et le fabricant à mettre en place :

- ✚ Un système de gestion des données de sérialisation permettant de garantir l'authenticité du médicament en permettant la vérification de bout en bout sur la chaîne d'approvisionnement. Les fabricants vont charger les identifiants uniques dans le Hub Européen et la vérification des médicaments se fera dans le serveur national.
- ✚ Un identifiant unique pour chaque boîte de médicament
- ✚ Un système antieffraction sur chaque boîte de médicament

Ces dispositions sont obligatoires pour presque tous les médicaments sur prescription obligatoire et pour certains médicaments à prescription facultative (voir liste en annexe 1).

a) Eléments à retrouver sur l'emballage de chaque unité de médicament

On doit trouver sur l'emballage de chaque médicament dans le scope de la FMD :

➔ Un identifiant unique de la boîte qui sert à vérifier l'authenticité d'une boîte de médicament et à l'identifier. C'est une suite de caractères alphanumériques, unique à chaque boîte. Il est composé :

- ✚ Du code produit permettant de connaître : le nom, le nom commun, la forme pharmaceutique, le dosage, la taille et le type de boîte du médicament. On peut le retrouver sous différentes dénominations : GTIN (Global Trade International Number), NTIN, PPN, PC (Product Code)
- ✚ D'un numéro de série (suite alphanumérique ou numérique d'une longueur maximale de 20 caractères) généré par un algorithme de randomisation,
- ✚ Du numéro de lot
- ✚ De la date de péremption
- ✚ Pour certains pays un numéro de remboursement national peut également être demandé.

Cet identifiant unique est encodé dans un data matrix (code à barre bidimensionnel) répondant au standard GS1 codant les informations précédentes et lisible par un scanner courant. Ce code doit être muni d'un système de détection et de correction d'erreur équivalent ou supérieur au standard Data Matrix ECC 200 afin de pouvoir assurer sa lecture dans le cas où il viendrait à être endommagé.

Le système de codage doit permettre d'identifier chaque élément de l'identifiant unique (voir exemple ci-dessous) :

✚ Les données suivantes doivent être précédées de l'indicateur FNC1, qui indique au scanner de lecture qu'un code GS1 est présent dans le code-barres

- ✚ Le code produit doit être précédé de (01)
- ✚ La date d'expiration doit être précédée du code (17)
- ✚ Le numéro de lot doit être précédé du code (10)

- ✚ Le numéro de série doit être précédé du code (21)

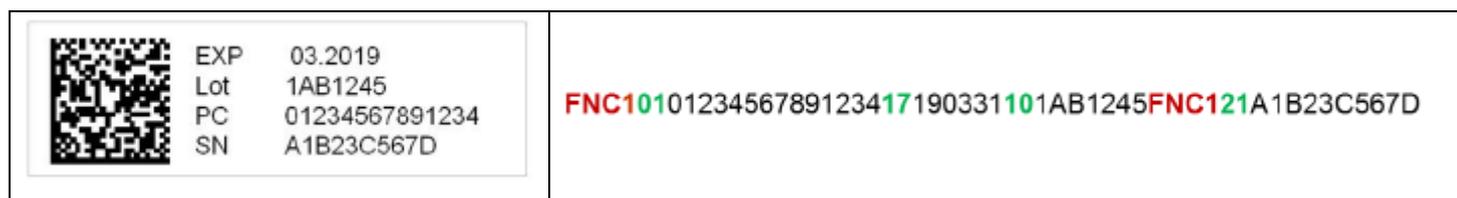


FIGURE 9 : Exemple de codage d'un identifiant unique

Le code à barre doit être imprimé sur un emballage dont la surface est lisse, uniforme et peu réfléchissante. Une qualité minimale d'impression doit être définie et doit garantir une lisibilité précise du data matrix tout au long de la chaîne d'approvisionnement au minimum un an après la date de péremption ou 5 ans après la libération de la boîte pour sa distribution (si la date de péremption est supérieure à 5 ans).

- ➔ Les informations suivantes dans un format lisible par l'homme :
 - ✚ Le code du produit,
 - ✚ Son numéro de série,
 - ✚ Son numéro de remboursement national si nécessaire.

Ceci permet, en cas de non possibilité de lecture du data matrix, de pouvoir vérifier l'authenticité de l'identifiant unique et de le désactiver dans le système de répertoires national. Ceci n'est pas obligatoire dans le cas où la somme des deux dimensions les plus longues de l'emballage ne dépasse pas 10 cm.

- ➔ Un dispositif antieffraction permettant d'apporter toute preuve d'effraction. Sa nature est laissée au choix du fabricant. A l'heure actuelle les trois technologies utilisées sont :
 - ✚ Le collage de pattes,
 - ✚ La pose d'étiquette
 - ✚ Le verrouillage mécanique.

b) Système européen de gestion des données de sérialisation

Afin de garantir la vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement, la Directive demande également la mise en place d'un système de répertoires contenant les informations relatives aux identifiants uniques qui soit accessible à tous les niveaux de la chaîne, dans l'ensemble de l'Union Européenne.

Ainsi l'EMVO (European Medicines Verification Organization), organisation belge à but non lucratif, a été créée par différents acteurs de l'industrie pharmaceutique. Cette organisation a mis en place une plateforme européenne centrale : l'EMVS (European Medicines verification System) qui est connectée aux répertoires nationaux (NMVS : National Medicines Verification System). Les coûts générés par la gestion de ces répertoires sont supportés par les cotisations des fabricants de médicaments dotés des dispositifs de sécurité.

Ce répertoire permet aux fabricants de charger les données de sérialisation lors de la libération des lots et de les mettre à jour dans le répertoire européen EMVS qui ensuite transmet les informations au répertoire national NMVS. Ceci permet aux grossistes, à la pharmacie d'officine ou à l'hôpital (connectés au NMVS) de pouvoir vérifier l'authenticité de l'identifiant unique et de le désactiver lors de la délivrance au patient.

Dans le cas où la vérification dans le système de répertoire ne permet pas de confirmer l'authenticité de l'identifiant unique, une alerte est générée sur le terminal vérifiant le médicament et remonte dans le système de répertoires. L'entité gérant le répertoire NMVS doit contrôler ces alertes et enquêter sur les cas de falsification possible. C'est elle qui avertit les autorités compétentes si la falsification est avérée.

Il existe trois types d'alertes pouvant remonter du NMVS :

- Les alertes d'information
- Les alertes techniques qui peuvent être générées par des bugs, par un défaut de qualité ou de lecture
- Les alertes de type L5 (ou de niveau 5) qui sont des alertes de falsification possible. Il en existe plusieurs sous-catégories, mais l'alerte NMVS_NC_PCK_22, qui signale une boîte ayant un identifiant unique déjà

désactivé, est la seule alerte devant être considérée comme une potentielle falsification durant la période de stabilisation, période durant laquelle le système de répertoire européen doit être amélioré afin de pouvoir gérer le flux important de données sans être dépassé.

Les alertes L5 sont automatiquement remontées au NMVS et au titulaire de l'AMM. Face à ces alertes une enquête doit être menée afin d'identifier la cause de cette alerte, le plus souvent ces alertes proviennent d'un problème de chargement des données dans le répertoire Européen et/ou National.

Une fois la cause identifiée et tout risque de falsification écarté, la boîte peut être délivrée.

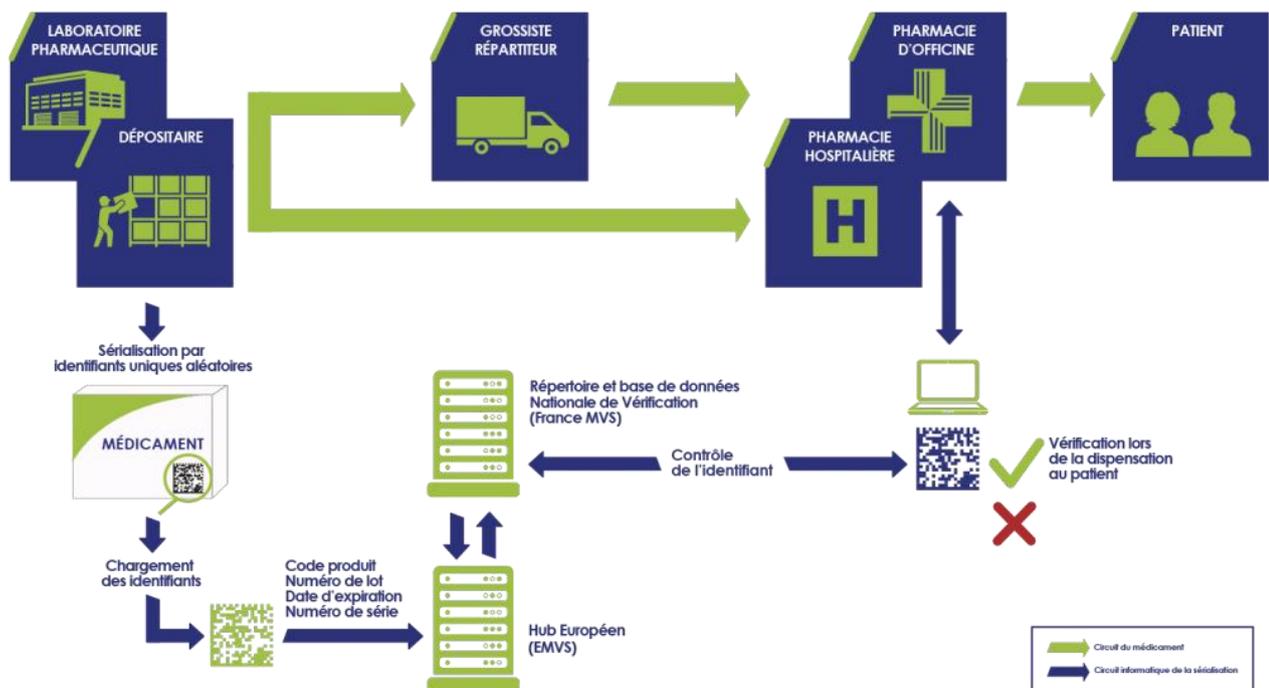


FIGURE 10 : La sérialisation sur la chaîne d'approvisionnement du médicament : Flux des produits et des données dans le système européen (22)

c) Rôles et Responsabilités des différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement

Titulaire de l'AMM :

Le titulaire de l'AMM doit, pour tous les médicaments concernés par la sérialisation :

- ✚ Apposer le data matrix sur chaque boîte de médicament
- ✚ Positionner un dispositif d'inviolabilité sur chaque boîte, les caractéristiques choisies pour ce dispositif doivent être enregistrées dans l'AMM
- ✚ Charger les données de sérialisation dans le répertoire de sérialisation européen (EMVS)

Avant de pouvoir se connecter et transmettre les données au logiciel européen, le titulaire de l'AMM doit signer un contrat avec l'EMVO pour s'inscrire au préalable auprès de l'EMVO.

Le site exploitant du pays de destination des médicaments concernés, doit quant à lui s'inscrire auprès du NMVO du pays de commercialisation de ces médicaments. Cette inscription est soumise à une redevance fixée par chaque NMVO.

La personne qualifiée avant le lancement de la production et de la commercialisation des lots sérialisés doit s'assurer :

- ✚ De la migration et de l'interopérabilité des équipements informatiques
- ✚ De l'adaptation et de l'équipement adéquat des chaînes de production
- ✚ De la formation des collaborateurs intervenant sur ce processus
- ✚ De la modification des contrats avec les parties prenantes intégrant les impératifs de sérialisation
- ✚ De la signature conforme des contrats avec les NMVO et de l'acquittement des redevances
- ✚ De l'établissement des règles de vérification à réception des produits
- ✚ De la modification des processus de retour

Selon l'Annexe 16 des Bonnes Pratiques de Fabrication : « La responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament au cours de son cycle de vie, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Cependant, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF). » (18)

Ainsi dans le cadre de la sérialisation, la personne qualifiée en charge de la libération des lots pour commercialisation doit veiller :

- à l'établissement d'une liste des médicaments soumis à la sérialisation
- à la modification de l'étiquetage
- à l'ajustement si nécessaire des articles de conditionnement, revalidation des bons à tirer
- à ce que les dispositifs de sécurité aient été apposés sur l'emballage
- à la conformité du marquage Data Matrix aux standards GS1
- à ce qu'il n'y ait pas, de façon concomitante dans le système de répertoire, deux identifiants uniques ayant le même code produit et le même numéro de série.
- à la concordance parfaite de la date de péremption mise dans le data matrix avec celle chargée dans le NMVS
- au chargement des données de chaque lot sérialisé dans le système de répertoires lors de la libération pharmaceutique (17)

Grossistes-Répartiteurs et dépositaires :

Ils sont chargés de livrer les produits aux utilisateurs finaux de la chaîne d'approvisionnement, ils sont également acteurs dans les retours de produits et dans les rappels de lot.

Ainsi chaque distributeur en gros aura pour rôle :

- ✚ De vérifier l'authenticité des médicaments dans certains cas : médicaments retournés par des personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou par un autre grossiste
- ✚ De désactiver des identifiants uniques dans certaines situations :
 - Médicaments destinés à être exportés hors Union Européenne
 - Les produits retournés par les utilisateurs finaux et ne pouvant pas être réintégrés aux stocks des médicaments vendables

- Les produits à détruire
- Les échantillons demandés par les autorités compétentes
- Les produits qu'il fournit à des tiers ou des structures n'ayant pas de pharmaciens ou délivrant des médicaments d'urgence : professionnels de santé hors d'un établissement de santé, vétérinaires, armée, sapeurs-pompiers.

✚ D'informer les autorités compétentes s'il soupçonne une falsification sur un médicament.

Comme vu précédemment ils ont également un rôle à jouer pour la mise en place de la consolidation : en attendant la mise en place de l'agrégation ils vont être amenés à associer informatiquement les numéros de série des étuis d'un carton au numéro du carton les contenant (ce numéro est créé par le dépositaire). Ces données seront regroupées dans un fichier créé par le dépositaire et envoyé par la suite à l'utilisateur final, ce qui réduira le temps de vérification et de désactivation des identifiants uniques. La PUI par exemple n'aura pas à vérifier et désactiver boîte par boîte les identifiants des médicaments qu'elle envoie dans les divers services de l'hôpital.

Le Pharmacien responsable de l'établissement devra veiller lors de la mise en place de la sérialisation :

- A l'adaptation des outils informatiques
- A la formation des équipes
- A la mise en place ou la mise à jour des équipements permettant de scanner les codes
 - A la signature d'un contrat avec le NMVO de son pays et au paiement de la redevance
 - A l'adaptation de son processus de rappel de lot
 - A la définition des conditions de reconstitution des stocks
 - A établir une procédure d'identification des destinataires des lots
 - A prendre en compte l'impact des nouvelles méthodes sur les délais de traitement des commandes (17)

Hôpitaux :

Les hôpitaux font partie des utilisateurs finaux de la chaîne d'approvisionnement du médicament. Ainsi les Pharmacies à Usage Intérieur de chaque établissement de santé se doivent de vérifier l'authenticité des médicaments qu'elles reçoivent avant leur délivrance aux patients.

Les pharmaciens de la PUI auront pour rôle :

- De vérifier les dispositifs anti-effraction de chaque boîte de médicament
- De vérifier l'authenticité de chaque boîte de médicament en se connectant au NMVS et en scannant le data matrix

Ces deux vérifications peuvent être faites n'importe quand entre la livraison du médicament et sa délivrance au patient, à condition qu'il y ait aucune vente du médicament entre sa livraison et sa délivrance. De ce fait le pharmacien peut décider d'effectuer ces opérations à la réception, au stockage, lors de la préparation de doses administrées, lors de la délivrance par la PUI, lors de la dispensation pour un médicament rétrocedé

- De désactiver l'identifiant unique dans le système de répertoire, au plus tard lors de la première ouverture de la boîte.

Si le pharmacien de la PUI suspecte une effraction de l'emballage ou que l'authenticité du médicament est remise en cause, le médicament ne doit pas être délivré et les autorités compétentes doivent en être immédiatement informées.

Les pharmaciens hospitaliers doivent s'engager aux côtés de la direction pour veiller lors de la mise en place de la sérialisation :

- A l'achat d'équipements appropriés
- A la définition et la mise en œuvre d'une procédure appropriée pour vérifier et décommissionner les étuis
- A l'établissement d'une connexion robuste au NMVS
- A la formation du personnel afin qu'il maîtrise les équipements et l'interface avec le NMVS, la gestion des alertes et les actions à engager lors d'une suspicion de falsification. (17)

Officines :

Les pharmaciens d'officine font partie des utilisateurs finaux de la chaîne d'approvisionnement du médicament, ils vont délivrer un médicament à un patient. De ce fait ils constituent le dernier verrou pour la sécurité du médicament.

Le pharmacien d'officine, avant de délivrer la boîte à son patient devra :

- Vérifier l'état du dispositif anti-effraction
- Vérifier l'authenticité du médicament en se connectant au répertoire NMVS et en scannant le data matrix (si le data matrix est illisible la vérification peut se faire manuellement grâce aux mentions lisibles, mais entraîne un risque d'erreur humaine lors de la saisie des informations).
- Désactiver l'identifiant unique dans la base de données

Si le pharmacien suspecte une effraction de l'emballage ou que l'authenticité du médicament est remise en cause, le médicament ne doit pas être délivré et les autorités compétentes doivent en être immédiatement informées.

Le pharmacien d'officine doit veiller lors de la mise en place de la sérialisation :

- A installer ou adapter les équipements nécessaires à la sérialisation : scanners, logiciels
- A s'assurer de l'établissement d'une connexion robuste avec le NMVS
- A former son équipe afin qu'elle maîtrise la procédure de vérification, la gestion d'une alerte et les actions à engager en cas de suspicion de falsification
 - A maîtriser l'interface avec le NMVS
 - A connaître la procédure à suivre en cas de suspicion de falsification (17).

d) Etat d'avancement de la FMD

En France, en septembre 2020 :

Un an et demi après l'entrée en vigueur de la Directive sur la sérialisation des médicaments, les différents acteurs sont à des niveaux d'avancement variables.

En France, sur les 2500 PUI que le pays totalise, 1613 établissements, soit environ 65%, sont actuellement connectés au répertoire national des données de sérialisation et sont donc équipés pour pouvoir vérifier l'authenticité des médicaments.

Concernant les grossistes, la quasi-totalité d'entre eux sont connectés au système de vérification des médicaments.

Par contre, au niveau des officines, seulement une quinzaine sur les 20 000 officines françaises sont connectées au système d'authentification. (19)

En France, le taux d'alertes, renvoyées par le système lors de la vérification et de la désactivation de l'identifiant unique, est passé de 1% en janvier 2020 à 0,5% à la fin de l'été 2020. Les causes de ces alertes sont diverses :

- Dans 40% des cas la boîte a déjà été désactivée
- Dans 33% des cas le numéro de série n'existe pas pour ce code produit
- Dans 14 % des cas le numéro de lot n'existe pas pour ce code produit
- Dans 12% des cas le code produit est inconnu
- Dans 1% des cas la date de péremption ne correspond pas à celle enregistrée dans le système France NMVS

Ailleurs en Europe :

En février 2020, un an après l'entrée en vigueur de la FMD, l'ensemble des officines Allemandes et Espagnoles, 98% des Belges et 89% des Britanniques étaient connectées au système de vérification d'authenticité des identifiants. Les différences de maillage des officines entre les pays européens doivent être considérées en parallèle, par exemple au Royaume-Uni, disposant de chaînes de distribution concentrées, la mise en place a été plus aisée qu'en France qui possède le plus grand réseau officinal d'Europe.

Concernant les hôpitaux, en février 2020, tous les hôpitaux Allemands étaient en mesure de vérifier l'authenticité des identifiants dans le répertoire national, contre

92% en Pologne, 78% en Bulgarie, 54% au Royaume-Uni et 29% en Espagne. En parallèle à la même période, le taux était de 36% en France.

Concernant les grossistes-répartiteurs, en février 2020, 89 % d'entre eux étaient connectés en Allemagne, 84% en Belgique, 63% en Pologne, 51% aux Pays-Bas, 43% au Royaume-Uni. A la même période 100% des grossistes-répartiteurs français étaient connectés.

Du côté des industriels, d'après Philippe Truelle (administrateur du LEEM), en février 2020 tous les médicaments qui devaient être sérialisés avaient leur numéro de série chargé dans les répertoires Nationaux et Européen, soit plus de 3 milliards de numéros de série enregistrés. (20)

e) Principales difficultés rencontrées dans l'implémentation de la FMD

En février 2019, lors de la transmission des données des premiers lots sérialisés à l'EMVS, celui-ci a été submergé par la quantité de données à gérer. Ceci a entraîné et entraîne encore des lenteurs dans le système de répertoire.

Une période de stabilisation a été accordée pour permettre au Hub européen de s'améliorer afin de gérer la grande de données transmises par les industriels.

A l'officine et à l'hôpital :

Les systèmes de vérification ont été dépassés par des remontées de fausses alertes :

- Alertes techniques : liées le plus souvent à un défaut de lecture pouvant provenir d'une mauvaise qualité d'impression du data matrix, une couleur de l'étui ne permettant pas la bonne lecture du data matrix ou bien à un mauvais paramétrage des lecteurs de data matrix.

- Alertes de type L5 ayant différentes causes :

- De fréquentes alertes ont été remontées et étaient dues à des dates de péremption incohérentes : la date de péremption encodée dans le data matrix différait de celle chargée dans le répertoire européen (on pouvait avoir une date AA/MM/00 qui correspond au début du mois encodée dans

le data matrix imprimé sur la boîte et la date AA/MM/31 correspondant à la fin du mois chargée dans le répertoire européen). Les industriels ont donc été prévenus et maintenant il leur est demandé de systématiquement encoder le dernier jour du mois dans le data matrix afin d'éviter ce type d'erreur.

- L'absence de numéros de série dans le Hub Européen est également une cause fréquente de génération d'alerte. Ceci est généralement dû à un mauvais chargement des données par l'industriel. Il est demandé à la personne en charge de la libération des lots sur le marché de vérifier, avant envoi sur le marché, le bon chargement des données dans le Hub européen.

Par ailleurs un manque de formation du personnel a été remonté et mis en cause dans la gestion de ces alertes. La maîtrise de la signification des différents messages remontés par le NMVS est primordiale.

A l'officine :

Au 9 février 2019 plusieurs paramètres pouvaient expliquer le retard d'implémentation dans les officines européennes et particulièrement françaises :

- Retard dans la mise en place des équipements nécessaires dans chaque officine
- Connexion au répertoire national non opérationnelle, plusieurs raisons sont remontées :
 - Les logiciels métiers des officines n'étaient pas tous paramétrés de façon à établir une interface opérationnelle avec le répertoire national
 - Dispositif de sécurisation de la connexion au NMVS pas encore mis en place

Au 11 septembre 2020 ces deux aspects précédents étaient régularisés, et toutes les officines françaises ont reçu par courrier un lien et un identifiant unique afin de se connecter au système de répertoire français, via un connecteur validé par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et le NMVO français. (20)

Dans les PUI

Le temps consacré à la vérification et la désactivation de chaque boîte est trop long (boîte par boîte) au vu des quantités de boîtes à traiter chaque jour. De ce fait les établissements de santé demandent aux industriels de mettre en place un procédé d'agrégation des numéros de série des boîtes au numéro du carton qui les contient, et à la palette qui contient le carton pour faciliter cette manipulation. Ainsi en scannant la palette ou le carton, l'authenticité de tous les numéros des boîtes contenues dans ces entités sera vérifiée et désactivée en un seul coup. Une solution intermédiaire est proposée en attendant la généralisation de l'agrégation : la consolidation.

L'autre solution envisagée en parallèle est d'équiper les établissements de santé de solutions robotisées sophistiquées capables de vérifier les dispositifs anti-effraction et de vérifier l'authenticité de chaque boîte, ce qui représente d'importants investissements qui ne sont pas à la portée de certains établissements de santé. (20)

1.4) Les équipements permettant la sérialisation

Selon Christelle Maréchal, directeur des affaires européennes et internationales du LEEM, le coût moyen d'adaptation à la sérialisation d'une ligne de conditionnement est entre 100 000 et 400 000 euros. (17)



FIGURE 4 : Les principaux équipements nécessaires à la sérialisation sur une ligne de conditionnement

Les équipements nécessaires à une production sérialisée peuvent différer d'une ligne à l'autre et d'un mode de sérialisation à l'autre.

Les principaux équipements retrouvés sur les lignes de conditionnement de Diskus® du site d'Evreux sont :

a) **Un PC dédié à la sérialisation** relié au serveur PIMMS (serveur sérialisation du site d'Evreux) et aux équipements permettant la sérialisation. C'est ce serveur PIMMS qui reçoit les numéros de série générés par le serveur EPCIS du groupe au niveau mondial, et qui transmet ces numéros aux systèmes SEA VISION des imprimantes de la vigneteuse/étiqueteuse et de l'encaisseuse. Il reçoit ensuite les données en provenance des SEA VISION : numéros de série commissionnés et décommissionnés. Il permet de lancer les lots sérialisés et de les clôturer. Il y a un PC Client :

- ✚ Sur toutes les lignes produisant des lots sérialisés

- ✚ Dans les bureaux de l'Assurance Qualité : pour envoyer, lors de la revue du dossier de lot et si le rapport de lot est conforme, les données de sérialisation (transaction appelée « Data release ») au serveur EPCIS qui transmet dans la foulée au serveur de l'autorité concernée.

- ✚ A la logistique : dans le magasin le PC Client permet, lors de l'envoi des palettes, de confirmer l'envoi des données de sérialisation. Il permet également de pouvoir gérer les données de sérialisation lors des destructions, prélèvements ou mouvements entre CS et palettes au magasin, et de rééditer le rapport de lot mis à jour avant l'envoi.

- ✚ Sur les lignes de retraitement, dédiées principalement aux tris de lots dans le cadre d'investigation, pour gérer les destructions, prélèvements et mouvements entre CS et palette lorsque des modifications doivent être faites après la clôture d'un lot.

b) **Une vigneteuse /étiqueteuse** composée de plusieurs éléments :

- Un équipement permettant de déposer le dispositif antieffraction : l'étiqueteuse va déposer une étiquette d'inviolabilité
- Une imprimante à jet d'encre qui va imprimer les mentions variables et le data matrix sur la zone d'impression de l'étui.
- Pour certains pays (ex : Italie) : dépose de vignettes pré-imprimées, fournies par le pays, contenant les informations de sérialisation.
- Un système vision associé avec plusieurs caméras qui contrôlent à 100% les étuis :
 - ✚ une première caméra contrôle la conformité du code barre de la vignette (lorsqu'il y a dépose de vignettes)
 - ✚ deux caméras vont contrôler le bon positionnement de l'étiquette d'inviolabilité avant et arrière,
 - ✚ une caméra va contrôler la conformité de l'impression des mentions lisibles et du data matrix (positionnement de l'impression, qualité de l'impression, information contenue).

c) **Douchettes**, reliées à l'étiqueteuse : elles servent à scanner les données de production (contenues sous forme de codes-barres dans le dossier de lot papier) à entrer dans le PC sérialisation de la ligne et à faire imprimer par l'imprimante à jet d'encre. Ces données peuvent être saisies manuellement en cas de défaillance des douchettes. Ces données sont ensuite vérifiées par 2 personnes différentes avant le lancement du lot. Ces douchettes permettent également, durant une production PODA ou PODA+, de décommissionner des étuis.

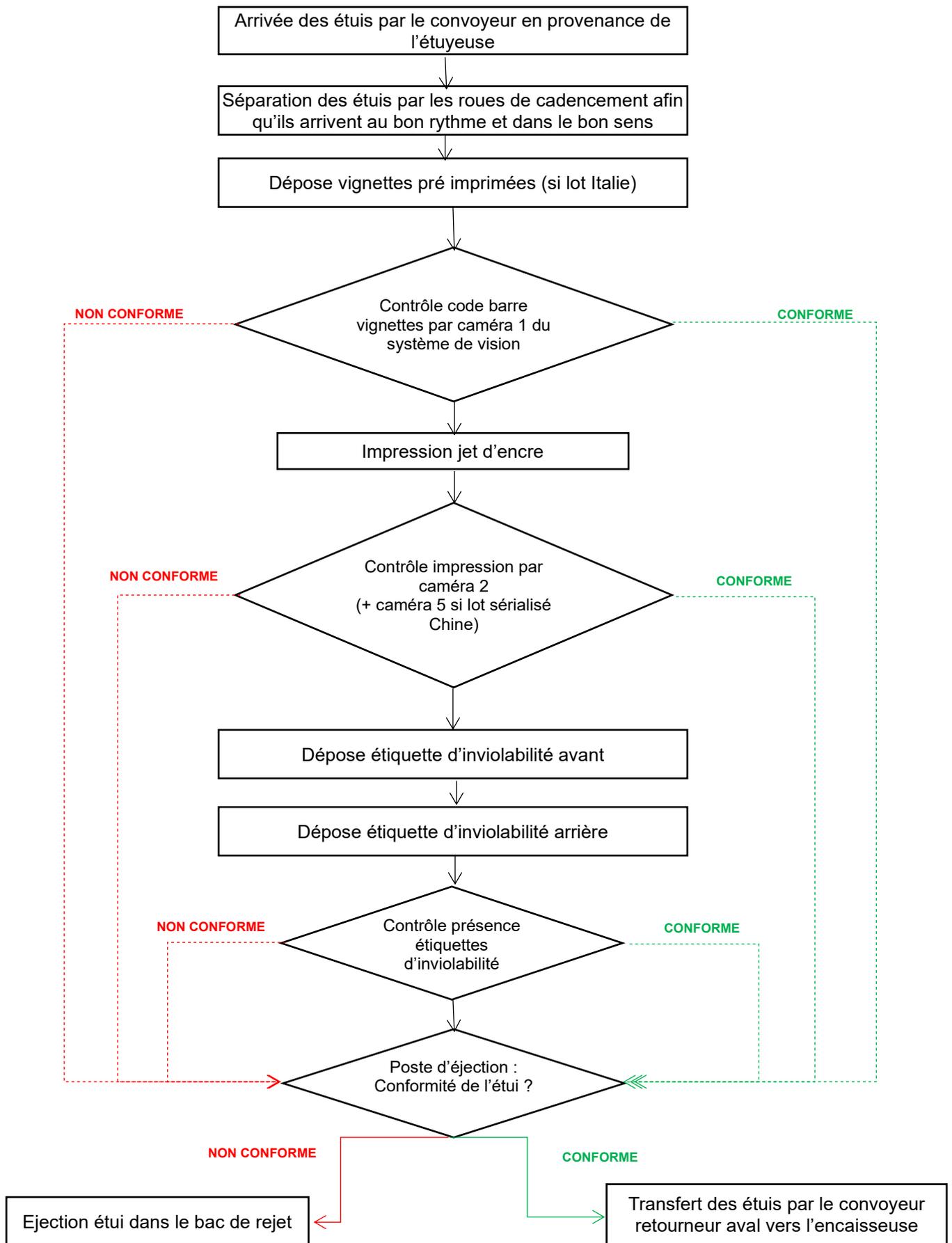


FIGURE 5 : Flux du produit dans la vigneteuse/étiqueteuse

d) **Un AXICON®** : appareil de contrôle permettant de déterminer la qualité de l'impression du data matrix qui est définie par une valeur exprimée en « Grade ». Cette valeur est échelonnée de A à F, avec A la qualité d'impression maximum et F la qualité d'impression minimum. Le minimum de grade requis pour une impression conforme est défini par chaque site fabricant. Sur le site d'Evreux c'est le grade C qui est choisi en limite. Cet appareil permet également de vérifier les informations encodées dans le data matrix et leur conformité : le numéro de série, le numéro de lot, la date de péremption, le code CIP/GTIN...

e) **Une encaisseuse** qui va permettre la mise en carton standard (CS) des étuis en provenance de l'étiqueteuse, l'impression et le collage de l'étiquette CS, et la mise en place des CS sur les palettes. Pour les modes PODA + et Track and Trace elle va permettre l'impression du numéro de série du CS sur son étiquette. Pour les modes Track and Trace, elle est reliée au système Vision et va permettre l'agrégation des étuis aux CS (automatiquement via le système de vision) et des CS aux palettes (via un flashage manuel par une douchette reliée au serveur sérialisation). Leur imprimante et leurs caméras de contrôle sont reliées au système SEA VISION, ce qui va permettre l'impression des étiquettes CS, le contrôle des impressions étuis et des étiquettes CS, et l'agrégation étuis-CS et CS-palette. Elles sont équipées d'une ou plusieurs douchettes avec ou sans fil, permettant le contrôle de l'impression, le commissionning des étiquettes CS (pour certaines encaisseuses qui ne le font pas en automatique), l'agrégation CS-palette mais également le décommissionning des CS et des étuis (déjà agrégés au CS) si nécessaire.

f) Le flux des données dans le cas des lots Europe

EPCIS, le serveur sérialisation central du titulaire de l'AMM, génère et envoie aux PIMMS (serveurs sérialisation locaux de chaque site de production) les numéros de série nécessaires à la production de chaque lot.

Durant la production d'un lot au conditionnement, les données de sérialisation sont enregistrées sur PIMMS (numéros de série commissionnés et décommissionnés,

données d'agrégation). Une fois le lot clôturé, le service d'assurance qualité revoit le dossier de lot et si celui-ci est conforme les données du rapport de lot sont envoyées de PIMMS au serveur groupe EPCIS (via une transaction de l'ERP) qui les transmet dans la foulée aux serveurs des autorités réglementaires des pays destinataires du lot (les données sont d'abord transmises à la plateforme centrale européenne EMVS qui transmet ensuite les données au logiciel du pays NMVS).

Pour les lots Europe, avant la libération du lot, le pharmacien responsable de la libération doit vérifier que les données de sérialisation sont remontées correctement dans le serveur du pays via une transaction disponible sur l'ERP qui assure une interface entre le serveur groupe et le serveur du pays.

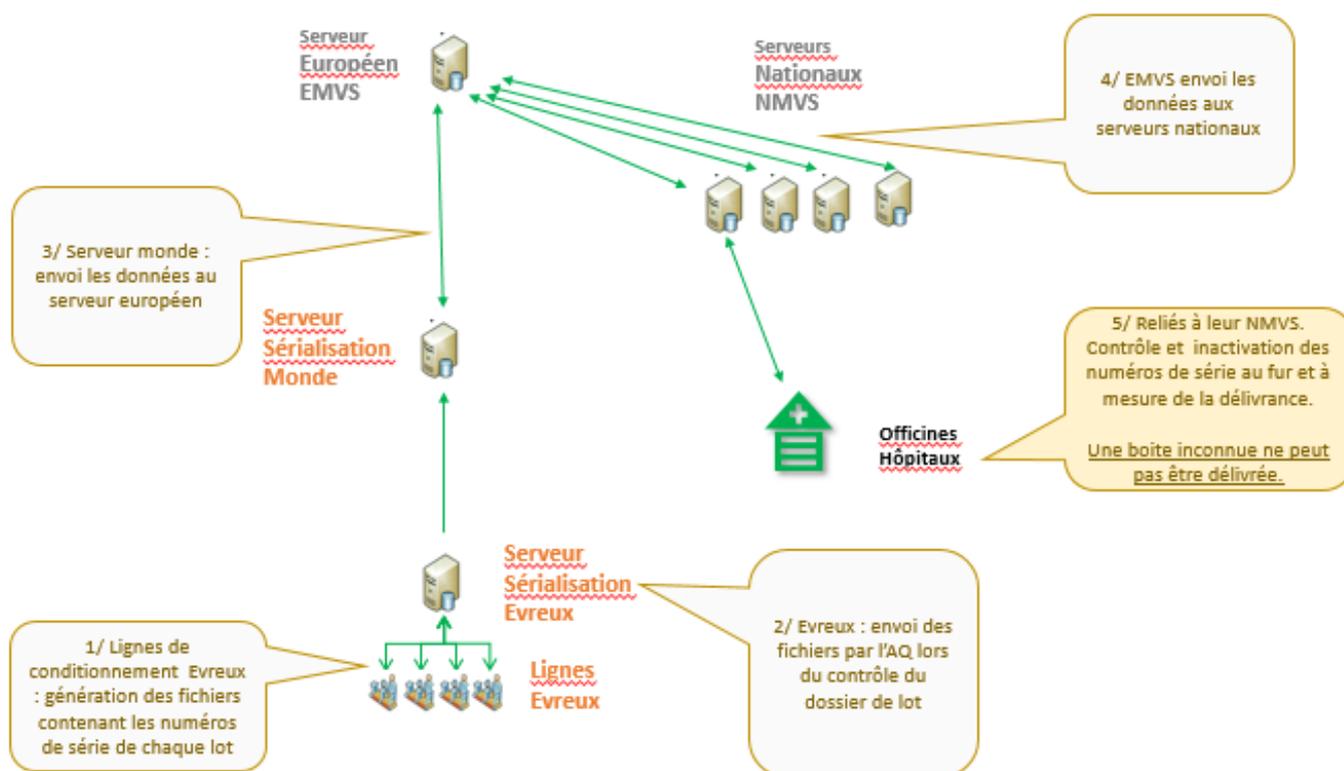


FIGURE 6 : Flux d'échange des données lors de la production d'un lot sérialisé Europe

3) Troisième partie : Tendre vers la « Réconciliation Sérialisation PODA à 0 » via un processus de change control

Après avoir vu les spécificités de la sérialisation telle que définie dans la FMD, la troisième partie traite d'une amélioration des lignes de conditionnement afin d'atteindre la réconciliation à 0 sur les lots à destination de l'Europe. Cette amélioration a été suivie par un processus de change control.

Une réconciliation à 0 signifie qu'à la fin du conditionnement d'un lot, il y a autant de numéros de série actifs que d'étuis produits et envoyés pour commercialisation sur le lot.

1.1) Processus change control

Dans le cadre de la construction d'un système qualité, avoir un système de change control en place et bien défini est primordial. Il a pour but de mettre sous contrôle les changements ayant un potentiel impact sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un composant ou d'un produit. Il doit avoir pour objectifs d'évaluer les impacts et les risques associés à la mise en œuvre des changements, d'assurer le respect des exigences légales et réglementaires, de fournir la traçabilité des changements et de garantir l'absence d'impact qualité sur les produits.

Il est d'ailleurs demandé dans les Bonnes Pratiques de Fabrication au chapitre 1, d'avoir un Système Qualité pharmaceutique qui garantisse que :

- Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires
- Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit.

1.2) Définition de la réconciliation sérialisation

La réconciliation sérialisation est calculée comme suit :

- **Réconciliation = Nombre d'étuis** Commissionnés du Batch Report Sérialisé (PIMMS) – **quantité d'étuis produits commercialisés** du dossier de lot électronique (TOTAQ).

| | | |
|---|--|--------------|
| | | ETUIS |
| À | Quantité produite en fin de PO (Etuils) - (Valeur avant dégagement: 57769) | 57774 |
| | | |

FIGURE 11 : Interface du logiciel de production (TOTAQ) en fin de lot montrant la quantité produite

| Batch Report: PE2011193 | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|-----------------|
| Started On | 20-Nov-2019 16:20 | Line | Test Lab Line 2 |
| Ended On | 20-Nov-2019 16:27 | | |
| <u>Serialization Counters</u> | | | |
| Individual Unit | | | |
| Commissioned | 23 | Shipped | 0 |
| Rejected | 7 | Not Shipped | 23 |

FIGURE 12 : Interface du logiciel de sérialisation (PIMMS) montrant la quantité de numéros de série commissionnés en fin de lot

1.3) Risques d'une réconciliation différente de 0

✚ Si la réconciliation est < 0 : cela signifie qu'un étui décommissionné et donc non conforme a été conservé parmi les étuis envoyés pour commercialisation. De plus cet étui génèrera une alerte lors de sa délivrance car son numéro de série ne sera pas actif, il ne pourra pas être délivré et entrainera un risque de réclamation.

✚ Si la réconciliation est > 0 : cela signifie que des étuis qui ont été soit prélevés (donc conservés intacts sur site) soit envoyés aux déchets n'ont pas été décommissionnés. Ces étuis sont à risque d'utilisation frauduleuse car leur numéro de série est toujours actif.

Remarque : les prélèvements comprennent : les étuis vides collés dans la batch documentation, les étuis pleins qui seront conservés à l'échantillothèque, les étuis pleins qui sont envoyés pour analyse au laboratoire de Contrôle Qualité, les étuis prélevés pour stockage en stabilité (pas pour tous les lots).

1.4) Ce qui est exigé dans la FMD

Selon le Règlement délégué 2016/161, Point 28 il est dit : « Pour garantir une vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement, il est nécessaire de mettre en place un système de répertoires contenant, entre autres, les informations relatives aux identifiants uniques **légitimes** d'un médicament [...] ». Et au point 33 « Le titulaire de de l'autorisation de mise sur le marché ou, dans le cas de médicaments importés ou distribués en parallèle portant un identifiant unique équivalent [...], la personne responsable de la mise sur le marché de ces médicaments veille à ce que les informations [...] soient chargées dans le système de répertoires avant que le médicament ne soit libéré pour la vente ou la distribution par le fabricant, et **à ce qu'elles soient tenues à jour par la suite.** » (21)

Par ailleurs dans le Question & Answer version 10, document de la commission Européenne répondant aux questions fréquentes à propos de la FMD (document non contraignant) non traduit en français, il est précisé : Question 8.6 : « Can marketing authorisation holders upload in the repositories system serial numbers that are never actually used as data elements of unique identifiers? ». Soit « Est-ce que les titulaires de l'AMM peuvent charger dans le système de répertoire des numéros de série qui ne sont en fait jamais utilisés en tant qu'éléments des identifiants uniques ? »

Réponse : « No. The purpose of the repository system is to the information on the safety features is contained. Serial numbers that are not actually used as data elements in unique identifiers should not be uploaded and stores in the repositories system as they represent a security risk for the system ». Soit « Non. L'objet du système de répertoire est de stocker les informations des dispositifs de sécurité. Les numéros de série qui ne sont pas utilisés en tant qu'éléments de données des identifiants uniques ne devraient pas être stockés dans le système de répertoire puisqu'ils représentent un risque de sécurité. »

1.5) Position du titulaire de l'AMM

Il n'y a pas d'obligation claire pour le moment par rapport aux exigences de la réconciliation sérialisation, mais compte tenu des risques que représente une réconciliation différente de 0, le groupe a donc décidé de mettre en œuvre les actions nécessaires pour tendre vers la Réconciliation à 0.

Au vu de l'importance des changements nécessaires (équipements, logiciel, méthodologie...) pour atteindre cet objectif, une période d'intérim est acceptée à condition de mettre sous contrôle plusieurs points :

- ✚ Tous les produits sérialisés qui ne sont pas commercialisés (prélèvements et déchets) doivent être soit décommissionnés soit détruits.
- ✚ Il n'y a pas de risque pour le patient.
- ✚ Il n'y a pas de risque pour l'approvisionnement en médicaments.

A) Actions prises par le site fabricant d'Evreux

Suite à cette décision, il y a eu ouverture d'un processus de change control pour tendre vers la réconciliation sérialisation PODA à 0 et mettre sous contrôle les points précédents.

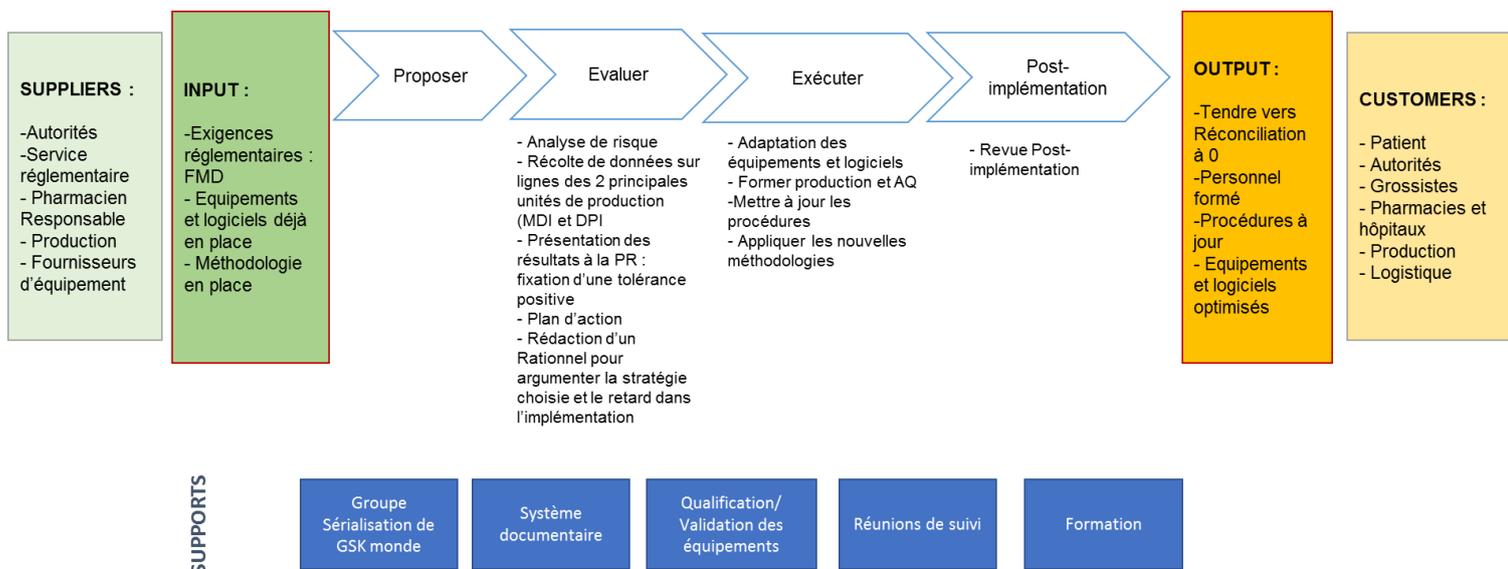


FIGURE 13 : Processus de change control du projet Réconciliation à 0

L'équipe en charge du projet Réconciliation sérialisation PODA à 0 est principalement composée :

- ✚ D'un chef de projet spécialiste des problématiques Sérialisation
- ✚ Deux experts du conditionnement : un pour chacune des deux principales unités de production
- ✚ Trois interlocuteurs Assurance Qualité Opérationnelle venant des deux unités de production du site d'Evreux
- ✚ Un expert automation

Un document a été rédigé par cette équipe pour tracer l'avancée du projet, l'argumentaire et les étapes pour le passage à la réconciliation à 0.

a) Etat des lieux en 2018, date de lancement de la sérialisation PODA Europe à Evreux

- Le mode de réconciliation des numéros de série est le suivant : le nombre de numéros de série commissionnés doit être **> ou =** à la quantité produite, une réconciliation négative n'est pas tolérée et entraîne automatiquement une investigation encadrée par le processus de déviation, mais toute réconciliation positive est tolérée. Sur cette période et jusqu'au 9 février 2019 les prélèvements ne sont pas décommissionnés, les déchets ne sont ni décommissionnés ni broyés.
- Avec la version de l'OCV (optical character verification : système de vision) disponible à cette période, le décommissionning des étuis sur la vigneteuse est possible uniquement en arrêtant la ligne, avec une douchette à fil. Cette manipulation entrainerait un retard dans la production et donc un risque supply. De ce fait et pour éviter tout risque de falsification liée à ces déchets non décommissionnés, il est décidé d'implémenter des broyeurs dédiés sur chaque ligne de conditionnement afin de broyer les étuis mis aux déchets sans les avoir décommissionnés. Entre décembre 2018 et janvier 2019 les broyeurs sont progressivement installés sur les lignes.

b) Améliorations techniques apportées

- Installation d'un broyeur sur chaque ligne de conditionnement.
- Upgrade de la version du système de vision, passage à la version supérieure et installation de douchettes sans fil permettant le décommissionning sans arrêter la production du lot.

c) Nouvelles pratiques instaurées à partir du 9 février 2019, date d'application de la FMD

- Dans un soucis d'harmoniser le plus possible les pratiques entre les lots d'une même ligne, les lignes et les unités de production, ces pratiques ont été adoptées pour tous les lots PODA et PODA+ (même hors FMD) des deux unités de production.
- En parallèle les procédures encadrant ces pratiques ont dû être mises à jour et il a été nécessaire de former les opérateurs sur ligne ainsi que le personnel de l'Assurance qualité en charge de la revue et de la libération des lots.
- Obligation de décommissionner les prélèvements : formulaire d'engagement de décommissionning des prélèvements par les opérateurs en fin de dossier de lot papier. Par ailleurs des processus définis et procédurés de gestion des prélèvements sont en place et permettent de sécuriser ces étuis conservés sur site.
- Broyage systématique des étuis sérialisés mis aux déchets. Un formulaire d'engagement de broyage des déchets par les opérateurs est ajouté en fin de dossier de lot papier. Ce broyage a été mis en place pour s'assurer que tout étui mis aux déchets qui n'est pas décommissionné (par oubli ou par impossibilité de le décommissionner) soit rendu inutilisable. Le broyage est un mode dégradé et sera pratiqué jusqu'à ce que la réconciliation des numéros de série à 0 soit robuste.

d) *Définition d'une tolérance positive pour la réconciliation sérialisation
PODA*

- Une analyse de risque a été menée afin de déterminer toutes les causes possibles qui pourraient entraîner une réconciliation différente de 0. En face de chaque cause il a été défini des actions à mettre en place pour éviter ces événements.
- Des récoltes de données sur ligne ont été réalisées à partir de juin 2019 pour évaluer la faisabilité d'atteindre la réconciliation à 0 en mode PODA maintenant qu'il est possible de décommissionner en cours de lot sans arrêter la ligne de conditionnement.
- Ces récoltes de données ont mis en évidence un problème au niveau des éjections de la vigneteuse : les étuis éjectés ne sont pas à 100% décommissionnés automatiquement par le système de vision (SEA Vision). Certaines éjections ne sont pas reconnues par SEA Vision qui ne peut pas modifier le statut du numéro de série concerné. Cela oblige donc les opérateurs à scanner tous les étuis éjectés afin de décommissionner les rares étuis dans ce cas. Ces étuis sont dénommés « zombie » car ils sont « morts » pour la vigneteuse (éjectés) mais encore « vivants » pour l'OCV (au statut commissionned). Le scan manuel des boites éjectées étant une opération humaine, un risque d'oubli ou de mauvaise opération subsiste. Au vu de ce problème et les risques liés à une réconciliation positive étant maîtrisés par les méthodologies précédentes, il a été décidé de définir une tolérance sur la réconciliation jusqu'à ce que toutes les lignes soient capables de gérer les cas des étuis « zombie ».
- Sur la base des résultats des tests d'évaluation et sur l'analyse de risque, la Pharmacien Responsable a décidé de fixer une tolérance positive de X sur la réconciliation des numéros de série, l'écart devra être compris entre 0 et X unités basé sur l'historique de collecte des données. Le logiciel de production (TOTA0) est mis à jour afin d'intégrer ce seuil de tolérance positive lors du calcul de la réconciliation sérialisation en fin de lot. Ainsi une réconciliation non conforme entrainera automatiquement selon les cas :

- ✚ Si la réconciliation est $> X$: un formulaire devra être complété. Ce nouveau formulaire permet de guider les investigations pour connaître l'origine de la Non-conformité de réconciliation, et s'assurer que bien tous les prélèvements ont été décommissionnés.

| | | | |
|---------------------------------------|-----|---------------------------|------|
| Ligne de conditionnement | | N° de PO | |
| Code produit fini | | N° de lot conditionnement | |
| Personnes ayant participé à l'enquête | Nom | Date | Visa |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Chaque personne responsable des actions doit s'engager en signant individuellement ses actions

| Tableau A | | | |
|-------------------------|---|------|------|
| | Les étuis ci-dessous sont-ils décommissionnés ? (Vérification à effectuer avec une douchette) : | Date | Visa |
| Étuis collés dans le PO | Oui / Non | | |
| Stabilités | Oui / Non / NA | | |
| Échantillon CAQ | Oui / Non | | |
| Échantillothèque | Oui / Non | | |

Assurez-vous que la version imprimée est la dernière du document en vigueur avant son utilisation

Page : 2/4

FIGURE 14 : Formulaire d'enquête à compléter si Réconciliation **Sérialisation $> X$**

- ✚ Si la réconciliation est $< à 0$: cela entraîne automatiquement l'ouverture d'une déviation permettant d'encadrer l'investigation afin de déterminer d'où vient l'écart.

e) Améliorations en cours

- Le Zombie management consiste à améliorer la communication entre la vigneteuse et le système de vision pour garantir que 100% des étuis éjectés sur la vigneteuse soient automatiquement décommissionnés par le système de vision. Cela nécessite une solution technique robuste puis des modifications hardware (matériel) sur certaines lignes et software (logiciel) sur toutes les lignes, un budget, des ressources et des arrêts de ligne pour

implémentation et qualification. Cette amélioration devrait être aboutie d'ici 2021.

➤ Le passage au Track and Trace sur toutes les lignes permettra d'assurer une réconciliation à 0 sans avoir à décommissionner les étuis prélevés et les déchets avant l'encaisseuse. L'objectif est de passer au Track and Trace sur toutes les lignes pour 2022. Les étapes nécessaires sont en cours de planification : nécessité de mettre en place de nouvelles encaisseuses sérialisées. Ainsi à partir de 2022, pour les lots PODA et PODA+ : toutes les lignes fonctionneront en T and T mais les données transmises aux autorités seront en mode PODA.

➤ Amélioration des pratiques sur ligne suite à plusieurs déviations pour réconciliation sérialisation négative : tout étui décommissionné manuellement (prélèvement ou déchet) doit être marqué avec un signe distinctif défini afin d'éviter sa réintroduction sur la ligne, car sans cela, visuellement, il est impossible de distinguer un étui commissionné d'un étui décommissionné. Par ailleurs pour tout étui qui doit être réintroduit manuellement avant l'encaisseuse, son statut (commissionné ou décommissionné) doit être systématiquement vérifié via la douchette avant réintroduction.

➤ Suite à des alertes qualité reçues des différents sites de production du titulaire de l'AMM, un autre change control a été initié afin d'encadrer la gestion des alarmes critiques du système OCV de la vigneteuse. Le but de ce travail est de définir quelles sont les alarmes critiques et comment réagir lorsqu'elles apparaissent sur le pupitre du SEA Vision de la vigneteuse afin d'éviter que des étuis décommissionnés qui auraient dû automatiquement être éjectés par la machine ne passent dans l'encaisseuse. Cette gestion des alarmes est en cours d'intégration dans les différentes procédures de conduite de ligne et les opérateurs ont déjà été formés. En parallèle le service automation et le fournisseur de l'équipement travaillent à rendre le système plus robuste.

Conclusion

Comme décrit en première partie, la falsification des médicaments est un fléau à l'échelle mondiale, touchant tous les pays, et un enjeu majeur de santé publique. De ce fait il est indispensable que les autorités, les professionnels de santé, les acteurs de la chaîne d'approvisionnement et les industriels du médicament, coopèrent pour mettre en place des mesures fortes de répression des criminels, des mesures pour éduquer et informer le public, mais aussi sécurisent la chaîne légale d'approvisionnement du médicament.

La mise en application de la FMD en février 2019 a pour but de sécuriser la distribution du médicament en permettant de vérifier son authenticité lors de la délivrance au patient.

Bien que la majorité du trafic de médicaments falsifiés se fasse via des réseaux parallèles et non pas via la chaîne légale d'approvisionnement, l'analyse des cas de falsification, détectés grâce aux dispositifs de sérialisation, pourra aider à mieux comprendre les intentions des trafiquants et mieux les combattre.

Ce système de sécurisation nécessite l'implication de tous les acteurs pour être efficace. Tandis que les industriels sont à jour dans l'implémentation de la directive, les officines françaises par exemple ont pris beaucoup de retard et seulement une quantité infime d'entre elles est en capacité de vérifier l'identifiant unique lors de la délivrance à septembre 2020.

Au niveau industriel, bien que la majorité des sites fabricants soient à jour, des améliorations du système déjà en place seront à prévoir. Par exemple la généralisation du track and trace pourrait permettre un meilleur suivi et la vérification de l'authenticité des médicaments tout au long de la chaîne d'approvisionnement, et faciliterait la vérification et le décommissionning des unités dans les établissements ayant à gérer de grandes quantités de médicaments tels que les hôpitaux.

En parallèle, la sensibilisation du public à ce phénomène grandissant du fait de la globalisation et de l'étendue des possibilités proposées par internet, reste primordiale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr>
- (2) Thèse « Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe » par Aurélie Feroyard [En Ligne]. Consultée le 28 août 2020. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>
- (3) The Common Technical Document [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.ich.org/page/ctd>
- (4) Article L.335-2 du Code de la Propriété Intellectuelle [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr>
- (5) Directive Européenne 2011/62/UE [En Ligne]. Consultée le 28 août 2020. <https://eur-lex.europa.eu>
- (6) « Définition de la falsification de médicaments » [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.iracm.com/falsification/definition/>
- (7) « La falsification de médicaments » [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
- (8) « Les importations parallèles » [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.iracm.com/observatoire-thematique/importations-paralleles/>
- (9) Rapport d'étude « Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles » par Eric Przyśwa, Septembre 2013 [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. http://www.iracm.com/wp-content/uploads/2014/06/Rapport-Etude_IRACM_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles_FR_FINAL.pdf
- (10) « Journée mondiale anti-contrefaçon (5 juin) : L'IRACM fait le point sur le phénomène grandissant de la contrefaçon de médicaments ». Communiqué de presse du 3 juin 2015 [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. http://www.iracm.com/wp-content/uploads/2015/06/Communiqu%C3%A9-de-presse_IRACM_2015-06-03_fr-2.pdf
- (11) « Contrefaçon de médicaments : une atteinte à la santé publique » [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020. <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>

(12) « Étude de l'impact socioéconomique et sur la santé publique des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés » [A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018. Licence : CC BY-NCSA 3.0 IGO. [En Ligne]. Consulté le 28 août 2020.

https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study_FR.pdf?ua=1

(13) « La Convention MEDICRIME » [En Ligne]. Consulté le 07/09/ 2020.

<https://www.edqm.eu/fr/convention-medicrime-1470.html>

(14) « Opération PANGEA : coup de projecteur sur la criminalité pharmaceutique » [En Ligne]. Consulté le 07/09/ 2020. <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2019/Operation-Pangea-coup-de-projecteur-sur-la-criminalite-pharmaceutique>

(15) « La lutte contre les médicaments falsifiés » [En Ligne]. Consulté le 11/09/2020.

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies>

(16) « Guide des bonnes pratiques de lecture du code à barres 2D GS1 Data Matrix » [En Ligne]. Consulté le 11/09/2020. <https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/10/CIP-GS1-Guide-de-lecture-du-DataMatrix-sur-les-medicaments.pdf>

(17) L'authentification des médicaments à usage humain. Les cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens. N°16, décembre 2019.

(18) Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, version du 6 mai 2019. Annexe 16.

(19) « Sérialisation : les industriels face au défi des codes agrégés » [En Ligne]. Consulté le 11/09/2020. <https://www.ticpharma.com/story/1391/serialisation-les-industriels-face-au-defi-des-codes-agreges.html>

(20) « Sérialisation : les officines en retard, les hôpitaux attendent les codes consolidés » [En Ligne]. Consulté le 11/09/2020. <https://www.ticpharma.com/story/1205/serialisation-les-officines-en-retard-les-hopitaux-attendent-les-codes-consolides.html>

(21) Règlement délégué 2016/161 [En Ligne]. Consultée le 28 août 2020. <https://eur-lex.europa.eu>

ANNEXES :

ANNEXE 1 : Liste des médicaments soumis à prescription qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité

ANNEXE 2 : Liste des médicaments non soumis à prescription devant être dotés des dispositifs de sécurité

ANNEXE 1 : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription, qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité.

ANNEXE I

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.

ANNEXE II

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: SECURING THE MEDICINES SUPPLY CHAIN AND CONCERNS ON A PHARMACEUTICAL MANUFACTURING SITE

ABSTRACT: Medicines counterfeiting is a real danger for public health. In order to fight against counterfeit medicines and their distribution to the consumer, governments have a key role to play. With this in mind, the Falsified Medicines Directive, from the European Union, came into force the 9th of February 2019. In order to be able to check the medicines authenticity when delivering them to the patient, this legislation asks pharmaceuticals company to put on each medicine unit a tamper-evident system and a data matrix barcode containing a unique serial number. This combination device is called Serialization and requires the manufacturing sites to modify their packaging lines.

AUTEUR : SOPHIE FILIPPI

TITRE : LA SERIALISATION : SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT ET ENJEUX SUR UN SITE FABRICANT

RESUME : La falsification des médicaments représente un réel danger pour la santé publique. Dans le but de lutter contre ce phénomène et la délivrance de ces médicaments aux patients, les gouvernements ont un rôle clé à jouer. Dans cette optique, la Directive des Médicaments Falsifiés, de l'Union Européenne, est entrée en vigueur le 9 février 2019. Afin de pouvoir vérifier l'authenticité des médicaments lors de leur délivrance au patient, cette loi directive demande aux industries pharmaceutiques d'apposer sur chaque médicament un système anti-effraction et un code datamatrix contenant un numéro de série unique : c'est la sérialisation. Afin de répondre à ces exigences, les lignes de conditionnement des sites fabricants doivent être modifiées.

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

Discipline administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Médicament, Qualité, Falsification, Sérialisation, Site fabricant.

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 : Marie-Eva BELLIER