



**HAL**  
open science

## Mise en place de la sérialisation sur une ligne de conditionnement d'un site pharmaceutique

Claire Seine

► **To cite this version:**

Claire Seine. Mise en place de la sérialisation sur une ligne de conditionnement d'un site pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01906034

**HAL Id: dumas-01906034**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906034>**

Submitted on 26 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2018

N° 96

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2018

Par Claire Seine

Né(e) le 23 octobre 1993 à SAVERNE (67)

**MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION SUR**  
**UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT D'UN**  
**SITE PHARMACEUTIQUE**

Directeur de thèse

Madame Sabine PAUTY

Jury

Madame Marie BAUMEVIEILLE

Président

Madame Sabine PAUTY

Madame Sophie JOUHANNET

Madame Claire HAVERLAN

# REMERCIEMENTS

Merci,

A ma Directrice de thèse, Sabine PAUTY d'avoir accepté de diriger cette thèse pour le temps consacré et les commentaires pertinents lors des relectures.

A Madame Marie BAUMEVIEILLE qui me fait l'honneur de présider cette thèse, ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements.

A Sophie d'avoir accepté d'être membre du jury et pour les deux ans passés à travailler ensemble pendant lesquels j'ai beaucoup appris.

A Claire pour avoir accepté d'être membre du jury et pour les réponses aux questions organisationnelles de cette thèse.

Enfin je remercie toutes les personnes, familles, amis, collègues qui m'ont soutenue toutes ces années et qui ont contribué à réaliser cette thèse qui marque la fin des études et le début de ma vie professionnelle.

# TABLES DES MATIERES

<u>REMERCIEMENTS .....</u>	<u>2</u>
<u>TABLES DES MATIERES .....</u>	<u>3</u>
<u>LISTE DES FIGURES .....</u>	<u>8</u>
<u>LISTE DES TABLEAUX.....</u>	<u>9</u>
<u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u>	<u>10</u>
<u>INTRODUCTION .....</u>	<u>11</u>
<u>PREMIERE PARTIE : LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS .....</u>	<u>13</u>
<b>1. CONTREFAÇON ET DROIT A LA PROPRIETE INDUSTRIELLE .....</b>	<b>13</b>
1.1 Définition juridique de la contrefaçon .....	13
1.2 Protection de la propriété intellectuelle .....	13
1.2.1. Convention de Paris.....	14
1.2.2. Traité de Coopération des Brevets .....	15
1.2.3. Accord ADPIC.....	15
<b>2. CONTREFAÇON PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>16</b>
2.1 Définition .....	16
2.2 Protection pharmaceutique .....	18
2.2.1. Brevets et Certificats Complémentaires Pharmaceutique .....	20
2.2.2. Recours aux licences obligatoires.....	21
2.2.2.1. Définition .....	21
2.2.2.2. Le cas du Brésil .....	21
2.2.2.3. Problématique .....	22
2.3 Falsification médicamenteuse .....	22
2.3.1. Définition.....	22
2.3.2. Les différentes falsifications .....	24
2.4 Les médicaments sous-standards.....	25

<b>3.</b>	<b>FACILITANTS DU TRAFIC DE MEDICAMENTS FALSIFIES.....</b>	<b>26</b>
3.1	Un trafic avantageux pour les trafiquants.....	26
3.2	Des circuits pharmaceutiques de plus en plus complexes.....	27
3.3	Une demande présente de médicaments.....	28
	3.3.1. Des systèmes de santé inefficace ou inexistant.....	28
	3.3.2. Pénurie de médicament dans le circuit légal.....	29
3.4	Explosion d'Internet.....	30
<b>4.</b>	<b>FAITS.....</b>	<b>31</b>
4.1	Un trafic difficilement évaluable.....	31
4.2	Des réseaux bien implantés.....	33
	4.2.1. Les flux.....	33
	4.2.2. Les organisations.....	34
4.3	Un fléau généralisé.....	34
4.4	Un fléau mondial.....	35
4.5	L'exception française.....	36
<b>5.</b>	<b>CONSEQUENCES.....</b>	<b>37</b>
5.1	Santé Publique.....	37
5.2	Perte de confiance.....	38
5.3	Impact financier.....	39
<b>6.</b>	<b>METHODES DE LUTTES.....</b>	<b>39</b>
6.1	Actions coups de poings.....	39
6.2	Pangea.....	40
6.3	Convention Medicrime.....	41
6.4	Le rôle de l'OMS : Global Surveillance and Monitoring System.....	43
6.5	Education de la population.....	43
6.6	Initiatives technologiques.....	44
	6.6.1. Minilab.....	44
	6.6.2. M-Pedigree.....	44
	6.6.3. Spectroscopie Raman portative.....	45
6.7	La contre-attaque des industries pharmaceutiques.....	45

6.8	Une lutte difficile.....	46
6.9	Une meilleure traçabilité.....	46
<b>DEUXIEME PARTIE : LA SERIALISATION.....</b>		<b>48</b>
<b>1.</b>	<b>DEFINITION, ETYMOLOGIE.....</b>	<b>48</b>
<b>2.</b>	<b>FONCTIONNEMENT.....</b>	<b>49</b>
2.1	Niveaux 1 .....	50
2.1.1.	Encodage et impression .....	50
2.1.2.	Les informations à encoder.....	52
2.1.3.	Les caméras de contrôle.....	53
2.2	Niveau 2 : Logiciel d'exploitation de l'équipement.....	54
2.3	Niveau 3 : Logiciel de données de sérialisation .....	54
2.4	Niveaux 4 et 5 .....	55
2.5	Protection des données .....	55
<b>3.</b>	<b>APPLICATION DE LA SERIALISATION EN FONCTION DES PAYS.....</b>	<b>56</b>
3.1	Turquie.....	56
3.2	Europe.....	56
3.2.1.	Fonctionnement général du système européen.....	58
3.2.1.1.	Pharmaciens d'officine.....	59
3.2.1.2.	Pharmaciens hospitaliers .....	59
3.2.1.3.	Les grossistes .....	60
3.2.1.4.	Importateurs parallèles et exportateurs .....	60
3.2.2.	Etat d'avancement .....	61
3.3	Etats-Unis.....	62
3.3.1.	Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) .....	63
3.3.2.	Historique des transactions.....	64
3.4	Corée du Sud.....	66
3.5	Arabie Saoudite.....	67
<b>4.</b>	<b>LES DIFFICULTES DE LA MISE EN PLACE.....</b>	<b>67</b>
4.1	Au niveau mondial.....	67
4.2	Au niveau des industries .....	68

TROISIEME PARTIE : LA QUALIFICATION DANS UN PROJET DE  
SERIALISATION SUR UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT..... 70

<b>1.</b>	<b>LA QUALIFICATION ET LA VALIDATION.....</b>	<b>70</b>
1.1	Définition .....	70
1.2	Généralités sur la qualification d'équipement.....	71
1.2.1.	Analyse de risque .....	71
1.2.2.	Qualification d'Installation .....	71
1.2.3.	Qualification Opérationnelle.....	72
1.2.4.	Qualification de Performance.....	72
1.2.5.	Les écarts de qualification .....	72
1.3	Généralités sur la validation système informatique (SI) .....	73
1.3.1.	Analyse de risque .....	73
1.3.2.	Validation .....	74
<b>2.</b>	<b>LE PROJET.....</b>	<b>75</b>
2.1	Complexité du projet .....	76
2.2	Les besoins de l'entreprise.....	78
2.3	Fonctionnement du système sur le site .....	79
<b>3.</b>	<b>VALIDATION DU LOGICIEL DE SERIALISATION.....</b>	<b>81</b>
3.1	Historique de validation .....	81
3.2	Ecarts de qualification .....	83
3.3	Mise à jour de la version .....	84
<b>4.</b>	<b>QUALIFICATION DE L'EQUIPEMENT D'IMPRESSION.....</b>	<b>84</b>
4.1	Choix de l'équipement.....	84
4.2	Historique qualification .....	86
4.2.1.	Qualification d'installation et opérationnelle .....	87
4.2.2.	Qualification de performance .....	88
4.2.2.1.	Qualification de Performance « Sérialisation ».....	88
4.2.2.2.	Qualification de performance « Vignettes inviolabilité ».....	90
4.2.3.	Résultats des Qualifications de Performance .....	91

4.2.3.1. Défauts lors des tests de réconciliation .....	91
4.2.3.2. Défauts de grade de Datamatrix .....	92
4.2.3.3. Défauts dépose vignettes inviolabilité .....	92
4.2.4. Résolutions des problèmes.....	93
4.2.4.1. Inversion position machines sur ligne .....	93
4.2.4.2. Changement de la qualité des étuis .....	93
<b>5. BILAN.....</b>	<b>94</b>
<u>SYNTHESE.....</u>	<u>95</u>
<u>CONCLUSION. ....</u>	<u>96</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>97</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>101</u>
<b>ANNEXE 1 : .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXE 2 : .....</b>	<b>105</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 Droit à la propriété industrielle et accès de tous aux médicaments.....	18
Figure 2. Trajet des produits falsifiés de Bévacizumab en 2011(rapport OMS novembre 2017) .....	28
Figure 3. Indicateur de la couverture des services CSU par pays en 2015 (rapport OMS) .....	29
Figure 4. Comparaison du revenu du trafic de médicaments falsifiés avec le Produit Intérieur Brut 2016 des 54 pays africains (en milliards de dollars) .....	33
Figure 5. Carte des pays ratificateurs de la convention MEDICRIME (EDQM) .....	42
Figure 6. Les 5 niveaux de données d'un système de sérialisation .....	50
Figure 7. Les technologies d'encodage .....	51
Figure 8. Exemple de données mentionnées sur un étui et schéma de lecteur d'un code Datamatrix .....	52
Figure 9. Schéma général de fonctionnement au niveau national du système de sérialisation européen.....	61
Figure 10. Schéma général de fonctionnement en mai 2018 du système de traçabilité américain.....	66
Figure 11. Processus de validation d'un logiciel .....	74
Figure 12. Equipement de sérialisation et dépose vignettes installées.....	86
Figure 13. Explication test de réconciliation de la Qualification de Performance.....	90

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. La qualité dans une entreprise pharmaceutique .....	25
Tableau 2. Récapitulatif des différentes missions PANGEA.....	41
Tableau 3. Comparatif Directive Européenne et décret France.....	57
Tableau 4. Résumé des attentes des différentes réglementations.....	77
Tableau 5. Questions Impact BPF .....	74
Tableau 6. Historique des modifications du logiciel de données de sérialisation.....	82

# LISTE DES ABREVIATIONS

AADPIC : Accord sur les Aspects de Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

ACFC : Analyse des Composants et Fonctions Critiques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Santé et des Médicaments

BIRPI : Bureaux Internationaux Réunis pour la protection de la Propriété Intellectuelle

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CSP : Code de Santé Publique

CSU: Couverture- Santé Universelle

FDA: Food and Drug Administration

GTIN: Global Trade International Number

IHM: Interface Hommes-Machines

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle

IRACM : Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments

LEEM : Les entreprises du médicament

OMC : Organisation Mondiale du Commerce

OMD : Organisation Mondiales des Douanes

OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PGI/ ERP : Progiciel de Gestion Intégré

PI : Propriété intellectuelle

PVV : Procès-Verbal de Validation

QP : Qualification de Performance

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

# INTRODUCTION

Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres. Ils permettent de soigner, d'améliorer le quotidien de personnes. Sans eux, la variole continuerait à tuer des millions de personnes par an et les porteurs du VIH n'auraient pas une espérance de vie proche des personnes saines.

Mais le contexte économique mondial, l'ouverture des frontières, la mondialisation et l'explosion d'Internet ont favorisé l'apparition de produits souvent dangereux voulant se faire passer pour des médicaments sur les marchés légaux et illégaux.

Ce fléau aux conséquences inquiétantes ne fait que croître depuis les années 80. En Afrique, les autorités considèrent que 50% des produits vendus ne sont pas des médicaments sortant d'industrie pharmaceutique aux réglementations strictes.

La lutte s'organise peu à peu avec une coopération internationale et l'utilisation de nouvelles technologies.

La présente thèse est proposée en trois parties complémentaires. Dans la première partie, les termes de contrefaçon, de falsification de médicaments et médicaments sous-standards seront définis. Ces trois termes s'attaquent à trois problèmes différents qui pourraient être regroupés sous le terme « faux médicaments ». Ils sont à mettre en opposition des « vrais médicaments » qui comprennent les médicaments princeps et les génériques. Puis un tour d'horizon de la falsification médicamenteuse dans le monde sera effectué.

Dans la seconde partie nous aborderons, la sérialisation qui permet l'amélioration de la traçabilité des médicaments et qui est une solution pour sécuriser le circuit légal des médicaments en affirmant leur provenance. La sérialisation est l'inscription d'un numéro unique sur chaque boîte de médicaments. Nous verrons l'hétérogénéité des systèmes de sérialisation dans le monde.

Enfin la troisième partie présentera la démarche pour la mise en place de la sérialisation sur une ligne de conditionnement avec l'installation de nouveaux équipements d'impression et de contrôles ainsi que des logiciels permettant la communication des numéros de série.

# PREMIERE PARTIE : La contrefaçon des médicaments

## 1. Contrefaçon et droit à la propriété industrielle

### 1.1 Définition juridique de la contrefaçon

La contrefaçon de tous produits se définit comme une atteinte illégitime au droit de propriété intellectuelle, elle provient de la reproduction ou imitation d'un produit sans en avoir le droit.

La propriété intellectuelle peut se retrouver sous plusieurs formes : la marque, le droit d'auteur, de dessins et de modèles, le brevet.

La contrefaçon peut toucher à toutes ces protections.

En France, il s'agit d'une activité illégale punie de 300 000 euros d'amende et 3 ans maximums d'emprisonnement selon l'article L-615-14 du Code de la Propriété Intellectuelle (PI).

### 1.2 Protection de la propriété intellectuelle

Pour se protéger de la contrefaçon industrielle, les inventeurs, les entreprises peuvent déposer un brevet, une marque.

Le brevet peut être utilisé pour tout produit possédant les 3 conditions de brevetabilité :

- Une invention nouvelle
- La possibilité d'application industrielle

- Une activité inventive

En France, l'organisme chargé de s'occuper du droit à la propriété intellectuelle est l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) ; il enregistre les différents brevets, les examine afin de vérifier qu'il n'y a pas un brevet équivalent déposé par une autre personne cela s'appelle la recherche d'antériorité, financée par le déposant.

La dépose d'un brevet au niveau de l'INPI ne protège de la contrefaçon que sur le territoire national.

Un organisme international a donc été créé, l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) afin d'harmoniser au niveau mondial les brevets.

### 1.2.1. Convention de Paris

Plus de 175 pays sur 197 pays reconnus par l'Organisation des Nations Unies (ONU), ont ratifié la Convention de Paris datant de 1883. Il s'agit du premier texte qui met en place une harmonisation internationale sur la protection intellectuelle.

Cette convention instaure plusieurs dispositions :

- Un « droit de priorité » de 12 mois pour les brevets dans les états signataires. Ce droit signifie qu'à la suite d'une première demande dans un état, le demandeur dispose de douze mois afin de réaliser les démarches d'obtention de la protection dans n'importe quel autre état signataire.
- Un « traitement national » des brevets instaurant la même protection pour tous, qu'il s'agisse d'un inventeur national, ressortissant d'un autre état signataire ou ressortissant de n'importe quelle nation vivant sur le territoire national.

Cette convention rappelle également que chaque brevet d'invention déposé nationalement est indépendant des autres brevets nationaux, les critères de brevetabilité étant propres à chaque état membre. Ainsi un brevet déposé en France peut être accepté alors que le même brevet déposé en Australie pourra être refusé.

(1)

Pour régir ce texte et vérifier sa bonne adéquation avec les pratiques des différentes nations signataires, il a été créé en 1893 les Bureaux internationaux réunis pour la protection de la propriété intellectuelle (BIRPI). Cette organisation a été remplacée en 1967 par l'OMPI.

### 1.2.2. Traité de Coopération des Brevets

L'OMPI a mis en place le Traité de coopération des brevets en juin 1970 avec des révisions régulières. Actuellement, en 2018, ce traité est signé par 152 pays.

Ce traité offre la possibilité de déposer un brevet commun pour les états désignés par le demandeur du brevet s'ils sont signataires du traité.

Une fois le brevet international déposé, il y a une première phase de recherches internationales se concluant par un rapport contenant les documents pouvant aider à la décision de brevetabilité. Ce rapport est transmis au demandeur qui peut alors retirer sa demande pour ne pas engendrer de frais si la possibilité de brevet est faible. Ensuite chaque état désigné instruit la demande et accepte ou refuse le brevet.

Ce système de brevet international permet un gain de temps considérable pour les administrations nationales mais aussi une aide pour les pays dont le système de brevet est récent.

Même si la demande est faite pour plusieurs pays, chaque état reste toujours maître de la décision ou non d'accorder le brevet sur son territoire.(2)

La Convention de Paris et le Traité de Coopération des Brevets permettent de déposer plus facilement des brevets dans plusieurs pays. Mais ils ne régissent pas les règles générales de décision de brevetabilité.

### 1.2.3. Accord ADPIC

Avec l'explosion des flux commerciaux mondiaux, l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) est créée en mars 1994 et sont alors signés plusieurs accords dont l'Accord sur les Aspects de Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent aux Commerce (AADPIC). Cet accord possède une période de transition jusqu'en 2005.

L'AADPIC est un accord qui établit des règles de protection de la propriété intellectuelle pour les Etats membres de l'OMC.

Il met en place des règles définies pour tous les membres pour le système de brevets :

- Il impose une durée minimale de 20 ans pour un brevet.
- Il décrit des règles de brevetabilité, ainsi tous les brevets deviennent recevables s'il y a derrière un produit nouveau, une activité inventive ou une application industrielle.

Ces trois textes mettent en place une harmonisation au niveau mondial des brevets pour protéger les produits et les revenus engendrés par ceux-ci. Mais les médicaments ne sont pas des produits comme les autres et ont donc des dispositions propres.

## 2. Contrefaçon pharmaceutique

### 2.1 Définition

La contrefaçon de médicaments a été définie en 1992 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

« Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique, et parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. »

Cette définition est donnée près de 10 ans après la Conférence de Nairobi où un groupe d'experts internationaux posait pour la première fois le problème des médicaments contrefaits.

On observe déjà dans cette définition que la contrefaçon pharmaceutique est plus que la seule copie d'un médicament.

L'affaire Pretoria en Afrique du Sud qui oppose le gouvernement à 39 laboratoires pharmaceutiques en 2001 expose d'ailleurs ce problème au monde. L'affaire débute quand l'état souhaite mettre en place une loi pour faciliter les importations parallèles et les génériques de produits brevetés. Les laboratoires concernés décident donc de porter plainte contre le gouvernement sud-africain pour non-respect de la propriété industrielle. Lors du procès, le coût important des médicaments et le nombre de vies perdues (plus de 400.000 décès) à la suite de l'indisponibilité des produits est mis en avant par la Cour. Les industries vont alors demander un délai de trois mois pour préparer leur défense à propos du prix des médicaments. Ce temps va être mis à profit par des organisations non gouvernementales pour mobiliser les médias, les populations, les pouvoirs publics. A la reprise du procès, les laboratoires sont fragilisés, leur image auprès de la population est mauvaise. Ils retirent donc leur plainte et les malades peuvent ainsi recevoir leur traitement.(3)

Ce procès met en avant la question de la priorité d'intérêt : est-ce celle financière ou humaine ?

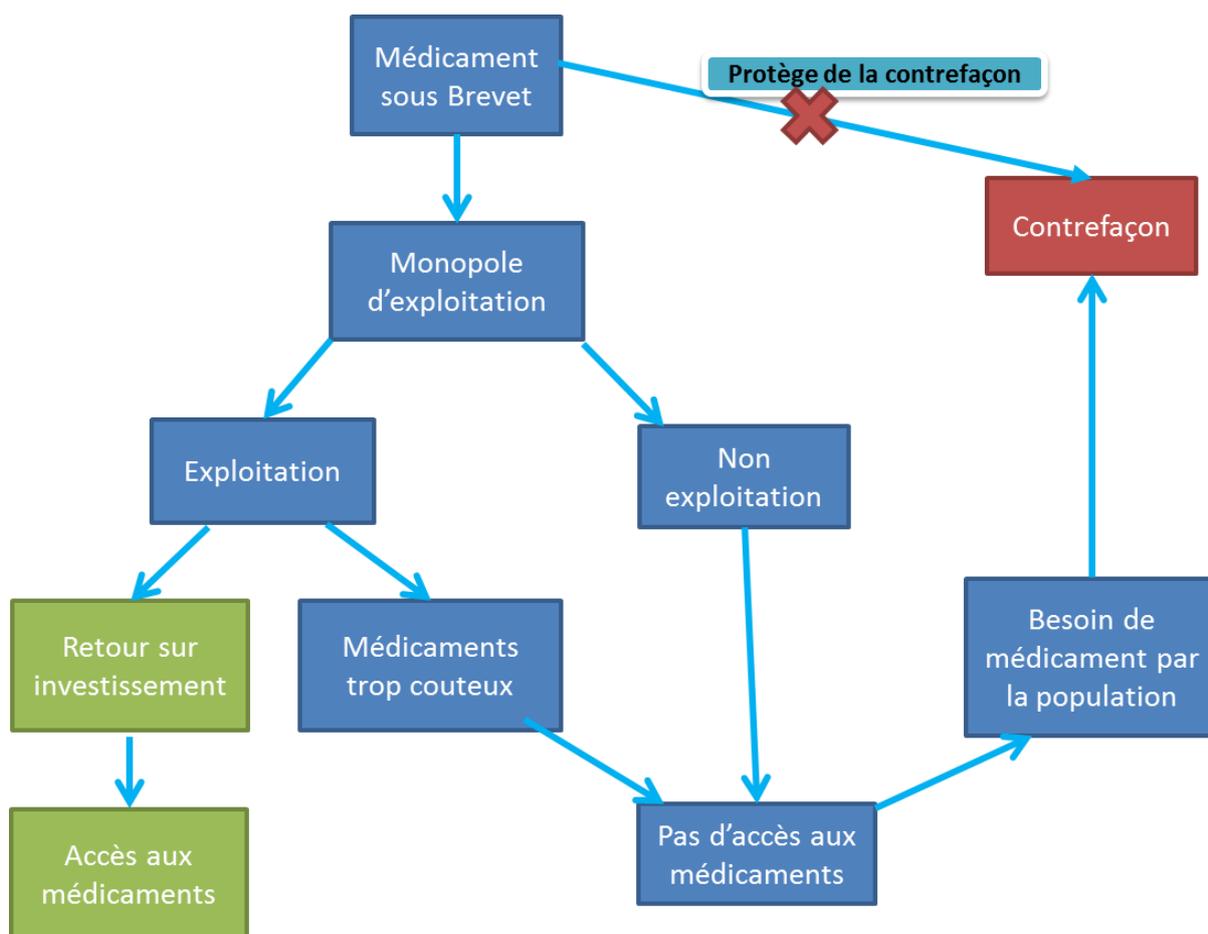


Figure 1 Droit à la propriété industrielle et accès de tous aux médicaments.

Dans le secteur pharmaceutique, le droit à la propriété est souvent en contradiction avec l'accès de tous aux médicaments c'est-à-dire le droit à la santé défini par l'OMS. La figure 1 montre d'ailleurs la difficulté de satisfaire à ces deux besoins.

## 2.2 Protection pharmaceutique

Le brevet permet la protection industrielle pharmaceutique tandis que l'Autorisation de Mise sur le Marché qui doit être accordée par chaque pays permet de s'assurer grâce à des études l'innocuité, l'efficacité et la qualité du médicament. Les deux éléments sont bien distincts un médicament peut ne pas avoir de brevet mais être autorisé à être vendu. Alors qu'un médicament breveté sans autorisation de mise sur le marché ne pourra pas être vendu.

Le cercle vicieux représenté a longtemps été évité grâce à l'inexistence de système de brevet pharmaceutique dans la grande majorité des pays.

En effet au début du XX<sup>ème</sup> siècle, l'industrie pharmaceutique est en plein essor. Elle provient soit de pharmacien d'officine, soit d'industries chimiques qui souhaitent se diversifier. Les découvertes étaient nombreuses, empiriques et permettaient d'enrayer les maladies comme la peste, la rage. Les autorités ne veulent pas instaurer de brevet pharmaceutique pour ne pas empêcher l'amélioration des conditions de vie des populations.

Mais au fil des années et des avancées scientifiques, anatomiques, les découvertes ne sont plus dues au hasard mais deviennent le résultat de plusieurs dizaines d'années de recherches et d'investissement financier de plus en plus important.

Afin de rentabiliser toutes ces années, les entreprises pharmaceutiques veulent pouvoir protéger leur produit et leur marché le plus longtemps possible.

La pression des industries pharmaceutiques a poussé l'introduction de système de brevet dans le milieu pharmaceutique dans les pays développés. Par exemple en France, il est possible de déposer un brevet pour une nouvelle molécule, une nouvelle forme (un nouveau produit) ou un nouveau procédé de fabrication depuis les années 1960.

Dans les années 70 alors que les pays développés établissent des brevets pour les molécules, l'Inde se démarque en instaurant le brevet mais seulement pour les procédés de fabrication. Les industries indiennes pouvaient donc copier librement les médicaments brevetés dans d'autres pays. Et ceci sans aucun risque de condamnation pour atteinte à la propriété intellectuelle car les médicaments n'étaient pas brevetés en Inde.

Ce choix réglementaire indien explique l'expansion des génériqueurs indiens dont les usines étaient déjà prêtes à produire les génériques de médicaments encore sous brevet mais aussi la baisse drastique dans les années 2000 du prix des médicaments contre le virus du SIDA permettant alors un accès aux soins pour tous.(4)

Mais en 2005, l'application de l'AADPIC pour tous les membres de l'OMC met un frein à l'expansion indienne et un droit à la propriété intellectuelle minimal doit être mis en place par tous.

### 2.2.1. Brevets et Certificats Complémentaires Pharmaceutique

Le brevet pharmaceutique est déposé en général au début du développement du produit pour éviter que l'invention ne soit volée, en effet sans dépôt de brevet il n'y a pas de notions de contrefaçon. Sur 20 ans de protection, s'il y a 10 ans de recherche et 3 ans pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché il ne reste que 7 ans d'exploitation. Le brevet pharmaceutique n'est exploitable qu'à la condition d'avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour pallier le temps de recherche et d'obtention de l'AMM, le brevet pharmaceutique peut être complété dans l'Union Européenne par un Certificat Complémentaire de Protection (CCP). Cette protection supplémentaire est délivrée sous conditions d'utilisation du brevet pour un produit ayant obtenu une AMM.

Quand la durée du brevet et du certificat complémentaire est écoulée, le brevet tombe dans le domaine public. Tout le monde peut dès lors avoir accès aux données du brevet qui peut donc être réutilisé, c'est à ce moment-là qu'apparaissent les génériques.

Mais même avec les règles édictées par l'OMC, chaque pays reste libre de sa décision. Ainsi en Inde, certaines demandes de brevets sont refusées car un autre brevet protège déjà la molécule. Par exemple en 2012, Novartis s'est vu refuser un brevet en Inde pour un médicament onéreux car il ne s'agissait pour l'état indien que d'une amélioration d'un produit déjà existant.

Les combats entre gouvernements et industries pharmaceutiques sont donc nombreux. Les premiers souhaitent protéger l'accès pour tous aux médicaments, tandis que les seconds veulent un retour sur leur investissement. De plus, certaines industries pharmaceutiques veulent protéger tout potentiel marché en demandant un brevet mais sans toujours l'exploiter.

## 2.2.2. Recours aux licences obligatoires

### 2.2.2.1. Définition

Pour limiter les problèmes de non exploitation de brevet, l'accord AADPIC offre la possibilité aux états d'avoir recours aux licences obligatoires en les définissant et en offrant un cadre à l'utilisation de celles-ci.

Avant l'AADPIC, les licences obligatoires existaient mais étaient très peu réglementées et utilisées.

Les licences obligatoires permettent grâce à une autorisation judiciaire, l'exploitation du brevet par une autre personne que le détenteur de celui-ci. Pour avoir le droit de recourir aux licences obligatoires, il faut que le brevet ne soit pas exploité par le détenteur depuis plus de trois ans sur le territoire où s'effectue la demande et que des négociations aient eu lieu entre les deux parties.

Ce sont les autorités nationales qui autorisent ou non une licence obligatoire, avec une décision sur la durée de la licence, la redevance due à l'inventeur.

Quand le brevet est obtenu sur le territoire, les licences obligatoires permettent dans le cadre pharmaceutique de pouvoir mettre en vente sur ce territoire des médicaments que l'industrie ne souhaite pas vendre car ils rapporteraient peu par exemple ou car il n'a pas réussi à trouver un accord sur le prix de vente avec les autorités.

### 2.2.2.2. Le cas du Brésil

Dans les années 85, moins restreignant encore que l'Inde, le Brésil n'autorisait pas les brevets de procédés de fabrication ni de produits. L'absence de brevetabilité a permis de contenir l'épidémie de SIDA en proposant des médicaments beaucoup moins chers que dans les pays développés. En 1996, une loi brésilienne est signée pour accorder l'accès gratuit aux médicaments contre le SIDA mais l'adhésion à l'OMC complique l'application de cette loi qui coûterait beaucoup plus que prévu si les produits sont achetés auprès des grandes industries américaines détentrices des brevets.

L'état brésilien, après des années de négociation des prix avec les laboratoires, qui n'a pas permis une baisse significative des traitements, répond positivement à une demande de licence obligatoire en 2005. Un produit générique antiviral coûtant beaucoup moins cher que le produit original est importé. Le Brésil reverse au détenteur du brevet un pourcentage des ventes. (5)

### 2.2.2.3. Problématique

Le recours aux licences obligatoires est difficile pour les pays en développement. En effet, les industriels peuvent menacer de diminuer le budget de recherche des maladies courantes ou de diminuer leur investissement dans le pays en produisant ailleurs. Ainsi la plupart des pays d'Afrique sont coincés et n'ont pas recours aux licences obligatoires, laissant des médicaments aux prix plus élevés sur le marché.(6)

Grace aux différents textes internationaux mis en place depuis plus d'un siècle, la protection de la propriété industrielle des médicaments est désormais en place au niveau mondiale. Cependant l'absence de concurrence des produits protégés par un brevet et la difficulté de recours aux licences obligatoires par des pays en développement qui ne souhaitent pas contrarier de grandes entreprises permettent aux industries d'imposer leur prix et freinent l'accès aux médicaments pour tous.

Les trafiquants en ont profité pour proposer leur copie de médicament.

## 2.3 Falsification médicamenteuse

### 2.3.1. Définition

Copier un médicament n'a pas qu'un impact sur la propriété intellectuelle, c'est aussi un danger pouvant attenter à la vie des personnes les utilisant. A l'inverse des autres contrefaçons où le plus souvent l'acheteur sait qu'il n'achète pas un produit original, pour le médicament, l'acheteur est le plus souvent dupé, il pense acheter un produit efficace contenant la même dose que le produit princeps.

Pour prendre en compte ce risque l'Union Européenne a défini en 2011, seulement, le terme falsification dans la directive 2001/62.

Cette définition a été retranscrite dans le Code de Santé Publique à l'article L5111-3 :

*« On entend par médicament falsifié tout médicament, tel que défini à l'article [L. 5111-1](#), comportant une fausse présentation :*

*1° De son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;*

*2° De sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;*

*3° Ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés. »*

En Europe, l'article 118 de la directive 2001/83 inséré par la directive 2011/62/UE impose aux Etats membres de prévoir des sanctions adéquates pour le trafic de médicaments falsifiés.

Ainsi depuis fin 2012 on retrouve dans le Code de Santé Publique (CSP) français les condamnations possibles pour le trafic de médicaments falsifiés allant de 350 000 euros d'amende à 750 000 euros avec un risque maximum de 7 ans d'emprisonnement.

Le terme falsification et la définition associée de l'UE ont été repris en 2012 par l'OMS. Dans le même temps, l'organisation a abandonné le terme contrefaçon qui ne désigne désormais qu'une atteinte au droit des marques.

Bien que la contrefaçon de vêtements d'une grande marque n'ait de préjudice que sur les revenus de l'entreprise, les médicaments contrefaits, eux, portent atteinte à la Santé Publique. Le produit falsifié peut être complètement différent du médicament autorisé à être vendu.

### 2.3.2. Les différentes falsifications

Un médicament falsifié peut :

- Être moins dosé en principe actif
- N'avoir que des excipients et pas de principe actif
- Avoir un produit toxique qui remplace le principe actif. Par exemple dans un sirop contre la toux falsifié au Nigéria, le principe actif a été remplacé par de l'antigel causant le décès de 89 enfants en 2009.
- Avoir un surdosage de principe actif, ce qui est peut-être toxique par exemple dans le cas des antidiabétiques, les produits vont trop faire baisser le taux de sucre dans le sang et être à l'origine d'hypoglycémie pouvant être mortelle.
- Contenir un principe actif de qualité inférieure
- Un médicament périmé reconditionné. Le risque de ces médicaments périmés est le fait que la molécule active peut se dégrader. Pour tous médicaments et notamment les collyres et sirops des contaminations microbiennes peuvent apparaître.
- Être un médicament volé dont les conditions de stockage ne garantissent plus une qualité suffisante. Par exemple la grande majorité des vaccins perdent de leur efficacité si la chaîne du froid est rompue pendant plusieurs heures.

De plus dans un étui, chaque comprimé peut être dosé différemment les uns des autres puisqu'ils sont fabriqués sans procédé validé, sans équipement qualifié. Il faut rappeler que les industries pharmaceutiques sont soumises à des réglementations strictes entraînant une rigueur tout au long de la production du médicament comme le montre le schéma ci-dessous. Tous ces éléments que l'on ne retrouve pas dans les lieux de fabrication de produits falsifiés assurent une qualité au produit.

Service Production	Service Assurance Qualité	Service Contrôle Qualité
Equipement qualifié et onéreux	Validation des procédés de fabrication et nettoyage	Contrôle des matières premières et produits finis / Méthode validée
Personnel formé et qualifié	Personnel qualifié	Equipements d'analyse qualifiés et onéreux
Contrôle sur ligne	Libération du lot	Personnel qualifié
Nettoyage, maintenance	Traçabilité	Traçabilité

\* Seuls trois services sont représentés dans ce schéma

Tableau 1. La qualité dans une entreprise pharmaceutique

Les médicaments contrefaits ont un impact sur le droit de propriété intellectuelle d'un laboratoire pharmaceutique avec un impact en termes d'image et un impact financier. Alors que le terme falsification intègre en plus un impact sur la qualité du médicament et donc sur la santé de l'utilisateur. Un médicament falsifié est donc un médicament contrefait ayant un impact sur la Santé Publique.

## 2.4 Les médicaments sous-standards

Les médicaments falsifiés sont à différencier des médicaments sous standards qui ont également un impact sur la santé publique dans les pays en développement mais qui sont fabriqués par les industries pharmaceutiques.

Un médicament sous standard n'est pas issu d'une fabrication illégale mais il est non conforme au dossier déposé auprès des autorités. Ces défauts de fabrication peuvent être dû à un manque de contrôle au sein de l'entreprise et un manque de suivi par les autorités sanitaires. Comme les médicaments falsifiés, les produits peuvent être sous-dosés, sur dosés, présenter un excipient toxique.

En France, c'est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) qui est chargée de vérifier que les entreprises fabriquent les médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Dans les pays avec une autorité sanitaire bien développée, on ne retrouve que peu de produits sous-standards.

Mais dans la plupart des pays africains les autorités sanitaires sont quasi inexistantes, ainsi des fabricants peuvent involontairement produire différemment des spécifications données par les dossiers d'autorisation.

Par exemple à Haïti en 1996, un sirop contenant de l'antigel a causé le décès de 85 enfants. Il s'agissait en réalité d'un mélange au niveau du fabricant de l'excipient qui s'était trompé dans l'étiquetage de ses produits. Aucune procédure d'analyse des matières premières n'était en place pour les contrôler avant utilisation.

Le fléau des médicaments falsifiés ne doit pas faire oublier qu'il y a également un travail au niveau de la qualité des médicaments produits dans le circuit légal qui doit être effectué.

Les médicaments falsifiés et sous-standards portent atteinte à la Santé Publique mondiale. Alors que le terme « médicaments contrefaits » est utilisé dans le cas d'une atteinte au droit à la propriété intellectuelle et englobe la falsification médicamenteuse.

### 3. Facilitants du trafic de médicaments falsifiés

Les différents facilitants décrits dans ce chapitre sont un ensemble d'éléments qui expliquent l'attrait des contrebandiers pour ce marché.

#### 3.1 Un trafic avantageux pour les trafiquants

La falsification médicamenteuse est l'activité illégale créant le plus de profit, plus que le marché de l'héroïne par exemple ou du tabac. Les chiffres donnés par l'Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM) sont que pour 1000 euros mis dans le trafic de médicaments, les trafiquants récupèrent 200 000 euros minimum alors que pour l'héroïne pour la même mise ils récupéreraient 20 000 euros. (7)

De plus, les condamnations sont beaucoup moins sévères que pour le trafic de drogues. En France le trafic de drogues en bande organisée est puni par 7 500 000

euros d'amende et de la réclusion à perpétuité (article L 222-34) alors que le trafic de médicaments falsifiés n'est puni que de 750 000 euros et 7 ans de prison maximum.

Et la France fait partie des bons élèves. Dans la plupart des pays africains, les trafiquants écoperaient au maximum de quelques mois de prisons. Mais les condamnations en Afrique sont rares.

L'un des seuls procès documentés en Afrique est celui au Bénin datant de mars 2018. Des grossistes répartiteurs ont été condamnés à maximum quatre ans de prison et 150 000 euros d'amende pour avoir distribué dans le circuit légal, des produits falsifiés et des produits qui ne possédaient pas d'AMM dans ce pays.

Ce trafic rapporte donc à moindre risque, amenant toutes sortes d'organisations criminelles à s'intéresser aux trafics de faux médicaments tels que la mafia italienne, les trafiquants de drogues mexicains, des hommes d'affaires ou des salariés d'entreprises pharmaceutiques profitant de leur place.

### 3.2 Des circuits pharmaceutiques de plus en plus complexes

Les acteurs du circuit pharmaceutique sont nombreux et sont le plus souvent des entités séparées les unes des autres par des milliers de kilomètres. On retrouve le fabricant de matières premières, le fabricant de produits, le dépositaire qui peut expédier vers une plateforme internationale qui lui-même envoie vers un autre dépositaire, le grossiste, les courtiers, les officines, les hôpitaux.

Tous ces acteurs et ces transactions sont autant de potentiels points d'entrée de produits falsifiés dans la chaîne du médicament.

L'exemple du bévacizumab falsifié en 2011 aux Etats-Unis démontre le problème de ces circuits pharmaceutiques complexes. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal, une molécule anti cancéreuse, utilisé en injection.

Des américains, souhaitant se procurer cet anticorps moins cher, décident de l'acheter via des distributeurs anglais autorisés à exporter aux Etats-Unis. Ces distributeurs avaient acheté les produits à un distributeur danois qui, lui-même, les avaient achetés par l'intermédiaire d'un trader suisse. L'Egypte avait importé le

produit fini de Turquie pour l'exporter en Suisse. Les sociétés étaient en règle et aucune n'a soupçonné la présence de médicaments falsifiés dans la cargaison. Une fois les produits réceptionnés, les médecins américains ont remarqué que l'étiquetage n'était pas conforme (cf. Figure 2)

Dans ce cas, tous les acteurs nient leur implication et leur connaissance du trafic de produits falsifiés, il est donc difficile pour la Food and Drug Administration (FDA) de condamner.

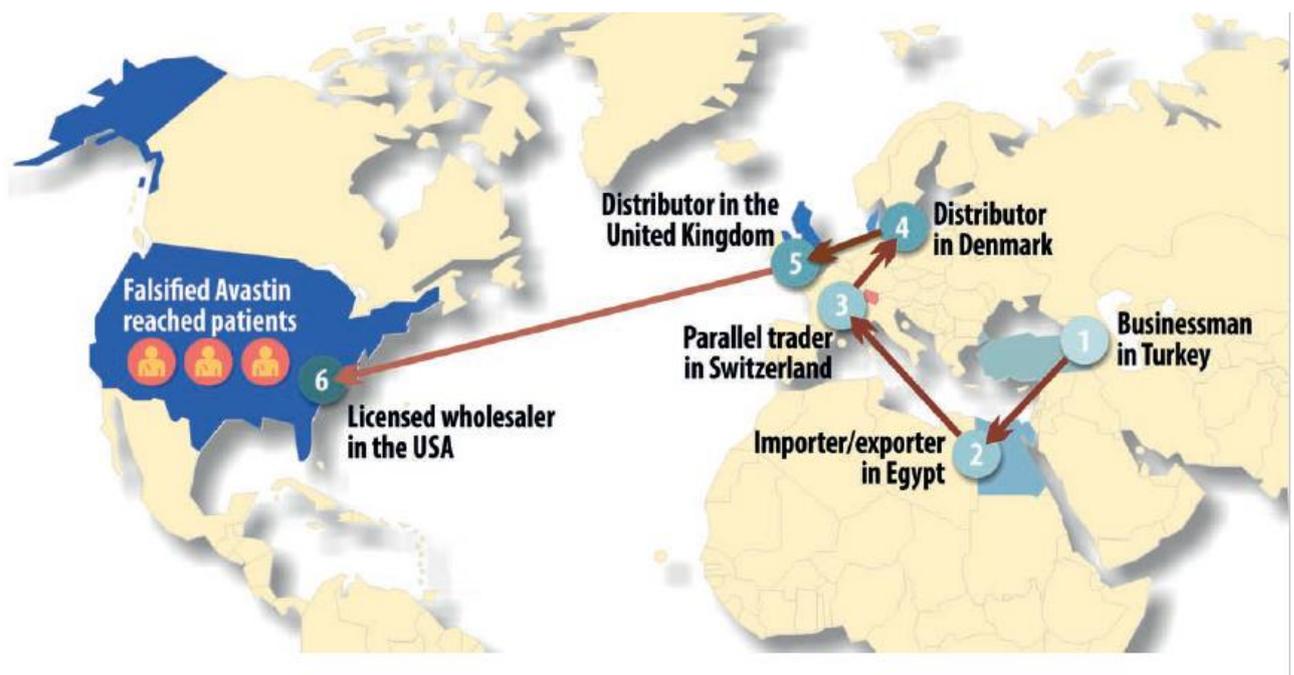


Figure 2. Trajet des produits falsifiés de Bévacicumab en 2011(rapport OMS novembre 2017)

### 3.3 Une demande présente de médicaments

#### 3.3.1.Des systèmes de santé inefficace ou inexistant

Un rapport de l'OMS et de la banque mondiale datant de 2015, considère que plus de 5% de la population n'a pas accès aux soins essentiels. Il constate également que la population des pays pauvres peut sombrer dans une pauvreté extrême pour payer les frais de santé. (8)

Plusieurs pays surtout dans les pays en développement n'ont pas de systèmes de remboursement en place ou il est quasi inexistant. Par exemple au Gabon, le

système de remboursement en place n'est pas efficace, les pharmacies refusent donc le plus souvent le remboursement par la caisse en place et demande aux clients de payer de leur poche.

Les patients doivent donc déboursier personnellement, parfois plusieurs centaines de milliers d'euros pour un traitement. Le marché noir de médicaments leur permet de gagner quelques centaines d'euros sur leur traitement.

Ces mêmes organisations aident depuis 2005 les pays à instaurer sur leurs propres territoires des systèmes de Couverture-Santé Universelle (CSU). Ces systèmes mettent en place des prix accessibles en installant un accès équitable aux soins et aux médicaments essentiels. Cependant, les indicateurs définis pour suivre l'avancement au niveau mondial montrent que les pays en développement doivent encore travailler sur les systèmes de santé (cf. figure 3).

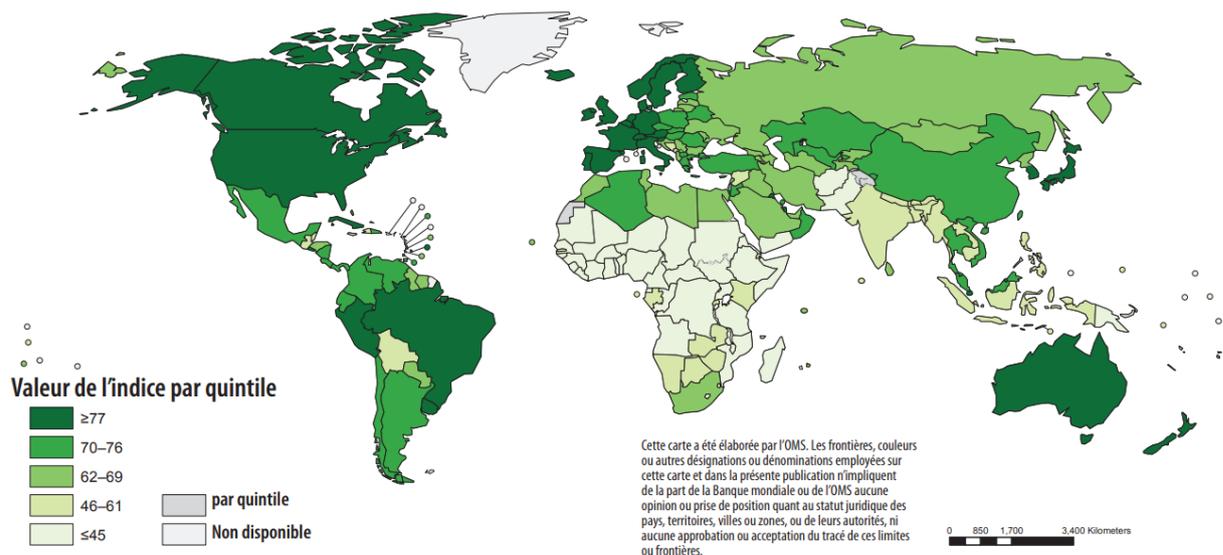


Figure 3. Indicateur de la couverture des services CSU par pays en 2015 (rapport OMS)

### 3.3.2. Pénurie de médicament dans le circuit légal

La pénurie de certains médicaments aide également le trafic de médicament de rue et donc potentiellement de faux médicaments.

Les industries pharmaceutiques essaient de travailler depuis quelques années en flux tendu. Les ventes prévisionnelles permettent d'ajuster la production et les stocks de matières premières, il n'y a plus de production en grande quantité. L'utilisation de ce système permet de limiter les gaspillages mais si un problème survient pendant la fabrication, il n'y a pas de stocks de produit donc celui-ci tombe en rupture.

Ainsi tous les réseaux légaux sont impactés, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament française considère qu'en 2017 plus de 530 médicaments ont été en rupture de stock c'est-à-dire manquant plus de 72 heures chez les grossistes.

De plus certains pays n'ont plus les ressources nécessaires pour garantir l'accès aux médicaments de leur population.

Par exemple au Venezuela, le pays est plongé dans une crise économique qui impacte la disponibilité des médicaments sur le territoire. Les marchés de rue ont tendance à se multiplier avec des médicaments importés et n'ayant pas forcément respectés les conditions adéquates de stockage.

### 3.4 Explosion d'Internet

La démocratisation d'Internet a permis aux trafiquants de toucher les pays développés tout en restant à l'abri cachés derrière leur écran. Le trafic sur Internet permet aussi de garder l'anonymat tant pour le vendeur que pour l'acheteur.

Internet ne connaît pas les frontières, ainsi un site hébergé en Asie peut vendre dans le reste du monde et envoyer par colis les commandes. Les prises douanières sont donc moins risquées que par cargo en termes de perte d'argent. Pour les douanes des millions de colis et lettres sont plus difficiles à intercepter que de grosses cargaisons. Les douanes belges ont intercepté plus de 4000 colis contenant de faux médicaments ou des compléments alimentaires frauduleux en 2017.

Les acheteurs peuvent dès lors commander en un clic le médicament (en vente libre ou sur prescriptions) de leur choix. Sur les sites frauduleux, aucun contrôle d'ordonnance ne sera effectué cela peut attirer plusieurs types de population :

- Ceux qui n'ont pas le temps de se rendre chez le médecin ou dans une pharmacie
- Ceux qui n'ont pas de moyens de payer une consultation
- Ceux qui ont honte de se procurer certains produits (troubles érectiles, fortifiants, pilules abortives).

Ceci explique l'essor du trafic de faux médicaments sur Internet.

L'explosion d'Internet a aussi entraîné le développement du « darknet ». Les trafiquants peuvent désormais tout trouver sur Internet et monter leur propre laboratoire, comme acheter une machine à comprimer pour environ 2500 dollars par exemple. Cette professionnalisation de la fabrication a compliqué la différenciation entre médicament et produit falsifié.

## 4. Faits

### 4.1 Un trafic difficilement évaluable

Beaucoup de chiffres circulent sur le trafic de médicaments falsifiés mais peu sont avérés ou vérifiés par des études.

En effet, il est difficile d'avoir des chiffres affinés provenant du terrain pour plusieurs raisons :

- Ce trafic étant illégal, les chiffres sur le nombre de boîtes vendues, produites falsifiées ne sont qu'une estimation.
- Une autre complication est que certains pays ne souhaitent pas divulguer l'état du trafic sur leur sol pour ne pas donner une mauvaise image.
- Parfois ce sont les entreprises dont les produits ont été falsifiés qui ne remontent pas les cas aux autorités sanitaires nationales car ils ont peur des conséquences comme des retraits de lot à tort.
- Il est difficile de prouver qu'un décès ou une complication de l'état du patient est dû à un médicament falsifié et non aux complications de la maladie. De

plus les pays les plus touchés n'ont pas les moyens de faire des recherches plus poussées sur une mort suspecte.

Un autre élément à prendre en compte est que dans la plupart des études menées les différents termes utilisés ne sont pas clairement définis. Pour exemple le rapport de l'OMS englobe dans ses chiffres : les médicaments falsifiés mais également les produits sous-standards.

Cependant, certaines données ressortent et permettent d'avoir une estimation de l'ampleur du trafic des produits falsifiés.

Des organisations telles que l'OMS, les douanes, fournissent des informations en compilant des données de prises de médicaments falsifiés, les bilans des ventes de médicaments dans le circuit légal.

Les chiffres les plus fiables et les plus récents sont donnés dans le rapport publié en novembre 2017 par l'OMS grâce à une compilation de plus de 100 études et une analyse de plusieurs milliers d'échantillons sur le terrain.(9)

Le chiffre le plus important ressortant de ce rapport est que 10% des médicaments dans le monde sont des médicaments falsifiés. Ce pourcentage peut monter à 30% sur le continent africain et parfois 50% dans certaines régions.

Du côté économique, ce marché qui représentait 55 milliards d'euros en 2010 et estimé à 150 milliards d'euros en 2017 équivaut au PIB de l'Algérie comme le montre la figure ci-dessous. (Cf. Figure 4)

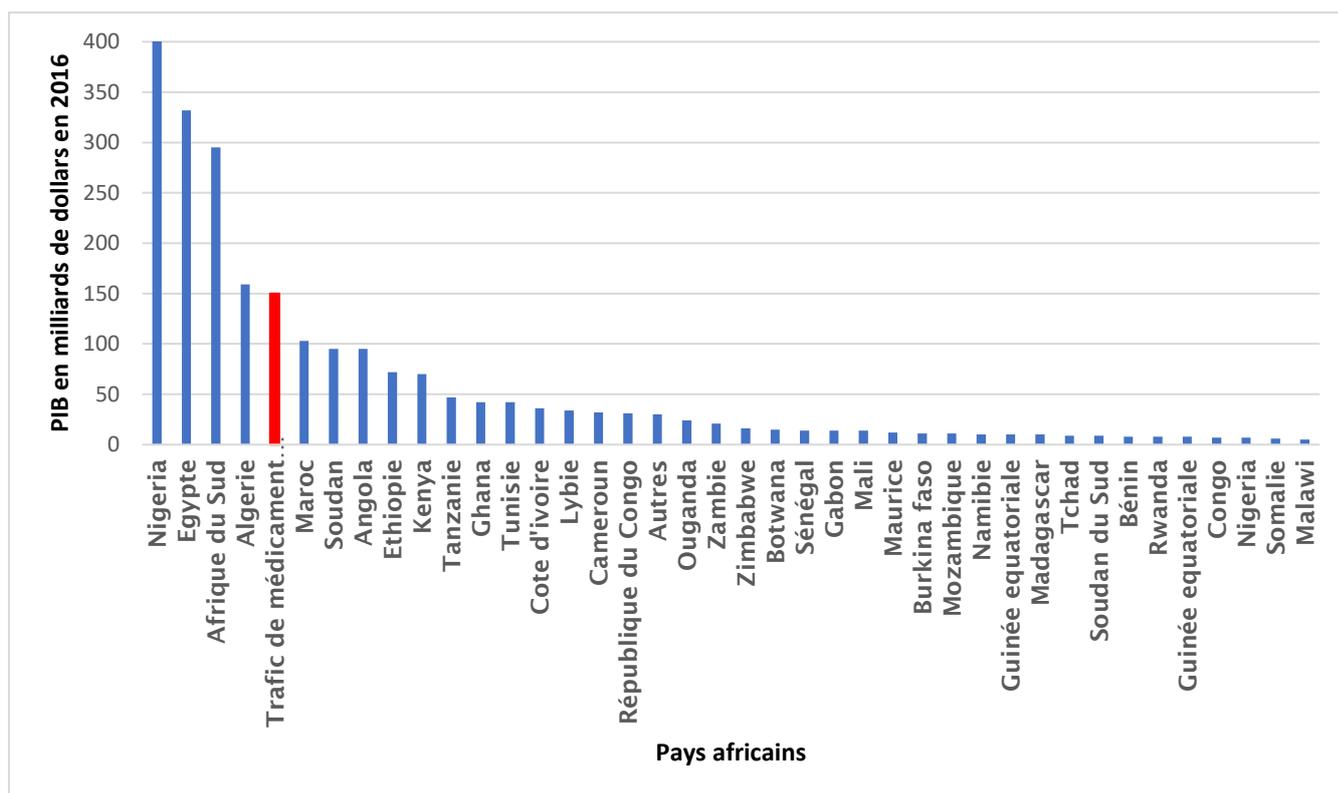


Figure 4. Comparaison du revenu du trafic de médicaments falsifiés avec le Produit Intérieur Brut 2016 des 54 pays africains (en milliards de dollars)

Même s'il n'existe pas de données des saisies douanières internationales, des rapports nationaux donnent une idée de l'ampleur de la circulation des produits falsifiés. En France, entre 2014 et 2016, ce sont 2.5 millions d'unités qui ont été appréhendés par les douanes. En juillet 2017, en Colombie, plusieurs millions d'euros de produits ont été saisis, il s'agissait en grande partie de médicaments de premières nécessités.(10)

## 4.2 Des réseaux bien implantés

### 4.2.1. Les flux

D'après un rapport de l'IRACM étudiant la relation entre les falsifications de médicaments et les organisations criminelles publié en 2013 (11), plus de 75% des falsifications sont fabriquées en Inde et en Chine. Ensuite les médicaments falsifiés

transitent par Singapour, Dubaï ou autres zones franches. Ainsi quand ils arrivent par bateaux ou par avions dans le pays destinataire, le lieu d'expédition n'est plus l'Inde ou la Chine.

Il peut y avoir plusieurs dizaines de transactions entre le point de production et celui de livraison ce qui complique le démantèlement de ces réseaux internationaux.

Au fil des opérations douanières, les douanes ont également pu identifier les ports d'entrée principaux en Afrique tels que Lagos, Cotonou, Lomé, Accra-Tema et Conakry.

#### 4.2.2. Les organisations

Il n'y a pas d'organisation type, on retrouve :

- De petits réseaux régionaux de trois personnes maximums qui veulent se faire de l'argent facile en revendant moins chers des produits de confort le plus souvent.
- Des réseaux de taille moyenne dirigés par des hommes d'affaires, des personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique.
- Des réseaux internationaux bien organisés qui mettent en place un réseau complexe pour acheminer les produits falsifiés.
- Des réseaux mafieux qui profitent certainement de ce nouveau trafic même s'il n'existe aucune preuve.

#### 4.3 Un fléau généralisé

Toutes les classes pharmaceutiques sont touchées, des médicaments pour les problèmes érectiles aux anticancéreux en passant par les antidouleurs ou les antibiotiques, qu'ils s'agissent de produits sur prescription, remboursés ou en vente libre. Un prix faible ou élevé d'un médicament ne le protège pas de la falsification, tout comme la présence ou non d'une marque. En effet même les médicaments génériques sont atteints.

Les médicaments de confort falsifiés sont plutôt la cible de la vente sur Internet pour les pays développés. Alors que les pays en développement vont plutôt voir les médicaments essentiels falsifiés.

Et malheureusement comme tous les marchés, le marché des médicaments falsifiés suit les tendances.

Aux Etats-Unis, le fentanyl, un morphinique puissant prescrit pour les douleurs cancéreuses, est depuis quelques années détourné par les toxicomanes. Les trafiquants de médicaments en ont profité pour introduire leur propre marché de fentanyl. En 2017, plusieurs dizaines de personnes sont mortes de l'ingestion de fentanyl falsifié. L'overdose du chanteur Prince en 2016 est d'ailleurs dû à ce problème.

Le fentanyl utilisé par les trafiquants est le même que celui utilisé dans les vrais comprimés mais à des doses beaucoup plus fortes car il n'y a pas de procédés validés de fabrication.

Les autorités essaient de démanteler ce trafic mais celui-ci est très bien organisé avec un achat de la matière première venant de Chine, la compression avec des excipients achetés à la frontière mexicaine et une vente sûr Internet et envoi par coli postal.

#### 4.4 Un fléau mondial

Aucun pays n'est épargné, qu'il soit seulement un lieu de passage, un lieu de fabrication ou un lieu de vente.

On retrouve les médicaments falsifiés auprès de vendeurs à la sauvette dans la rue, surtout en Afrique et dans les pays asiatiques. Une autre source est bien sûr la vente sur Internet où l'OMS considère que 50% des médicaments vendus sont des falsifications et que plus de 95% des sites de ventes ne suivent pas les règles des pays dans lesquels ils proposent leurs produits.

En Amérique Latine, les faux médicaments sont devenus courants depuis les années 2000 à la suite des bouleversements liés à l'accord ADPIC. Les restrictions d'accès

aux médicaments à la suite de la mise en place obligatoire d'un système de brevet et les prix élevés pratiqués par les laboratoires ont mis à mal le système de santé. Les contrebandiers ont alors pu vendre leurs produits illicites malgré la présence des brevets.

On peut cependant distinguer les pays en développement où l'on trouve régulièrement des médicaments falsifiés même dans les circuits légaux.

Dans les pays développés on peut trouver des médicaments falsifiés dans la rue avec des vendeurs à la sauvette, sur Internet et dans de rares cas au comptoir d'une officine.

L'Europe n'est pas épargnée, avec des cas dans le circuit légal mais aussi des cas de ventes sur Internet :

- En 2017 l'Allemagne, le Pays-Bas et le Danemark ont eu des cas de médicaments falsifiés sur leur territoire.
- En juin 2017 en Allemagne, un faux médicament a été délivré à un patient dans une officine.
- En février 2018 en Finlande, un faux anticancéreux a été retrouvé dans un hôpital.

#### 4.5 L'exception française

On ne déplore aucun médicament falsifié vendu en officine, ceci peut être expliqué par un circuit pharmaceutique français sous monopole pharmaceutique. Chaque site de production, d'importations, de distribution, de répartition et d'exploitation est sous la responsabilité d'un pharmacien. Le pharmacien responsable, en cas de problèmes, encoure des peines de prisons.

De plus le système français rembourse la majorité des médicaments ce qui diminue la tentation d'achat sur Internet.

Mais la France est un pays de transit via les ports comme le Havre, ses aéroports internationaux et ses frontières ouvertes sur l'Europe. Ainsi les douanes françaises font régulièrement des prises. Par exemple en 2014, ils ont découvert 450 000

comprimés d'antipsychotiques (psychotrope) qui provenaient de Pologne et destinés à la Grande-Bretagne.

Cependant les médicaments falsifiés vendus sur Internet ne s'arrêtent pas à nos frontières et leur vente est impossible à prévenir sauf informations de la population. Sur le territoire français la vente de médicaments sur Internet n'est possible que pour les médicaments en vente libre et sur des sites déclarés auprès de l'ANSM.

Si on tape « acheter médicaments » dans une barre de recherche, les sites annonçant une vente en ligne de médicaments avec ordonnance sont nombreux, pourtant ils sont pour la grande majorité illégaux. En effet la vente de médicament nécessitant une ordonnance est interdite en France sur Internet.

## 5. Conséquences

### 5.1 Santé Publique

Il paraît évident qu'une falsification qui ne comprend peu ou pas de principe actif ne peut traiter efficacement. Ce retard de traitement efficace peut entraîner une hospitalisation, des arrêts de travail prolongés, une perte de revenus donc une augmentation de la pauvreté et un risque accru d'achat des médicaments hors réseaux légaux.

La classe des antibiotiques n'est pas épargnée par les falsifications et la prise de produits sous dosés peut entraîner une résistance aux antibiotiques. Plusieurs publications ont démontré que la falsification médicamenteuse joue un rôle dans la résistance aux antibiotiques (12), aux antirétroviraux et aux antipaludéens.

Certaines études récentes estiment que l'utilisation d'antipaludéens falsifiés est un frein important à l'éradication de la malaria. Pour l'OMS plus de 200 000 décès pourraient ainsi être évités si les malades étaient soignés avec des médicaments de qualité. L'utilisation de produits falsifiés entraîne aussi une résistance aux antipaludéens dans les régions d'Afrique et du Sud de l'Asie.(13)

L'impact du trafic au niveau de la Santé Publique est également évalué par l'OMS. Elle considère que les faux médicaments engendrent le décès d'au moins 100 000 jeunes enfants par an. Ces décès surviennent à la suite d'un traitement inefficace ou d'un traitement toxique.

Une étude de London School of Hygiene and Tropical Medicine considère qu'annuellement 116 000 décès attribués à la malaria pourraient être imputés à des traitements falsifiés inefficaces. (9)

Les médicaments pris au long court sont aussi falsifiés. Une étude parue dans l'international Journal of Cardiology en septembre 2017 a montré qu'environ 15% de plus de 9000 échantillons de médicaments utilisés pour les troubles cardiaques prélevés dans des officines ou dans la rue de 9 pays d'Afrique Centrale sont des produits falsifiés ou sous-standards.(14)

Les patients prenant des produits falsifiés et qui ne voient aucune efficacité peuvent aussi arrêter complètement leur traitement et décider de ne plus être suivi par un médecin ; ceci peut entraîner des complications qui ne seraient pas apparues si le traitement avait été de qualité.

## 5.2 Perte de confiance

L'utilisation de faux médicaments et donc l'inefficacité du traitement peut amener certaines populations à perdre confiance en la médecine moderne. Dans certaines régions reculées, cette diminution de confiance est l'anéantissement d'années de travail d'organisations humanitaires.

Les populations se retournent alors vers la médecine traditionnelle où certains guérisseurs sont tout aussi malfaisants.

Les faux produits atteignent également l'image de la marque du laboratoire et diminue la confiance de la population. En effet sur les boîtes falsifiées il y a le nom du laboratoire, le logo et peut donc tromper la population sur la véritable origine du produit.

## 5.3 Impact financier

En 2016, l'industrie pharmaceutique mondiale a engendré un chiffre d'affaire de 1075 milliards d'euros. Elle réinjecte entre 10 et 20% de ses revenus dans la recherche et le développement.

Différents rapports de l'OMS, de l'Office de l'Union Européenne pour la Propriété Intellectuelle, des Entreprises du Médicament (LEEM) considèrent que le trafic de médicaments engendre un manque à gagner de 67 milliards d'euros pour les industries pharmaceutiques, ce qui représente une perte de plus de 6% du chiffre d'affaire total. (15)

L'impact sur les revenus de l'industrie pharmaceutique peut donc potentiellement diminuer les ressources pour la recherche mais aussi pour de nouvelles infrastructures.

On peut rajouter à cela les taxes qui ne sont pas récupérées par les états. Un rapport note que la falsification dans l'Union Européenne entraîne un déficit de 1,7 milliards d'euros de taxes. Les investigations pour démanteler les réseaux ont aussi un coût en matière de ressources et d'Homme.

## 6. Méthodes de lutt

Depuis quelques années les autorités mais aussi les industries pharmaceutiques ont pris conscience du problème et tentent de lutter contre ce fléau.

### 6.1 Actions coups de poings

Avec le soutien d'organisation comme l'IRACM, Interpol, l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD), la Fondation Chirac des opérations de grande ampleur sont organisées.

L'OMD et l'IRACM ont préparé des opérations communes de grande ampleur. Les opérations nommées ViceGrips 2, Biyela 1, Biyela 2 et ACIM (Action against

Counterfeit and Illicit Medicines) ont permis d'intercepter 900 millions de doses de produits pharmaceutiques falsifiés en ciblant les portes d'entrée en Afrique.

La dernière opération date de septembre 2016 et s'est déroulée sur le continent africain avec l'appui sur le terrain des douanes nationales de 16 pays. Les chiffres de saisies parlent d'eux-mêmes :

- Environ deux tiers des conteneurs maritimes inspectés contenaient des médicaments falsifiés.
- 2 millions de doses de produits anticancéreux saisies en 10 jours. (16)

Interpol met également en place des opérations en partenariat avec des autorités nationales policières. Les opérations se déroulent dans les marchés de rue, dans les usines de contrebande.

En juin 2017, l'opération HEERA a mobilisé plus de 1000 fonctionnaires de 7 pays africains pendant un mois. L'opération visait les laboratoires clandestins présents sur les territoires et les marchés de rue. Plus de 41 millions de doses ont été saisies pour une valeur d'environ 22 millions d'euros. (17)

Ces opérations sont importantes pour sensibiliser les autorités à l'ampleur du trafic mais aussi la population qui a accès aux chiffres et qui est présent lors des prises dans les marchés. Elles permettent également de former les douaniers, la police sur le terrain. Elles mettent aussi en avant l'importance des organisations internationales dans la lutte contre les médicaments falsifiés pour la coopération entre pays.

Ces actions coups de poing sont importantes mais ne se substituent pas au travail de fond qui doit aussi être effectué par tous les pays.

## 6.2 Pangea

Chaque année, l'opération PANGAEA réunit de nombreux pays afin de lutter contre la vente de médicaments sur Internet.

Elle est mise en place par Interpol avec toujours l'accompagnement des douanes, des autorités sanitaires des différents pays.

L'opération PANGEA X a eu lieu en septembre 2017, en trois jours plus de 40 millions d'euros de marchandises ont été saisis.

Par rapport à la première opération on observe une augmentation importante des chiffres. Celle-ci est liée à une amélioration des enquêtes et de la communication entre pays mais aussi une explosion du trafic.

Opérations	Année	Nombre de pays participant	Nombre médicaments falsifiés saisis	Arrestations	Nombre sites internet fermés
PANGEA I	2008	10	/*	/*	/*
PANGEA II	2008	25	/*	12	153
PANGEA III	2010	44	> 2 millions	87	297
PANGEA IV	2011	81	2.4 millions	55	13500
PANGEA V	2012	100	3.75 millions	80	18000
PANGEA VI	2013	99	10.1 millions	213	13700
PANGEA VII	2014	113	9.6 millions	434	11800
PANGEA VIII	2015	115	20.7 millions	156	2410
PANGEA IX	2016	103	12.2 millions	393	4932
PANGEA X	2017	123	25 millions	400	3584

*\*Il n'y a pas de chiffres officiels pour les premières opérations.*

*Tableau 2. Récapitulatif des différentes missions PANGEA*

### 6.3 Convention Medicrime

La convention Medicrime est un texte réglementaire écrit par le Conseil de l'Europe en décembre 2010. Il s'agit à l'époque du premier texte à criminaliser la falsification de médicament, celle-ci devient un crime pénal et non plus un délit. Ce traité protège

la santé publique et les droits de l'Homme mais n'intervient pas dans le droit de propriété intellectuelle.(18)

Il établit des règles pour faciliter la communication, l'entraide entre les différentes autorités mondiales. Il oblige aussi les pays ratificateurs à faire un travail de fond en pénalisant la fabrication, la distribution des médicaments falsifiés, en montant des campagnes d'informations.

La signature de ce traité par des pays n'ayant aucun système réglementaire en termes de falsification leur permet d'avoir un guide et une aide d'experts pour les aider à le mettre en place.

L'OMS considérait qu'en 2011, donc avant la mise en place de la Convention MEDICRIME, 30% des pays n'avaient pas de système réglementaire contre la falsification de médicament. (19)

Ce traité a été signé par 15 pays. Comme on peut le voir sur la carte en figure 5 ce sont surtout des pays développés qui ont déjà le plus souvent une législation qui ont ratifié ce traité.

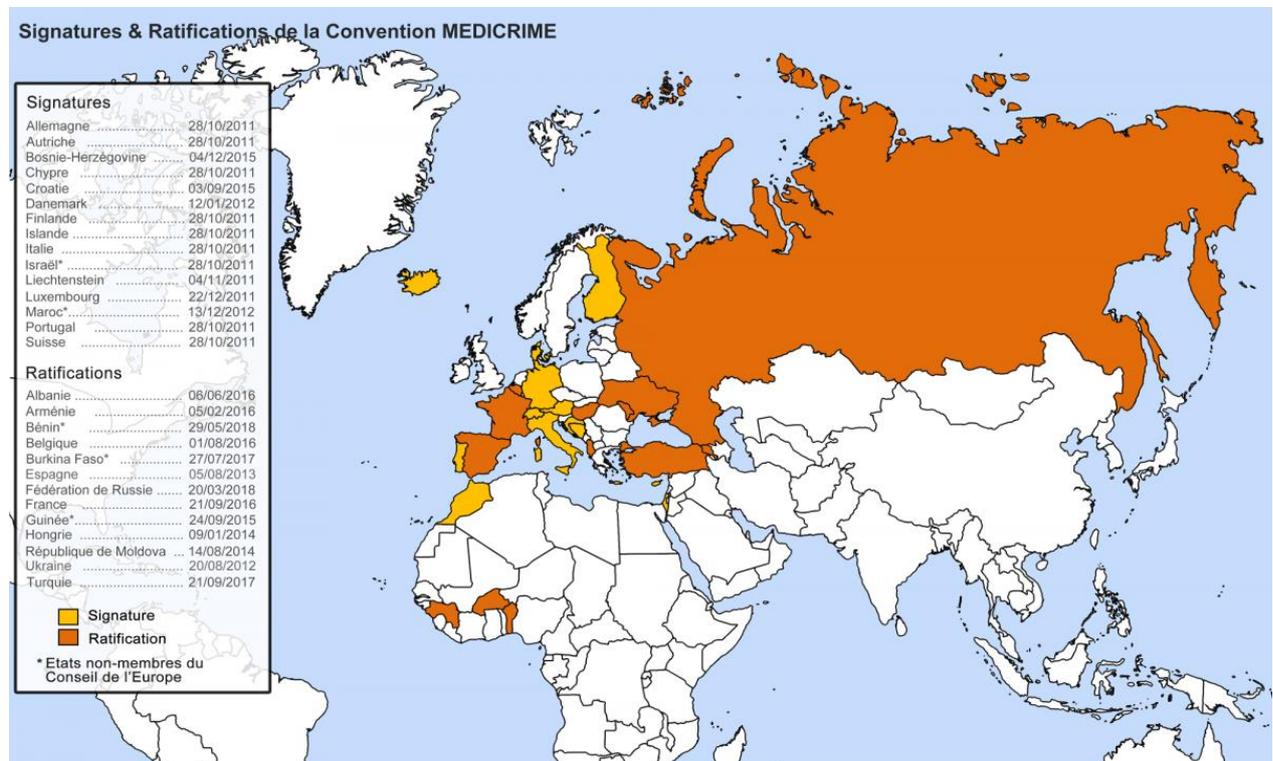


Figure 5. Carte des pays ratificateurs de la convention MEDICRIME (EDQM)

## 6.4 Le rôle de l’OMS : Global Surveillance and Monitoring System

Depuis juillet 2013, les pays membres de l’OMS ou les organisations non gouvernementales présentes auprès des malades peuvent déclarer les cas de contrefaçon ou des suspicions de produits sous-standards, falsifiés.

Ils remplissent un formulaire et l’envoient à l’OMS, celle-ci peut ensuite analyser et procurer une assistance si besoin, transmettre l’information aux autres états membres pour qu’ils surveillent leur marché, cela permet également d’établir une base de données.

Entre 2013 et 2015, plus de 900 cas ont été déclarés dans 80 pays. (20)

## 6.5 Education de la population

Le combat contre les faux médicaments passe également par une prise de conscience de la population mondiale.

Une étude menée par Sanofi en Amérique latine, en 2016, révélait que les populations de ces pays sont au courant de la présence de produits pharmaceutiques falsifiés dans leur pays mais à peine deux tiers sont conscients des dangers des faux médicaments. (21)

Pour toucher le plus de monde possible, des campagnes publicitaires sont montées avec un message variant en fonction des régions du monde. En France les campagnes sont faites pour montrer les dangers de l’achat de médicaments sur Internet et lors de voyage. Alors qu’en Afrique la campagne d’information « le médicament de la rue tue » créée par la Fondation Chirac et l’association ReMeD est axée sur les marchés illicites de rue nombreux en Afrique. L’association ReMed qui lutte pour un accès à des médicaments de qualité pour tous a aussi proposé une campagne pour informer les mères des dangers mortels des médicaments falsifiés pour leur enfant.

## 6.6 Initiatives technologiques

### 6.6.1.Minilab

Il s'agit d'un laboratoire miniature portatif présenté sous forme de mallette. Cette mallette a tout le nécessaire pour contrôler rapidement en cas de soupçons, la présence des principes actifs les plus utilisés parmi les antibiotiques, les antipaludéens, les antirétroviraux et les antidouleurs.

Cet équipement est développé par The Global Pharma Health Fund financé par Merck. Il permet aux pays inondés par les falsifications mais aussi les organisations non gouvernementales présentes de s'affranchir d'équipements coûteux, de besoins techniques pour réaliser un contrôle analytique.

Grâce à des manuels mis à jour régulièrement, les personnes sur le terrain peuvent vérifier l'authenticité d'un produit en trois étapes :

- Une inspection visuelle, pour vérifier l'étiquetage, les mentions sur l'étui, l'aspect de l'étui (couleur, qualité d'impression) et l'aspect du comprimé.
- Un test de désintégration pour contrôler rapidement la conformité de la forme galénique.
- Un test de chromatographie sur couche mince pour vérifier l'identité de la substance présente et la quantité. (12)

Les modes opératoires précis avec une description des étapes une par une permettent d'accompagner les utilisateurs sur le terrain. De plus des formations sont régulièrement dispensées par GPHF.

### 6.6.2.M-Pedigree

Dès 2007, ce service mis au point par une Start Up ghanéenne permet grâce à un code unique apposé sur la boîte de vérifier qu'il s'agit bien d'un médicament autorisé. Pour cela le consommateur envoie un SMS avec le code à un numéro unique non surtaxé et en retour un SMS l'informe du statut du médicament. Une centaine de millions de boîtes a été équipée de ce code en 2014. (22)

### 6.6.3.Spectroscopie Raman portative

Avec la difficulté croissante de détecter les produits falsifiés, des scientifiques ont mis au point des analyseurs portables utilisant la spectroscopie Raman. Cette technologie permet d'analyser rapidement des produits finis ou des matières premières et de confirmer la présence d'un médicament.

Pour vérifier cela, les entreprises doivent enregistrer chaque spectre correspondant à chacun de leur produit dans une base. Il s'agit d'une méthode d'analyse non destructive, il suffit de pointer la matière avec l'appareil et celui-ci rend en quelques secondes un verdict.

Ces appareils sont utilisés par les douanes pour avoir une information rapide. Si l'identification de la molécule n'est pas conforme, l'échantillon est envoyé en laboratoire pour des analyses plus approfondies.

## 6.7 La contre-attaque des industries pharmaceutiques

Les industries pharmaceutiques mettent aussi des actions en place pour donner une image concernée mais aussi car le manque à gagner est important.

La plupart des industries ont sur leur site internet une page dédiée à la contrefaçon et ont mis en place une charte. Les grosses multinationales possèdent aussi un service sureté ou anti-contrefaçon.

Certaines travaillent également en collaboration avec les autorités pour lutter contre le marché noir.

L'exemple le plus connu et le plus abouti est le laboratoire de Sanofi à Tours. Le laboratoire anti-contrefaçon a été inauguré en 2008. Chaque année des milliers d'échantillons de produits supposés fabriqués par l'industriel sont réceptionnés afin d'être analysés. Les équipes effectuent les analyses, mettent au point des méthodes d'analyse pour application sur les différents sites de l'entreprise.

Sanofi finance également depuis 2010, l'IRACM qui a pour objectif d'avertir les autorités et la population sur les dangers des médicaments falsifiés et les

conséquences que cela engendre. Il propose des aides aux autorités pour former les personnes qui font face à ce trafic sur le terrain mais il aide aussi les hauts fonctionnaires de pays demandeurs pour mettre en place un système de loi dédié.

## 6.8 Une lutte difficile

Malgré toutes ces actions mises en place pour lutter contre la falsification médicamenteuse la lutte reste difficile. Les acteurs doivent faire face à des réseaux mondiaux de plus en plus organisés et complexes alors que l'harmonisation internationale est difficile comme le montre le peu d'adhérent à la Convention Medicrime et l'entraide entre pays est quasi-inexistante.

L'OMS recommande d'ailleurs la création d'un organisme africain de lutte contre les médicaments falsifiés. Un traité signé fin mai 2018 par les ministres de santé africains met en place cette agence africaine.(23)

Au niveau de l'Asie, l'Asia Pacific Economic Cooperation a mis en place une boîte à outil pour sécuriser la chaîne du médicament. On retrouve parmi ces outils de Bonnes pratiques de fabrication, de distribution, d'exportation, de mise en place d'un système de traçabilité, des recommandations pour lutter contre la vente de médicaments sur Internet. (24)

De plus, les pays les plus touchés ont des moyens douaniers limités, qui ne sont pas forcément formés à la détection de faux médicament. La corruption dans certains pays explique aussi la difficulté de la lutte.

Pour lutter contre la falsification, il est nécessaire d'avoir un combat de tous les jours avec la mise en place d'une harmonisation internationale, une communication inter autorités.

## 6.9 Une meilleure traçabilité

Dans le secteur pharmaceutique, la traçabilité est le fait de connaître les étapes d'un médicament de la fabrication à la délivrance au patient. Actuellement la majorité des médicaments fabriqués sont tracés grâce au numéro de lot, c'est à dire qu'au mieux

nous pouvons savoir que tel nombre de boîtes d'un lot a été envoyé chez tel grossiste. Si on découvre un problème après la libération du lot il faut alors retirer toutes les boîtes du lot impacté.

Inscrire un faux numéro de lot sur des conditionnements de produits falsifiés est facile à faire et ne donnent aucune garantie aux patients quant à la provenance du médicament car il n'y a aucun accès aux données du lot.

Pour obtenir une meilleure traçabilité, les états obligent de plus en plus la mise en place de la sérialisation. Il s'agit de l'apposition d'un numéro unique sur chaque boîte de médicament. Les numéros de série seront en fonction des pays soient entrés dans une base de données soient associés à des documents électroniques prouvant leur provenance et traçant toutes les étapes de distribution boîte par boîte. La sérialisation est la première étape pour mettre en place une traçabilité efficace à la boîte.

Il deviendra donc impossible aux trafiquants d'introduire un médicament falsifié dans le circuit légal du médicament car pour faire cela il faudrait apposer des numéros de série et les introduire dans une base de données ou les relier à un ensemble logique de documents, d'entreprise.

Pour avoir un système de traçabilité disponible à tous les niveaux de la chaîne du médicament la seconde étape est l'agrégation. Il s'agit de l'apposition d'un numéro unique au niveau du carton. Ce numéro est lié à tous les numéros uniques d'étuis de la référence. On peut donc savoir dans quel carton, sur quelle palette, dans quel container est un étui. La traçabilité à l'étui des gros volumes de produits sera alors possible.

Mais une meilleure traçabilité ne permettra pas d'enrayer les marchés noirs qui prospèrent en Afrique et en Asie. De plus la sérialisation n'est pas prévue par les pays africains donc elle ne permettra pas de sécuriser le circuit légal des pays les plus touchés.

# DEUXIEME PARTIE : La sérialisation

## 1. Définition, étymologie

Le mot « sérialiser » est emprunté à l'anglais. Dans le langage informatique, ce terme signifie traduire en langage binaire. Dans le secteur de l'aéronautique, de l'électronique et désormais pharmaceutique, sérialiser signifie apposer un numéro de série sur chaque unité produite.

Dans le secteur pharmaceutique, le numéro unique peut être apposé sur chaque conditionnement qu'il s'agisse :

- Du conditionnement primaire c'est-à-dire le blister, le sachet individuel,
- Du conditionnement secondaire c'est-à-dire l'étui de médicaments
- Du conditionnement tertiaire regroupant les cartons, les palettes

A l'heure actuelle, les différentes réglementations demandent un numéro de série au niveau du conditionnement secondaire seulement.

La sérialisation va permettre de sécuriser complètement le circuit légal du médicament. En inscrivant un numéro unique sur chaque unité (étui, flacons ...), aucune falsification ne pourra entrer dans le circuit car son identifiant unique ne correspondra à aucune donnée émanant du laboratoire le produisant.

La mise en place d'un système de sérialisation peut aussi aider les autorités à lutter contre la fraude aux remboursements. Le produit remboursé pourra être relié grâce à son identifiant unique à une ordonnance. Il pourra aussi potentiellement permettre d'améliorer le système de retrait de lot, aider les investigations lors de problème qualité sur certains lots.

## 2. Fonctionnement

Grâce à une imprimante, un numéro de série est apposé sur chaque conditionnement le nécessitant en fonction des réglementations applicables dans le pays de destination concerné.

Pour une meilleure gestion des données, le processus de sérialisation est décomposé en 5 niveaux :

- Le niveau 1 correspond à l'équipement d'impression présent sur la ligne de conditionnement qui inscrit le numéro de série. Ce niveau comprend également l'équipement de contrôle d'impression.
- Le niveau 2 correspond au logiciel d'exploitation de l'équipement permettant de communiquer avec la base de données de sérialisation et ainsi récupérer les numéros de série à imprimer.
- Le niveau 3 correspond au logiciel de données de sérialisation présent sur le site de conditionnement. Ce logiciel permet de générer des numéros de série ou de récupérer des numéros de série via le site centralisateur, de les stocker sur un serveur. Il communique également avec le logiciel d'exploitation de l'équipement.
- Le niveau 4 est la gestion des données au niveau du site centralisateur avec la communication auprès des bases réglementaires ou des acteurs suivants de la chaîne du médicament.
- Le niveau 5 est celui des bases de données des autorités, des clients.

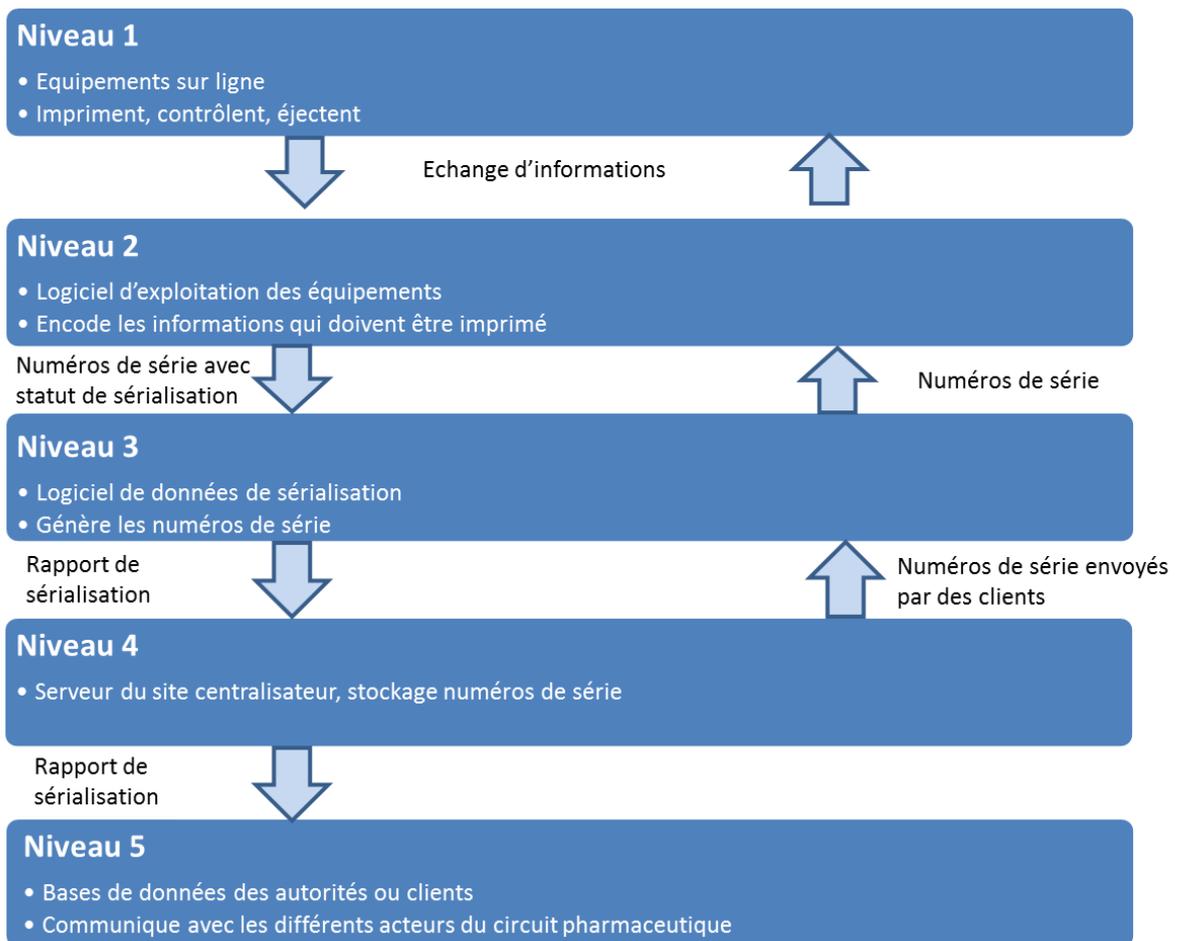


Figure 6. Les 5 niveaux de données d'un système de sérialisation

## 2.1 Niveaux 1

### 2.1.1. Encodage et impression

L'équipement d'impression imprime les numéros de série reçus sous deux formats :

- Un format lisible par l'Homme
- Un format électronique avec un besoin d'encodage des informations

Pour encoder des données, il existe plusieurs technologies telles que le code à barre (ou 1D), le code Datamatrix, le RFID (Radio Frequency Identification).

<u>Type</u>	<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
<p>Code à barre</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prix faible</li> <li>➤ Lecture démocratisée dans le monde entier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Besoin d'espace important sur l'emballage</li> <li>➤ Lecture impossible si déformation du code</li> <li>➤ Besoin d'être devant le lecteur pour le décodage</li> <li>➤ Peu d'informations encodées</li> </ul>
<p>Code Datamatrix</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prix faible</li> <li>➤ Besoin de peu d'espace</li> <li>➤ Peut encoder beaucoup d'informations (maximum 3116 caractères alphanumériques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lecteur en cours de démocratisation</li> <li>➤ Besoin d'être devant le lecteur pour le décodage</li> </ul>
<p>RFID</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N'a pas besoin d'être devant le lecteur pour être lu (ondes radios)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cout élevé</li> <li>➤ Lecteur peu démocratisé au monde</li> </ul>

Figure 7. Les technologies d'encodage

Le Datamatrix, au vu de ses avantages, est le plus souvent préconisé par les différents pays souhaitant mettre en place la sérialisation.

Il s'agit d'un code à barre à deux dimensions de formes carré ou rectangulaire, composé d'un motif de repérage qui permet au lecteur électronique de délimiter la zone à lire. La zone de lecture est appelée matrice et contient les informations encodées. Lors de l'impression, une zone de silence autour du Datamatrix doit être respectée afin de ne pas empêcher la lecture.

Grâce à des normes de codage de caractères, chaque caractère est transformé en code binaire c'est-à-dire en une suite spécifique de 1 et 0. Ensuite, devant chaque information, un identifiant de données est placé. Ces identifiants de données sont également régis par une norme internationale afin de restituer l'information par tous les systèmes de lecture une fois le produit sur le marché. Par exemple, après l'identifiant de données « 21 » on retrouvera le numéro de série. Grâce à ces identifiants les différentes données peuvent être transmises à n'importe quel logiciel et mis dans le bon champ.(25)

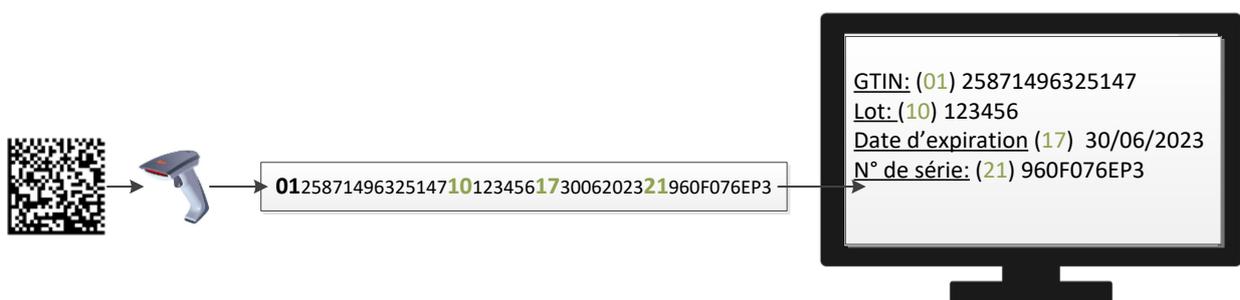


Figure 8. Exemple de données mentionnées sur un étui et schéma de lecteur d'un code Datamatrix

## 2.1.2. Les informations à encoder

Lors d'une production sérialisée, plusieurs informations doivent être imprimées et encodées avec au minimum le numéro de lot, la date d'expiration, le code d'identification et le numéro de série. Le format de ces données varie en fonction des pays.

La date d'expiration par exemple peut être sous le format MM.JJ. YY ou JJ.MM.YY avec l'obligation de mettre un jour exact ou un jour générique (comme le 30 ou le 01).

Le code d'identification peut aussi avoir différents formats, ce peut être :

- un code GTIN (Global Trade International Number). Il s'agit d'un code article international retrouvé sur l'ensemble des produits le plus souvent sous la

forme d'un code à barre. Depuis quelques années, il peut aussi être encodé au niveau du Datamatrix. Il est composé d'une première partie fixe qui correspond à l'identification de l'entreprise vendant le produit, une seconde partie variable pour identifier le produit et une clé de contrôle située à la fin.

- Un code national qui peut contenir le code de remboursement attribué à ce médicament

### 2.1.3. Les caméras de contrôle

Les caméras de contrôle peuvent être liées au système d'impression ou indépendantes, elles doivent vérifier :

- Le grade. Plusieurs paramètres tels que le contraste, sont notés par un grade. Ensuite l'ensemble des résultats donne un grade global de lecture. D'après la norme ISO/IEC 15415, il y a 5 grades (A, B, C, D et F), aucun grade supérieur à un grade D ne doit être mis sur le marché sous risque de ne pas pouvoir être lu par tous les lecteurs optiques. Cette vérification permet donc d'affirmer que tous les acteurs de la chaîne du médicament pourront lire le Datamatrix. (26)
- Il faut aussi vérifier le bon encodage du Datamatrix, il s'agit de la lisibilité.

L'imprimante va imprimer les différents éléments demandés. Les caméras vont contrôler le contenu, la bonne qualité d'impression et attribuer un grade au Datamatrix :

- soit les données imprimées sont conformes (mentions variables, numéro de série et grade Datamatrix), l'étui continue son conditionnement et le logiciel d'exploitation de l'équipement indique par la suite le statut non conforme au logiciel de données de sérialisation.
- soit les données imprimées sont non conformes, l'étui est éjecté de la ligne et le logiciel d'exploitation de l'équipement devra indiquer qu'elle est non conforme au logiciel.

## 2.2 Niveau 2 : Logiciel d'exploitation de l'équipement

Le logiciel d'exploitation de l'équipement va permettre de faire le lien entre l'équipement d'impression et le logiciel de données de sérialisation. Avant la production, il récupère les numéros de série à imprimer auprès du logiciel de données de sérialisation. Après la production, il enregistre les numéros de série imprimés et leur statut puis transmet le bilan de l'ordre de production au logiciel de données de sérialisation.

## 2.3 Niveau 3 : Logiciel de données de sérialisation

Avant le début de la production, le logiciel de données de sérialisation récupère les numéros de série imposés par les autorités ou les clients, ou génère ses propres numéros de série. La liste générée prend en compte la quantité à produire avec une quantité supplémentaire de secours.

A la fin de la production, tous les numéros de série sont remontés au logiciel de données, les bons, les mauvais et ceux correspondants aux échantillons.

Ainsi au niveau du logiciel de données de sérialisation, on retrouve deux statuts :

- Conforme, le numéro de série est apposé sur un étui qui sera commercialisé.
- Non conforme, le numéro de série est sur un étui qui ne se retrouvera pas sur le marché.

Ces données sont ensuite transmises au niveau 4. Elles sont également stockées sur un serveur sur le site de production

Il est donc nécessaire d'avoir une interopérabilité entre les équipements et le logiciel de données de sérialisation. Les systèmes et logiciels doivent avoir la capacité de communiquer, échanger des données, des informations et utiliser les informations échangées.

## 2.4 Niveaux 4 et 5

Puis au niveau 4 c'est-à-dire au niveau du site centralisateur du laboratoire pharmaceutique, les numéros de série sont également stockés sur un serveur qui doit pouvoir communiquer avec le niveau 5.

Le niveau 5 correspond aux bases de données des autorités ou clients qui peuvent communiquer avec les acteurs de la chaîne du médicament devant vérifier le statut des numéros de série.

## 2.5 Protection des données

Le but de la sérialisation étant de sécuriser le marché pharmaceutique des falsifications, les logiciels utilisés doivent prouver leur sécurité quant à une possible intrusion par des personnes mal intentionnées.

De même, l'intégrité des données tout au long du processus doit être pris en compte dès le début du projet avec des accès restreints et la mise en place d'un audit trail compréhensible avec des données non modifiables.

Afin de pouvoir mettre en place la sérialisation, les entreprises pharmaceutiques ont donc le plus souvent besoin de modifier leur ligne de conditionnement afin d'y apporter un équipement pouvant communiquer avec le logiciel de données, pouvant encoder les différentes informations nécessaires.

Il est à noter que les numéros de série utilisés, conformes et non conformes, ne pourront plus être utilisés pendant une durée déterminée par les différentes réglementations pour le même code produit.

### 3. Application de la sérialisation en fonction des pays

Plusieurs systèmes de sérialisation vont coexister internationalement pour fournir 80% de médicaments mondiaux sérialisés d'ici 2020. Les systèmes diffèrent dans la raison de la mise en place de la sérialisation, la communication entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement ou encore la communication avec les autorités.

#### 3.1 Turquie

La Turquie est le premier pays au monde à avoir obligé les industries pharmaceutiques à sérialiser les produits remboursables ceci dans le but de lutter contre la fraude aux remboursements qui était courante.

La sérialisation en Turquie s'inscrit donc dans un grand projet comprenant la prescription informatisée c'est-à-dire qu'à la sortie de chez le médecin le patient n'a plus une ordonnance papier mais un code qu'il donne à la pharmacie pour que celle-ci puisse délivrer les médicaments prescrits.

Dès 2009, tous les médicaments vendus en Turquie sont sérialisés avec un encodage passant par le Datamatrix. A chaque changement d'acteurs (grossiste, pharmacie) dans le circuit du médicament, une information est donnée à la base de données nationales, il y a donc un historique pour chaque unité. Pour effectuer cette remontée d'informations à chaque étape il a donc fallu également mettre en place l'agrégation.

#### 3.2 Europe

L'Union Européenne a souhaité mettre en place un système dit « End to end » dans l'objectif de sécuriser le circuit pharmaceutique contre les produits falsifiés. Pour

cela, elle a écrit la Directive Européenne 2011/62/UE entrée en vigueur en janvier 2013. (27)

Au niveau européen, une directive est un texte qui doit ensuite être transcrit dans le droit national. Chaque état doit donc suivre au minimum les articles édictés par la directive mais chacun est libre d'ajouter des spécificités. Pour mieux encadrer la mise en place de la sérialisation, l'Europe a donc publié le règlement délégué 2016/161 en octobre 2015. Cependant, certains éléments n'ont pas été réglementés et laissent donc des ouvertures aux gouvernements nationaux.

Cette directive et son règlement délégué obligent la présence d'un identifiant unique pour les médicaments soumis à prescription et un système antieffraction pour tous les médicaments même ceux vendus sur Internet dès février 2019 dans les pays européens. Ces systèmes antieffraction permettent de vérifier que le conditionnement secondaire du médicament n'a pas été ouvert et donc que le médicament n'a pas été remplacé par un produit falsifié.

Dès lors, l'absence d'un numéro de série ou d'un système d'inviolabilité supposera la présence d'un médicament falsifié.

En France, la directive a été transcrite dans le droit français par le décret n°2018-29, celui-ci s'aligne sur la directive pour le périmètre de l'identifiant unique mais s'élargit pour le dispositif anti-effraction.

	Directive Européenne	Décret n° 2018-291 France
Identifiant unique	Médicaments soumis à prescription obligatoire (sauf annexe I) + médicaments annexe II	Médicaments soumis à prescription obligatoire (sauf annexe I) + médicaments annexe II
Dispositif antieffraction	Médicaments soumis à prescription (sauf annexe I) + médicaments annexe II	A tout médicament

Tableau 3. Comparatif Directive Européenne et décret France

Un délai supplémentaire est donné à l'Italie et la Grèce pour la mise en place du règlement car ils disposent déjà de système évolué de traçabilité. Par exemple en

Italie, chaque médicament doit avoir une étiquette fourni par les autorités. Sur ces étiquettes sont mentionnées la désignation du produit, le code d'autorisation de mise sur le marché, le nom de l'exploitant et le numéro unique. Toutes les informations de transactions doivent être remontées à la Base de Données Centrale nationale italienne.

La Belgique, avec un système de traçabilité en place, possédait également un délai supplémentaire mais ils ont décidé d'appliquer la directive européenne pour le 9 février 2019.

### 3.2.1. Fonctionnement général du système européen

Des numéros de série de 20 caractères alpha numériques maximums sont imprimés sur chaque étui aux côtés des autres éléments de traçabilité déjà présents. Ces numéros de série doivent être générés de manière aléatoire par le logiciel de données.

Ces numéros attribués ne pourront pas être réutilisé avec le même code produit pendant une durée fixée qui le plus souvent correspond à la date d'expiration plus un an. Il y a donc 36 caractères possibles (26 lettres et 10 chiffres) pour une combinaison à 20 éléments. Soit pour chaque code produit, un nombre à  $10^{31}$  chiffres de possibilité.

Ils doivent ensuite être encodés dans le Datamatrix. Ce point dicté par le règlement oblige tous les pays à utiliser la technologie Datamatrix. Un travail encore plus important est à effectuer sur la mise en place de ce règlement pour les pays qui n'utilisaient pas le Datamatrix.

A la fin de la production d'un lot, l'ensemble des numéros de série ainsi que le pays de destination pour chaque numéro (s'il y a plusieurs pays destinataires pour un même lot) est transmis à une base de données Européenne nommée EMVO. Cette base les retransmet immédiatement sans les stocker aux bases de données nationales. Ce sont elles qui vont stocker tous les numéros de série. Ces bases seront reliées via des logiciels privés aux différents acteurs du système pharmaceutique (pharmacies, hôpitaux, grossistes, dépositaires).

Chacun a ensuite différentes possibilités.

### 3.2.1.1. Pharmaciens d'officine

Lors de la délivrance, le pharmacien ou la personne compétente en fonction des pays scanne le Datamatrix et le logiciel installé sur les ordinateurs en officines communique à la base nationale pour vérifier que le numéro unique est actif et est bien prévu pour être vendu dans ce pays.

Si le numéro se trouve dans la base nationale et qu'il est actif, le pharmacien pourra délivrer le médicament et désactiver le numéro de série.

Si le numéro est dans la base mais inactif, le pharmacien ne devra pas délivrer le médicament et devra prévenir les autorités car il sera potentiellement en présence d'un médicament falsifié.

Si le numéro n'est pas présent dans la base nationale, celle-ci va interroger la base européenne qui va ensuite lancer une requête auprès de toutes les bases nationales. Les résultats pourront dire s'il s'agit d'un numéro unique qui n'était pas destiné à ce pays ou si le numéro ne correspond à rien ; dans les deux cas le pharmacien ne devra pas délivrer la boîte.

La désactivation systématique du numéro lors de la délivrance rend impossible un double remboursement. Les équipes officinales devront également penser à désactiver les numéros de série pour chaque boîte périmée non vendue, pour chaque boîte cassée.

L'arrivée de la sérialisation va donc modifier les habitudes des pharmacies en Europe.

### 3.2.1.2. Pharmaciens hospitaliers

Comme prévu par l'article 25 du règlement européen, les pharmaciens hospitaliers, pour plus de confort pourront désactiver le numéro de série avant la délivrance au patient.

Ils devront également penser comme les pharmaciens d'officine à désactiver les numéros pour des produits cassés, périmés, rétrocedés.

### 3.2.1.3. Les grossistes

A l'heure actuelle, les grossistes n'ont aucune obligation de vérifier toutes les boîtes qu'ils reçoivent des laboratoires. Ils doivent cependant être équipés d'un logiciel pouvant communiquer avec la base nationale de données car pour les produits à risque élevé de falsification ils doivent pouvoir vérifier l'état du numéro de série dans la base de données. Ce sont eux également qui désactiveront les numéros de série pour les médicaments vendus aux médecins, dentistes, pompiers. Les numéros de série des médicaments retournés par des officines ou hôpitaux clients devront être vérifiés dans la base de données nationale avant réintroduction en stock en plus des vérifications déjà effectuées comme le respect des conditions de stockage chez le client, l'état visuel du conditionnement. Cette situation est susceptible d'évoluer dans les prochaines années avec l'implémentation de l'agrégation et un système encore plus poussé de traçabilité à la boîte.

### 3.2.1.4. Importateurs parallèles et exportateurs

Le règlement prévoit également des dispositions pour les importateurs parallèles qui doivent reconditionner les médicaments. Avant de changer le conditionnement ils vérifient l'intégrité de la boîte et désactivent le numéro de série présent sur le conditionnement initial. Ensuite, ils ont les mêmes obligations que les fabricants avec impression d'un numéro de série et mise en place du dispositif antieffraction sur le nouveau conditionnement.

Les exportateurs hors Union Européenne doivent également désactiver les numéros d'identification unique avant la distribution à l'étranger. Il semble difficile sans la mise en place de l'agrégation d'imaginer la désactivation un à un des numéros de série de milliers de boîtes de médicament, il y a donc un risque qu'une certaine quantité de numéros de série ne soit jamais désactivée des bases de données nationales.

Le système européen ne se préoccupe cependant pas du devenir des produits hors de ses frontières. Si l'import se fait dans un pays avec un système de sérialisation, il faudra attribuer de nouveaux numéros de série de soit sur le conditionnement existant soit lors du changement de conditionnement.

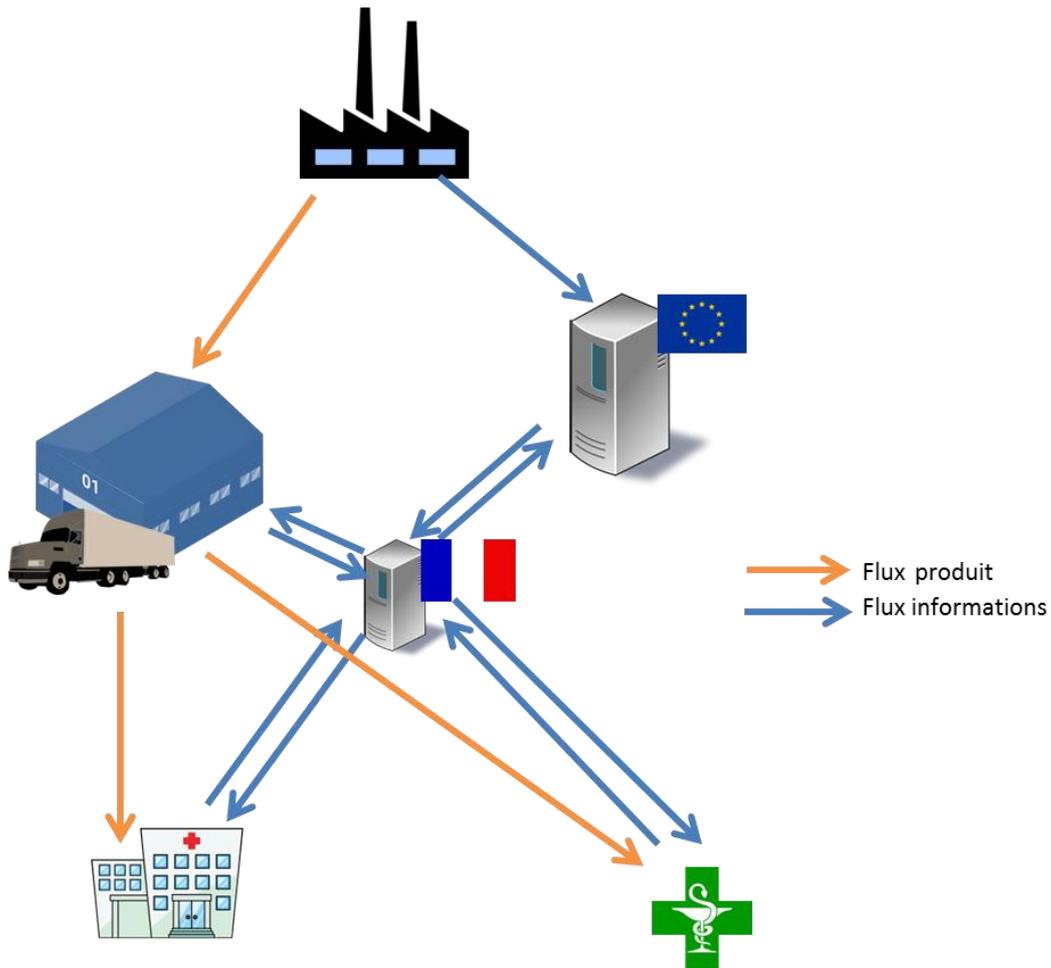


Figure 9. Schéma général de fonctionnement au niveau national du système de sérialisation européen

### 3.2.2. Etat d'avancement

La base européenne EMVO est en phase de test depuis janvier 2018. Il est nécessaire de vérifier la communication avec les laboratoires qui envoient de l'information et les bases de données nationales qui envoient et reçoivent de l'information.

Les vérifications des communications avec les bases nationales passent par une phase de test pour s'appropriier les étapes, les vues d'écran, les opérations possibles ou non. Ensuite, il y a une phase de qualification pour obtenir les preuves du bon fonctionnement de la communication dans les deux sens pour toutes les requêtes possibles. Une fois tous les tests effectués et conformes, la communication est opérationnelle.

Pour pouvoir se mettre en conformité, les laboratoires exploitants qui sont les seuls à pouvoir communiquer avec la base européenne doivent s'enregistrer auprès de l'EMVO et verser une cotisation unique variant en fonction du nombre d'autorisations de mise sur le marché détenu devra être versée. Ensuite, les étapes de vérification et qualification sont les mêmes que pour les bases nationales.

La plupart des logiciels de données qui équipe les entreprises pharmaceutiques ont également vérifié la communication avec la base européenne, ceci permet aux exploitants possédant ces logiciels de gagner du temps.

Un enregistrement auprès de chaque base nationale impliquée doit également être effectué par les exploitants avec une nouvelle cotisation dont les modalités diffèrent en fonction des états.

Les éditeurs de logiciels qui vont venir s'implémenter au niveau des officines, hôpitaux, grossistes doivent s'enregistrer auprès des bases nationales et tester les connections.

### 3.3 Etats-Unis

Comme nous l'avons vu précédemment, les Etats-Unis sont confrontés depuis plusieurs années aux médicaments falsifiés. Leur système de protection sociale qui est supporté en grande majorité par des assurances privées et qui n'oblige pas tous citoyens à avoir une assurance maladie ne donne pas un accès équitable aux remboursements à tous les américains. En 2009, 45 millions de personnes n'avaient pas de couverture médicale. Et aux vues des couts des traitements, une partie de la population cherche des produits le moins cher possible et donc se tourne vers les marchés illégaux.

Des médicaments falsifiés sont aussi régulièrement retrouvés dans le circuit légal comme pour l'exemple du bévacizumab cité dans la partie 1.

Le détournement de produits comme la molécule du fentanyl est aussi une explication à la nécessité de mettre en place d'un système de traçabilité plus efficace.

### 3.3.1. Drug Supply Chain Security Act (DSCSA)

Le « Drug Supply Chain Security Act » est une loi signée en 2013 par Barack Obama. Cette loi fait partie du projet « Drug Quality and Security Act ». Elle va sécuriser le circuit pharmaceutique américain en instaurant la sérialisation, l'agrégation et un historique de transactions pour les médicaments nécessitant une prescription.

Ce système est mis en place par étapes sur une période de 10 ans entre 2013 et 2023 avec écriture de guide par les autorités et concertation avec les différents acteurs.

La première échéance était l'obligation d'avoir un historique de transaction pour chaque commande reçue dès 2015 du fabricant jusqu'aux distributeurs. L'arrivée de la sérialisation en 2018 puis l'agrégation en 2021 permettra d'avoir un historique de transaction à l'unité et jusqu'au lieu de dispensation en 2023.

L'historique de transaction est une documentation spécifique qui doit être envoyé lors de la vente au destinataire de la transaction. Mais les autorités n'ont pour l'instant pas précisé les conditions d'envois, stockage de ces documents du système de traçabilité final :

- Soit les documents seront envoyés au chainon suivant et conservés par l'expéditeur,
- Soit des logiciels tiers pourraient faire le lien entre les différents acteurs et stocker les informations,
- Soit les informations seront envoyées sur une base gérée par les autorités américaines. (26)

Les logiciels de données de sérialisation mis en place chez les fabricants devront donc potentiellement communiquer directement avec les logiciels des grossistes-répartiteurs dépositaires et vendeurs qui eux-mêmes devront être reliés aux dispensateurs.

Ce système diffère donc de celui prévu en Europe en plusieurs points :

- La sécurisation du marché américain ne prévoit pas de dépose de dispositif antieffraction.
- Les numéros de série ne sont pas obligatoirement randomisés mais sont toujours une suite alpha numérique.
- Il n'y a pas de vérification des statuts des numéros de série avant la délivrance. Ce sont les différents acteurs de la chaîne jusqu'aux personnes habilitées à délivrer aux patients qui doivent vérifier les documents de transactions et vérifier que les distributeurs sont bien enregistrés auprès de la FDA en consultant une base de données mise à leur disposition.

### 3.3.2. Historique des transactions

L'historique de transaction était déjà en place dans plusieurs états américains sous la forme d'un dossier électronique certifié, nommé ePedigree. La signature de la loi DSCSA au niveau du Code Fédéral américain met en place un système devant être appliqué dans les 52 états américains.

Cet historique est un ensemble de trois documents complétés au fur et à mesure de la vie du médicament et du changement de propriétaire des produits :

- Le premier est un document informatif sur le produit avec le nom, le dosage, le lot, le nombre d'unités de médicament prévue dans la transaction, les numéros de palette, de containers s'il y a, l'identification des 2 parties prenantes à la transaction.
- Le second document est l'historique de transaction, il reprend toutes les transactions précédentes c'est-à-dire tous les documents informatifs des précédentes transactions. Ce document est donc de plus en plus conséquent au fur et à mesure des transactions du médicament.
- Le dernier document est le document décrivant les conditions de vérification de la transaction. Il impose que le destinataire soit inscrit auprès de la FDA et que l'expéditeur soit reconnu. C'est un contrat d'engagement des deux parties quant à la véracité des informations transmises.(28)

Lors de la réception de l'historique de transactions, les destinataires de produits peuvent les utiliser, les vendre. Si un doute est posé sur les documents, les produits doivent être mis en quarantaine et les autorités prévenues. En bout de circuit si les documents de transaction sont corrects, le pharmacien dispensateur est autorisé à délivrer le médicament.

Ce système d'historique de transaction a d'abord été mis en place au niveau des produits d'un même lot c'est-à-dire que pour une transaction de produits d'un même lot il n'y avait qu'un unique historique. En 2023 après l'installation de la sérialisation et de l'agrégation, les documents seront liés aux étuis sérialisés.

D'après le texte de loi, ces documents doivent être conservés et envoyés sous format électronique depuis 2017. Cette obligation impose un grand travail de vérification des systèmes (équipements et logiciels) pour montrer que les documents ne peuvent pas être modifiés et qu'ils sont gérés via un système de signature électronique. En effet cette signature engage les acteurs de la transaction sur la véracité des informations qu'ils transmettent et les rendent responsables en cas d'enquêtes.

De plus, l'historique de transaction doit être conservés 6 ans après la transaction du médicament par chaque acteur ayant eu le produit qu'il s'agisse des fabricants, grossistes, pharmaciens officinaux. Ceci pour permettre aux autorités sanitaires américaines de demander les documents lors d'investigations ou soupçons de produits falsifiés.

Le système américain permet actuellement une traçabilité de bout en bout du médicament grâce à l'historique de transaction. Même si le système opérationnel en 2023 n'est pas totalement défini, on peut penser que les numéros de série seront liés aux documents de traçabilité.

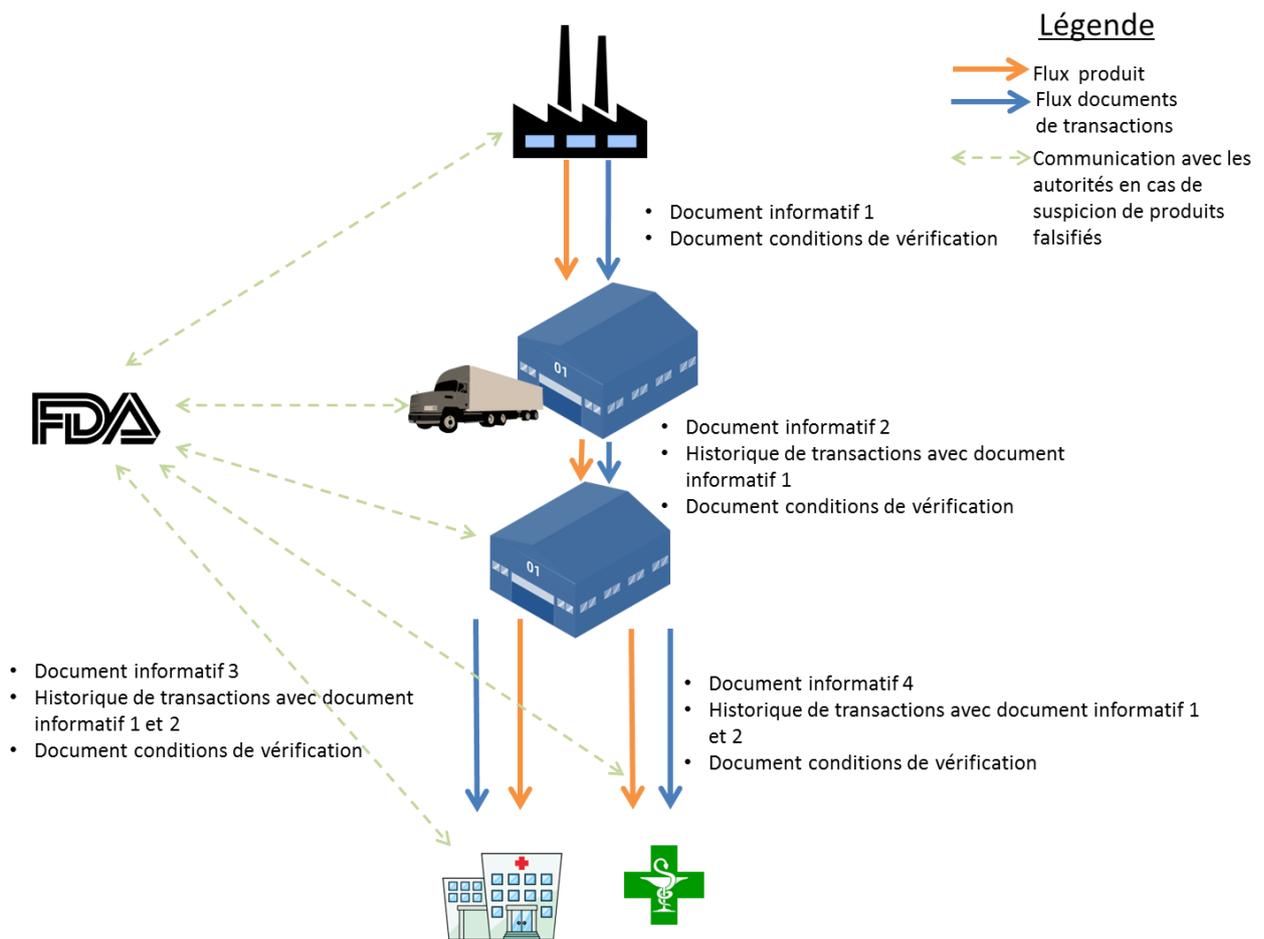


Figure 10. Schéma général de fonctionnement en mai 2018 du système de traçabilité américain

### 3.4 Corée du Sud

En Corée du Sud, la sérialisation a été mise en place en janvier 2017. Le système de traçabilité coréen a une base nationale et un système de transfert d'informations et des numéros de série via cette base.

Une fois la production sérialisée terminée, le fabricant doit immédiatement envoyer le rapport de conformité à la base nationale. Ce rapport contient tous les numéros de série, le format, le numéro de lot du produit. Ce rapport est contrôlé électroniquement au niveau de la base. Quand le fabricant indique à celle-ci qu'il envoie les produits à un grossiste ou un autre acheteur, l'autorité transmet les informations au nouvel

acteur. Ces contrôles sont supplémentaires aux contrôles par l'expéditeur et le destinataire de produits. (29)

S'il y a des retours suite à des erreurs de colisage, de commandes, la base nationale doit recevoir un rapport de retour qu'elle contrôle et accepte ou refuse. Les autorités coréennes ont la volonté d'encadrer complètement les médicaments prescrits vendus sur le territoire.

### 3.5 Arabie Saoudite

Le système saoudien est en résumé le résultat de l'assemblage du système européen et du système américain.

Les transactions doivent être tracées mais également remontées au niveau d'une base nationale gérée par les autorités sanitaires.

Le système saoudien est un système « Track and Trace » traçant plus d'échanges que le système américain. En effet, à chaque niveau du circuit pharmaceutique, le donneur et le receveur doivent annoncer ce qu'ils font au niveau de la base nationale. Par exemple, quand les boîtes arrivent sur le territoire, l'exploitant doit l'annoncer aux autorités puis s'ils les envoient vers un grossiste, il doit également le dire et le grossiste doit aussi accepter la livraison au niveau de la base nationale ; sinon aucune boîte ne peut être vendue.

Ce système permet une traçabilité immédiate et à chaque instant des boîtes vendues sur le territoire saoudien. (30)

## 4. Les difficultés de la mise en place

### 4.1 Au niveau mondial

La carte mondiale de mise en place de la sérialisation montre que ce sont essentiellement les pays développés qui mettent en place ce système.(31)En l'absence de base commune internationale, les pays en développement ne

profiteront pas de ces systèmes et n'amélioreront pas la sécurité de la chaîne du médicament sur leur territoire.

De plus, un sondage réalisé par un fournisseur de logiciel auprès des industries pharmaceutiques a montré la difficulté de compréhension des différentes réglementations. Quand un tiers des industriels se considèrent « très prêts » le fournisseur considère que seulement 15% des « très prêts » ont effectué les étapes fondamentales à l'installation du processus de sérialisation.(32)

## 4.2 Au niveau des industries

Comme nous l'avons vu précédemment, même si les règles de sérialisation sont en général les mêmes, les systèmes de traçabilité varient très largement. La compilation de toutes les données est une première difficulté dans le projet de sérialisation pour une industrie pharmaceutique.

Du côté technique deux obstacles sont à surmonter :

- Avec plus de 20 000 lignes à équiper au niveau mondial en moins de 10 ans, les fournisseurs de solutions de sérialisation ont parfois des délais importants et ne peuvent pas répondre à toutes les demandes de commandes d'équipements.
- Pour les différents systèmes, énormément de data sont à gérer (nombre de numéros de série, de transactions pour les américains et les coréens). En France, cela représente 1.3 milliards de boîtes à sérialiser par an dès 2019.

La mise en place de la sérialisation est aussi un investissement conséquent pour les industries pharmaceutiques. Au coût de l'équipement il faut rajouter l'abonnement au logiciel de niveau 3, le coût de stockage des données, la formation des équipes, la maintenance, les mises à jour de logiciel, les temps d'arrêt de la ligne pour qualifier le processus, les étapes additionnelles au processus de conditionnement liées à la sérialisation (réglages, réconciliations).

En cas de problème, il faut aussi prévoir une solution alternative qui est la sous-traitance. Cela a un surcoût et un risque plus élevé car les étuis partent non sérialisés

donc potentiellement échangeable avec des produits falsifiés. Une autre solution pourrait être d'avoir une ligne indépendante de conditionnement sur site

Tous ces freins expliquent le report de la date de mise en place de la sérialisation pour certains pays par rapport aux délais imposés. Par exemple, la Corée du Sud avait reculé d'une année la date de mise en service du système.

# TROISIEME PARTIE : La qualification dans un projet de sérialisation sur une ligne de conditionnement

## 1. La qualification et la validation

Pour mettre en place la sérialisation au niveau du site, il a été nécessaire d'installer un équipement et son logiciel intégré mais aussi un logiciel de données de sérialisation. Pour montrer que ces éléments sont maîtrisés il faut :

- Valider le logiciel de données de sérialisation
- Qualifier l'équipement

### 1.1 Définition

La qualification est définie par les Bonnes pratiques de Fabrication (BPF) comme :

*Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.*

L'annexe 15 des BPF est dédiée à la qualification et la validation. Elle précise que les qualifications et validations sont obligatoires pour les éléments critiques. Or la sérialisation est une obligation réglementaire, c'est donc une étape critique. Il faut alors qualifier l'équipement d'impression mais aussi valider le logiciel de données de

sérialisation. Ce logiciel est un système informatique sa validation s'effectuera en suivant l'annexe 11 des BPF consacrée aux systèmes informatiques et le chapitre 21CFR part 11 des bonnes pratiques de fabrication américaine (cGMP).

## 1.2 Généralités sur la qualification d'équipement

Sur le site de production étudié, un service de qualification/ validation gère toutes les qualifications d'équipements, les validations de procédés, de nettoyage et de système informatique.

La qualification d'équipement suit plusieurs étapes de l'analyse de risque au rapport de qualification. Les différentes étapes sont décrites ci-dessous.

### 1.2.1. Analyse de risque

Lorsqu'un nouvel équipement est mis en place il faut réaliser une Analyse des Composants et Fonctions Critiques (ACFC). Cette analyse permet de déterminer les fonctions et composants critiques pour lesquels des tests de qualification devront être déroulés. A l'aide de documents fournisseur telles que le manuel d'utilisation, les schémas de fonctionnement, l'équipe de travail définie doit répondre oui ou non à 5 questions. Si une seule réponse est positive cela veut dire qu'il est nécessaire d'effectuer un test pour maîtriser cette fonction ou composant.

Ensuite tout processus de qualification est découpé en trois étapes la qualification d'installation, opérationnelle et de performance.

### 1.2.2. Qualification d'Installation

La qualification d'installation permet de vérifier que l'équipement est conforme aux cahiers des charges et recommandations fournisseurs, que la documentation utile est mise à disposition par le fournisseur. Les produits utilisés pour faire les tests ne peuvent pas être commercialisés.

### 1.2.3. Qualification Opérationnelle

La qualification opérationnelle apporte la preuve que le système fonctionne correctement dans les conditions prévues et extrêmes. Elle permet de tester la détection des défauts en créant de « faux » défauts ou en simulant des situations « dégradées ».

### 1.2.4. Qualification de Performance

La qualification de performance (QP) permet de démontrer que le fonctionnement normal de l'équipement donne les résultats attendus et que ces résultats sont reproductibles. Elle s'effectue sur un nombre déterminé de lot avec des produits qui pourront être commercialisés si les résultats sont conformes.

Pour encadrer les tests des protocoles sont rédigés, ils permettent de comprendre la démarche entreprise pour la qualification.

Ensuite chaque test possède un mode opératoire, des critères d'acceptation pour permettre de juger de la conformité du test.

Avant le début des tests de qualification, tous les protocoles et annexes associées doivent avoir été mis en application dans le système de gestion électronique documentaire en place sur le site. La formation aux protocoles et aux fiches de tests associées doit également avoir été faite, elle permet aux participants de la qualification de s'imprégner des tests et de poser des questions sur le déroulé afin de ne pas être bloqués par la suite et afin de s'assurer que les tests seront déroulés tels que définis.

A la fin des tests de qualification, le service doit vérifier l'ensemble des fiches de test et statuer sur l'impact des écarts ouverts. A l'issue de cette évaluation, le service Qualification, Validation donne l'accord ou non de passer en production.

### 1.2.5. Les écarts de qualification

Pour chaque non-conformité d'un test telle que mauvais remplissage de la fiche, absence des preuves de tests un écart est ouvert. Il peut s'agir soit d'un écart au protocole celui-ci étant non adapté car on ne connaît pas très bien l'équipement par

exemple. On peut aussi retrouver des écarts aux critères d'acceptation qui correspondent à un résultat différent de l'attendu.

Tous les écarts doivent être analysés, ils peuvent être non bloquants s'ils n'entravent pas la qualité des produits ou le déroulement de la suite des tests ou bloquants. Il faut également décider des actions à mettre en place afin de résoudre le problème constaté. Si l'écart est bloquant il est nécessaire de procéder à une analyse de risque et de réaliser les actions identifiées avant de passer à l'étape suivante.

A la suite de l'évaluation des écarts, un Procès-Verbal de Validation (PVV) et un rapport de qualification sont rédigés reprenant tous les résultats des tests, les écarts et les actions mises en œuvre pour les clôturer.

### 1.3 Généralités sur la validation système informatique (SI)

Comme les qualifications d'équipement, la validation des systèmes suit différentes étapes.

#### 1.3.1. Analyse de risque

La première étape lors de la mise en place d'un nouveau logiciel est de vérifier s'il a un impact sur le produit. Pour cela il faut répondre à un questionnaire interne à l'entreprise comprenant 12 questions. Si une réponse est positive à l'une des questions le système informatique est considéré à impact et nécessite une validation.

Questions
Le système fournit-il des données et/ou des documents de traçabilité BPF ? (étiquettes, documents du dossier de lot, données de fabrication,...)
Le système est-il utilisé pour des opérations BPF ? (pesée, contrôle qualité,...)
Un dysfonctionnement du système a-t-il un effet sur la qualité ou l'efficacité du produit ?
Des informations de ce système sont-elles enregistrées dans le dossier d elot, ou dans tout autre document lié aux GMP ?
Le système peut-il piloter le procédé de façon à influencer la qualité du produit dans autre système de contrôle indépendant ?
Le système est-il utilisé pour créer ou préserver un statut BPF d'un produit ?
Le système fait-il l'objet d'une disposition explicite de la réglementation qui impose

la qualification ?
Est-ce que le système stocke des données électroniques au sens BPF qui ne dont pas l'objet d'impression ?
Est-ce que les enregistrements/ rapports sont uniquement conservés sous format électronique pour répondre aux exigences des BPF (aucune copie papier) ?
Dans le cas d'un double stockage (électronique et papier), est-ce que les données sauvegardées électroniquement contiennent toutes les informations requises pour comprendre le sens des valeurs (unités, durée,...) que ne contiennent pas les données imprimées sur papier ?
Est-ce que le système contient des données/enregistrements électroniques qui doivent être signés ou approuvés de manière électronique à un moment ou un autre du traitement ?
Est-ce que les signatures sont exclusivement réalisées de manière électronique sur le logiciel ?

Tableau 4. Questions Impact BPF

Par la suite pour déterminer les tests à effectuer lors de la validation, une analyse de risque est réalisée par l'équipe projet. Elle reprend l'ensemble des demandes du cahier des charges, les défaillances potentielles identifiées. Chaque défaillance est évaluée à l'aide d'une cotation de gravité, d'occurrence et de non détectabilité. On obtient alors la criticité du risque. Si le seuil fixé en interne de criticité est dépassé alors il faut réaliser des tests pour vérifier la maîtrise de ces risques et donc du logiciel. A chaque modification du logiciel, cette analyse de risque est actualisée pour être sûr qu'aucun risque n'est oublié.



Figure 11. Processus de validation d'un logiciel

### 1.3.2. Validation

La validation d'un système informatique se déroule en deux étapes bien distinctes :

- Une première étape est l'installation du progiciel sur un environnement de qualification. Il s'agit d'un serveur séparé au serveur de routine. La

qualification d'installation et opérationnelle peuvent alors être déroulées ; réaliser ces essais sur un environnement de qualification n'engendre aucun risque de perdre des données ou de perturber les logiciels ou programmes validés. Il s'agit d'un environnement « virtuel ». Lors de cette étape toutes les fonctionnalités sont testées afin de s'assurer que le progiciel est conforme aux spécifications.

- La seconde étape est la qualification sur environnement de production c'est-à-dire sur le serveur de travail. On va effectuer une qualification d'installation pour vérifier que le logiciel a été installé conformément aux instructions du fournisseur. Ensuite une qualification de performance permet de démontrer le fonctionnement efficace et reproductible du logiciel.

## 2. Le projet

Sur le site de production concerné, le projet qui a débuté en octobre 2014, comprenait la mise en place de la sérialisation mais aussi l'installation d'équipement permettant de satisfaire aux exigences de dispositifs anti-effractions.

Le périmètre du projet va de la gestion des données de niveau 1 au niveau 3, en vérifiant la possibilité de transmettre les informations au niveau 4 c'est à dire le site centralisateur de l'entreprise.

La première ligne de conditionnement où le besoin de sérialisation a été identifié, est une ligne qui produit pour de nombreux pays. Certains pays imposent des systèmes de sérialisation avec des délais connus, comme les Etats-Unis, la Corée du Sud, l'Arabie Saoudite et de nombreux pays européens.

Cette ligne de conditionnement est située à la fin d'une ligne de répartition de l'atelier pommades et crèmes tandis que la fabrication s'effectue dans une zone attenante mais séparée.

Avant la mise en place de la sérialisation, la ligne comprenait :

- Une remplisseuse à double voies fonctionnant jusqu'à 150 coups par minute
- Une étuyeuse permettant la mise en étui des tubes remplis et des notices

- Une imprimante située dans l'étuyeuse imprimant les mentions variables
- Une trieuse pondérale contrôlant à 100% le poids des étuis
- Une banderoleuse permettant de conditionner les boîtes à l'aide d'un film plastique par 9 ou 10 en fonction du format produit. On obtient alors des fardeaux.
- Une encaisseuse pour mettre les fardeaux dans les cartons.
- Un palettiseur.

Le projet a impliqué la suppression du système d'impression dans l'étuyeuse sur la ligne de conditionnement. En effet, l'installation de la sérialisation et de l'inviolabilité des boîtes a nécessité l'intégration de nouveaux équipements (système d'impression pouvant communiquer avec le progiciel de données de sérialisation, dépose vignettes et contrôles associés) et l'implémentation d'un progiciel de données de sérialisation permettant de générer et transmettre les numéros de série.

## 2.1 Complexité du projet

Sur ce site de production plusieurs points de vigilance expliquent la complexité de la finalisation du projet.

Tout d'abord, comme il a été démontré précédemment et comme on le voit dans le tableau 5, les différentes réglementations en fonction des pays rendent la mise en place difficile. De plus, les délais des autorités sont le plus souvent rallongés du fait de la complexité du sujet et cela peut laisser croire aux industries qu'elles ont le temps.

	Numéro de série	Source des numéros de série	Autres dispositifs de sécurité nécessaires	Date de mise en place
USA	Caractères alphanumériques	Client via le site centralisateur	Pas de vignette	27 Novembre 2018
Corée du Sud	Caractères alphanumériques aléatoires	Logiciel de sérialisation	Vignette inviolabilité	Janvier 2017
Arabie Saoudite	Caractères alphanumériques aléatoires	Logiciel de sérialisation	Pas de vignette	Mars 2017
Europe	Caractères alphanumériques aléatoires	Logiciel de sérialisation	Vignette inviolabilité	9 février 2019

Tableau 5. Résumé des attentes des différentes réglementations

La mise en place de la sérialisation implique de nombreux services internes du site de production :

- Le service Méthodes pour la commande et l'installation des équipements et du progiciel
- Le service Qualification/ Validation qui doit valider le système informatique et qualifier les équipements
- Le service Informatique qui installe les logiciels et leur mise à jour
- Le service de Planification et clients qui doit créer tous les articles dans la base de données
- Le service Packaging pour la réalisation des maquettes. Les mentions variables à imprimer sur l'étui étant modifiées et différentes en fonction des

pays (format des numéros de série, date de péremption, identifiant du produit...).

- Le service Production qui lance les ordres de production (OP), déroule les fiches de tests de qualification des équipements, assure la production et assure la réconciliation des étuis sérialisés.
- Le service Assurance Qualité produit qui doit contrôler et valider le rapport de sérialisation lors de la libération du lot.
- Le service Contrôle Qualité pour le contrôle de la conformité des données reportées sur la boîte et la vérification des vignettes d'inviolabilité.

Tous ces acteurs doivent donc être formés, de nouvelles procédures, instructions doivent être rédigées. La mise en place de la sérialisation n'est donc pas un projet facile à mettre en place qui se résume à l'installation un équipement ou en mettant à jour le logiciel d'un équipement pour qu'il puisse prendre en compte la sérialisation.

Une autre difficulté est la communication entre les différents acteurs externes :

- Le fournisseur de l'équipement d'impression et du logiciel lié à celui-ci
- Le fournisseur du logiciel de données de sérialisation
- Le site centralisateur de l'entreprise.
- Les clients qui veillent à la bonne application de la réglementation de leur pays.

Le temps nécessaire aux qualifications, aux réglages et amélioration du système qui doivent s'effectuer hors temps de production alors que la ligne de conditionnement à équiper voit sa charge de production annuelle augmenter est un aussi un élément à prendre en compte.

## 2.2 Les besoins de l'entreprise

L'équipement d'impression déjà en place sur la ligne ne permettait pas l'impression et la communication avec un logiciel transmettant les numéros de série.

Il a donc fallu mettre en place un progiciel de données de sérialisation gérant la communication avec les clients ou les autorités et un équipement d'impression et contrôle compatible avec ce logiciel.

Le choix de progiciel de données de sérialisation a été imposé par le groupe, ce logiciel est également autorisé à communiquer avec la base européenne. Il gère donc les données du niveau 3 et du niveau 4 au niveau du site centralisateur.

Pour répondre aux besoins des différents pays, l'équipement installé devait permettre d'imprimer sur les étuis et sur les étiquettes pour les pays comme l'Italie et le Belgique. Le projet intégrait également la mise en place d'un dispositif anti-effraction et la solution proposée par le fournisseur du fait des contraintes de la ligne était la dépose des vignettes d'inviolabilité.

Pour exprimer les besoins auprès des différents fournisseurs, un cahier des charges détaillé a été écrit pour l'équipement d'impression. Il reprend au travers d'une liste d'items, les éléments souhaités et les contraintes comme la vitesse d'impression nécessaire pour s'aligner à la cadence du reste de la ligne, les dimensions, les fonctionnalités voulues.

## 2.3 Fonctionnement du système sur le site

La première étape est la création de l'ensemble des articles nécessaires aux productions sérialisées dans le logiciel de données de sérialisation présent sur le site. Les articles permettent d'enregistrer les spécificités et informations pour chaque produit en fonction des attentes de sérialisation de chaque réglementation (par exemple : les caractères ne devant pas être utilisés dans les numéros de série, le code GTIN à utiliser ...). Cette tâche chronophage peut être facilitée si le lien entre le logiciel de données de sérialisation et le Progiciel de Gestion Intégrée (PGI ou ERP en anglais) est effectif. Il est tout de même nécessaire de compléter des champs non présents dans le PGI et dépendant des clients (caractères interdits, longueur du numéro de série, ...). Ensuite en fonction des productions prévues, le service production crée un ordre de production (OP) contenant un stock suffisant de numéros de série.

Quand le conditionnement sérialisé débute, l'OP est envoyé à l'équipement d'impression qui encode les numéros de série dans le Datamatrix avec les autres données de mentions variables. Celles-ci ont été préalablement renseignées par les opérateurs de production au niveau de l'écran d'Interface Homme Machine (IHM) du logiciel de l'équipement d'impression.

Chaque étui est ensuite contrôlé par des caméras et éjecté si la qualité d'impression n'est pas conforme ou si les mentions légales sont erronées.

Pendant le conditionnement des étuis, l'écran IHM permet de suivre les alertes, les quantités produites. Il retransmet également chaque photo prise par les caméras de contrôles et le grade de qualité d'impression. De plus une douchette pour lecture des codes datamatrix est présente et permet de contrôler le statut d'étuis éjectés ou d'étuis sur la ligne lors des arrêts.

A la fin de la production, le logiciel de l'imprimante renvoie l'ensemble des numéros de série ainsi que leur statut au logiciel de données de sérialisation.

On retrouve au niveau de ce site de production trois statuts :

- Conformés (ou OK) : le contrôle de lecture des mentions et du grade est bon et les étuis vont être libérés.
- Non conformés (ou NOK) : il y a eu un problème d'impression, les étuis ont été éjectés de la ligne et les numéros de série ne sont pas bons.
- Non conformés avec une mention « échantillon » (ou Sample). Les numéros de série ayant ce statut proviennent d'étuis prélevés pour les contrôles qualité. Ils ont donc un statut non conforme car ces numéros ne se retrouveront pas dans le circuit de distribution.

Avant de libérer le lot il faut vérifier qu'aucun étui sans numéro de série ou avec un statut non conforme n'a continué sur la ligne de conditionnement sans être éjecté. Pour cela on effectue une réconciliation, c'est-à-dire que l'on vérifie la concordance entre les données fournies par le logiciel de données et le nombre d'étuis conditionnés donné par le logiciel de gestion intégré.

Le nombre d'étuis statué « conformes » et d'étuis conditionnés doivent correspondre pour montrer qu'aucun produit non sérialisé n'est parti dans les produits prêts à être libérés.

S'il n'y a pas correspondance, il est nécessaire d'effectuer un tri manuel pour vérifier qu'aucun étui avec un numéro non conforme ne se trouve dans les cartons.

Si la réconciliation est conforme, le lot pourra être libéré par les pharmaciens libérateurs, ceux-ci devront alors effectuer une dernière étape dans le logiciel de données pour valider l'OP et ainsi transmettre les données au site centralisateur qui les transmettra aux clients ou à une base réglementaire.

### 3. Validation du logiciel de sérialisation

Ce logiciel de gestion de données de sérialisation permet la communication avec l'équipement d'impression présent sur la ligne de conditionnement et ce même logiciel présent sur le site centralisateur. La communication remontante permet l'envoi des rapports de sérialisation. Ces rapports comprennent les numéros de série et leur statut, le numéro de lot, le pays destinataire. Le logiciel doit également stocker les données sur le site.

La qualification comporte les aspects fonctionnels du logiciel avec la création d'articles, d'ordre de production mais également la vérification de la bonne communication avec l'équipement d'impression et avec la base de données du site centralisateur. Une partie de la qualification est aussi dédiée à la sécurité des accès. (Cf. Annexe 2)

#### 3.1 Historique de validation

L'entreprise fournissant ce logiciel propose régulièrement de nouvelles versions afin de répondre aux dysfonctionnements relevés et améliorations voulues par les entreprises pharmaceutiques clientes.

Quand une nouvelle version est disponible et répond à un besoin identifié pendant les qualifications, elle est installée. Il est alors nécessaire de qualifier la nouvelle version en passant par les deux environnements de qualification et en vérifiant qu'aucun élément antérieur n'a été modifié et que les nouvelles fonctionnalités sont bien opérationnelles.

Entre juillet 2015 et septembre 2016, cinq mises à jour ont été installées. Le nombre important de version peut s'expliquer par le fait que l'intégration de la sérialisation sur les sites pharmaceutiques est récente et que les dysfonctionnements n'ont pu être détectés qu'en utilisant le système

Il existe deux types de mises à jour, il y a les mises à jour de version qui sont en gris foncé dans le tableau 5 et les patchs correctifs qui sont juste une action ciblée pour réparer un bug dans les lignes de codes du logiciel, en gris clair dans le tableau.

<b>Date d'installation sur le site</b>	<b>Version</b>
31/07/2015	1.05
03/09/2015	1.05.004
14/01/2016	1.05.013
12/04/2016	1.06.005
Patch non installé car nouvelle version 1.06.008	1.06.007
1 <sup>er</sup> septembre 2016	1.06.008

*Tableau 6. Historique des modifications du logiciel de données de sérialisation*

A chaque mise à jour de logiciel, des tests de qualification sont envoyés par le fournisseur du logiciel. Si d'autres points de vérification ont été identifiés dans l'évaluation des risques fonctionnels, des fiches de tests complémentaires internes sont déroulées.

## 3.2 Ecart de qualification

Au fil des qualifications sur l'environnement de qualification, plusieurs problèmes ont été rencontrés et ont amené à l'ouverture de fiches d'écarts. Certains écarts comme le fait que l'audit trail ne soit pas en français ou l'absence de message de sécurité pour confirmer des opérations de suppression ont été résolus à la suite des différentes montées de version.

Mais trois écarts ne sont pas résolus sur la dernière version installée et des mesures ont été mises en place afin d'autoriser l'utilisation du progiciel en environnement de production :

- Il n'y a pas de génération de rapport de synthèse automatique. Cette synthèse permettrait une réconciliation facilitée, lors du contrôle du dossier de lot par le service « Qualité Produit » chargé de la libération, avec les données du logiciel du système d'impression et les données du PGI.

Il a été décidé en interne de créer un fichier tableur. Le service informatique extrait du serveur les données de sérialisation correspondant à l'ordre de production souhaité. Puis, à l'aide d'un fichier tableur les données sont comptabilisées selon leur statut.

Cette mesure palliative a nécessité une qualification du fichier tableur pour montrer que les formules sont correctes, que seules les cellules autorisées ne sont pas bloquées. Ce fichier est imprimé et joint au dossier de lot.

- La communication avec le serveur au site centralisateur est non fonctionnelle.

Pour pallier cet écart il a été identifié la possibilité de récupérer sous format tableur le rapport et de l'envoyer via une connexion sécurisée au site centralisateur. Elle pourra ensuite l'intégrer à son niveau dans le serveur de données qui les transmettra soit aux clients, soit aux bases réglementaires.

- La récupération du rapport par voie manuelle est ponctuellement impossible.

De ce fait la solution pour communiquer au site centralisateur n'est plus possible. Cet écart a été résolu grâce à une augmentation de la mémoire vive allouée au logiciel.

Des solutions transitoires ont été trouvées pour chaque écart n'ayant pas été résolu par les mises à jour de logiciel. Ils ne sont donc pas considérés comme bloquants, le logiciel a été validé et autorisé à être utilisé en environnement de production.

La qualification effectuée sur l'environnement de production a montré les mêmes écarts maîtrisés que sur l'environnement de qualification, il a donc été autorisé d'utiliser le logiciel lors de productions sérialisées.

### 3.3 Mise à jour de la version

L'absence de communication avec le site centralisateur pose aussi le problème pour la réception de numéros de série quand ceux-ci ne sont pas alloués au niveau du site de production. La sérialisation devenant obligatoire aux Etats-Unis et le client américain souhaitant envoyer ses propres numéros de série, il a été décidé d'installer la dernière version disponible.

La qualification sur environnement de qualification permettra de vérifier que tous les écarts détectés lors des précédentes qualifications ont été résolus, il faudra aussi vérifier que la communication avec le site centralisateur fonctionne afin de récupérer les numéros de série envoyés par le client.

## 4. Qualification de l'équipement d'impression

### 4.1 Choix de l'équipement

Le choix a été porté sur une machine compatible avec le progiciel et permettant l'impression des mentions variables (avec ou sans numéros de série), la dépose de vignettes d'inviolabilité, l'impression d'étiquettes de type Bollini et leur dépose pour le marché italien.

La machine réceptionne les étuis conformes en sortie de l'étuyeuse puis de la trieuse pondérale.

L'équipement est doté :

- De deux unités de vignettes d'inviolabilité qui déposent une vignette sur chaque languette d'étui. Deux caméras de contrôle UV pour vérifier la présence des vignettes.
- D'une étiqueteuse en partie supérieure (dépose étiquettes Italie et Belgique) équipée d'une unité impression, d'un système de dépose et d'un système d'inspection (caméra).
- D'une unité de codage / impression à jet d'encre afin de marquer les mentions variables, Datamatrix et données de sérialisation et d'une caméra à l'arrière.
- D'une station de contrôle de rabat ouvert : tout étui mal fermé est éjecté.

L'équipement est piloté par un automate qui peut être contrôlé via l'interface Homme machine.



*Figure 12. Equipement de sérialisation et dépose vignettes installées*

## 4.2 Historique qualification

Dans un souci de mise à disposition de l'équipement en fonction des besoins de chaque pays il a été décidé d'étaler les qualifications d'installations et opérationnelles et de les scinder en 4 étapes :

- Une qualification regroupant les tests fournis par le fournisseur de l'équipement et réalisée en présence du fournisseur lors de l'installation de l'équipement.
- Une qualification de l'impression des mentions variables et du code Datamatrix, dépose et contrôles des étiquettes.

- Une qualification sur la fonctionnalité sérialisation.
- Une qualification sur les fonctionnalités dépose vignettes d'inviolabilité, impression et dépose étiquettes.

Cette stratégie a permis de tester toutes les fonctions de la machine en conditions de routine (fonctionnement de toute la ligne de conditionnement).

La qualification de performance a également été découpée en plusieurs sous protocoles :

- Le premier protocole de qualification de performance concerne l'impression des mentions variables et du code Datamatrix. Il a été déroulé au sein d'un protocole de validation de procédés afin de permettre d'utiliser l'équipement en remplacement de l'imprimante présente sur la ligne avant le projet sérialisation
- Un pour la sérialisation des étuis
- Un autre pour la dépose des vignettes d'inviolabilité
- Un pour la sérialisation des étiquettes et leur dépose dans le cas des étiquettes séquentielles pour les produits à destination de la Belgique. Ce dernier protocole n'a pas encore été déroulé car pour le moment les étiquettes sont imprimées hors de la ligne. La dépose d'étiquette est qualifiée au travers du premier protocole de qualification de performance. (Cf. Annexe 3)

Ce morcèlement complexe de la qualification est dû aux exigences réglementaires et clientèles qui arrivent au fur et à mesure. En effet la QP se faisant sur des productions commercialisées, la qualification se fait en fonction du besoin client.

#### 4.2.1. Qualification d'installation et opérationnelle

Les tests de qualification d'installation permettent de vérifier la bonne installation de l'équipement en termes de branchements électriques, de documentations utiles, la vérification des droits sur l'interface Hommes-Machine.

Les tests de qualification opérationnelle sur les impressions de mentions variables vont vérifier la bonne impression des mentions variables en fonctionnement normal mais aussi en conditions dégradées, de même pour la sérialisation et les dépose

vignettes. Un test est également dédié à la sauvegarde du programme, des paramètres réglés dans le logiciel de maintenance afin de pouvoir les récupérer en cas de problème.

A la suite de chaque étape un procès-verbal de validation est rédigé par le service Qualification Validation. Ce document autorise le passage à l'étape suivante.

## 4.2.2. Qualification de performance

La qualification de performance s'effectue sur trois lots de produit successifs ayant un besoin de sérialisation ou de vignettes d'inviolabilité. Il a été décidé de l'effectuer sur le format « worst case ». Dans ce cas, le format considéré le plus à risque est le format le plus petit c'est-à-dire l'étui utilisé pour les tubes 10 grammes car la surface d'impression est plus petite, de même que la place pour apposer les vignettes.

Les lots sérialisés servant aux qualifications de performance peuvent être libérés si les résultats des qualifications sont conformes ou ne présentent pas d'écarts bloquants. Ainsi, au vu des besoins et du planning de production, une première QP sur un format d'étui pour tube de 30 grammes a été effectuée et par la suite une qualification du format tube 10 grammes.

### 4.2.2.1. Qualification de Performance « Sérialisation »

La qualification de performance va permettre de prouver la bonne communication remontante et descendante entre le système d'impression et le logiciel de données et la bonne qualité d'impression des mentions et du code Datamatrix. Pour vérifier cela deux tests sont déroulés :

- Le premier test contrôle la conformité de la présence des mentions variables, des numéros de série et codes Datamatrix tout au long de la production. Pour cela on effectue un échantillonnage défini selon la norme NF ISO2859-1 d'étuis imprimés. Les unités sont prélevées par fardeau après la banderoleuse et sont contrôlées visuellement afin de chercher des défauts préalablement définis. Ceux-ci sont de plusieurs criticité et chaque criticité à un niveau maximal acceptable qui est un nombre de défauts à ne pas dépasser sinon le test est non conforme.

Puis ces mêmes échantillons sont scannés via un vérificateur à code étalonné pour vérifier le grade de l'impression du code Datamatrix. Si le nombre de défauts retrouvé est supérieur au niveau acceptable, le test est non conforme.

La seconde partie du test consiste à décoder via un logiciel adéquat, le code Datamatrix des unités prélevées. Si celles-ci sont correctement encodées les informations de numéro de lot, de date d'expiration vont correspondre avec les informations préenregistrées dans le logiciel. Le numéro de série sera lui bien lu et donné dans le champ adéquat.

- Le deuxième test doit montrer une réconciliation conforme des unités prélevées. Les informations décodées doivent correspondre à des lignes présentes dans le rapport de l'équipement d'impression et dans le rapport du logiciel de données de sérialisation (cf. Figure 12).

Ce test est aussi effectué sur les boîtes non conformes éjectées (statut « NOK ») en sortie d'équipement d'impression et sur celles prélevées pour le contrôle qualité (statut « Sample NOK »). On vérifie pour ces boîtes que le statut correspond entre les échantillons, la base de données de l'équipement puis du progiciel. A travers ce test on prouve qu'il n'y a pas de perte d'informations entre les différents logiciels mais aussi que l'information est bien la même et qu'elle n'a pas été modifiée lors de la communication.

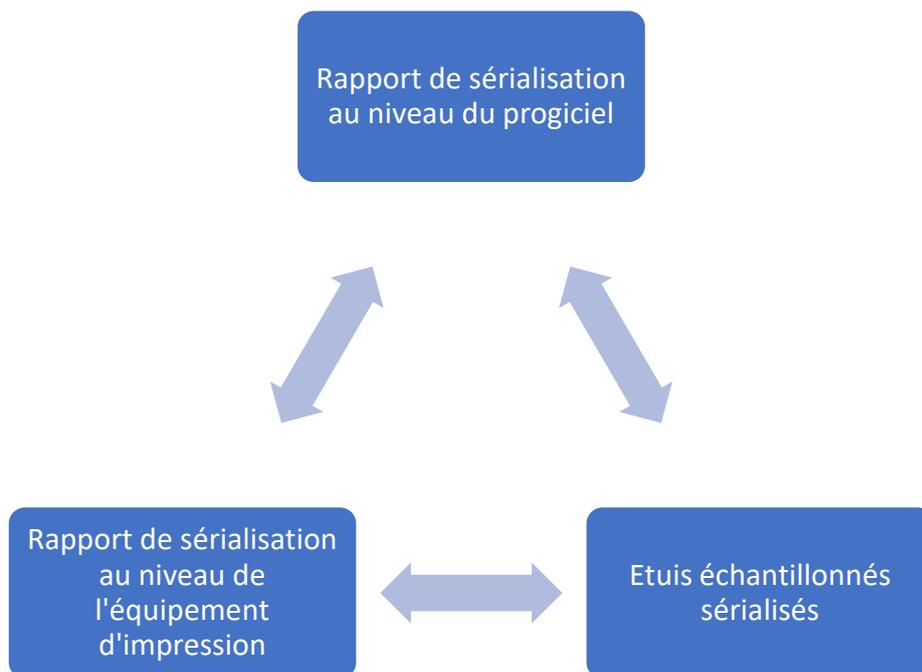


Figure 13. Explication test de réconciliation de la Qualification de Performance

Un dernier test de vérification documentaire est effectué. Il prouve l'intégration du processus de sérialisation dans les procédures, les instructions et les plans de maintenance préventive.

#### 4.2.2.2. Qualification de performance « Vignettes inviolabilité »

Cette qualification de performance a la même démarche que celle de la sérialisation : prélèvement d'un échantillonnage et vérification des défauts. Ceux-ci ont aussi une criticité définie, par exemple la présence de deux vignettes sur une boîte est un défaut mineur esthétique si évidemment la vignette en trop n'est pas manquante sur une autre boîte. En effet, l'absence de vignette sur une des languettes est inacceptable et amène à un test non conforme dès le premier défaut.

Un second test dit « d'arrachage des vignettes d'inviolabilité » est réalisé pour donner la preuve que des vignettes arrachées laissent bien une trace sur l'étui et que celui-ci ne peut donc être refermé à l'insu des patients.

### 4.2.3. Résultats des Qualifications de Performance

Plusieurs QP « sérialisation » et « vignettes d'inviolabilité » ont dû être déroulées car plusieurs tests sur trois lots successifs ne permettaient pas de statuer sur la maîtrise de l'équipement. Néanmoins du fait des tris la production a pu être sécurisée et les lots ont pu être libérés. Du fait du planning chargé sur cet atelier, plusieurs productions nécessitant la sérialisation ou des vignettes d'inviolabilité ont dû être sous-traitées car le temps de mobilisation de la ligne est plus long lors des QP.

#### 4.2.3.1. Défauts lors des tests de réconciliation

Pour certaines QP sérialisation, le test de réconciliation était non conforme et a montré que des étuis avec le statut non conforme (« NOK ») étaient dans les cartons et pouvaient donc se retrouver sur le marché. De ce problème découle l'avortement de la première QP et un retraitement complet du lot pour avoir un risque maîtrisé et pouvoir libérer le lot.

Différents passages de qualification de performance pour la fonction sérialisation déroulées entre juillet 2017 et décembre 2017 sont également non conformes en réconciliation.

Deux causes racines à ce problème répétitif ont été formulées :

- Mauvaise manipulation des opérateurs qui remettent par inadvertance un étui non conforme (« NOK ») sur la ligne car esthétiquement le produit ne présente pas de défaut. Des sensibilisations aux équipes ont été données et cela a été formalisé dans les procédures. La mise en place de carter au-dessus du tapis après l'équipement d'impression a aussi été proposée.
- Il a été démontré que le passage d'étuis accolés non conformes (« NOK ») devant la caméra de contrôle éjectait le premier étui mais pas le second qui continuait sur la ligne.

Pour pallier ce problème, l'arrêt du tapis convoyeur en sortie de l'équipement d'impression a été asservi. Ainsi à l'arrêt de l'équipement d'impression, le tapis en aval est arrêté et les opérateurs doivent contrôler le statut de toutes les boîtes présentes sur le convoyeur.

Un autre écart découvert lors de la seconde qualification a mis en évidence le fait que la réconciliation des étuis « NOK » n'est jamais identique entre l'équipement d'impression et le logiciel de données de sérialisation. Ce problème est en cours d'analyse par le fournisseur de l'équipement d'impression et par celui du logiciel de données. Cet écart est sous maîtrise car pour chaque production sérialisée, les opérateurs de production doivent vérifier le statut de tous les étuis éjectés grâce à un lecteur de code situé au niveau de l'interface Homme-Machine. Si on ne retrouve que des étuis non conformes et que notre réconciliation des étuis conformes et des étuis Sample est bonne alors on peut dire qu'aucun étui non conforme n'est passé sur la fin de ligne de conditionnement.

#### 4.2.3.2. Défauts de grade de Datamatrix

Lors des deux exécutions de qualification, des grades D et F de code Datamatrix ont été retrouvés en trop grand nombre. Deux causes racines sont révélées avec cet écart :

- La qualité d'impression qui dérive régulièrement.
- Les caméras de contrôle qui ne détectent pas les mauvais grades et donc l'équipement ne les éjecte pas.

Plusieurs solutions ont été proposées pour solutionner cet écart comme changer la qualité des cartouches d'encre, permettre une meilleure arrivée des étuis devant l'imprimante, modifier l'algorithme permettant la définition du grade.

#### 4.2.3.3. Défauts de pose vignettes inviolabilité

La QP « Dépose vignettes d'invocabilité » est non conforme car aucun passage n'a été concluant. Chaque QP a montré un problème de dépose (absence, mauvaise dépose, dépose du mauvais côté). Ce problème entraîne, pour les commandes coréennes qui sont les seules devant être vignetés, un retraitement manuel de l'ensemble des cartons afin d'avoir sous contrôle le risque d'envoyer des étuis non inviolables.

Ces qualifications ont aussi permis de mettre en évidence que tant que les opérateurs de maintenance ne sont pas suffisamment formés, le temps de réglage est beaucoup plus long et a donc un impact sur la performance de la ligne. Leur

montée en compétence est d'autant plus longue que peu de lots sont à sérialiser et vigneter pour le moment.

## 4.2.4. Résolutions des problèmes

### 4.2.4.1. Inversion position machines sur ligne

Pour optimiser l'arrivée des étuis en amont de l'équipement d'impression, il a été décidé de déplacer la trieuse pondérale et de la placer avant le tapis courbe cadenceur. Ainsi les étuis en sortie du tapis courbe arrivent bien alignés dans l'équipement d'impression.

Cette action permet un meilleur positionnement des étuis en entrée d'équipement d'impression et donc un étui bien en face du système d'impression. Cette modification empêche aussi les étuis de se retourner et donc d'avoir une vignette d'inviolabilité sur l'arrête pleine de l'étui.

Ce changement avait également pour but d'améliorer l'impression et ainsi diminuer les non conformités de grades Datamatrix et d'éviter les étuis accolés potentiellement responsable des réconciliations non conformes.

### 4.2.4.2. Changement de la qualité des étuis

Une des explications avancées pour l'absence de vignettes sur des étuis était la mauvaise adhérence. En effet le test « d'arrachage » n'était pas concluant lors de certaines qualifications.

En effectuant une comparaison des différentes productions il a été observé que la qualité d'étuis variait entre les tests conformes et ceux non conformes.

Suite à investigation, il a été démontré que la qualité d'étuis avec une porosité plus importante qui donnait des tests conformes.

Pour vérifier que les interventions effectuées ont permis de régler le problème, une nouvelle qualification de performance « sérialisation et dépose vignette » a été déroulée sur les deux formats Cette qualification a permis de démontrer que la qualité d'étui avait un impact sur l'adhérence des vignettes d'inviolabilité mais elle a aussi révélé de nouveaux écarts en juin 2018.

## 5. Bilan

Le progiciel de données de sérialisation est validé car tous écarts sont sous maîtrise ou ont été résolus.

Les fonctionnalités sérialisation et dépose vignette d'inviolabilité de l'équipement d'impression et de contrôle associé ne sont pas qualifiés

Pour résoudre les problèmes, plusieurs solutions sont à l'étude telles que le changement des vignettes, la mise en place d'un cadenceur pour perfectionner l'arrivée des étuis dans l'équipement d'impression, une diminution de la cadence de la ligne, un réglage des caméras UV pour une détection plus efficace des vignettes d'inviolabilité.

Lorsque les problèmes seront résolus une nouvelle qualification de performance devra être déroulée.

# Synthèse

Avant de faire des recherches approfondies sur la sérialisation je pensais que la sérialisation était une avancée considérable pour sécuriser le circuit du médicament et notamment contre le fléau des médicaments falsifiés qui sévit en Afrique.

Au fur et à mesure des recherches, je me suis rendue compte que les systèmes proposés sont très différents les uns des autres et n'ont pas la possibilité de communiquer entre eux. De ce fait cela ne permet pas de vérifier les importations, exportations. Ces systèmes sont presque exclusivement mis en place dans des pays dont le circuit pharmaceutique est bien sécurisé et n'aide pas les pays africains dont les produits falsifiés envahissent le circuit légal.

De même sur le terrain, la qualification n'est pas aisée par le manque de maîtrise de ces nouveaux équipements, logiciels, de retour sur l'utilisation et de l'intérêt de la sérialisation. Pour exemple les pays tels que la Corée du Sud qui ont un système en place depuis presque deux ans, ne se plaignent pas de l'absence de remontée des données de sérialisation.

Désormais, il me semble que la sérialisation en Europe pourra être pleinement exploitée si l'agrégation est mise en place avec une traçabilité de l'étui, du carton et de la palette et si tous les acteurs intermédiaires sont impliqués comme le système d'Arabie Saoudite.

# CONCLUSION

Même si les réglementations pharmaceutiques mettent en place des éléments pour tracer les médicaments, elles ne suffisent pas à l'heure actuelle à complètement sécuriser le circuit du médicament.

La mise en place de la sérialisation est une avancée importante pour augmenter la sécurité de la chaîne pharmaceutique. Mais c'est aussi un bouleversement pour les sites pharmaceutiques comme on a pu le voir au travers de cette thèse.

En effet, il ne s'agit pas seulement d'ajouter un équipement d'impression et un logiciel de données de sérialisation mais c'est tout un projet qui est à mener.

Plusieurs défis doivent être relevés lors de ce projet. D'une part la quantité importante d'informations numériques qui doivent être stockés générés par un logiciel avec une randomisation, une unicité des numéros de série.

Mais le plus grand défi est certainement la communication de ces données entre logiciels. Ceux-ci peuvent être éloignés parfois de quelques mètres comme sur la ligne de conditionnement ou de plusieurs milliers de kilomètres comme entre le site de production, le site centralisateur mère et les sites des agences réglementaires.

Pour maîtriser tous ces défis, une des clefs est la qualification des équipements et la validation informatique. Ils permettent de vérifier la maîtrise des éléments mis en place, l'intégrité des données tout au long du processus de sérialisation, d'agrégation et d'inviolabilité du conditionnement.

Désormais, la prochaine échéance est le 9 février 2019 avec le démarrage du système européen et l'application de la sérialisation sur la quasi-totalité des productions.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Résumé de la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle (1883) [Internet]. [cité 20 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.wipo.int/treaties/fr/ip/paris/summary\\_paris.html](http://www.wipo.int/treaties/fr/ip/paris/summary_paris.html)
2. Table des matières [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.wipo.int/pct/fr/texts/articles/atoc.html>
3. Pretoria : chronique d'un mauvais procès [Internet]. Médecins sans frontières. [cité 19 août 2018]. Disponible sur: <https://www.msf.fr/actualites/pretoria-chronique-d-un-mauvais-proces>
4. Cassier M, Corrêa M. Brevets de médicament, luttes pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde, Abstract. Innovations. 18 juin 2010;(32):109-27.
5. JANEIRO (Brésil) AG-CRD. A son tour, le Brésil décide d'importer et de produire une version générique d'un médicament contre le sida. Le Monde.fr [Internet]. 7 mai 2007 [cité 7 juin 2018]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/economie/article/2007/05/07/a-son-tour-le-bresil-decide-d-importer-et-de-produire-une-version-generique-d-un-medicament-contre-le-sida\\_906578\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2007/05/07/a-son-tour-le-bresil-decide-d-importer-et-de-produire-une-version-generique-d-un-medicament-contre-le-sida_906578_3234.html)
6. Guennif S. La licence obligatoire : outil emblématique de la protection de la santé publique au Sud. Rev Régulation Capital Inst Pouvoirs [Internet]. 17 juin 2015 [cité 11 juin 2018];(17). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/regulation/11248>
7. GSMS\_Report.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS\\_Report.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report.pdf?ua=1)

8. 9789241564977\_eng.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977\\_eng.pdf;jsessionid=FB3C834071293EC936B51C772E8EFF64?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf;jsessionid=FB3C834071293EC936B51C772E8EFF64?sequence=1)
9. SE\_Study\_FR.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE\\_Study\\_FR.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE_Study_FR.pdf?ua=1)
10. Carte des saisies de médicaments contrefaits dans le monde [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/observatoire-geographique/carte-des-saisies/>
11. IRACM [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/flip2/francais/IRACM.html>
12. Tshilumba PM, Amuri SB, Kaghowa ER, Mbikay DM, Impele AB, Duez P, et al. Enquête sur la contrefaçon de quelques anti-infectieux administrés per os commercialisés dans la ville de Lubumbashi. Pan Afr Med J [Internet]. 2 déc 2015 [cité 30 avr 2018];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769800/>
13. Karunamoorthi K. The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence. Malar J. 2 juin 2014;13:209.
14. Antignac M, Diop BI, Macquart de Terline D, Bernard M, Do B, Ikama SM, et al. Fighting fake medicines: First quality evaluation of cardiac drugs in Africa. Int J Cardiol. 15 sept 2017;243:523-8.
15. pharmaceutical\_sector\_fr.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: [https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document\\_library/observatory/resources/research-and-studies/ip\\_infringement/study9/pharmaceutical\\_sector\\_fr.pdf](https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/resources/research-and-studies/ip_infringement/study9/pharmaceutical_sector_fr.pdf)
16. admin\_iracm. Nouvelles saisies record de médicaments illicites en Afrique Contrefaçon et médicaments : L'Afrique à l'heure du bilan ! - [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/2017/01/nouvelles-saisies-record->

de-medicaments-illicites-en-afrique-contrefacon-et-medicaments-lafrique-lheure-du-bilan-2/

17. N2017-107 / 2017 / Nouvelles / Centre des médias / Internet / Accueil - INTERPOL [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.interpol.int/fr/Centre-des-m%C3%A9dias/Nouvelles/2017/N2017-107/>
18. DisplayDCTMContent.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016806a9675>
19. QandAsUpdateJuly11.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/faqs/QandAsUpdateJuly11.pdf>
20. TBS2015\_SSFFC.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/TBS2015\\_SSFFC.pdf](http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2015_SSFFC.pdf)
21. La lutte contre les faux médicaments passe par une prise de conscience du phénomène | Sanofi [Internet]. [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: <http://mediaroom.sanofi.com/la-lutte-contre-les-faux-medicaments-passe-par-une-prise-de-conscience-du-phenomene/>
22. Mpedigree veut enrayer la contrefaçon de médicaments avec des sms – JeuneAfrique.com [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.jeuneafrique.com/370338/economie/enrayer-contrefacon-de-medicaments-sms/>
23. 32857-doc-final\_draft\_draft\_treaty\_for\_establishment\_of\_ama\_-\_french\_-\_22\_aug.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: [https://au.int/sites/default/files/documents/32857-doc-final\\_draft\\_draft\\_treaty\\_for\\_establishment\\_of\\_ama\\_-\\_french\\_-\\_22\\_aug.pdf](https://au.int/sites/default/files/documents/32857-doc-final_draft_draft_treaty_for_establishment_of_ama_-_french_-_22_aug.pdf)
24. APEC\_SupplyChainToolkit\_170317.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: [http://www.nifds.go.kr/apec/SupplyChain/APEC\\_SupplyChainToolkit\\_170317.pdf](http://www.nifds.go.kr/apec/SupplyChain/APEC_SupplyChainToolkit_170317.pdf)

25. gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview\_fr.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: [https://logiciel-gestion-stock.fr/gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview\\_fr.pdf](https://logiciel-gestion-stock.fr/gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview_fr.pdf)
26. axicon---guide-de-la-vérification---v1.1.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.axicon.fr/assets/axicon---guide-de-la-v%C3%A9rification---v1.1.pdf>
27. Parlement Européen et Conseil de l'Europe. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. 8 Juin 2011. :14.
28. UCM598734.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM598734.pdf>
29. YCXC4fxrdefQ.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: [https://www.hira.or.kr/eng/news/01/\\_\\_\\_icsFiles/afieldfile/2016/04/18/YCXC4fxrdefQ.pdf](https://www.hira.or.kr/eng/news/01/___icsFiles/afieldfile/2016/04/18/YCXC4fxrdefQ.pdf)
30. Integration Guide for Drug Track & Trace System. :18.
31. Serialisation Pharma [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.serialisation-pharma.fr/>
32. Disparity danger: feeling ready vs being ready for serialization [Internet]. 2018 [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.securindustry.com/pharmaceuticals/dangers-of-disparity-feeling-ready-vs-being-ready-for-serialization/s40/a7534/>

# ANNEXES

Annexe 1 :

Liste des tests

Annexe 2 :

Découpage de la qualification d'équipement

## ANNEXE 1 :

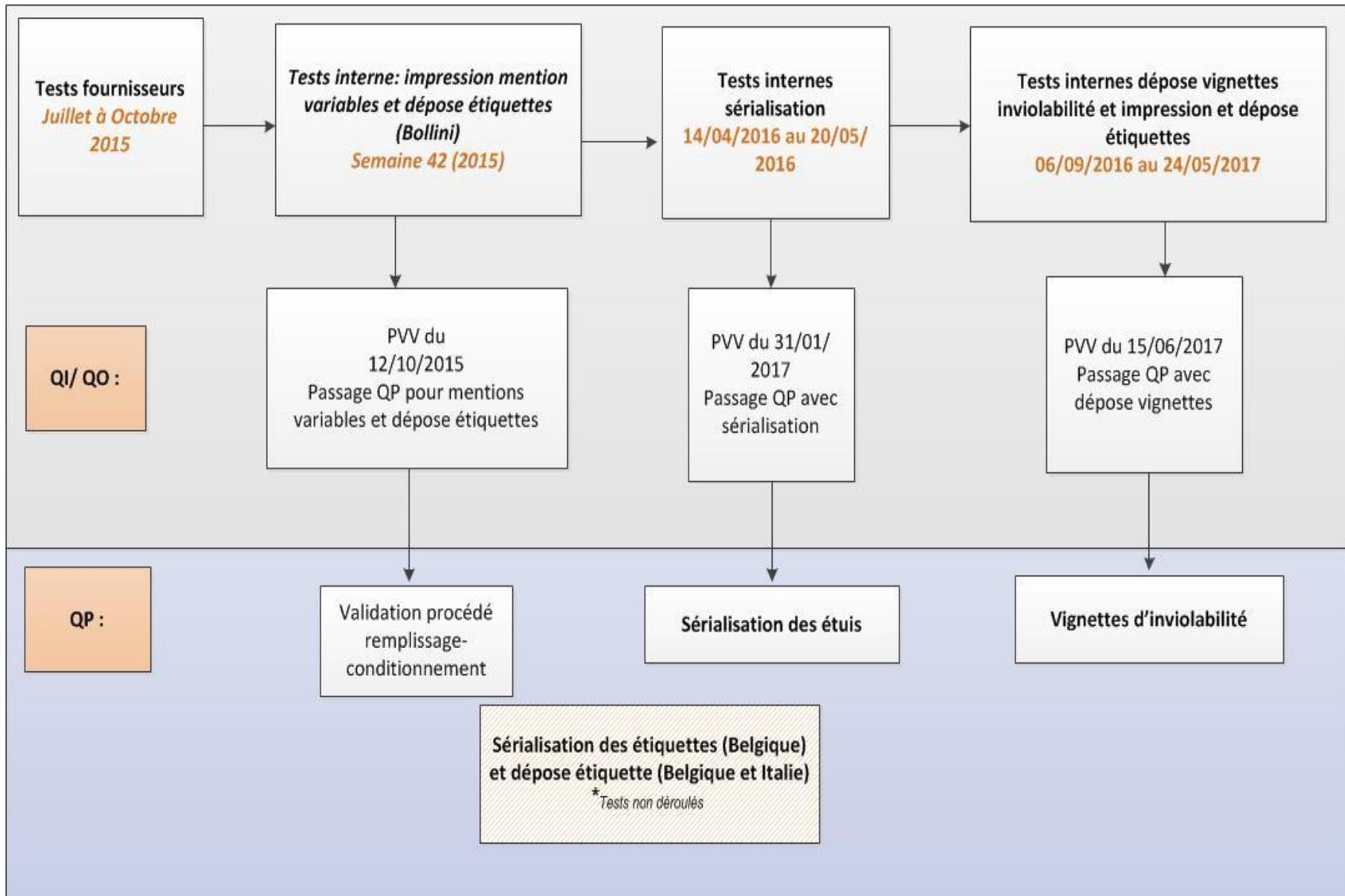
<b>Liste Fiches de tests pour la qualification opérationnelle du logiciel de données de sérialisation</b>
Evaluation CFR part.11
Création rôles et utilisateurs
Vérification de la matrice d'accès
Vérification blocage compte après 3 mauvais mot de passe
Vérification format mot de passe
Droit de l'administrateur
Création site de production
Création article
Création article incomplet
Vérification des différents modes de génération de numéros de série
Vérification de l'échec de création d'un article suite à données incomplètes ou invalides
Vérification de l'échec de création d'un article suite à numéro PGI déjà utilisé
Vérifier l'exportation, l'impression d'une fiche article
Vérifier un article
Annuler un article approuvé
Créer un nouvel ordre de production
Modifier le statut des numéros de série
Workflow decision PK-010 – Assign workplace // Error mail
Vérifier la possibilité d'envoi d'un ordre de production sur ligne. Aven envoi mail erreur si problème

Workflow decision PK-004 – Fetch prod.status // Error mail
Vérifier envoi mail erreur si problème dans processus de retour de données
Télécharger le rapport de production
Annuler un ordre de production envoyé sur le logiciel d'équipement
Vérifier l'envoi d'un mail si nombre de numéros de série insuffisant
Mail d'erreur envoyé quand source de numéros de série externe nécessaire
Vérifier la possibilité de créer deux ordres de production ayant le même numéro de lot et le même code article
Sécurité d'accès et de saisie
Signature électronique
Vérification de l'Audit Trail
Clôture d'un ordre de production terminé
Vérification blocage compte après 3 mauvais mot de passe
Vérification format mot de passe
Droit de l'administrateur
Création site de production
Création article
Création article incomplet
Vérification des différents modes de génération de numéros de série
Vérification de l'échec de création d'un article suite à données incomplètes ou invalides
Vérification de l'échec de création d'un article suite à numéro PGI déjà utilisé
Vérifier l'exportation, l'impression d'une fiche article
Vérifier un article
Annuler un article approuvé

Créer un nouvel ordre de production
Modifier le statut des numéros de série
Workflow decision PK-010 – Assign workplace // Error mail
Vérifier la possibilité d'envoi d'un ordre de production sur ligne. Aven envoi mail erreur si problème
Workflow decision PK-004 – Fetch prod.status // Error mail
Vérifier envoi mail erreur si problème dans processus de retour de données
Télécharger le rapport de production
Annuler un ordre de production envoyé sur le logiciel d'équipement
Vérifier l'envoi d'un mail si nombre de numéros de série insuffisant
Mail d'erreur envoyé quand source de numéros de série externe nécessaire
Vérifier la possibilité de créer deux ordres de production ayant le même numéro de lot et le même code article
Sécurité d'accès et de saisie
Signature électronique
Vérification de l'Audit Trail
Clôture d'un ordre de production terminé

**ANNEXE 2 :**

**DECOUPAGE DE LA QUALIFICATION DE L'EQUIPEMENT**



## RESUME en français :

Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres. Ils permettent de soigner, d'améliorer le quotidien des personnes. Facilitées par le contexte économique mondial, l'ouverture des frontières, la mondialisation et l'explosion d'Internet, les falsifications de médicaments ont inondé les marchés légaux et illégaux. Ce fléau aux conséquences inquiétantes ne fait que croître depuis les années 1980. La lutte s'organise peu à peu avec une coopération internationale et l'utilisation de nouvelles technologies. Un autre moyen de lutte est l'amélioration de la traçabilité des médicaments. Elle permettra de sécuriser le circuit pharmaceutique légal et d'affirmer la provenance des médicaments. Pour cela, les gouvernements obligent les industries à installer des systèmes de sérialisation. Il s'agit de l'apposition d'un numéro unique sur chaque boîte de médicament. Grâce à ces numéros uniques et des systèmes informatiques performants, il sera possible de savoir en temps réel si le médicament est vrai. Mais la mise en place de ce nouveau processus est un bouleversement pour les sites pharmaceutiques avec un impact important sur les lignes de conditionnement.

---

## TITRE et RESUME en anglais

### IMPLEMENTATION OF SERIALIZATION ON A LINE OF PACKAGING OF A PHARMACEUTICAL SITE

Medicines are not like other products. They help to heal, improve lives of people. Facilitated by the global economic context, open borders, globalization and the explosion of Internet, drug falsifications have flooded the legal and illegal markets. This scourge with worrying consequences has only been growing since the 1980s. Fight is gradually being organized with international cooperation and use of new technologies. Another way to fight is to improve traceability of medicines. It will make it possible to secure the legal pharmaceutical circuit and to assert the origin of drugs. For this, governments force industries to install serialization systems. It is affixing of a unique number on each box of medicine. With these unique numbers and powerful computer systems, it will be possible to know in real time if the drug is true. But the implementation of this new process is an upheaval for pharmaceutical sites with a significant impact on packaging lines.

---

## DISCIPLINE: Pharmacie

---

MOTS-CLES : Falsification médicamenteuse, qualification d'équipement, validation de système informatique, sérialisation

---

U.F.R Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

CS 61292

33076 Bordeaux Cedex