



**HAL**  
open science

## La sérialisation, une réponse à la contrefaçon

Mathilde Brehin

► **To cite this version:**

Mathilde Brehin. La sérialisation, une réponse à la contrefaçon. Sciences pharmaceutiques. 2017.  
dumas-01907726

**HAL Id: dumas-01907726**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01907726v1>**

Submitted on 29 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.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

Mathilde BREHIN

SUJET : Le sérialisation, une réponse à la contrefaçon

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 06/11/2017

JURY :

Mr. Fabis Frédérique  
Mr. Saint-Lorant Guillaume  
Mr. Charles Bruno  
Mr. Baveux Rodolphe

PRESIDENT DU JURY  
EXAMINATEUR  
EXAMINATEUR  
EXAMINATEUR

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

A monsieur Bruno CHARLES, mon directeur de thèse pour sa disponibilité, ses conseils et sa confiance.

A monsieur Frédéric FABIS, le président de jury de ma thèse, pour avoir accepté cette responsabilité et pour son implication auprès de la filière industrie toutes ces dernières années.

A monsieur Guillaume SAINT-LORANT, membre du jury de ma thèse, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, pour sa disponibilité et son implication dans la filière industrie de la faculté de Caen.

A mon compagnon, Pierre, sans qui rien n'aurait été possible, pour m'avoir soutenu dans les moments les plus difficiles de ces dernières années.

A mes grands-parents à qui je dois tellement, j'espère qu'ils auraient été fiers de moi.

A ceux de toujours : Nicolas, Oscar, Sarah et Karine, mes meilleurs amis pour être là pour moi, même à l'autre bout du monde.

Et Carole, ma binôme, les études et les épreuves passées n'auraient certainement pas eu la même saveur sans elle.

A Charlotte et Marine, mes amies de la faculté de Caen, pour tous les excellents moments passés avec elles.

A Marianne, Coralie, Pierre, mes amis militaires de Centrale, parce qu'il n'y a rien de plus importants que de se soutenir les uns les autres.

A tous les employés de Substipharm, pour leur gentillesse et leur disponibilité et en particulier Agnès, Florence et Sébastien, mes compagnons de bureau.

A tous les pharmaciens d'officines, préparateurs en officines, pharmaciens hospitaliers et internes qui ont pris de leur temps pour me répondre. Merci à l'ADIPH d'avoir permis la diffusion de mon questionnaire au plus grand nombre me permettant de récupérer des données de professionnels différents. Leur aide m'a été précieuse.

## GLOSSAIRE

ADC : Article De Conditionnement  
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
 ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
 CIP: Club Inter Pharmaceutique  
 EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations  
 EFS : Etablissement Français du Sang  
 EMA : European Medicines Agency  
 EMVO : European Medicines Verification Organisation  
 EMVS : European Medicines Verification System  
 EPICS : Electronic Product Code Information Services  
 ERP : Enterprise Resource Planning  
 CCI : Chambre du Commerce Internationale  
 CIP : Code Inter Pharmaceutique  
 CNAC : Comité Nationale Anti-Contrefaçon  
 CPI : Code de la Propriété Intellectuelle  
 CSP : Code de la Santé Publique  
 DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes  
 DPI : Droit de la Propriété Intellectuelle  
 EUIPO : Office de l'Union Européenne pour la Propriété Intellectuelle  
 FDA : Food and Drug Administration  
 FIM : Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament  
 GEMME : GEnérique Même MEdicament  
 GLN : Global Location Number  
 GTIN: Global Trade Item Number  
 HAS: Haute Autorité de Santé  
 IMPACT: International Medical Product Anti-Counterfeiting Task Force  
 InCa: Institut National du Cancer  
 INTA : International Trademark Association  
 IoT : Internet des Objets  
 IRCAM : Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments  
 IRD : Institut de Recherche pour le Développement  
 ISO : Organisation Internationale de Normalisation  
 LEEM : Les Entreprises du Medicament  
 LEMI : Les Laboratoires des Médicaments d'Importations Parallèles  
 NMVO : National Medicines Verification Organisation  
 NMVS : National Medicines Verification System  
 OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique  
 OMC : Organisation Mondiale du Commerce  
 OMD : Organisation Mondiale des Douanes  
 OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
 PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
 RFID : Radio Frequency Identification  
 SpF : Santé publique France  
 UE: Union Européenne  
 UNIFAB : Union des Fabricants

## SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>PARTIE I : LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS</b> .....	<b>10</b>
1. LE MEDICAMENT .....	11
1.1. <i>Le Médicament</i> .....	11
1.1.1. Définition du code de la Santé Publique .....	11
1.1.2. Spécialité pharmaceutique.....	11
1.1.3. Les différents constituants d'un médicament .....	12
1.1.3.1. Principe actif.....	12
1.1.3.2. Excipients.....	12
1.1.3.3. Produit fini.....	12
1.2. <i>Le médicament générique</i> .....	13
1.2.1. Définition.....	13
1.2.2. Titulaire et exploitant de l'Autorisation de Mise sur le marché.....	13
2. COMMERCIALISATION DU MEDICAMENT.....	14
2.1. <i>En Europe : l'EMA (European Medicines Agency)</i> .....	14
2.1.1. Organisation .....	14
2.1.2. Rôles .....	15
2.2. <i>En France : l'ANSM</i> .....	16
2.2.1. Organisation .....	16
2.2.2. Missions .....	18
2.2.2.1. Missions avant l'autorisation de mise sur le marché .....	18
2.2.2.2. Missions pendant la procédure d'autorisation de mise sur le marché.....	19
2.2.2.3. Missions après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché .....	19
2.2.2.4. Activités annexes de l'ANSM.....	20
2.2.3. Les acteurs du circuit du médicament en France .....	21
2.2.3.1. Etablissements pharmaceutiques.....	21
2.2.3.2. Fabricant .....	21
2.2.3.3. Exploitant.....	21
2.2.3.4. Dépositaire .....	22
2.2.3.5. Grossiste-répartiteur .....	22
2.2.3.6. Officine .....	22
2.2.3.7. Pharmacie à Usage Intérieur.....	22
2.2.3.8. Circuit du médicament en France.....	22
3. CONTREFAÇON DU MEDICAMENT.....	24
3.1. <i>Généralités sur la contrefaçon</i> .....	24
3.1.1. Définition de la contrefaçon .....	24
3.1.2. Une augmentation constante du nombre de contrefaçons .....	24
3.1.3. Les principaux pays sources de contrefaçons .....	24
3.1.4. Devenir des produits contrefaits .....	25
3.1.5. Le circuit de la contrefaçon .....	25
3.1.6. Part des importations mondiales pour la contrefaçon : tous les pays concernés .....	25
3.2. <i>Etat des lieux du marché de la contrefaçon des médicaments</i> .....	26
3.2.1. Contrefaçon des médicaments .....	26
3.2.1.1. Définition .....	26
3.2.1.2. Les médicaments falsifiés .....	27
3.2.1.3. Atteintes des médicaments par la contrefaçon .....	27
3.2.2. Contrefaçon des médicaments au niveau mondial .....	27
3.2.2.1. Médicaments les plus contrefaits .....	28
3.2.2.2. Différences entre pays industrialisés et pays en voie de développement .....	28
3.2.2.3. Exemples d'affaires concernant la contrefaçon .....	30
3.2.2.4. Impact financier de la contrefaçon des médicaments .....	31
3.2.2.5. Internet et Darknet, plateformes privilégiées .....	31
3.2.3. Contrefaçon des médicaments en Europe.....	32
3.2.3.1. Conséquences économiques.....	32
3.2.3.2. Exemple de la France.....	33
3.2.3.3. Un lien entre pourcentage de ventes de médicaments contrefaits et dépenses pour la santé publique.....	33

3.2.3.4.	La France, un pays encore épargné .....	34
3.3.	<i>Risques liés à la contrefaçon</i> .....	35
3.3.1.	Risque de vol des données.....	35
3.3.2.	Risques sanitaires.....	36
3.3.3.	Le médicament, un produit contrefait encore plus dangereux.....	36
3.3.4.	L'acheteur tenu pour responsable .....	38
3.4.	<i>Moyens de lutte</i> .....	39
3.4.1.	Organismes publics en charge de la lutte contre la contrefaçon .....	39
3.4.2.	Organismes privés de lutte contre la contrefaçon .....	40
3.4.3.	Partenariats entre pouvoirs publics et privés .....	42
3.4.3.1.	Des organismes créés spécifiquement pour la lutte contre la contrefaçon des médicaments .....	43
3.4.4.	Des inégalités entre pays au niveau judiciaire.....	43
3.4.4.1.	Convention Médicrime.....	44
3.4.5.	Systèmes de luttes.....	45
3.4.5.1.	Solutions de lutte pour le secteur public .....	45
3.4.5.2.	Solutions de lutte pour les entreprises .....	45
3.4.5.3.	Solutions de lutte pour prévenir le consommateur .....	47
3.4.5.4.	Le consommateur : acteur de la lutte contre la contrefaçon .....	48
4.	SOLUTIONS DE LUTTE CONTRE LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS HORS UE.....	49
4.1.	<i>Aux Etats-Unis</i> .....	49
4.2.	<i>Cas de la Turquie</i> .....	50
4.3.	<i>Autres pays</i> .....	50
	<b>PARTIE II : LA SERIALISATION</b> .....	<b>51</b>
1.	LA DIRECTIVE 2011/62/EU .....	52
1.1.	<i>Présentation</i> .....	52
1.1.1.	Présentation générale .....	52
1.1.2.	Mesures contre la contrefaçon des médicaments .....	52
1.2.	<i>Champs d'application</i> .....	53
1.2.1.	Où apposer dispositif antieffraction et le Data Matrix ?.....	53
1.2.2.	Dérogations .....	53
1.2.3.	Une date butoir .....	54
1.2.4.	Pays concernés.....	54
1.3.	<i>Contenu</i> .....	54
1.3.1.	Dispositif Antieffraction .....	54
1.3.1.1.	Définition .....	54
1.3.1.2.	Types de dispositifs antieffraction .....	55
1.3.1.3.	Une vérification en tous points du circuit du médicament .....	55
1.3.2.	Identifiant Unique.....	56
1.3.2.1.	Données techniques .....	56
1.3.2.2.	Le Data Matrix .....	57
1.3.2.3.	Éléments associés lisibles par l'homme.....	57
1.3.2.4.	Une vérification en tous points du circuit du médicament .....	58
2.	LA SERIALISATION .....	58
2.1.	<i>Définition</i> .....	58
2.1.1.	Principe .....	58
2.1.1.1.	Origines de la sérialisation.....	58
2.1.1.2.	La sérialisation pour tous les types de produits .....	58
2.1.1.3.	Traçabilité des produits par lots et par unité .....	59
2.1.1.4.	La traçabilité de tous les composants du médicament .....	59
2.1.1.5.	Intérêts de la sérialisation .....	60
2.1.2.	Niveaux.....	61
2.2.	<i>Solutions de sérialisation</i> .....	63
2.2.1.	La traçabilité par le marquage.....	63
2.2.2.	Différents standards de marquage .....	64
2.2.3.	Localisation et niveaux de protection des marquages .....	64
2.2.4.	Marqueurs codés, imprimés et puces ajoutés à l'emballage du produit.....	65
2.2.5.	Systèmes d'empreinte de la matière de l'emballage .....	68
2.2.6.	Mode de lecture des codes à barres .....	70
2.3.	<i>La Directive Européenne : Le Data Matrix</i> .....	70
2.3.1.	Prémices de la Directive Européenne .....	71

2.3.2.	La Directive Européenne : informations obligatoires .....	71
2.3.3.	Spécificités nationales sur le contenu du Data Matrix.....	72
2.3.4.	Particularités du code Data Matrix.....	72
2.3.5.	Capacité du contenu d'informations .....	73
2.3.6.	Obligations dues au code .....	74
3.	ORGANISATION EN EUROPE POUR LA GESTION DE LA SERIALISATION.....	76
3.1.	<i>Organisme Européen et organismes Nationaux</i> .....	76
3.1.1.	Le Hub Européen : le répertoire de données .....	76
3.1.1.1.	Définition .....	76
3.1.1.2.	Organisation .....	77
3.1.1.3.	Fonctionnement .....	77
3.1.1.4.	Informations recueillies.....	78
3.1.2.	Les Hub nationaux.....	79
3.1.2.1.	Fonctionnements.....	79
3.1.2.2.	Mise en place en Europe .....	79
3.1.3.	Fonctionnement en amont et en Aval du répertoire .....	81
3.1.3.1.	Fonctionnement en amont du Hub Européen.....	81
3.1.3.2.	Fonctionnement en aval du Hub Européen.....	84
3.2.	<i>En France : le CIP</i> .....	86
3.2.1.	Présentation .....	86
3.2.1.1.	Organisation .....	86
3.2.1.2.	Missions du CIP .....	86
3.2.1.3.	Constitution.....	86
3.2.2.	Groupes de travail, Task Force .....	87
3.2.3.	Futur fonctionnement .....	88
3.2.3.1.	Cotisations.....	88
3.2.3.2.	Prestataire informatique .....	89
4.	PROBLEMATIQUES D'IMPLEMENTATIONS .....	89
4.1.	<i>Pour les industriels</i> .....	89
4.1.1.	Modifications des ADCs et des flux de commande .....	89
4.1.1.1.	Des particularités nationales .....	89
4.1.1.2.	Modification des Articles de Conditionnement .....	90
4.1.1.3.	Impact sur les flux de commandes .....	91
4.1.2.	Un investissement important .....	91
4.1.2.1.	Investissements informatiques .....	91
4.1.2.2.	Investissements sur les lignes de production .....	92
4.1.2.3.	Estimation globale du coût de la Directive .....	93
4.1.3.	Un avantage pour la Supply Chain.....	93
4.1.3.1.	Une meilleure visibilité au service de l'augmentation de la rentabilité .....	94
4.1.3.2.	De plus en plus de facilités pour s'équiper .....	95
4.1.3.3.	Le produit devient acteur du circuit de consommation.....	95
4.2.	<i>Pour les officinaux</i> .....	96
4.2.1.	Résonnement .....	96
4.2.1.1.	Question 1 : Qu'est-ce que le Data Matrix pour vous ? .....	97
4.2.1.2.	Question 2 : Etes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments ? .....	97
4.2.1.3.	Question 3 : Savez-vous pour qu'elle date doit-elle être effective ? .....	97
4.2.1.4.	Question 4 : Quelles sont les autres informations que devra contenir le Data Matrix ? .....	97
4.2.1.5.	Question 5 : Quels sont les intérêts du Data Matrix et de la directive ? .....	98
4.2.1.6.	Question 6 : Depuis la mise en place du Data Matrix, avez-vous des problèmes de lecture de code ?.....	98
4.2.1.7.	Question 7 : Savez-vous quels seront vos interlocuteurs après la mise en place de la directive ?.....	98
4.2.1.8.	Question 8 : Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ? .....	98
4.2.1.9.	Question 9 : Avez-vous été approché par votre prestataire de logiciel pour la gestion de la sérialisation ? .....	99
4.2.2.	Discussion sur le questionnaire pour les officines : .....	101
4.3.	<i>Pour les Hôpitaux</i> .....	101
4.3.1.	Questionnaire pour les hôpitaux .....	101

4.3.1.1. Question 1 : Etes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments ? .....	102
4.3.1.2. Question 2 : Savez-vous pour qu'elle date doit-elle être effective ? .....	102
4.3.1.3. Question3 : Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ? .....	103
4.3.1.4. Question 4 : Savez-vous quel est l'organisme responsable de la mise en place de la sérialisation en France ? .....	103
4.3.1.5. Question 5 : Avez-vous été approché par des prestataires de logiciel pour la lecture à barres Data Matrix pour la sérialisation ? .....	103
4.3.1.6. Question 6 : Etes-vous déjà équipés d'un nombre de lecteurs suffisant pour scanner toutes les boîtes de médicaments utilisées ? .....	104
4.3.1.7. Question 7 : pensez-vous que vous serez capables de mettre en place le décommissionnement de tous les médicaments de l'hôpital sans un dispositif d'agrégation ? 104	
4.3.1.8. Question 8 : Si non à la question précédente, le décommissionnement ne pourra se faire de façon systématique, la vérification du numéro de série ne pourra être effective, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ? .....	104
4.3.1.9. Question 9 : De la même façon, la directive ne permettant pas l'agrégation, si les médicaments dispensés à l'hôpital sortent du scope de la directive, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ? .....	105
4.3.2. Discussion sur le questionnaire pour les hospitaliers : .....	107
4.4. Pour les grossistes répartiteurs .....	107
PARTIE III : CONCLUSION .....	108
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>110</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>113</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>115</b>

## INTRODUCTION

La contrefaçon est définie<sup>9</sup> comme une atteinte à la propriété intellectuelle, qui est pénalement sanctionnée. Ce phénomène touche aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement. La contrefaçon des médicaments trompe les consommateurs exposés en matière de qualité, efficacité et de sécurité. Mais cela touche aussi l'économie des pays directement et indirectement, par des pertes fiscales et des pertes d'emplois. La contrefaçon est aussi à l'origine d'exploitation humaine et permet de financer certaines organisations notamment terroristes.

Face à la montée de la contrefaçon chaque année, les entreprises et les pays ont développé des méthodes pour protéger les noms des marques, les produits, les économies. Ces nouvelles méthodes dans tous les domaines sont source d'innovations technologiques, elles tentent de rendre non falsifiables, non copiables les produits ou, à défaut, permettent de surveiller les circuits d'approvisionnement des produits.

C'est dans ce cadre que l'Union Européenne a modifié la directive 2001/83/CE par la Directive 2011/62/UE donnant les moyens aux pays de l'Union Européenne de combattre efficacement la contrefaçon des médicaments. Dans cette lutte européenne contre la contrefaçon, il a paru intéressant d'étudier un aspect particulier de cette lutte, le moyen de traçabilité imposé par la directive qu'est la sérialisation. Bien qu'aujourd'hui aucun cas de contrefaçon de médicament n'ait été notifié en France dans le circuit de distribution autorisé des médicaments il est important de se prémunir de l'arrivée de ces contrefaçons avec l'arrivée des nouvelles technologies.

Dans un premier temps, sera développé les aspects généraux de la contrefaçon du médicament. Le médicament est un produit particulier soumis à une réglementation rigoureuse, notamment en Europe où de nombreux textes législatifs assurent la protection de la Santé. De plus l'étude du circuit du médicament et sa commercialisation en Europe permettra de comprendre les impacts de la

contrefaçon du médicament et les moyens de luttés que possèdent pays et industriels pour lutter contre cette contrefaçon.

Dans un second temps, sera présentée une technique de traçabilité qui a fait ses preuves dans la lutte contre la contrefaçon et qui est de plus en plus développée dans tous les domaines industriels, la sérialisation. Cette technique sera développée à travers l'application de la directive 2011/62/UE. La méthode de sérialisation utilisée avec les procédés disponibles pour la mettre en place seront détaillés. Ce travail permettra de se rendre compte des difficultés de mise en place dans un domaine non équipé jusqu'à présent et de présenter non seulement les avantages de la sérialisation mais aussi les difficultés techniques et financières que son implémentation amène pour tous les acteurs du médicament.

**PARTIE I : LA CONTREFAÇON DES MÉDICAMENTS**

# 1. Le Médicament

## 1.1. Le Médicament

### *1.1.1. Définition du code de la Santé Publique*

Le code de la Santé Publique modifié par la loi n°2007-248 du 26 Février 2007 définit dans l'article L5111-1<sup>29</sup> le médicament ainsi :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Cette définition nationale est issue de la définition européenne du médicament instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 Novembre 2001 et modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 Mars 2004.

La définition du médicament est commune à tous les pays membres de l'Union Européenne. Les directives 2001/83/CE et sa modification par la directive 2011/64/UE fixent les réglementations pour le médicament dans l'Union Européenne, et permettent l'unification des réglementations qui s'appliquent au médicament en Europe ce qui est nécessaire pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

### *1.1.2. Spécialité pharmaceutique*

La spécialité pharmaceutique correspond à « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » selon l'article L5111-2 du CSP. C'est le médicament tel qu'il est entendu par le grand public, médicament préparé industriellement selon un mode de fabrication défini et contrôlé.<sup>25</sup>

### ***1.1.3. Les différents constituants d'un médicament***

#### **1.1.3.1. Principe actif**

Le principe actif d'un médicament est la molécule qui donne l'effet attendu au médicament. C'est une molécule d'origine chimique ou naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. Le principe actif se trouve dans la majorité du temps en quantité moindre par rapport aux autres constituants du médicament que sont les excipients.

#### **1.1.3.2. Excipients**

Les excipients sont des composés chimiques ou naturels qui sont le plus possible neutres vis-à-vis de l'organisme, c'est-à-dire qu'ils n'ont aucun effet préventif ni curatif. Ils sont destinés à apporter une consistance, un goût, une couleur à un médicament et sont aussi inertes vis-à-vis du principe actif. Cependant certains excipients sont dotés d'effets notoires, qui peuvent être à l'origine de manifestations allergiques, ou d'intolérances. C'est pour ces raisons qu'il peut y avoir des différences notables entre médicaments princeps et génériques, du fait de l'utilisation d'excipients différents dans la formulation des médicaments.

#### **1.1.3.3. Produit fini**

Le produit fini est le médicament constitué de tous ses éléments, du principe actif et de ses excipients se présentant sous une forme définie :

- Formes orales (Gélules, comprimés pelliculés ou non) ;
- Comprimés (pélliculés ou non) ;
- Solutions buvables (sirops et gouttes), suspensions buvables ;
- Formes rectales (suppositoires, lavements) ;
- Dispositifs transdermiques (patches) ;
- Collyres et solutions ophtalmiques, solutions nasales et auriculaires ;
- Formes inhalées (aérosols, poudres) ;
- Formes dermiques (pommades, crèmes, gels, solutions, poudres) ;

- Formes injectables (solutions, lyophilisats).

## 1.2. Le médicament générique

### 1.2.1. Définition

Le médicament générique possède un statut dans la législation française, il est défini par l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique<sup>29</sup> :

« Une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Un médicament ne peut être générique qu'à la fin du brevet le protégeant, soit 20 ans après le dépôt dudit brevet; cette exclusivité commerciale doit permettre le retour sur investissement pour le laboratoire qui a mis au point le médicament original dit « princeps ». A l'issue de cette exclusivité le médicament tombe dans le domaine public, tout autre laboratoire peut à son tour produire le médicament qui sera dit « générique ». Il n'existe aucune distinction juridique entre un établissement pharmaceutique fabricant un médicament princeps ou un médicament générique, ils sont donc soumis aux mêmes réglementations et normes de qualité, environnement, sécurité.

### 1.2.2. Titulaire et exploitant de l'Autorisation de Mise sur le marché

La réglementation européenne fait intervenir plusieurs acteurs, les autorités compétentes et l'industriel pharmaceutique. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché désigné sous l'expression « titulaire de l'AMM » désigne une maison-mère et ses filiales, envisageant d'obtenir l'AMM d'un « produit » médicament. Cette entreprise pharmaceutique demandant une autorisation de mise sur le marché pour un produit doit établir sous contrôle qu'elle est bien en mesure d'assumer *in fine* et en toutes circonstances la responsabilité de garantir directement ou indirectement la qualité, la sécurité du produit qui sera sur le marché<sup>8</sup>. Le droit Européen se préoccupe donc d'une entreprise voulant commercialiser, dès lors qu'elle aura obtenu l'AMM d'un

produit. Le Code de la Santé Publique française considère la société qui commercialise effectivement le produit, qu'elle soit titulaire ou non de l'AMM, cette entreprise est alors appelée exploitant d'une spécialité pharmaceutique. C'est alors cet exploitant et non plus le titulaire de l'AMM qui devient responsable auprès de la loi française.

## 2. Commercialisation du médicament

### 2.1. En Europe : l'EMA (*European Medicines Agency*)

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne. C'est l'autorité de santé qui est chargée de l'évaluation scientifique, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments développés par des entreprises pharmaceutiques en vue de leur utilisation dans l'UE. Créée en 1995, son siège social était basé à Londres. Mais suite à la sortie de la Grande-Bretagne de l'Union Européenne en 2016, l'agence est appelée à être relocalisée. Pour la France, c'est la ville de Lille qui a été choisie pour porter sa candidature.

#### 2.1.1. Organisation

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne, elle est dirigée par un conseil d'administration indépendant, sous la conduite de son directeur exécutif. L'EMA repose sur un travail en réseau réalisé par des experts qui réalisent les travaux attribués aux comités scientifiques de l'EMA.

L'agence est organisée comme suit<sup>13</sup> :

- Le conseil d'administration comprend 35 membres ne représentant aucun gouvernement, aucune organisation ni aucune branche. Il établit le budget et approuve le programme de travail annuel de l'Agence ;
- Le directeur exécutif est le représentant légal de l'agence, responsable des aspects opérationnels, des questions liées au personnel et de l'établissement du programme de travail annuel ;

- L'EMA compte sept comités scientifiques qui évaluent les médicaments tout au long de leur cycle de vie, ils sont composés de représentants de l'UE, y compris des patients et des médecins :
  - Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ;
  - Comité pour les médicaments à usage vétérinaire (CVMP) ;
  - Comité des médicaments orphelins (COMP) ;
  - Comité des médicaments à base de plante (HMPC) ;
  - Comité pédiatrique (PDCO) ;
  - Comité des thérapies innovantes (CAT) ;
  - Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) ;
- Le personnel de l'agence assiste le directeur exécutif ;
- Les experts européens sont mis à disposition par les autorités nationales compétentes des états membres de l'UE et sont questionnés par les comités scientifiques.

### **2.1.2. Rôles**

« La mission de l'EMA est de favoriser l'excellence scientifique en matière d'évaluation et de surveillance des médicaments, dans l'intérêt de la santé publique et animale dans l'UE »<sup>4</sup>

Les rôles de l'EMA sont les suivants :

- Faciliter le développement des médicaments et l'accès à ces derniers : l'engagement de l'EMA est de permettre l'accès des patients en temps opportun aux nouveaux médicaments, dans ce sens, elle est un soutien pour le développement des médicaments ;
- Evaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché : l'agence coordonne l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments qui font l'objet de procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché ;

- Surveiller la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie : l'agence surveille en permanence les médicaments à travers son réseau de pharmacovigilance et prend les mesures appropriées si les rapports d'effets indésirables suggèrent que la balance bénéfices-risques change depuis l'autorisation de mise sur le marché du médicament ;
- Fournir des informations aux professionnels de santé et aux patients : conserver et transmettre sur demande les rapports d'évaluation ainsi que les informations sur les médicaments autorisés, collecter et diffuser les informations sur les effets indésirables potentiels par l'intermédiaire d'une base de données consultable en permanence par tous les Etats membres, établir une banque de données sur les médicaments accessibles au public.

Du fait de la mondialisation du secteur pharmaceutique, l'agence travaille en liens étroits avec les organisations mondiales comme l'OMS et les autorités réglementaires des nations hors l'union-européenne.

## **2.2. En France : l'ANSM**

L'ANSM ou Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments se substituant alors le 1<sup>er</sup> mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS). L'agence nouvellement créée reprend les missions, droits et obligations de l'AFSSAPS mais se dote de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

### ***2.2.1. Organisation***

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, elle est financée par une subvention pour charge de service public reçue de l'Etat, d'un montant de 137M€ pour 2016<sup>1</sup>. Le Directeur Général de l'ANSM exerce ses missions au nom de l'Etat au titre d'un pouvoir qui lui est délégué par l'autorité ministérielle.

L'ANSM s'inscrit dans le dispositif de santé publique. Elle agit sous tutelle du ministère de la Santé et interagit avec les autres agences, ou organismes du champ sanitaire tels que l'SpF, HA, InCa ou encore l'EFS, elle participe en tant que membre de droit aux travaux du Haut Conseil de la Santé Publique.

L'organisation de l'ANSM est constituée des directions qui assurent une expertise interne sur les différents métiers de l'agence (juridique, évaluation, surveillance, inspection, contrôles) et des directions responsables de tous les livrables (autorisation, retrait, informations).

- La direction générale est composée du directeur général et de deux directeurs généraux adjoints : ils assurent respectivement la responsabilité des 13 directions opérationnelles et des 4 directions ressources. Sont placées sous la direction du directeur général, 4 entités transversales :
  - Direction de communication et information ;
  - Direction scientifique et stratégie européenne ;
  - Service de déontologie de l'expertise ;
  - Mission de pilotage et de contrôle interne ;
- 7 directions produits : responsables de l'ensemble des missions et activités de l'agence : instruction des dossiers toutes procédures confondues, détails d'instruction, pertinence des actions, représentation européenne, information scientifique ;
- 5 directions métiers : responsables de la cohérence des méthodes de travail et de l'expertise. Elles couvrent les domaines des affaires juridiques et réglementaires, de l'évaluation, de la surveillance, de l'inspection et des contrôles ;
- 4 directions ressources : apportent les moyens humains, financiers et logistiques, procédures, méthodes, outils ;
- Agence comptable.

Pour l'aider à remplir ses missions, l'ANSM s'appuie également sur le soutien de 3 commissions consultatives, 4 comités techniques, 5 comités d'interface, des comités scientifiques spécialités temporaires, un comité français de la pharmacopée, un comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux ainsi que plusieurs groupes de travail d'expertise. Des expertises ponctuelles auprès d'experts externes peuvent être mandatées.

### *2.2.2. Missions*

Les missions de l'ANSM couvrent non seulement toute la vie du médicament, depuis les phases de recherches cliniques jusqu'à sa mise sur le marché mais régulent aussi les activités des entreprises pharmaceutiques. De façon générale, l'ANSM a comme missions d'autoriser, de surveiller, de contrôler, d'inspecter et d'informer.

#### 2.2.2.1. Missions avant l'autorisation de mise sur le marché

Avant la mise sur le marché :

- Délivre des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques pour toutes les activités : distribution, importation, fabrication, exploitation. Elle réalise aussi des programmes d'inspections des établissements ;
- Délivre des autorisations d'essais cliniques (AEC) ou de modifications substantielles (AMS) et statue sur les refus, suspension et interdiction d'essais cliniques. Pour s'assurer de la sécurité des essais, elle effectue des inspections des installations en charge de ces essais et surveille les effets indésirables graves et inattendus ;
- Evalue dans le cadre européen les plans d'investigations pédiatriques destinés à promouvoir le développement des médicaments adaptés aux enfants ;
- Délivre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour permettre l'accès à des produits innovants non sur le marché.

### 2.2.2.2. Missions pendant la procédure d'autorisation de mise sur le marché

Pendant la mise sur le marché :

- Délivre les autorisations de mise sur le marché dans le cadre national et européen à l'issue des procédures d'évaluations interne et externe. La transparence des travaux et la prévention des liens d'intérêts sont de la responsabilité de l'ANSM ;
- Donne les autorisations d'extension, de renouvellement et de transfert d'AMM ;
- Procède à l'enregistrement des produits homéopathiques et des plantes ;
- Procède à l'inscription des produits sanguins labiles.

### 2.2.2.3. Missions après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché

Après la mise sur le marché :

- Réalise une réévaluation régulière du rapport bénéfices/risques des produits de santé dans leur vie réelle, elle s'appuie sur un système de vigilance et sur les réseaux régionaux ;
- Soutient le programme de réévaluation systémique des anciennes AMM. L'agence peut réaliser des études indépendantes de pharmaco-épidémiologie et elle veille à la cohérence de l'utilisation des produits avec les recommandations de prise en charge ;
- Assure la coordination scientifique et finance la recherche publique ;
- Contrôle dans ses laboratoires la qualité des matières premières et des produits finis, vérifié par des inspections sur le terrain pour s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication et de distribution. L'agence repère les défauts de qualité et prend les mesures appropriées. L'agence peut décider à tout moment de suspendre ou de retirer un médicament du marché ou encore de modifier les conditions de prescription et de délivrance ;
- Contrôle chaque lot de vaccins et de médicaments du sang.

#### 2.2.2.4. Activités annexes de l'ANSM

L'ANSM possède aussi des activités annexes :

- Surveiller le marché en contrôlant le circuit de distribution, cela pour anticiper et gérer les ruptures de stocks. Ainsi peuvent être mises en place des solutions alternatives plus rapidement (changement de site de production, importation, alternative thérapeutique). Elle délivre les autorisations des importations parallèles, d'exportations et les certificats OMS.
- Contrôler la publicité en délivrant les visas de publicité ;
- Surveiller les stupéfiants et psychotropes, elle délivre les agréments d'activités industrielle et de recherche, les autorisations d'importation et exportation des substances classées comme stupéfiants et psychotropes et les attestations de transport personnel (traitement d'un patient voyageant à l'étranger) ;
- Assurer le suivi des risques des Dispositifs Médicaux ;
- Evaluer la qualité et la sécurité d'emploi des produits cosmétiques ;
- Participer à la réalisation de la base de données publique sur les médicaments.

« A partir de ses activités d'évaluation, de surveillance, de veille, de promotion de la recherche publique, de délivrance des ATU et RTU, l'Agence observe les besoins thérapeutiques non pourvus, les innovations et identifie les risques nouveaux. Elle est alors en mesure d'anticiper les nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires afin de rendre accessibles de façon précoce les produits innovants et d'être fortement impliquées dans l'évolution réglementaire nationale et européenne »<sup>2</sup>.

### *2.2.3. Les acteurs du circuit du médicament en France*

#### 2.2.3.1. Etablissements pharmaceutiques

Les différents acteurs du circuit du médicament sont définis dans l'article L596 du Code de la Santé Publique<sup>30</sup> :

« La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments [...] ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par la présente section.

Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. [...]

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés « pharmaciens responsables »

#### 2.2.3.2. Fabricant

Selon l'article R.5106<sup>27</sup> est défini comme fabricant « toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments [...]. La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques... »

#### 2.2.3.3. Exploitant

Est défini comme exploitant « toute entreprise ou tout organisme se livrant à l'exploitation de médicaments [...]. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait [...]. » Comme expliqué précédemment « l'exploitation est assurée soit par le titulaire de

l'autorisation de mise sur le marché [...] soit pour le compte de ce titulaire, par une entreprise ou un autre organisme... » il y a alors différence entre exploitant et titulaire de l'AMM.

#### 2.2.3.4. Dépositaire

Est défini comme dépositaire « toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments [...] au stockage de ces médicaments en vue de leur distribution en gros et en l'état ».

#### 2.2.3.5. Grossiste-répartiteur

Est défini comme grossiste-répartiteur « toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments, [...], en vue de leur distribution en gros et en l'état ».

#### 2.2.3.6. Officine

L'officine, quant à elle, est définie selon l'article L.586<sup>26</sup> comme « l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés à l'articles L.512 ainsi qu'à l'exécution des ordonnances magistrales ou officinales ».

#### 2.2.3.7. Pharmacie à Usage Intérieur

Suivant l'article L.5126-1 du Code de la Santé Publique, une pharmacie à usage intérieur est une pharmacie située à l'intérieur d'un établissement de santé dans lequel sont traités des malades.

#### 2.2.3.8. Circuit du médicament en France

Le circuit du médicament est composé d'environ 950 établissements pharmaceutiques qui peuvent approvisionner en médicaments les officines et les pharmacies à usage interne des hôpitaux. Les établissements pharmaceutiques fabriquent, importent et vendent les médicaments, les dépositaires assurent pour le compte des entreprises qui le souhaitent la logistique de distribution en gros, les grossistes-répartiteurs achètent des médicaments pour les revendre aux officines de pharmacie qui elles s'occupent de la délivrance au patient. Depuis 2013, la vente sur internet de médicaments est autorisée mais seulement pour les médicaments à prescription obligatoire sur des

sites autorisés par une agence régionale de santé. Les volumes sont présentés dans la figure 1 ci-après :

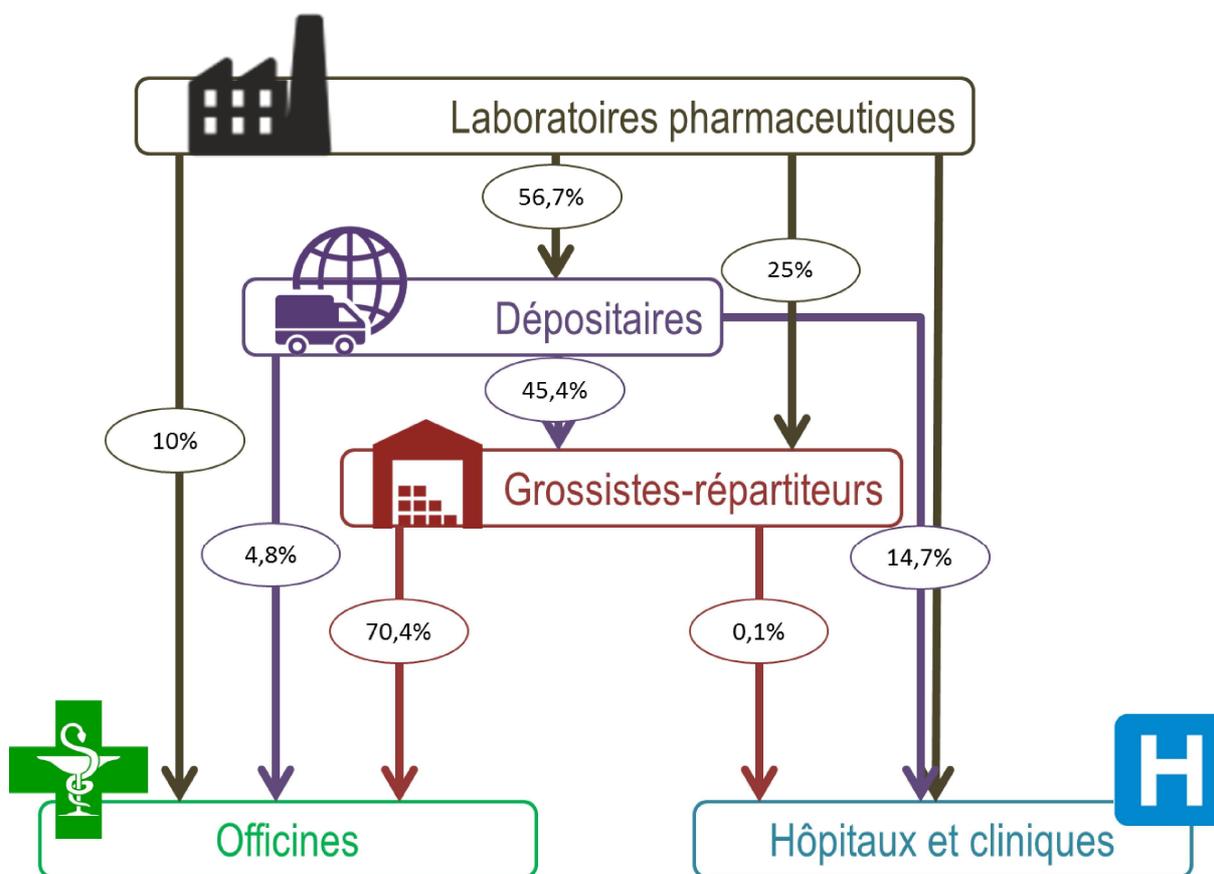


Figure 1. Circuit du médicament<sup>15</sup>

Le circuit de distribution et le suivi des médicaments en France étant très organisés et réglementés, ils garantissent la sécurité du médicament. La sécurité sanitaire et la santé publique sont prises en charge par les pouvoirs publics, les acteurs du circuit sont identifiés et participent à la traçabilité des médicaments. Depuis l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, le circuit est entièrement contrôlé pour éviter tout problème sanitaire. De plus, les pouvoirs publics ont accordé aux pharmaciens, un monopole pharmaceutique défini à l'article L.4211-1 du CSP<sup>28</sup> « Sont réservés aux pharmaciens : la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, [...], la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments ». Le pharmacien d'officine, dernier rempart de sécurité participe à la surveillance constante du médicament. L'ensemble permet de garantir la sécurité du circuit.

### 3. Contrefaçon du médicament

#### 3.1. Généralités sur la contrefaçon

##### 3.1.1. Définition de la contrefaçon

« La contrefaçon est le fait de reproduire ou d’imiter une œuvre littéraire, artistique ou industrielle sans avoir l’autorisation de son propriétaire, titulaire de droits » <sup>26</sup>.

##### 3.1.2. Une augmentation constante du nombre de contrefaçons

Chaque année, la Commission Européenne publie un rapport concernant les interceptions douanières d’articles soupçonnés d’enfreindre des droits de propriété intellectuelle (DPI). Le 22 Septembre 2016 ont été publiées les statistiques de l’année 2015<sup>12</sup>. Ces dernières attestent d’une tendance continue du nombre d’interceptions d’articles. Le nombre d’articles interceptés ne cesse d’augmenter pour un préjudice passé de 617 Millions d’euros en 2014 à 642 Millions d’euros en 2015 comme le montre la Figure 2.

Total des retenues	2014	2015
Cas	95.194	81.098
Procédures	105.488	95.313
Articles	35.568.982	40.728.675
Valeur au détail	€ 617.046.337	€ 642.108.323

Figure 2. Saisies douanières 2015<sup>12</sup>

##### 3.1.3. Les principaux pays sources de contrefaçons

La Chine est toujours la première source d’articles frauduleux surtout dans le domaine de l’électronique, mais d’autres pays émergent dans le domaine de la contrefaçon comme le Bénin pour les produits alimentaires, le Mexique pour les alcools, la Malaisie pour les soins corporels, la Turquie pour les vêtements, le Monténégro pour les cigarettes, l’Inde pour les médicaments.

### ***3.1.4. Devenir des produits contrefaits***

Pour 91% des procédures de saisies, les marchandises ont été détruites suite à un accord entre le titulaire des droits et le propriétaire des marchandises si ce dernier est connu ou suite à un procès entre les deux parties pour violation des droits de propriété intellectuelle. Au total, 75% des articles sont détruits ou soumis à procédures. Les 25% restants sont libérés par non réponse du titulaire des droits (11% des cas) ou parce que les produits sont des originaux (14% des cas).

### ***3.1.5. Le circuit de la contrefaçon***

Les moyens d'expédition les plus couramment utilisés sont les envois postaux suite à des commandes Internet. De fait entre 2011 et 2013, l'OCDE indique que 63% des produits contrefaits sont passés par la poste. Viennent suite le convoyage par avion pour 21% des articles, par bateau (8%) et route (7%). Les produits contrefaits empruntent des itinéraires complexes les faisant passer par les plateformes d'échanges mondiales comme Hong-Kong et Singapour ou par des zones de libre-échange comme les Emirats Arabes Unis. Ils transitent également par des pays dotés d'une faible gouvernance ou en proie à une forte criminalité organisée ainsi que par les zones de guerres. Les itinéraires commerciaux changeant tous les ans, rendent compliqué leur suivi, d'où la nécessité pour la douane de couvrir toutes les possibilités.

### ***3.1.6. Part des importations mondiales pour la contrefaçon : tous les pays concernés***

Tous les pays du monde inclus, la contrefaçon atteint près de 500 milliards de dollars, soit environ 2.5% des importations mondiales et jusqu'à 5% des importations en Europe. Ce chiffre a plus que doublé en 8 ans. De plus, les chiffres donnés par l'OCDE n'incluent pas les produits contrefaits fabriqués et consommés localement ni le piratage en ligne puisque non saisis par les douanes. Il apparaît alors comme compliqué d'avoir une idée exacte de l'impact de la contrefaçon mondiale puisque tous les produits ne sont pas arrêtés par la douane et comptabilisés.

Les marques occidentales américaines, italiennes, françaises et suisses sont les plus touchées et une grande partie des sommes provenant de ces ventes alimente le crime organisé. La figure 3

représente les pays victimes d’infraction à la propriété intellectuelle en pourcentage de valeur des saisies douanières.

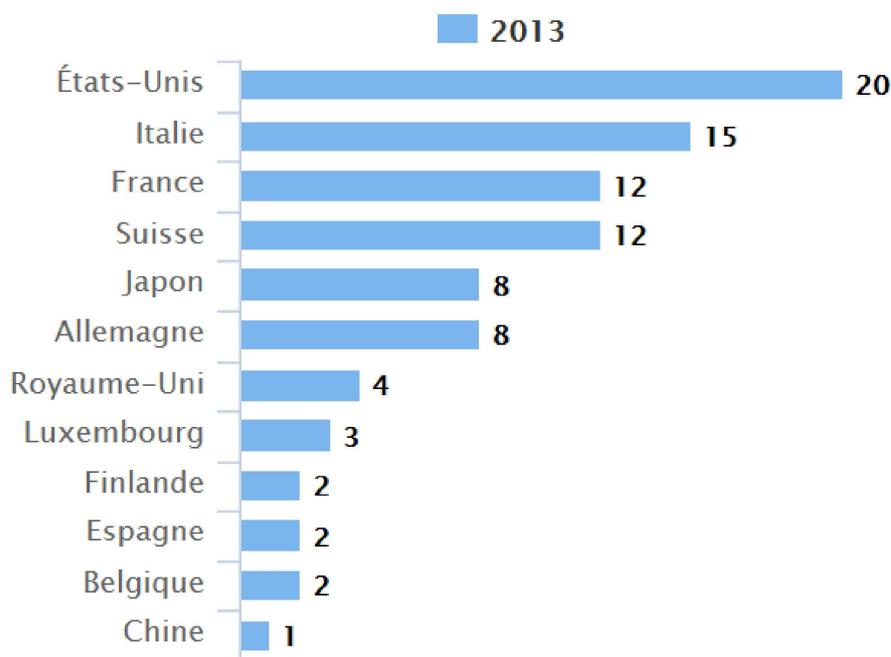


Figure 3. Pays les plus touchés par les contrefaçons<sup>12</sup>

## 3.2. Etat des lieux du marché de la contrefaçon des médicaments

### 3.2.1. Contrefaçon des médicaments

Dans le cadre de la contrefaçon sur les autres produits or alimentation, la contrefaçon apporte un préjudice économique aux entreprises touchées et aux acheteurs un préjudice moral de déception car le produit peut se révéler non conforme à leurs attentes. Dans le cas de la contrefaçon des médicaments, le préjudice nuit directement la santé du consommateur, il peut lui en coûter la vie.

#### 3.2.1.1. Définition

La contrefaçon de médicaments possède sa propre définition donnée par l’Organisation Mondiale de la santé<sup>21</sup> : « Un médicament qui est délibérément et frauduleusement mal étiqueté

avec les respects d'identité et/ou de sa source. La contrefaçon peut s'appliquer aux produits de marque comme aux produits génériques et peut être constituée d'ingrédients corrects ou différents, sans principe actif ou en quantité insuffisante ou encore avoir un faux conditionnement ».

### 3.2.1.2. Les médicaments falsifiés

Dans le langage courant, le terme de « médicament falsifié » est préféré, la définition de la falsification est « l'action d'altérer volontairement en vue de tromper ». Ce terme permet de mettre plus en avant les risques d'atteinte à la santé publique, le terme de « contrefaçon » ayant une connotation plus juridique insistant sur la notion d'atteinte aux droits de propriétés intellectuelles. Or dans le cas de médicaments génériques, il n'y a pas une seule marque, une propriété intellectuelle.

### 3.2.1.3. Atteintes des médicaments par la contrefaçon

Dans les deux cas, la contrefaçon des médicaments touche trois dimensions :

- Un aspect qualité ;
- Un aspect légalité du produit ;
- Un aspect d'intention frauduleuse.

La contrefaçon touche le médicament de différentes façons. Elle peut se trouver sur le conditionnement secondaire, extérieur, sur l'emballage contenant les mentions légales. Elle peut se situer sur l'emballage primaire, directement au niveau du blister, ou encore elle peut toucher le médicament lui-même. Cela touche aussi bien des médicaments de marques, chers, que des médicaments génériques déjà vendus à bas coûts.

## 3.2.2. *Contrefaçon des médicaments au niveau mondial*

Selon les estimations, les médicaments contrefaits représentent le plus important trafic du monde devant la drogue et la prostitution. La contrefaçon permet aussi l'exploitation d'êtres humains par de l'emploi illicite.

### 3.2.2.1. Médicaments les plus contrefaits

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

- Les spécialités dont le prix de vente est élevé : une semaine de traitement dans certaines pathologies, telles que l'hépatite C, atteint parfois plusieurs milliers de dollars et d'euros (Zepatier est vendu au prix de 28.732€ par le laboratoire Merck). Si la contrefaçon ne contient pas de principe actif, son prix de revient est négligeable et le bénéfice très important.
- Dans les pays de l'Union Européenne, les médicaments non remboursés ou ceux dits de « confort » comme les médicaments contre l'impuissance sexuelle, les compléments alimentaires, les produits amaigrissants...
- Les médicaments détournés de leur utilisation initiale : EPO, stéroïdes anabolisants...
- Les médicaments n'ayant pas reçu d'AMM dans un pays mais commercialisés dans d'autres.

### 3.2.2.2. Différences entre pays industrialisés et pays en voie de développement

Pour les pays en voie de développement, il est très difficile de quantifier exactement le taux de contrefaçons sur le marché. Selon l'OMS la contrefaçon de médicaments concernerait 6% du marché mondial, selon la FDA 10%, et pourrait aller jusqu'à plus de 60% dans les pays pauvres et en voie de développement.

Le tableau 1 présente les différences entre pays industrialisés et pays en voie de développement<sup>24</sup>.

Tableau 1. Contrefaçon mondiale

	<b>Pays industrialisés</b>	<b>Pays en voie de développement</b>
<b>Qualité de la contrefaçon</b>	Bonne qualité en apparence extérieure : conditionnements et formes galéniques très proches de celle du produit original, sont très difficiles à déceler.	Mauvaise qualité avec de graves incidences sur la santé publique. - 2001 : 38% des 104 antipaludéens dans les pharmacies d'Asie du Sud-Est ne contenaient aucun principe actif. Selon l'OMS, sur le million de décès dus au paludisme, 200 000 pourraient être évités si les malades étaient soignés avec de vrais médicaments.
<b>Circuit de commercialisation</b>	Internationaux. Les fraudeurs utilisent les faiblesses du système et une certaine dérégulation pour pénétrer un marché après avoir transité par plusieurs pays. La vente par internet est très importante.	D'abord des étals de marché ou des « pharmacies » de trottoir, mais aussi parfois pharmacies ou hôpitaux ce qui entraîne des conséquences sur la qualité de la prescription, de la dispensation et conservation des produits.
<b>Produits concernés</b>	Produits à forte valeur ajoutée. Le Viagra® du laboratoire Pfizer est le médicament le plus contrefait au monde.	Produits destinés à traiter des affections potentiellement mortelles : paludisme, VIH, antibiotiques, analgésiques, antiparasitaires, produits sanguins...
<b>Rentabilité</b>	D'après la Fédération internationale de l'industrie du médicament, la contrefaçon génère un bénéfice de 500 000dollars pour un investissement de 1000 dollars	Difficilement chiffrable

### 3.2.2.3. Exemples d'affaires concernant la contrefaçon

Plusieurs affaires démontrent que la contrefaçon se retrouve dans tous les pays<sup>34</sup> :

- En 2011, une femme est décédée d'un stade avancé de cancer du poumon après avoir pris un anticancéreux contrefait de l'Avastin. Le médicament était étiqueté Altzuan, la version turque de l'Avastin et ne contenait aucun principe actif. Après investigation par la FDA, l'Avastin contrefait contenant de l'eau du robinet et des moisissures. Les responsables ont été condamnés à 30 mois de prison en 2014 pour leur rôle dans la distribution de faux médicaments anticancéreux à des fournisseurs illicites basés au Canada.
- Au Mexique, des enfants ont reçu un composé inerte à la place de la chimiothérapie qui aurait dû leur être administrée, cela s'inscrit dans le vaste détournement de fond orchestré par l'ancien gouverneur de Veracruz (2010).
- Une opération, nommée ACIM (Action contre la contrefaçon et les médicaments illicites), a permis de saisir un record de 113 millions de produits pharmaceutiques illicites entre le 5 et le 14 Septembre 2014 dans les principaux ports du continent africain. En plus de ces 113 millions, 13 millions de comprimés de compléments alimentaires et 5000 dispositifs médicaux ont été saisis. Sur 243 conteneurs contrôlés, 150 comportaient des produits illicites. Les médicaments principalement saisis sont :
  - o Des antipaludéens ;
  - o Des anti-inflammatoires ;
  - o Des antibiotiques ;
  - o Des analgésiques ;
  - o Des médicaments gastro-intestinaux.
- En Avril 2017, en France, plus de 450 000 faux médicaments ont été saisi dans un camping-car Polonais à la gare maritime de Dieppe.

#### 3.2.2.4. Impact financier de la contrefaçon des médicaments

Le marché de la contrefaçon des médicaments représente une part importante dans le marché mondial, et ne cesse de croître. Un unique rapport de 2010 a démontré que le trafic d'imitations de médicaments représentait une valeur financière de 55 milliards d'euros, soit deux fois plus qu'en 2005. En 2011, Interpol aurait ainsi saisi pour 17 milliards d'euros de contrefaçons. En 2014, 2.6 millions de comprimés ont été saisis en France.

#### 3.2.2.5. Internet et Darknet, plateformes privilégiées

Internet est l'une des plateformes principales de la vente des contrefaçons au niveau mondial et surtout dans les pays industrialisés, pour lesquels l'achat en ligne de médicaments serait le plus touché par la contrefaçon. Près de deux tiers des produits médicaux commandés sur des sites de vente de médicaments en ligne seraient faux, l'acheteur motivé par le prix souvent deux fois moins cher qu'en pharmacie s'expose à des conséquences qui peuvent être graves voire dramatiques en utilisant ces produits. Les envois proviennent principalement d'Inde et de Chine.

Internet est devenu le canal de distribution par excellence des marchandises de contrefaçon, en raison de son caractère anonyme, de sa capacité à opérer à travers diverses juridictions et de sa facilité à présenter des répliques des boutiques officielles. Les contrefacteurs utilisent tous les moyens de communication mis à leur disposition, du site de commerce en ligne (leboncoin en France, ebay) mais aussi les réseaux sociaux (twitter, facebook). Ils créent aussi des faux comptes de célébrités et vendent des faux par le biais de publicités promotionnelles. Il n'est pas rare de trouver des profils mêlant terrorisme et contrefaçon.

Si les achats se font principalement sur Internet, l'organisation en amont, elle, se déroule sur l'internet souterrain, le Darknet. Les sites de revente se trouvant dans la partie du web non indexée par les moteurs de recherche ne sont accessibles qu'aux utilisateurs du réseau décentralisé TOR, qui garantit un anonymat complet. Cette plateforme offre anonymat et intracabilité pour les contrefacteurs. Le Bitcoin, unité de compte virtuelle stockée sur un support électronique permet

d'échanger entre utilisateurs, des biens et services sans avoir recours à la monnaie régulée. Pour acheter des faux, cette monnaie virtuelle est utilisée : les transactions sont anonymes et le vendeur ne connaît pas l'acheteur, la seule adresse connue étant celle de livraison

### 3.2.3. Contrefaçon des médicaments en Europe

#### 3.2.3.1. Conséquences économiques

La publication du 9<sup>ème</sup> volet de l'étude réalisée par l'Observatoire européen des atteintes aux droits de propriété intellectuelle de l'EU IPO<sup>11</sup> démontre les conséquences économiques de la contrefaçon de médicaments en Europe qui serait responsable de la perte de 4.4% des ventes chaque année. Ce manque à gagner se traduit par la perte directe de 37 700 emplois dans le secteur pharmaceutique sur le continent. La perte totale annuelle de recettes publiques résultant de la contrefaçon de médicaments peut être estimée à 1.7 milliard d'euros dans l'ensemble des 28 états membres. Cependant si pour l'Union Européenne dans son ensemble, l'effet total estimé de la contrefaçon s'élève à 4.4% des ventes, pays par pays, l'estimation peut être beaucoup plus importante comme le montre la figure 4.

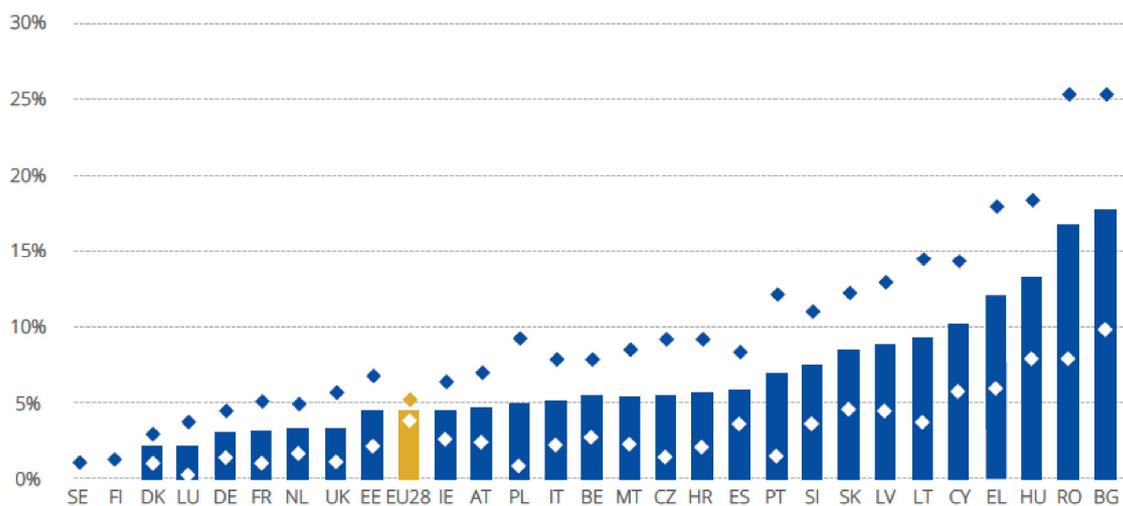


Figure 4. Estimation des pertes de ventes annuelles en Europe<sup>11</sup>

### 3.2.3.2. Exemple de la France

En France, le rapport en question<sup>11</sup> estime que plus d'1 milliard d'euros, soit 3 % des ventes, sont perdus chaque année en raison de la contrefaçon, entraînant au-delà des risques pour la santé et la sécurité des consommateurs, la perte de 3667 emplois directs. Pour mémoire, la douane française a stoppé aux frontières de l'hexagone plus de 2 millions de faux produits sur les 3 dernières années.

### 3.2.3.3. Un lien entre pourcentage de ventes de médicaments contrefaits et dépenses pour la santé publique

De plus, comme le montre la figure 5, il y a corrélation entre dépense pour la santé publique et pourcentage de ventes dues à la contrefaçon.

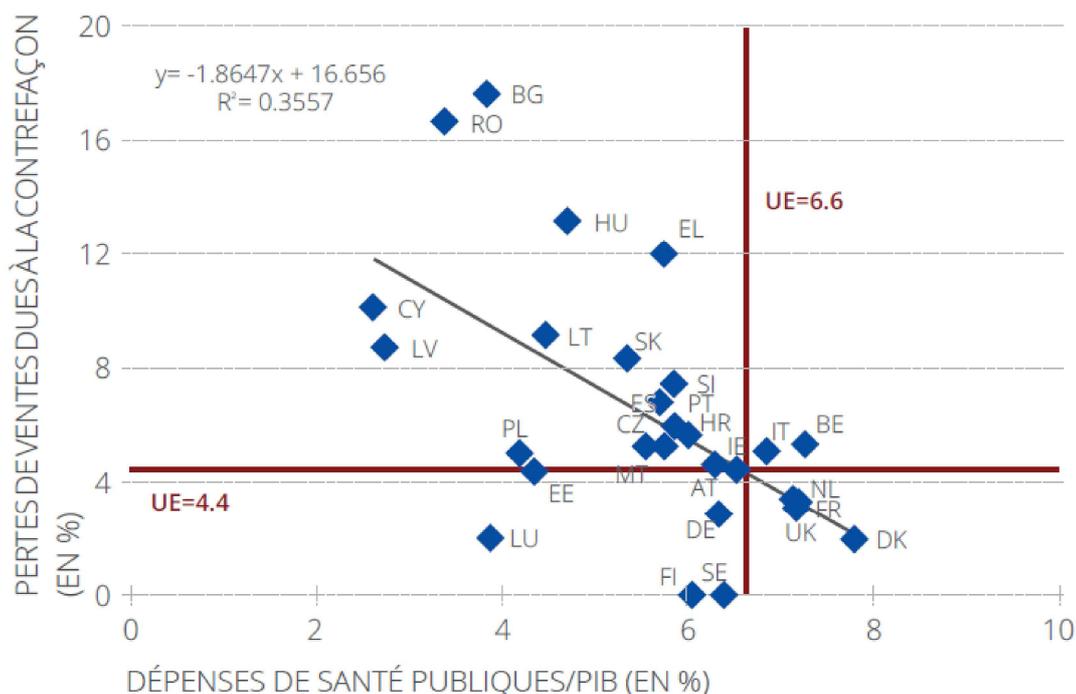


Figure 5. Corrélation perte de ventes dues à la contrefaçon et dépenses publiques en fonction du PIB en Europe<sup>11</sup>

La Figure 5 montre une régression linéaire du pourcentage de ventes perdues dues à la contrefaçon et des dépenses de santé publiques exprimées en pourcentage du PIB. On constate un rapport inverse entre les deux, ce qui signifie que les Etats membres dont les dépenses publiques en matière de soins de santé, exprimées en part du PIB, sont les plus élevées connaissent en général des

pertes de ventes dues à la contrefaçon plus faibles que les Etats membres dans lesquels la part du secteur public est peu élevée. Cependant, les facteurs causant ces différences n'ont pas été clairement définis.

#### 3.2.3.4. La France, un pays encore épargné

En France, le marché est encore épargné partiellement par la contrefaçon, pour plusieurs raisons :

- La mise sur le marché d'un médicament est encadrée et suivie par les autorités sanitaires. L'AMM est un gage de sécurité et de qualité ;
- Les circuits de distribution et du médicament sont réglementés et organisés ;
- Les français sont habitués à l'achat de médicaments prescrits et remboursés ce qui limite la tentation de recours à des achats sur internet non remboursés ;
- La vente de médicaments de prescription sur des sites internet est interdite. Le monopole pharmaceutique, réservant la vente des produits pharmaceutiques aux pharmaciens et une garantie de sécurité.

La France sert surtout de zone de Transit pour les produits pharmaceutiques vers l'étranger comme le montre le tableau 2<sup>23</sup>

**Tableau 2. Données de saisies douanières en France 2004-2008**

Année	Nombre d'articles saisis	Principaux produits contrefaits	origine	Principales destinations
<b>2004</b>	542 406 1 660	Viagra® Cialis®	Inde Hong Kong	Guinée Paraguay
<b>2005</b>	16 665	Viagra®	Inde	Nigéria
<b>2006</b>	594 465	Viagra®	Inde	Burkina Faso Togo Chili, Mexique Rép. Dominicaine
<b>2007</b>	781 761	Viagra® Cialis®	Inde	Rép. Dominicaine Mexique
<b>2008</b>	881 226	Viagra® Cialis®	Syrie	Honduras Chili

La vente de médicaments en France est donc strictement réservée à un pharmacien. Cependant, le contrôle étant difficile, il est toujours possible d'accéder à des sites internet proposant toute une gamme de produits vendus comme médicaments. Remonter les filières de contrefacteurs s'avère particulièrement difficile du fait de la courte durée des sites de ventes en ligne et de l'hétérogénéité des législations entre les différents pays. De plus, les médicaments dits « d'automédication » ne sont pas soumis à cette interdiction de vente en ligne, ce qui ouvre une porte à la contrefaçon.

### **3.3. Risques liés à la contrefaçon**

Près d'un consommateur sur trois dans le monde souffrirait de troubles liés à des produits non « sûrs », fraudés ou contrefaisants, source de profits considérables pour les organisations criminelles internationales et locales<sup>37</sup>.

#### ***3.3.1. Risque de vol des données***

L'achat d'une contrefaçon sur internet présente plusieurs risques pour le consommateur qui a conscience ou non de son achat.

De fait, le risque de vol des données personnelles ou bancaires est non négligeable. De plus, le consommateur peut recevoir des spams, des virus informatiques, voir son compte bancaire débité, son identité volée :

- Spams de vente de Viagra® sur internet, par exemple la première page du moteur d'un moteur de recherche avec les mots « spam et Viagra » ne donne accès qu'à des sites de ventes.
- Faux passeports Thaïlandais trouvés en possession d'un franco-algérien en 2002 qui revendait de la contrefaçon sur internet et utilisait les données de ses clients.

### *3.3.2. Risques sanitaires*

Les normes de fabrication des produits contrefaits sont très rarement respectées, provoquant allergies, accidents, maladies, à l'utilisation. Les vérifications sanitaires ne sont pas faites puisque cela ferait perdre du temps et donc de l'argent aux contrefacteurs, cela les pousserait à financer des contrôles et à augmenter la qualité de leurs produits et donc d'augmenter leurs prix ce qui les rendrait moins compétitifs. Le caractère illégal de leur business leur permet de s'affranchir des règles et contrôles.

Des produits dangereux à nocifs sont retrouvés dans différents produits de consommation quotidienne :

- Dentifrice élaboré à base d'antigel de moteur de voiture ;
- Vêtements provoquant allergies et eczémas ;
- Œufs d'insectes, insectes morts, bois, taux très élevés de métaux lourds dans les cigarettes contrefaites ;
- Pièces manquantes ou de mauvaise qualité dans l'électroménager, l'automobile, entraînant panne, explosion, brûlures, électrocutions.

En cas de défaillance ou d'accident dû à l'utilisation de l'objet contrefaisant, le consommateur est aussi dans l'impossibilité de faire valoir ses droits et d'obtenir réparation.

### *3.3.3. Le médicament, un produit contrefait encore plus dangereux*

Les médicaments, de par leur effet sur le corps, présentent une dimension dangereuse supplémentaire. Les contrefaçons ne touchent plus seulement les produits que l'on appelle de confort mais aussi des médicaments qui traitent des pathologies graves comme des anti-cancéreux, des médicaments destinés à soigner des maladies cardio-vasculaires, des antibiotiques, des analgésiques, des contraceptifs et autres médicaments délivrés sur ordonnance.

Les médicaments contrefaits présentent plusieurs types de modifications par rapport aux médicaments originaux :

- Non mention sur les emballages de mentions obligatoires ;
- Blisters non conformes ;
- Bon principe actif mais en quantité trop élevée ou trop faible ;
- Présence d'impuretés en plus ou moins grande concentration ;
- Pas de principe actif, ce qui peut être tout aussi dangereux ;
- Présence de produits non autorisés ;
  - o Poudre de briques ;
  - o Farine ;
  - o Insecticides, mort-aux-rats.

Dans les pays en voie de développement les médicaments contrefaits provoquent chaque année plusieurs milliers de morts en particulier par insuffisance de traitement. En 2004, une étude<sup>24</sup> conduite par l'IRD avait conclu que 70% des médicaments antipaludiques circulant au Cameroun étaient contrefaits. En 2008, l'OMS indiquait que 70% des médicaments circulant au Nigéria étaient contrefaits malgré les mesures prises par les autorités.

Les médicaments contrefaits représentent trois menaces directes pour le patient :

- Echec Thérapeutique : en cas de sous-dosage ou de non présence du principe actif, un patient croyant lutter contre sa maladie n'est en réalité pas soigné. La maladie progresse ou des crises peuvent survenir et entraîner des complications voire le décès du patient surtout dans le cas d'enfants et les personnes âgées.
- Mise en danger du patient : la falsification, la substitution ou le détournement de produits chimiques toxiques inclus dans les médicaments conduit souvent à la mort ou à une altération de la santé. En 2008, des sirops contre la toux contaminés avec de l'antigel ont tué

84 enfants au Nigéria. De l'héparine contaminée en provenance de Chine a tué 62 personnes aux Etats-Unis.

- Résistance aux médicaments : Si un antibiotique contient un principe actif en quantité insuffisante pour tuer les agents pathogènes, cela peut conduire à l'émergence de souches résistantes. Pour la Tuberculose, des souches résistantes ont été retrouvées dans 49 pays, de même avec certains antiparasitaires dans des pays d'Afrique et d'Asie.

La contrefaçon donne au risque sanitaire un caractère systémique dans la mesure où elle réduit à néant les efforts de santé publique entrepris ailleurs. Retrouver des anticancéreux falsifiés comme cela a été le cas en Juillet 2012, dans 19 cabinets anticancéreux aux Etats-Unis ou des comprimés de contrebande visant à soigner la dysfonction érectile comme cela a été le cas au Royaume-Unis en 2011, génère de nouveaux types de crises sanitaires. Le risque systémique vient également de la possibilité de retrouver des produits falsifiés dans le circuit officiel des médicaments, chose encore non survenue en France mais dans d'autres pays de l'Union Européenne comme l'Angleterre. Ce danger présente non seulement un danger vis-à-vis de la santé des patients mais crée aussi de la méfiance vis-à-vis du système de santé de façon générale, augmentant les risques sanitaires pour la population.

#### *3.3.4. L'acheteur tenu pour responsable*

De plus, l'acheteur s'expose à la justice en achetant une contrefaçon.

« Vous vous exposez à la confiscation immédiate des articles de contrefaçon, à une amende pouvant représenter deux fois la valeur réelle de la marchandise copiée et à une peine de prison de trois ans maximum. Les consommateurs doivent avoir à l'esprit qu'ils ne seront jamais tranquilles avec une copie. » *Direction générale des Douanes.*

### 3.4. Moyens de lutte

Dans la lutte contre la contrefaçon, chacun est responsable et concerné. En plus de mesures mondiales qu'elles soient législatives ou normatives, les secteurs publics et privés se sont organisés pour se donner les moyens de combattre.

#### 3.4.1. Organismes publics en charge de la lutte contre la contrefaçon

Parmi les organismes publics en charge de la lutte contre la contrefaçon, nous pouvons citer la douane. L'Europe a adopté une réglementation communautaire qui confie aux administrations douanières nationales des prérogatives d'interventions importantes concernant la contrefaçon<sup>9</sup>. Au niveau mondial l'OMC attaque en justice les contrefacteurs en association avec les autorités douanières. Les services douaniers sont un service de contrôle visant l'ensemble du territoire et tous les vecteurs de fraude. Des services douaniers sont dédiés à chaque vecteur d'introduction de contrefaçons : contrôle du fret commercial dans les ports et aéroports, brigades pour contrôles de personnes et des transports routiers, services spécialisés pour les contrôles postaux, pour le fret express et la Cyberdouane. Parallèlement, des services de renseignements orientent les contrôles, et des services d'enquêtes sont spécialisés dans le démantèlement des filières. La douane est aussi impliquée dans des campagnes de publicité de sensibilisation du consommateur.

On retrouve aussi l'INPI ou Institut National de la Propriété Industrielle créé en 1951 et placé sous la tutelle de l'Etat. Le rôle de l'INPI est de jouer un rôle actif de sensibilisation aux enjeux de la propriété industrielle en contribuant à des formations dans les écoles de commerce et d'ingénieurs, en organisant des séminaires d'informations pour les entreprises.

La DGCCRF<sup>33</sup> est responsable de l'ordre économique public pour la France. Elle forme et informe les entreprises sur les dangers et les moyens de lutte contre la contrefaçon. Elle mène des enquêtes sur la contrefaçon et permet une meilleure visibilité sur le sujet.

En France, un comité a été créé : le Comité Colbert. Le rôle de ce comité s'articule autour de trois axes : participation à l'élaboration de réglementations et de chartes, collaboration avec les pouvoirs

publics et les opérateurs économiques, sensibilisation du consommateur. Il permet de créer un pont entre public et privé<sup>4</sup>.

« L'efficacité de la lutte anti-contrefaçon dépend aujourd'hui d'un échange fructueux entre le public et le privé », *Déléguée générale du Comité Colbert*.

L'ANSM joue aussi un rôle prépondérant dans la lutte contre la contrefaçon. Son travail s'inscrit plus largement dans une stratégie de veille de la légalité des transactions pharmaceutiques et de la prévention des détournements de produits de santé. Son réseau et ses partages avec les autres services publics permettent à l'agence d'organiser ses laboratoires de contrôle, de développer et affiner des techniques de détection de contrefaçons. En cas de suspicion, l'agence peut prendre des mesures de rappels et de quarantaine. Elle peut également saisir les parquets compétents ainsi que les pôles santé mis en place par le Ministère de la Justice.

En appui des organismes publics, viennent les organisations à vocation sanitaire. L'OMS ou World Health Organization est une des institutions spécialisées des Etats-Unis. Son rôle est d'assumer des fonctions normatives, telles que l'établissement de la pharmacopée internationale et des dénominations communes internationales. De par sa position centrale dans le domaine de la santé mondiale, elle possède aussi un rôle très important dans la lutte contre la contrefaçon.

### *3.4.2. Organismes privés de lutte contre la contrefaçon*

Du côté des organismes privés, les entreprises ont créé l'UNIFAB ou Union des Fabricants. L'UNIFAB est l'association française de lutte anti-contrefaçon qui œuvre depuis plus de 140 ans pour la défense et la promotion des droits de propriété intellectuelle. Elle regroupe 200 entreprises membres, issues de tous les secteurs d'activité. Ses objectifs sont la formation, la sensibilisation auprès des institutions nationales et internationales ainsi qu'auprès des entreprises et du grand public (Figure 6). L'UNIFAB est responsable de l'organisation d'évènements comme la Journée internationale contre la contrefaçon, avec cette année en 2017, en sujet principal le marché des médicaments contrefaits.



Figure 6. Campagne publicitaire de l'UNIFAB

L'IRACM<sup>20</sup> est une association indépendante créée en 2010. Cet institut a pour but exclusif de lutter contre la contrefaçon et la falsification de médicaments, cela par le biais notamment de l'information, de la prévention et de la formation. Ces actions sont menées en complément des actions répressives initiées par les organismes nationaux et transnationaux spécialisés comme l'Interpol et l'Organisation mondiale des Douanes dont l'institut est partenaire.

L'IRCAM a lancé dans cette optique d'information et de formation un site internet ludique « le-faux-medicament-kesako.com » qui permet aux utilisateurs de se renseigner de façon pratique, facile et ludique sur la contrefaçon des médicaments et de s'en prémunir avec des fiches pratiques, des e-learning, des infographies.

Le LEEM, organisation professionnelle des entreprises du médicament en France, a pour missions principales de :

- Négocier tous les 3 ans avec l'Etat la politique conventionnelle de fixation et de régulation des prix des médicaments en France ;
- Représenter et défendre l'industrie du médicament ;
- De négocier avec les partenaires sociaux ;
- De promouvoir et défendre l'éthique.

Mais il s'inscrit aussi dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments par des campagnes d'information, des aides aux entreprises de solution de lutte, des réunions de concertation.

Les industriels eux-mêmes réagissent et se lancent dans des campagnes de sensibilisation du consommateur. Ainsi le groupe pharmaceutique français Sanofi a créé le site « fauxmedicamentsvraidanger.com » sur lequel il renseigne sur ce qu'est la contrefaçon, il donne des conseils lors d'achats de médicaments et informe sur l'actualité de la contrefaçon des médicaments.

### *3.4.3. Partenariats entre pouvoirs publics et privés*

Une union a été créée entre pouvoirs publics et privés, le Comité National Anti-Contrefaçon, la CNAC. L'objectif principal de ce Comité est la coordination entre les acteurs publics et privés notamment dans les campagnes de sensibilisation et des campagnes d'affichage dans les principaux points touristiques. Comme partenariat public-privé, nous retrouvons le Congrès mondial sur la lutte contre la contrefaçon et le piratage. Ce congrès permet de renforcer la coordination et la coopération internationale, il permet de trouver des solutions innovantes en matière de lutte contre la contrefaçon. Plusieurs partenaires sont présents dans ce Congrès comme l'OMPI, INTERPOL, l'OMD, la CCI, l'INTA.

### 3.4.3.1. Des organismes créés spécifiquement pour la lutte contre la contrefaçon des médicaments

Le groupe IMPACT<sup>24</sup> a aussi été créé spécifiquement pour la lutte contre la contrefaçon des médicaments. C'est un regroupement volontaire des gouvernements, organisations, institutions, industriels pharmaceutiques, organismes et associations. Les participants partagent l'expertise, l'identification des problèmes, la recherche de solution, la coordination des activités. Les missions de ce groupe sont :

- L'élaboration des recommandations sur les infrastructures législatives et réglementaires ;
- La mise en place de la réglementation ;
- Les actions d'investigation et de répression ;
- La communication ;
- Les solutions techniques novatrices avec un souci de transfert de technologie vers les pays en voie de développement.

### *3.4.4. Des inégalités entre pays au niveau judiciaire*

Cependant, malgré ces organisations et la volonté d'harmonisation au niveau mondial de la lutte contre la contrefaçon, des inégalités entre pays perdurent et cela affecte la lutte contre la contrefaçon. Par exemple, au niveau de l'Union Européenne, tous les pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même façon. Dans des pays comme la Bulgarie, L'Estonie, La Roumanie, les sanctions et peines prévues sont proches des peines Françaises ou Allemandes, généralement 3 à 5 ans d'emprisonnement. Dans d'autres pays, les peines sont dérisoires, comme la Belgique pour laquelle jusqu'en 2007 la législation ne prévoyait qu'une peine d'emprisonnement de huit jours, et depuis 2007 de 1 an. Cela permet aux contrefacteurs d'effectuer leurs activités dans des Etats membres bénéficiant d'une législation plus permissive et tolérante.

### 3.4.4.1. Convention Médicrime

Un premier pas vers une unification de la législation a été entamé avec la création de la Convention Médicrime. Cette convention est l'unique instrument juridique pénal international criminalisant la fabrication et la distribution de faux produits médicaux ainsi que des infractions similaires. Cette convention a été développée par le Conseil de l'Europe et adoptée le 8 Décembre 2010. Depuis l'ouverture à la signature de la Convention à Moscou le 28 Octobre 2011, 26 états se sont portés signataires et 9 pays ont ratifié la convention. La figure 7 montre la situation de la signature de la convention en février 2017.

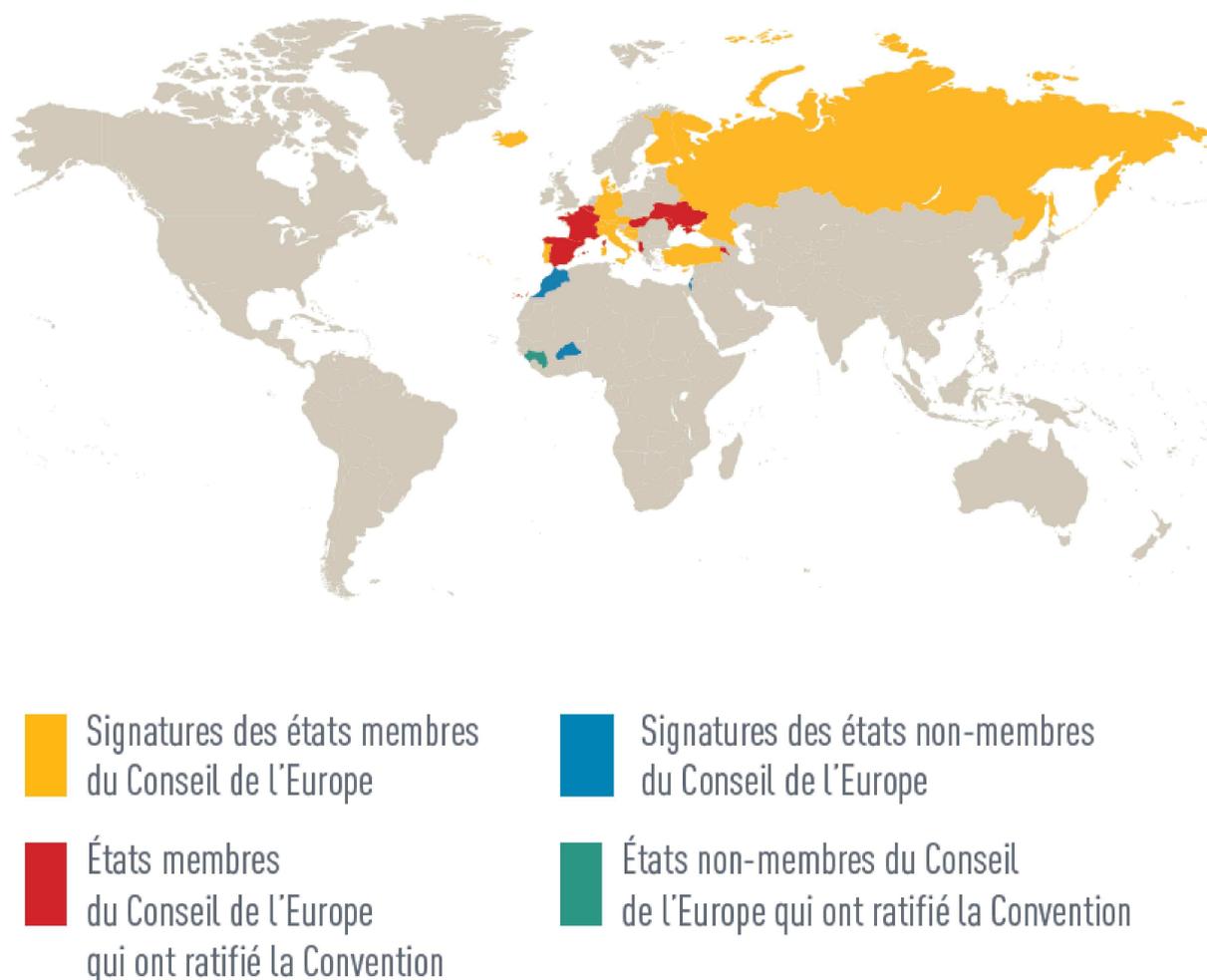


Figure 7. Situation au 17 Février 2017 de la signature de la Convention Médicrime

On peut souligner donc les efforts de chaque pays pour lutter contre la contrefaçon des médicaments, bien que des efforts de pénalisation et d'harmonisation restent à fournir.

### *3.4.5. Systèmes de lutttes*

Différents systèmes de lutte contre la contrefaçon existent que ce soit au niveau des entreprises comme au niveau des consommateurs<sup>33</sup>.

#### 3.4.5.1. Solutions de lutte pour le secteur public

Au niveau du secteur public, des moyens législatifs ont été mis en place, ceci permet de sanctionner tout manquement aux textes de lois. Des poursuites judiciaires peuvent ainsi être entamées lorsqu'une personne fabrique, importe, exporte ou vend en gros ou au détail :

- Des médicaments sans être pharmacien, il s'agit alors d'exercice illégal de la pharmacie dont la sanction peut être d'une amende associée à un emprisonnement de six mois (L.517 CSP)
- Des substances médicamenteuses falsifiées, encourant alors une amende ainsi qu'un emprisonnement de deux ans (L.213-1 CSP)

#### 3.4.5.2. Solutions de lutte pour les entreprises

Pour les entreprises, différentes solutions existent comme le dépôt de sa marque et le dépôt de brevets<sup>19</sup>.

##### *3.4.5.2.1. Marque déposée*

Concernant la marque, celle-ci est déposée pour une durée de 10 ans, indéfiniment renouvelable, elle peut prendre une forme nominale (mots, chiffres, sigles...), figurative (dessins, étiquettes, combinaison de couleurs...) ou sonores (phrase musicale...). Elles doivent être distinctives et ne pas désigner seulement une caractéristique du produit, elles doivent être licites sans éléments trompeurs pouvant induire le consommateur en erreur. On considère qu'il y a contrefaçon dès que les éléments essentiels et caractéristique de la marque sont reproduits même avec des différences mineures. On assimile aussi à une contrefaçon toute imitation frauduleuse qui consiste à apposer sur

le produit une marque différente de celle qui a été déposée mais susceptible d'être confondue par le consommateur.

#### 3.4.5.2.2. *Dépôt de brevets*

Concernant le dépôt de brevet, le médicament est alors protégé en tant qu'invention. Le dépôt de brevet peut concerner le principe actif, le procédé de fabrication ou de formule, une nouvelle application thérapeutique. Le médicament en tant qu'invention peut être protégé par un brevet d'invention, délivré pour une durée de 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande (L.611-2 Code Propriété Intellectuelle) et à condition de verser une redevance annuelle. Ce brevet confère à son titulaire un droit exclusif d'exploitation (L.611-1 CPI). A ce moment-là, il est interdit sauf consentement du propriétaire du brevet, de fabriquer, d'offrir, de mettre sur le commerce, d'utiliser ou d'importer ou de détenir à des fins commerciales le médicament faisant objet du brevet. En règle générale, une dizaine d'années se passent entre le dépôt du brevet et la mise sur le marché du médicament, il reste donc 15 ans à l'entreprise, certificat complémentaire de protection compris, pour rentabiliser le développement du médicament.

Malheureusement, les droits conférés par le brevet sont nationaux et ne prennent que pour le ou les pays considérés dans la demande de brevet. Certains pays spécialisés dans la fabrication de produits génériques ne voyant pas la nécessité de posséder des lois sur les brevets protectrices sont les portes ouvertes à la contrefaçon.

#### 3.4.5.2.3. *Autres solutions*

D'autres solutions pour les entreprises existent, ce sont des solutions qu'elles doivent elles-mêmes mettre en place pour protéger leurs produits :

- Sérialisation : l'identification unitaire des produits ;
- Track et trace : traçabilité du produit avec un contrôle final possible par le consommateur ;
- Les témoins d'effraction ;
- L'authentification avec des encres de sécurité, des marqueurs chimiques ;

- Marqueurs secrets sur les packagings, étiquettes spéciales qui permettent la différenciation des produits, empreinte matière unitaire ;
- L'implication des parties prenantes est demandée (sous-traitants, grossistes).

L'UNIFAB présente ses prérogatives pour lutter contre la contrefaçon dans le document « Contrefaçon & Terrorisme », sorti en 2016<sup>21</sup>. Ces prérogatives sont les suivantes :

- Harmoniser les législations européennes et internationales
- Condamner la contrefaçon comme financement du terrorisme
- Spécialiser les juridictions
- Renforcer l'action sur internet
- Responsabiliser tous les intermédiaires
- Prévoir des outils innovants
- Renforcer la coopération et partenariats avec les pays sensibles
- Rendre la sanction réellement dissuasive
- Améliorer la réponse opérationnelle
- Mieux sensibiliser les acteurs et l'opinion

#### 3.4.5.2.4. Normes ISO

La création des normes (normes ISO) permet d'exclure les contrefacteurs du circuit des produits qui seront facilement reconnaissables les uns des autres. Les normes ISO sont un facteur de confiance pour le consommateur.

#### 3.4.5.3. Solutions de lutte pour prévenir le consommateur

Du côté des consommateurs, il est question d'accroître les échanges entre industriels, organismes publics et privés et consommateur.

Ces échanges se font non seulement dès le plus jeune âge par des actions et explications au niveau des collèges et des lycées, mais aussi par des campagnes publicitaires, affiches à la vue de tous pour sensibiliser le consommateur aux risques de la contrefaçon, les droits et les devoirs de chacun. Tous les ans l'UNIFAB, en coopération avec la douane, lance une campagne de sensibilisation des personnes partant en vacances l'été. De plus, des sites d'information sur internet sont disponibles, des infographies sont partagées pour sensibiliser chacun à cette thématique.

#### 3.4.5.4. Le consommateur : acteur de la lutte contre la contrefaçon

Le consommateur peut être acteur de la lutte contre la contrefaçon, non seulement en ne participant pas, en n'achetant pas un produit contrefait, mais aussi en prévenant les autorités publiques s'il se retrouve en possession d'un produit contrefait. Des solutions sont maintenant disponibles pour chacun pour vérifier l'authenticité des produits achetés, notamment avec la vérification des codes via les téléphones portables.

Une étude<sup>16</sup> publiée en 2008 montre qu'il y a plusieurs dimensions à prendre en compte dans le rapport des consommateurs avec la contrefaçon. L'étude fait émerger deux dimensions en matière d'éthique : une dimension de mauvaise conscience liée à l'achat du produit et une dimension liée aux conditions de fabrication. Cependant, malgré ces facteurs, une marque originale dont le prix est jugé abusif pourra entraîner l'achat d'une contrefaçon. Ce qui conforte l'acheteur, est sa perception du prix de la marque originale. A cela s'ajoute une dimension ludique de l'achat, avec une impression pour l'acheteur de combattre les grands industriels, le risque macro-économique n'apparaissant alors pas pour les répondants de l'étude.

## 4. Solutions de lutte contre la contrefaçon des médicaments hors UE

### 4.1. Aux Etats-Unis

La loi H.R.3204<sup>5</sup> datant de 2013 « Drug Quality and Security Act » permet de protéger l'approvisionnement pharmaceutique américain contre les médicaments contrefaits et contaminés. Elle modifie la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (DDFCA). Les différents points de la loi sont les suivants :

- Interdiction de la revente de médicament étiquetés « non disponible à la vente » ;
- Interdiction de la falsification intentionnelle d'une prescription ;
- Etablissement de standards de transactions ;
- Obligation pour le fabricant ou le reconditionneur d'apposer ou imprimer un identifiant unique des produits sur chaque colis ou packaging destinés à être introduits dans le commerce ;
- Obligation des fabricants et distributeurs de mettre en œuvre des systèmes pour enquêter sur les produits suspects et de détruire les produits illégitimes, vérification des produits retournés avant remise en circulation ;
- Définition des exigences quant au suivi des colis.

Cette loi instaure donc le numéro unique sur chaque médicament (packaging primaire ou secondaire) mais dans les exigences, elle oblige aussi à instaurer un système d'agrégation qui permet de savoir pour une palette ou un carton tous les numéros de séries présents, et elle oblige aussi les industriels à se munir de système de Track and Trace pour savoir où se trouve le produit à tout instant. De plus cette loi, augmente les peines d'emprisonnement pour les contrefacteurs jusqu'à 20 ans d'emprisonnement.

Compte tenu de la difficulté d'implémentation d'une telle réglementation, un délai avait été accordé pour l'instauration des systèmes, délai qui a été aujourd'hui rallongé passant d'une instauration complète en Novembre 2017 à Avril 2018.

#### **4.2. Cas de la Turquie**

Le 1<sup>er</sup> Janvier 2012, la Turquie est devenue le premier pays au monde à mettre en œuvre une législation complète en matière de traçabilité pour la totalité des médicaments vendus dans le pays, avec des emballages de médicaments identifiés utilisant des numéros de série unique.

En 2014, le gouvernement turc a pris la décision de mettre l'authentification des médicaments entre les mains des patients avec le lancement d'une application mobile permettant aux patients de vérifier si leur médicament est autorisé par le ministère de la Santé et de la Bonne Qualité. Cette authentification passe par la lecture d'un code Data Matrix 2D avec le téléphone du patient.

De plus, un nouvel amendement effectif au 18 Janvier 2014 renforce les peines en cas de contrefaçon, la fabrication de médicaments contrefaits pouvant valoir une peine d'emprisonnement allant jusqu'à cinq ans.

#### **4.3. Autres pays**

D'autres pays dans le monde ont choisi de lutter au niveau national contre la contrefaçon. Tous se sont dotés de systèmes pour apposer sur les emballages des numéros de séries uniques qui permettent de savoir si le médicament est un faux ou non. Pour la Chine, tous les médicaments sont sérialisés depuis Décembre 2015, en Corée du Sud en Décembre 2015 tous les médicaments étaient sérialisés, en Arabie Saoudite l'implémentation totale a été faite pour Mars 2017. Certains pays sont en phase de réflexion et d'implémentations comme l'Argentine, le Brésil ou encore la Russie.

**PARTIE II : LA SERIALISATION**

## 1. La Directive 2011/62/EU

### 1.1. Présentation

#### *1.1.1. Présentation générale*

Le Conseil Européen a adopté en mai 2011 une nouvelle Directive qui tend à garantir un niveau de protection élevé de la santé publique contre les médicaments falsifiés. La Directive 2011/62/UE et son règlement délégué 2016/161/UE (annexe) instituent, en modification de la directive 2001/83/CE, « un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés ». Elle instaure des mesures de contrôle et de sécurité harmonisées aux frontières et au sein de l'Union Européenne. La directive doit permettre de faciliter la détection des médicaments falsifiés, d'améliorer la qualité des vérifications et des contrôles de la chaîne de production et de distribution.

#### *1.1.2. Mesures contre la contrefaçon des médicaments*

La directive 2011/62/UE publiée au Journal officiel de l'Union Européenne le 1<sup>er</sup> Juillet 2011 et ses actes délégués publiés le 2 octobre 2015 constituent le plan directionnel pour l'Union Européenne dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments. Cette directive s'articule autour de plusieurs grandes mesures pour la prévention de l'introduction des médicaments falsifiés sur le territoire et notamment dans les chaînes légales de distribution. Ces mesures sont les suivantes<sup>22</sup> :

- Introduction d'une première définition du médicament falsifié ;
- Apposition de dispositifs de sécurité et de traçabilité ;
- Un renforcement du contrôle de la chaîne de distribution ;
- De nouvelles exigences concernant les entreprises du secteur pharmaceutique et les matières premières et excipients ;
- Un encadrement et une harmonisation de la vente de médicaments en ligne.

L'une des grandes mesures est donc non seulement l'apposition d'un système de sécurité sur les emballages primaires ou secondaires des médicaments mais surtout la mise en place de la sérialisation. La mise en place d'un dispositif antieffraction et de la sérialisation s'applique uniquement aux médicaments qui sont délivrés sur ordonnance, la France a étendu les spécifications aux médicaments sur ordonnance et remboursés.

## **1.2. Champs d'application**

La directive 2011/83/CE, sa modification par la directive 2011/62/EU et les règlements délégués 2016/161/UE s'applique aux médicaments soumis à prescription dont l'emballage est doté de dispositifs de sécurité à moins de figurer sur une liste établie en annexe du règlement délégué. Ce sont pour la plupart des médicaments utilisés pour très grande partie à l'hôpital ou ayant un impact sanitaire faible ou ayant des packaging primaires et secondaires ne permettant pas l'apposition des dispositifs de sécurité. Cette liste est présente en Annexe 1 des actes délégués (annexe 1). Les seuls médicaments non soumis à prescription qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité sont l'Oméprazole sous forme de gélules gastro-résistantes dures. L'apposition volontaire des dispositifs de sécurité est interdite, c'est-à-dire qu'il y a interdiction d'effectuer la sérialisation sur des médicaments non remboursés même si l'industriel le souhaite, à l'inverse l'apposition du dispositif antieffraction est autorisée pour tous médicaments.

### ***1.2.1. Où apposer dispositif antieffraction et le Data Matrix ?***

L'apposition du dispositif antieffraction ainsi que du Data Matrix porteur du numéro de série doit se faire sur l'emballage secondaire, extérieur et sinon, lorsque le médicament ne possède pas d'emballage secondaire, sur l'emballage primaire.

### ***1.2.2. Dérogations***

Des dérogations seront possibles à la demande des industriels ou des utilisateurs comme les hôpitaux, mais seront étudiées au cas par cas par la commission. Les autorités nationales compétentes peuvent informer la Commission des médicaments qu'elles estiment ne pas être

concernées par le risque de falsification, après évaluation des risques de falsification et des risques résultant de la falsification du ou des produits. Les autorités nationales compétentes doivent fournir tous les éléments de preuve et documents corroborant l'existence ou non de cas de falsification pour les produits qu'elles souhaitent être réévalués.

### ***1.2.3. Une date butoir***

La date d'application de la directive a été fixée au 9 Février 2019. Les médicaments qui ont été libérés, sans les dispositifs de sécurité pour la vente ou la distribution dans un Etat membre avant la date d'entrée en vigueur de la directive, qui ne seront pas reconditionnés ou réétiquetés après cette date, peuvent être mis sur le marché et distribués jusqu'à leur date de péremption.

### ***1.2.4. Pays concernés***

Tous les pays membres de l'Union Européenne sont concernés par la directive, ils devront tous être en règle pour la date du 9 Février 2019. Seuls la Belgique, l'Italie et la Grèce ayant déjà au niveau national des dispositifs qui leur permettaient de suivre les médicaments à l'unité n'ont pour obligation de se mettre en accord avec la directive qu'à la date du 9 Février 2025. A ce jour, la Belgique veut tout de même faire partie de la boucle pour 2019, alors que l'Italie a annoncé qu'elle conserverait son avantage pour une complétude en 2025.

## **1.3. Contenu**

### ***1.3.1. Dispositif Antieffraction***

#### **1.3.1.1. Définition**

Le dispositif antieffraction est apposé sur l'emballage primaire ou secondaire des médicaments. Il permet de vérifier s'il n'y a pas eu effraction du conditionnement du médicament. Il est défini par « le dispositif de sécurité permettant de vérifier l'authenticité d'une boîte individuelle d'un médicament et de l'identifier ».

« Dans la pratique, l'authenticité et l'intégrité des dispositifs de sécurité placés sur l'emballage d'un médicament au début de la chaîne d'approvisionnement doivent être vérifiées au moment où le médicament est délivré au public » *Règlement délégué 2016/161/UE*.

### 1.3.1.2. Types de dispositifs antieffraction

Il devient donc impossible pour les falsificateurs de prendre une boîte – sérialisée- et de remplacer le produit par un autre. Cet élément antieffraction peut se trouver sous plusieurs formes :

- Apposition d'une étiquette d'inviolabilité, vraisemblablement ce qui sera choisi comme dispositif principal d'antieffraction (Figure 8) ;

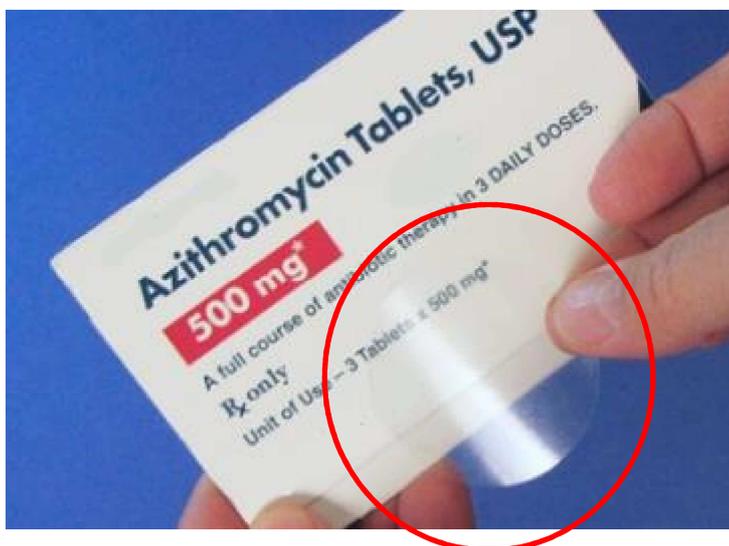


Figure 8. Exemple d'une pastille d'inviolabilité

- Système de clipsage des pattes de fermeture ;
- Prédécoupe fragilisant l'ouverture ;
- Collage partiel ou total des pattes.

### 1.3.1.3. Une vérification en tous points du circuit du médicament

Le dispositif antieffraction doit être vérifié en tous points de la chaîne d'approvisionnement du médicament, depuis la chaîne de production jusqu'à la délivrance au patient par le pharmacien. Il

est possible de recouvrir partiellement ou entièrement ce dispositif mais il doit être en premier vérifié que ce dernier a gardé son entière intégrité.

Lorsqu'un fabricant, grossiste ou toute personne habilitée à délivrer un médicament a des raisons de penser que l'emballage d'un médicament a fait l'objet d'une effraction ou s'il ressort de la vérification du dispositif – antieffraction et vérification du numéro de série- que le produit pourrait ne pas être authentique, il en va de sa responsabilité de ne pas délivrer le médicament. Lorsqu'il y a délivrance d'une partie seulement d'une boîte de médicament comme à l'hôpital la vérification se fera lors de la première ouverture.

### ***1.3.2. Identifiant Unique***

#### **1.3.2.1. Données techniques**

La deuxième et principale mesure de la directive est la nouvelle obligation de donner à chaque unité de médicament (boîte, flacon...) un numéro unique. Cet identifiant unique a comme données techniques :

- Suite de caractères numériques ou alphanumériques, unique pour chaque boîte de médicaments ;
- Comprend les éléments de données suivants :
  - Code permettant d'identifier au moins le nom, le nom commun, la forme pharmaceutique, le dosage, la taille et le type de boîte du médicament portant l'identifiant unique « code produit » ;
  - Une suite numérique ou alphanumérique d'une longueur maximale de 20 caractères, générée par un algorithme de randomisation déterministe ou non-déterministe « numéro de série » ;
  - Un numéro de remboursement national ou un autre numéro national identifiant le médicament, si requis par l'Etat membre dans lequel le produit est destiné à être mis sur le marché ;

- Le numéro de lot ;
- La date de péremption ;
- La probabilité de déterminer un numéro de série doit être négligeable, inférieur à un pour dix mille ;
- La suite de caractères résultant de la combinaison du code de produit et du numéro de série est unique pour chaque boîte de médicament pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de cette boîte, ou de cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution.

#### 1.3.2.2. Le Data Matrix

Les fabricants doivent imprimer l'identifiant unique dans un code à barres bidimensionnel, ici a été choisi le code Data Matrix, déjà connu en France depuis 2010, lisible par machine, muni d'un système de détection. L'impression de ce code doit se faire sur l'emballage et celui-ci doit avoir une surface lisse, uniforme et peu réfléchissante pour faciliter la lecture. Les normes Data Matrix doivent être respectées.

#### 1.3.2.3. Eléments associés lisibles par l'homme

En plus de ce code, doivent être lisibles par l'homme et apposés à côté du code Data Matrix si les dimensions du conditionnement le permettent :

- Le code produit ;
- Le numéro de série ;
- Le numéro de remboursement national.

Des dérogations et autorisations spéciales d'affichage peuvent être accordées, après étude au cas par cas.

#### 1.3.2.4. Une vérification en tous points du circuit du médicament

De la même manière que pour le dispositif antieffraction, le numéro de série doit être vérifié le plus souvent possible, à minima avant la délivrance en fin de chaîne de conditionnement et surtout sans exception avant délivrance au patient. Dans le cas d'un numéro non reconnu, il est interdit de délivrer le médicament au patient. Dans le cas d'une boîte pour laquelle n'est délivrée qu'une partie des médicaments, cette boîte devra être vérifiée la première fois.

Le fait de créer un numéro unique par produit est le principe de la sérialisation.

## 2. La sérialisation

### 2.1. Définition

#### 2.1.1.Principe

##### 2.1.1.1. Origines de la sérialisation

La sérialisation, de l'anglais américain *Serialization*, est l'action de sérialiser, c'est-à-dire inclure des données dans un flux, les mettre en série, une fois qu'elles ont été converties dans un format donné. La sérialisation est d'abord une méthode informatique consistant à mettre sous forme binaire des données et à les écrire dans un fichier. Très utilisé dans la codification, *serialize* un objet consiste à le convertir en un tableau d'octets, que l'on peut ensuite utiliser pour la sauvegarde des informations ou pour le transfert des données (proxy, RPC...). Ce processus permet de coder l'état d'une information qui est en mémoire sous la forme d'une suite d'informations plus petites (octets ou bits).

##### 2.1.1.2. La sérialisation pour tous les types de produits

Au niveau des produits, en dehors de l'informatique, la sérialisation correspond à l'identification unitaire des produits, à la traçabilité unitaire. Il y a encore quelques années, la

traçabilité s'appuyait principalement sur une traçabilité par lots. Cependant des crises comme celle de la vache folle, celle des lasagnes au cheval ainsi que l'augmentation de la contrefaçon, ont obligé les industriels à penser autrement la traçabilité des produits.

« La notion de traitement à l'unité s'est développée et avec elle des techniques d'identification plus évoluées et sécurisées, tel que le Datamatrix ou le Databar. Aujourd'hui, qu'il s'agisse de répondre à des enjeux de sécurité sanitaire, juridique ou économique, la traçabilité revêt une dimension stratégique pour toutes les entreprises ». *Supply Chain magazine*<sup>36</sup>

#### 2.1.1.3. Traçabilité des produits par lots et par unité

La traçabilité reflète la nécessité de gérer l'information du produit depuis sa fabrication jusqu'à sa consommation. Considérant la traçabilité par lots, les produits impliqués dans une même séquence de fabrication sont regroupés et codifiés dans un même lot. La norme ISO 9001 met l'accent sur l'identification et la maîtrise des enregistrements :

« §7.5.3 Lorsque cela est approprié, l'organisme doit identifier le produit à l'aide de moyens adaptés tout au long de sa réalisation. L'organisme doit identifier l'état du produit par rapport aux exigences de surveillance et de mesure. Lorsque la traçabilité est une exigence, l'organisme doit maîtriser et enregistrer ».

#### 2.1.1.4. La traçabilité de tous les composants du médicament

La traçabilité en amont correspond à la capacité à tracer l'origine des produits, la traçabilité en aval a pour but de retrouver l'utilisation, de trouver ce qui est advenu du produit après le transfert physique ou le transfert de propriété.

Pour un principe actif :

- Dans quel lot de fabrication a-t-il été incorporé ?
- Quelles ont été les conditions de fabrication ?

Pour un produit fini :

- Quelles quantités ont été livrées ?
- Où se trouve le médicament ?

Un bon suivi de traçabilité associe les flux d'informations aux différentes étapes d'un flux physique.

Dans le milieu pharmaceutique les enjeux sont nombreux :

- Garantir un rapide rappel de lots ;
- Sécuriser le circuit du médicament jusqu'à la dispensation au patient ;
- Contrôler l'ensemble des flux de médicaments ;
- Lutter contre la contrefaçon.

Différentes directives européennes – 2001/83/CE, 2003/94/CE, 2004/10/CE, 2011/62/UE- mais aussi le code de la Santé Publique et les Bonnes Pratiques –fabrications, laboratoires, distributions- définissent la traçabilité pour les volets contrôle de la qualité, de documentation, de réclamations et de rappels.

#### 2.1.1.5. Intérêts de la sérialisation

Aujourd'hui, la tendance consiste à se tourner vers une solution de traitement à l'unité, dans ce cas, la traçabilité d'un produit donné n'est non plus déterminée par son identifiant de vente seul mais par une identification individuelle au moyen d'un numéro de série unique. Chaque produit possède son propre numéro, permettant de connaître différentes informations, de son lieu de fabrication, son prix, sa date de péremption. La sérialisation rend chaque produit unique par un code imprimé ou gravé pendant la fabrication sur l'emballage (primaire ou secondaire). Ce code permet de suivre le produit à la sortie de son lieu de fabrication puis lors de sa consommation (achat) ou même de le suivre à chaque étape avec une vérification dans tous les lieux de passage et stockage du produit.

« Si le numéro de lot permet de lier un groupe de produits aux matières premières ainsi qu'aux moyens et processus qui rentrent dans sa fabrication, la sérialisation du produit apporte quant à elle, une dimension dynamique à l'identification. Cette valeur ajoutée est double. »<sup>36</sup>.

L'attribution d'un numéro unique à un produit permet de contrôler l'authenticité d'un produit par recoupement de valeur lue et de valeur produite. La traçabilité permet de remplir plusieurs objectifs, que ce soit au niveau de la sécurité des consommateurs comme préserver l'intégrité du couple produit/emballage contre toute effraction, qu'au niveau logistique pour pouvoir assurer le retrait et les rappels des produits, que dans la lutte de la contrefaçon.

De plus, pour la marque, la sérialisation permet d'avoir une visibilité précise des volumes de production en temps réel, des flux de commandes et de consommation. Cela limite la vente des produits issus du marché parallèle, c'est-à-dire des produits de la marque mais normalement non autorisés à être mis en vente<sup>14</sup>.

### *2.1.2.Niveaux*

On distingue quatre niveaux de technologie, présentés dans la figure 9, dans la mise en œuvre d'une solution de sérialisation efficace :

- Niveau 1 : Niveau Equipements. Ce niveau regroupe les systèmes se trouvant au niveau de la ligne, il implique les imprimantes, les scanners, les caméras, les lecteurs de code barre et les systèmes de contrôle.
  
- Niveau 2 : Systèmes de contrôle au niveau des logiciels des lignes. Ces logiciels contrôlent les données, la gestion des numéros de série et l'agrégation des données pour l'ensemble des équipements de niveau 1 sur une ligne de conditionnement. Les logiciels et les systèmes de contrôle en temps réel supervisent, monitorent et contrôlent les processus physiques, l'interface homme-machine et l'acquisition des données.

- Niveau 3 : regroupe tous les logiciels et les matériels au niveau d'un site. Le niveau 2 regroupe les systèmes logiciels qui envoient et reçoivent des informations à destination ou provenance des systèmes de niveau 2. En général, il existe un système de niveau 3 pour chaque site de conditionnement.

Ces systèmes gèrent le flux de production, afin de sérialiser les produits voulus : les masters datas sont générées puis sont distribuées aux systèmes de niveau 2. Une configuration centralisée au niveau 3 garantit un niveau élevé de gouvernance et de robustesse, indispensable dans l'environnement très dynamique que nous connaissons aujourd'hui.

Dans le cas de la sérialisation des médicaments, un sous-traitant peut décider de se fournir seulement d'un système de niveau 3. Il sera dans la capacité de générer ou recevoir des numéros de série et de les imprimer sur les boîtes mais il ne pourra pas envoyer les codes utilisés au client, c'est ce dernier qui devra venir s'interfacer avec le système du sous-traitant pour récupérer les numéros.

- Niveau 4 : regroupe les systèmes logistiques d'entreprise. Le niveau 4 correspond aux logiciels qui gèrent la connectivité au sein de l'entreprise dans son ensemble et qui relient tous les systèmes de niveau 3 des différents sites. Les systèmes EPICS de niveau 4 s'interfacent généralement à des progiciels de gestion intégrés, ainsi qu'à d'autres systèmes de traçabilité. Les systèmes de niveau 4 gèrent les activités liées au fonctionnement de l'entreprise au niveau de la production, par exemple la mise en place du planning de production de l'usine, l'utilisation des matériaux, les expéditions et les niveaux de stock.

Dans ce cas-ci, le sous-traitant ayant installée une solution de niveau 4 pourra envoyer de lui-même les numéros de séries au client par une connexion sécurisée.

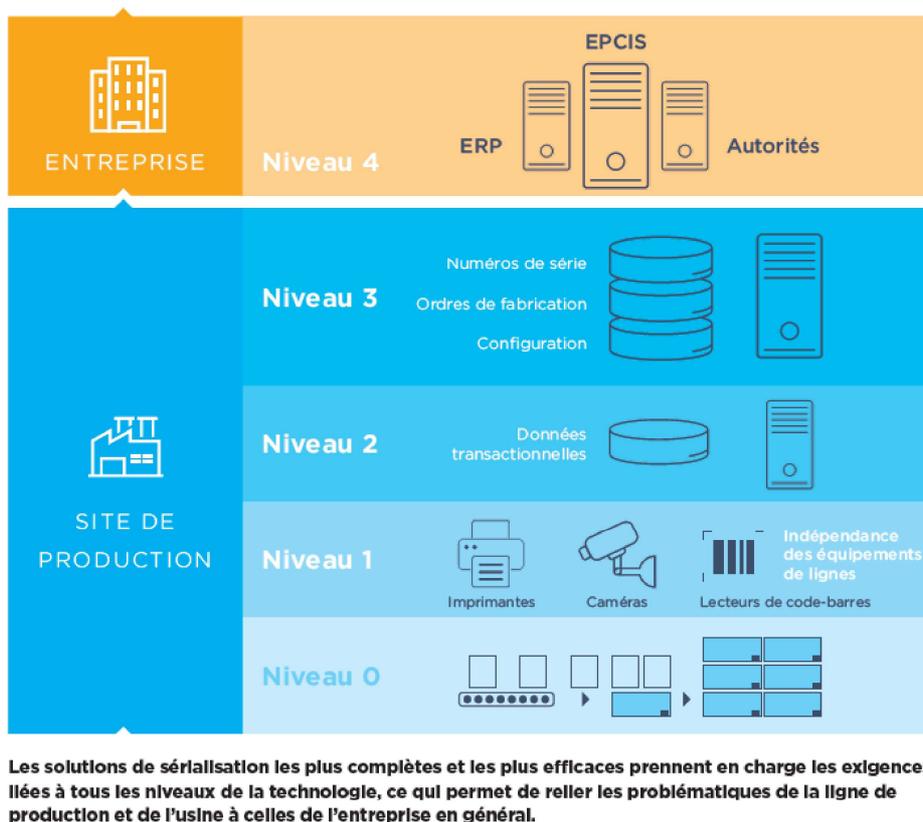


Figure 9. Niveaux de solutions de sérialisations<sup>7</sup>

Les réglementations n'imposent pour la plupart pas de niveau particulier de sérialisation. Pour le secteur pharmaceutique, il est demandé aux fabricants de se doter d'un niveau 3 au minimum de sérialisation. Le plus souvent les clients se dotent d'un niveau 4 afin de pouvoir communiquer des données aux autorités ; les façonniers, à l'inverse, se contentent pour certains d'un seul niveau 3 pour ce qui est de leur site de production.

## 2.2. Solutions de sérialisation

### 2.2.1. La traçabilité par le marquage

Plusieurs solutions permettent de sérialiser les produits. Ces marquages permettent l'authentification physique ainsi que l'authentification digitale.

Le marquage est un levier de la traçabilité et permet de faciliter l'identification d'un produit ; et, lorsque différents acteurs interviennent tout au long de la chaîne industrielle et logistique, les marques doivent être exploitables, c'est-à-dire lisibles et utilisables par tous.

Les informations de traçabilité sont :

- Les mentions légales ;
- Pour la sérialisation, donc le suivi à un niveau unitaire :
  - o Un identifiant du produit a minima ;
  - o Un numéro de série unitaire.

### *2.2.2. Différents standards de marquage*

Des standards de marquages<sup>35</sup> existent dans tous les secteurs et peuvent prendre plusieurs formes :

- Standard GS1 pour la codification et le marquage des produits : GTIN pour identifier un produit et le SSCC pour identifier un colis ;
- Standard GS1 pour l'identification des acteurs et des lieux : GLN ;
- Standard NTIN pour l'identification des médicaments en France, nommé CIP13 ;
- Code Galia pour l'identification des pièces dans le secteur automobile.

### *2.2.3. Localisation et niveaux de protection des marquages*

Les marquages peuvent se faire sur les conditionnements primaires comme secondaires, imprimés sur les cartons et emballages, gravés dans le verre. Concernant l'identification physique, celle-ci s'exprime sur plusieurs niveaux de protection :

- Niveau 1 : éléments de sécurité visibles à l'œil nu ;
- Niveau 2 : éléments de sécurité visibles avec un outil de contrôle standard ;
- Niveau 3 : éléments de sécurité visibles avec un outil de contrôle dédié.

### 2.2.4. Marqueurs codés, imprimés et puces ajoutés à l'emballage du produit

Les marqueurs visibles sur papier et carton n'ont pas besoin de révélateurs, ils permettent l'authentification du produit par le consommateur et il peut être contrôlé de manière visuelle. Pour la sérialisation, le numéro propre du produit sera imprimé directement sur l'emballage du produit. Peuvent être ajoutés à ce numéro un marqueur codé ou invisible.

Ces marqueurs codés ou invisibles sont les suivants :

- Codes à barres à une dimension : type GS1 EAN, standard international pour la codification et le marquage comportant plusieurs symboles (Figure 10 et 11).



Figure 10. Code à barre EAN 13



Figure 11. Code à barre 39

- Codes à barres bidimensionnels : il existe deux protocoles ayant la même fonction que sont le Datamatrix -ainsi que les codes Aztec, MaxiCode- (figure 12) qui contient le plus souvent des informations et le QR (figure 13) qui fait souvent le lien à une adresse URL.



Figure 12. Exemple de DataMatrix<sup>12</sup>

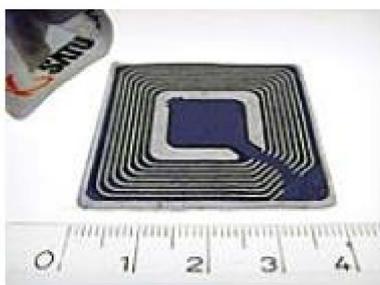


Figure 13. Exemple de QR code

On estime à environ 15% les entreprises et institutions qui utilisent des codes à barres à deux dimensions. Ces types de codes sont aujourd'hui très utilisés dans les secteurs de la pharmacie et de la logistique.

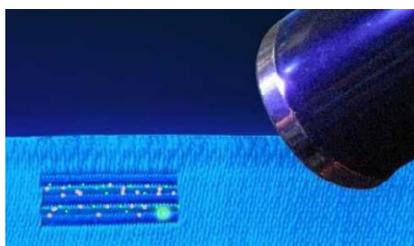
- Etiquette RFID (figure 14) appliquée sur le produit lui-même ou sur l'emballage. C'est une étiquette électronique renfermant des informations pouvant être utilisées notamment pour le suivi des stocks et la traçabilité du produit. Cette étiquette permet l'échange sans contact entre un ensemble appelé tag (puce électronique, antenne et packaging) et un dispositif de lecture qui génère un champ électromagnétique dans lequel est placé le tag. Ce procédé est

encore trop cher pour des usages uniques. Bien que l'étiquette RFID possède un numéro unique attribué par le fabricant du circuit intégré, son niveau de sécurité reste insuffisant pour authentifier les articles car il est encore facile de déplacer la puce d'un produit à un autre. L'étiquette RFID est utilisée pour les systèmes de Tracking and Tracing comme aux Etats-Unis, cela permet de tracer le parcours entier du médicament depuis la chaîne de production jusqu'au patient.



**Figure 14. Exemple de puce RFID**

- Les Microtaggants : les taggants codés sont ajoutés aux fibres du papier lors de la fabrication de ce dernier. Sous une lumière unique ils sont invisibles mais visionnés à l'aide d'une lumière UV ils deviennent visibles en diverses couleurs (Figure 15). Ces microtaggants d'une vingtaine de microns, invisibles à l'œil nu, permettent des millions de codes par combinaisons de couches et de couleurs différentes.



**Figure 15. Révélation à l'UV des taggants**

Ces microtaggants font partie des marqueurs experts, des marqueurs nécessitant l'utilisation d'outils pour les révéler et les vérifier. Le marquage chimique en est la principale technologie. Il consiste en l'introduction d'une molécule dans la composition chimique du matériau pour identifier un matériau de façon précise. Ce procédé est généralement

employé dans l'industrie automobile, les polymères, l'électronique, l'électroménager. Cette technologie permet une identification facile des matériaux, une traçabilité des matériaux et des produits tout au long de leur cycle de vie.

- L'hologramme (Figure 16): Selon les encres et vernis utilisés les hologrammes peuvent être visibles à l'œil nu ou invisibles. Les technologies de micro lithographie interférentielle et d'holographie digitale permettent de graver des microstructures optiques sur des micro-zones et peuvent être combinées offrant une grande résistance à la contrefaçon.



Figure 16. Exemple d'hologramme sécuritaire

Le marché de l'impression de sécurité se développe, plusieurs méthodes sont disponibles, de la micro-impression –superposition de multiples couches colorées représentant un code numérique– à l'impression avec des encres changeant de couleur, thermochromes ou photochromes à base de pigments métalliques dont les couleurs varient sous l'action de la chaleur et de la lumière ou encore des marqueurs phosphorescents<sup>3</sup>.

### *2.2.5. Systèmes d'empreinte de la matière de l'emballage*

D'autres systèmes ne s'appuyant ni sur l'ajout de marqueurs ni sur une protection algorithmique mais sur l'empreinte intrinsèque de la matière qui permet de définir une signature unique qui le caractérise.

- Code hybride : la signature générée par le procédé permet d'identifier chaque objet par un code unique extrait de son empreinte. Ce procédé transfère les propriétés d'unicité de l'objet aux informations liées à l'objet. Ces données sont ainsi rendues infalsifiables.

- Code numérique : procédé qui définit une signature numérique pour chaque produit. Lors d'une impression, il y a toujours une dégradation entre le fichier numérique et le fichier analogique. Cette dégradation est analysée, définie comme référence du produit et introduite comme information dans le produit. Si celui-ci subit une copie, la dégradation, plus importante que la première, ne correspond pas à la référence introduite, le document est donc déclaré contrefait.
  
- Laser Surface Authentication (LSA) : chaque produit se caractérise par une empreinte digitale unique constituée des infimes imperfections de la surface de l'objet. Le scan de la lumière dispersée par un laser permet de relever l'empreinte ; même endommagée l'authentification peut se faire. Un laser statique est capable d'enregistrer des objets sur des lignes de production à 4m/s, donc les adaptations à réaliser sur une ligne de produits existante sont faibles. Les coûts opérationnels sont peu élevés puisqu'il n'y a pas de coût de fabrication comme dans d'autres systèmes de marquage.
  
- Codes à bulles : Auto-génération chaotique de bulles à l'intérieur d'un polymère transparent. Il n'y aurait pas de moyen technique permettant de reproduire ce code tridimensionnel car il est impossible de générer des vides avec des formes, tailles, positions à l'identique à l'intérieur d'un matériau.
  
- ADN de synthèse : utilisé comme marqueur chimique. Incorporés directement dans une formulation d'encre ou de pâte d'impression ou après micro-encapsulation afin de les isoler des interactions avec les pigments des encres.

Ces marquages sont essentiellement des marquages d'emballages en carton, papier et plastiques. Mais des solutions pour le verre sont aussi disponibles, des marquages dans l'épaisseur du verre. Cependant il est nécessaire de souligner que les procédés anti-contrefaçons sont utiles mais il convient de sécuriser toute la chaîne de production pour se protéger convenablement.

### *2.2.6. Mode de lecture des codes à barres*

Différents moyens permettent la lecture des codes à barres, du code à barre simple 1D au code 2D. La plupart des appareils peuvent lire de nombreux encodages, les modèles qui lisent les codes les plus compliqués sont capables de lire les codes à barres traditionnels 1D.

- Les plus courants sont ceux qui ressemblent à des douchettes, encastrés sur des terminaux ou libres, fonctionnant alors avec un fil ou avec une batterie ;
- Les crayons qui permettent une lecture par contact ;
- Les pistolets lasers.

Il existe à ce jour quatre technologies de lecture de codes-barres, mais, généralement les fabricants se tournant vers les trois principales :

- Lecteurs codes-barres CCD : munis d'un capteur électronique qui « traduit » les codes-barres 1D à très courtes portées. Ce sont des modèles peu pratiques mais peu chers ;
- Lecteurs laser : Peuvent décoder jusqu'à quelques mètres de distance ;
- Lecteurs Imager : sont équipés d'une mini caméra qui leur donne la possibilité de lire tous les codes-barres, ils sont assez coûteux.

## **2.3. La Directive Européenne : Le Data Matrix**

Afin de lutter contre la contrefaçon, l'EFPIA a recommandé une standardisation de la codification des médicaments pour garantir une chaîne d'approvisionnement plus sûre et plus efficace.

### *2.3.1. Prémices de la Directive Européenne*

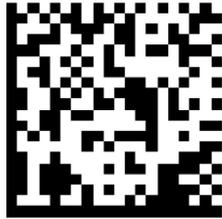
En 2007 pour la France, a été décidé que les nouveaux conditionnements extérieurs des médicaments comporteront le code CIP13, le numéro de lot et la date de péremption en clair et sous forme de marquage, le Data Matrix ECC200, permettant l'acquisition automatique par lecture du CIP13 du lot et de la date de péremption.

### *2.3.2. La Directive Européenne : informations obligatoires*

En 2011, la directive européenne impose pour la sérialisation des médicaments la solution pour le marquage des boîtes l'apposition d'un code Data Matrix. Ce code contient non seulement le nouveau numéro de série unique qui devra être généré pour chaque produit mais contient aussi d'autres informations utiles à la reconnaissance du médicament mais aussi liées à la sécurité de son utilisation.

Les informations obligatoires contenues dans le Data Matrix sont les suivantes :

- Numéro de série unique ;
- Numéro d'identification du produit : code GTIN. Pour la France peut-être le CIP13 avec un 0 ajouté devant pour avoir un code à 14 caractères, la Task Force France du CIP est en train de travailler sur la solution ;
- Date de péremption : Sur 6 caractères selon le format AAMMJJ, si le jour n'est pas mentionné, il faut le remplacer par 00. Le format est donc différent de celui en clair qui est MMAAAA ;
- Numéro de lot : peut contenir de 1 à 20 caractères numérique ou alphanumérique. Ce numéro étant de taille variable d'un médicament à un autre, il est conseillé de le placer en dernière position dans les données.



GTIN(01): 03453120000011  
 EXPIRY(17): 2019-11-25 (yyyy-mm-dd)  
 BATCH/LOT(10): ABCD1234

Figure 17. Exemple d'un marquage Data Matrix et éléments associés

Par rapport à la Figure 17 du Data Matrix en vigueur en France, sera ajoutée une quatrième ligne, celle du numéro de série unique.

### 2.3.3. Spécificités nationales sur le contenu du Data Matrix

Des spécificités entre pays peuvent être relevées. En France le code GTIN pourra être remplacé par le Code CIP13(Figure 18) qui est le code qui permet le remboursement du médicament en France. Des tables de correspondances CIP 13-GTIN seront sûrement mises en place.

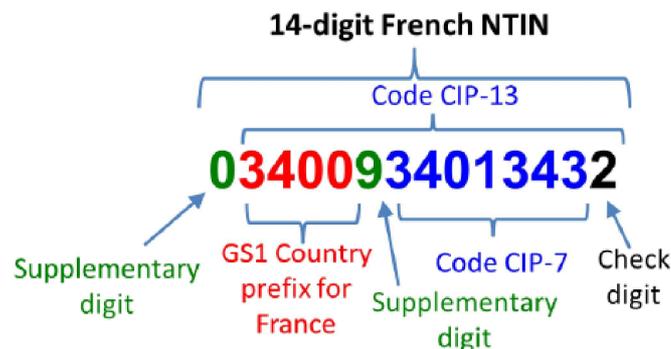


Figure 18. Association GTIN 14 - CIP 13

D'autres pays comme l'Allemagne ou encore l'Italie voudront peut-être aussi garder certains de leurs codes nationaux ce qui rajoutera des informations dans le code Data Matrix avec une ligne de code en plus.

### 2.3.4. Particularités du code Data Matrix

Le code Data Matrix est un symbole code à barres bidimensionnel disposé dans une grille carrée ou rectangulaire<sup>18</sup>. La forme carrée permettant d'encoder plus de données est la forme

privilegiée, celle en rectangle n'est utilisée que lors de contraintes de place. Le code est constitué d'un quadrillage ordonné comprenant un cadre et une matrice composée de lignes et de colonnes. Chaque colonne est composée de modules qui sont matérialisés par un carré ou un rond, de couleur noir – bit à 1- ou blanc – bit à 0-. Le code peut être lu dans plusieurs sens.

Le cadre graphique de la matrice est déterminé par deux éléments qui sont un « L » plein (Finder Pattern) et un autre « L en pointillé » (Alternating Pattern), ce cadre permet l'identification de la position du marquage, son orientation dans l'espace pour le lecteur et permet ainsi au code Data Matrix de pouvoir être lu dans tous les sens.

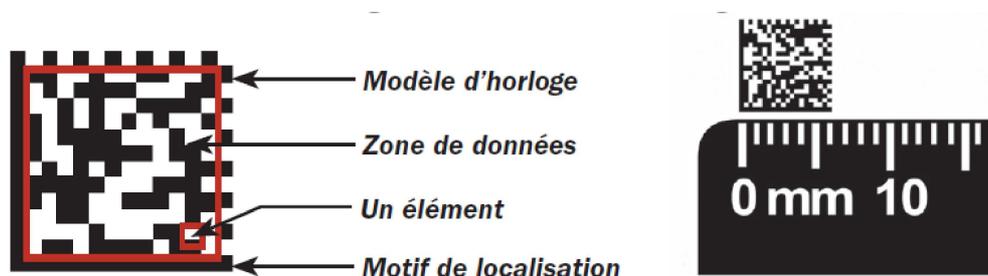


Figure 19. Code à Barres Data Matrix

### 2.3.5. Capacité du contenu d'informations

Le Data Matrix possède une plus grande capacité d'information qu'un code à barres linéaire ou qu'un symbole 1D avec un encombrement réduit, en effet 50 caractères peuvent être encodés dans un Data Matrix mesurant 6mm<sup>2</sup> (Figure 19). Dans l'industrie pharmaceutique ce code est réduit jusqu'à un carré de 8mm de côté. La taille du Data Matrix est déterminée par le nombre de données contenues (tableau 3).

Tableau 3. Tailles de référence pour le Data Matrix "carré"

Taille du Data Matrix : lignes x colonnes	Nombre maximal de caractères numériques	Nombre maximal de caractère alpha-numériques
18x18	36	25
20x20	44	31
22x22	60	43
24x24	72	52
26x26	88	64
32x32	124	91

De plus un code Data Matrix endommagé à 20% peut être lu sans perte de données. Le marquage de ce code peut être directement effectué sur la chaîne de production par des techniques d'impressions classiques comme le jet d'encre, le marqueur laser.

### 2.3.6. Obligations dues au code

Le Data Matrix doit être assez gros pour être lisible par des lecteurs de moins bonne qualité que ceux qui se trouvent sur les chaînes de production, c'est pourquoi il est impératif de veiller à obtenir la meilleure qualité de symbole possible de façon à ce que tous les imageurs puissent le décoder. Plusieurs facteurs sont alors pris en compte lors de l'impression du code, ce sont les critères qui définissent les différents grades d'impression<sup>17</sup> :

- La zone silencieuse, comme expliquée dans le schéma figure 20 qui oblige les zones d'impression à être plus grandes d'1 mm de chaque côté que le Data Matrix. Elle ne doit contenir aucun élément graphique susceptible de perturber la lecture du code ;
- Le contraste : Il s'agit de la réflectance entre les zones claires et sombres, c'est le niveau de réflexion de la lumière sur la surface. Le contraste doit être le plus élevé possible ;
- Dommages sur le cadre et sa zone silencieuse : mesure des défauts ;
- L'inhomogénéité : mesure de la variation de réflectance ou de taille des modules clairs et sombres ;

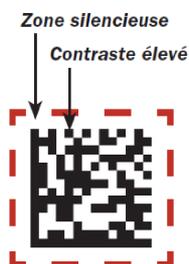


Figure 20. Lisibilité du Code Data Matrix

- La dimension : doit être comprise entre 8mm<sup>2</sup> et 10mm<sup>2</sup> pour être lisible à l'officine ;

- La non-uniformité axiale : mesure de la déviation du marquage suivant un des axes principaux (X ou Y) ;
- La non-conformité de la grille : mesure de la déviation trapézoïdale la plus importante par rapport aux axes de la grille théorique ;
- Evaluation des zones de calcul de Reed-Salomon disponibles : permettant la mesure du niveau de correction d'erreur utilisé.

Chacun de ces paramètres est évalué par une note finale qualifiant leur niveau de conformité. Le grade final du code sera égal au plus faible grade parmi les critères.

- A, B, C : grades décroissants et conformes à l'ISO ;
- D : grade insuffisant lié à un écart de conformité trop élevé ;
- F : grade spécifique qui a un écart rédhibitoire avec la norme.

Les normes ISO régissent donc la génération des codes Data Matrix, ces normes permettent l'uniformisation de tous les codes générés, ces codes pourront donc être lus par tous les éléments depuis la chaîne de production, puis la chaîne logistique jusqu'à la délivrance du médicament au patient par le pharmacien. Le codage du Data Matrix se fait grâce à la table ASC II (American Standard Code for Information Interchange) qui établit une correspondance entre la représentation binaire des caractères de l'alphabet latin et les symboles des données encodées en octet.

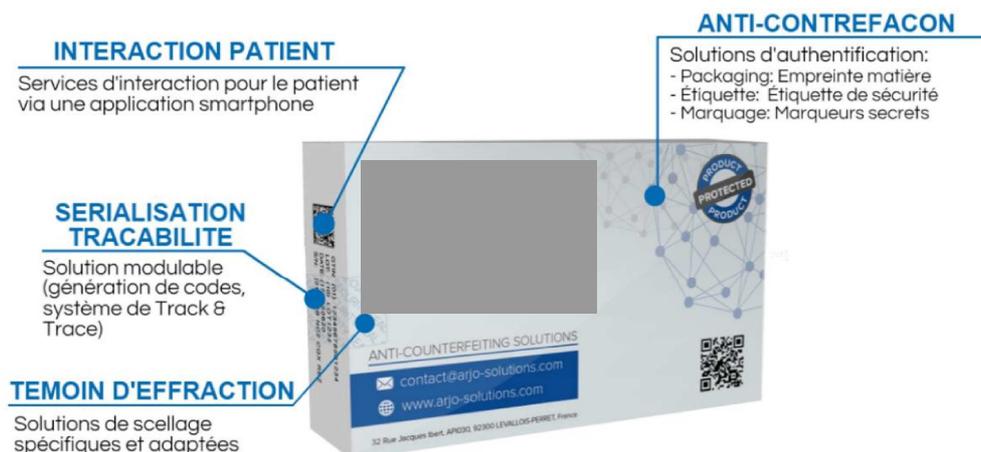


Figure 21. Les différentes solutions anti-contrefaçon appliquées au médicament

### 3. Organisation en Europe pour la gestion de la sérialisation

#### 3.1. Organisme Européen et organismes Nationaux

##### 3.1.1. Le Hub Européen : le répertoire de données

###### 3.1.1.1. Définition

Dans le cadre de la directive de lutte contre la contrefaçon des médicaments un organisme a été créé au niveau européen pour gérer un répertoire centralisé de tous les numéros de séries des médicaments sérialisés. Cet organisme est appelé EMVO pour *European Medicines Verification Organisation*. L'organisme EMVO a été créé en tant qu'initiative conjointe des acteurs de l'Union Européenne, représentant les fabricants, les grossistes et les pharmaciens. L'EMVO est en charge de la gestion du système qui répertorie tous les numéros de séries des médicaments, l'EMVS pour *European Medicines Verification System*. Le service informatique de l'EMVO assure la mise en place d'un système fonctionnel, sécurisé, intéropérable et rentable pour l'Europe.

« *The European Medicines Verification Organisation (EMVO) is the guarantee of patient security in Europe* » EMVO 2017. (l'EMVO est le garant de la sécurité des patients en Europe).<sup>10</sup>

### 3.1.1.2. Organisation

L'EMVO est une organisation à but non lucrative basée à Bruxelles en Belgique, représentant les parties prenantes unies pour garantir la chaîne d'approvisionnement légale contre les médicaments contrefaits. Ses membres fondateurs sont l'EFPIA (The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), Medicines for Europe (The European Generic and Biosimilar Medicines Association), PGEU (The Pharmaceutical Group of the European Union) et l'EAEP (The European Association of Euro-Pharmaceutical Companies).

Afin de contrer la menace de la contrefaçon des médicaments entrant dans la chaîne d'approvisionnement légale, le Parlement Européen et le Conseil ont publié la directive sur les médicaments falsifiés, obligeant les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché et les fabricants à mettre en place un système qui empêche cette entrée des médicaments falsifiés sur le marché légal, le Système Européen de Vérification des Médicaments, l'EMVS. Ce système doit pouvoir garantir l'authenticité des médicaments par une vérification de bout en bout.

### 3.1.1.3. Fonctionnement

Le Hub Européen de l'EMVS fonctionne comme un répertoire dans lequel sont enregistrées toutes les informations pour chaque médicament concerné par la directive ainsi que les numéros de séries de chaque boîte. Au moment de dispenser, si les informations contenues sur le pack correspondent aux informations du Hub, le numéro de série est désactivé ou « décommissionné » et le médicament peut être donné au patient. S'il y a un avertissement lié à la boîte du médicament, le système le mettra en évidence et le médicament ne pourra pas être délivré au patient, une enquête complémentaire devra déterminer s'il s'agit d'un médicament contrefait ou non. Les fabricants peuvent télécharger les identifiants uniques via le Hub Européen et la vérification des médicaments aura lieu dans des systèmes nationaux.

#### 3.1.1.4. Informations recueillies

Les informations demandées par le Hub Européen doivent permettre l'identification exacte du médicament en tout point de la chaîne d'approvisionnement et notamment au niveau de la dispensation. Ces données sont de deux sortes, statiques et dynamiques. Les statiques ne changent pas en fonction des lots de médicaments fabriqués :

- Code produit unique et sa version ;
- Schéma de codage du code produit ;
- Nom du produit ;
- Nom commun ;
- Taille du conditionnement ;
- Type de conditionnement ;
- Forme pharmaceutique ;
- Dosage ;
- Nombre par conditionnement ;
- Identifiant, nom et adresse du grossiste qui distribue pour le titulaire de l'AMM ;
- Données de marché : article 57 ou PCID, identifiant du titulaire de l'AMM, nom, adresse, code national ;
- L'état membre ou les états-membres dans lequel est commercialisé le produit.

Les données dynamiques peuvent changer pour chaque lot :

- Numéro de lot ;
- Date d'expiration ;
- Identifiant lieu de production, nom, adresse, statut ;
- Numéro unique de la boîte.

Toutes les données appartiennent à l'utilisateur qui les a créées et n'appartiennent pas au Hub Européen, ainsi en cas de problème, la responsabilité concerne la personne ou entité qui a entré les informations.

### ***3.1.2. Les Hub nationaux***

#### **3.1.2.1. Fonctionnements**

Les Hub nationaux sont dénommés NMVO soit *National Medicines Verification Organisation* pour les organisations qui gèrent le système qui elles sont désignées par le sigle NMVS pour *National Medicines Verification System*. Ces répertoires nationaux servent le territoire d'un Etat membre ou le territoire de plusieurs Etats membres (répertoires supranationaux). Les répertoires nationaux disposent de l'infrastructure informatique, du matériel informatique et des logiciels nécessaires pour permettre l'exécution des tâches suivantes :

- Télécharger, assembler, traiter, modifier et stocker les informations relatives aux dispositifs de sécurité, qui permettent de vérifier l'authenticité des médicaments et de les identifier ;
- Identifier une boîte individuelle d'un médicament doté des dispositifs de sécurité, vérifier l'authenticité de l'identifiant unique figurant sur cette boîte et procéder à sa désactivation à n'importe quel point de la chaîne d'approvisionnement légal.

Ce sont ces systèmes nationaux qui sont en lien directement avec les grossistes et les pharmaciens d'officines et des hôpitaux. C'est à partir de ces systèmes que sont décommissionnées les boîtes de médicaments. Il y a mise à jour régulière et automatique s'il est effectué tout changement au niveau des informations déclarées au Hub Européen.

#### **3.1.2.2. Mise en place en Europe**

Les organisations, NMVO sont, comme pour l'EMVO, des organisations à but non lucratif. Différents systèmes de paiements et de redevances, selon les pays, sont mis en place pour maintenir ces organisations et leur fournir les moyens nécessaires pour leur fonctionnement.

Concernant les avancées des pays de l'Union Européenne, les différents pays se trouvent être plus ou moins avancés. Certains ont déjà prévenu qu'ils ne seront pas prêts pour la date du 9 Février 2019 (Roumanie et Bulgarie), d'autres comme l'Angleterre n'ont pas encore véritablement commencé leurs travaux sur le sujet et enfin des pays comme l'Allemagne semblent dans les temps pour remplir les conditions de la directive. La Figure 22 présente les avancées pour chaque pays d'après les données de Février 2017.

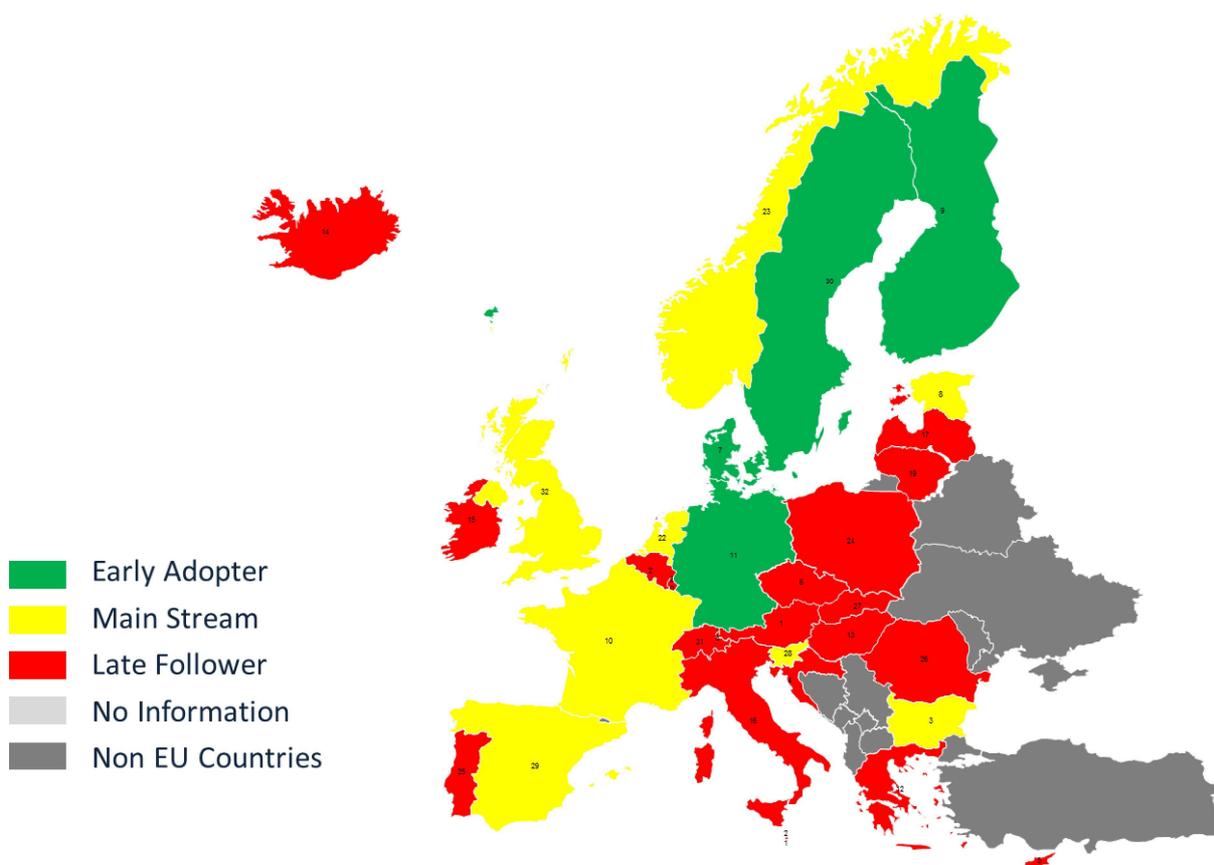


Figure 22. Carte d'avancée de la sérialisation dans l'Union Européenne<sup>32</sup>

Il ressort que les deux-tiers des pays sont en retard par rapport à la date butoir du 9 Février 2019. De plus 4 pays n'ont pas encore commencé leur travail technique. Dans certains pays encore l'alignement entre les parties prenantes et la directive n'est pas complète, les pharmaciens et grossistes n'étant pas encore inclus dans la mise en place du NMVO.

### 3.1.3. Fonctionnement en amont et en Aval du répertoire

Les autres acteurs du système européen sont les utilisateurs des différentes plateformes. L'organisation autorise ces acteurs à se connecter aux différents Hub Européen et nationaux. La figure 23 représente l'organisation complète du système européen pour la sérialisation.

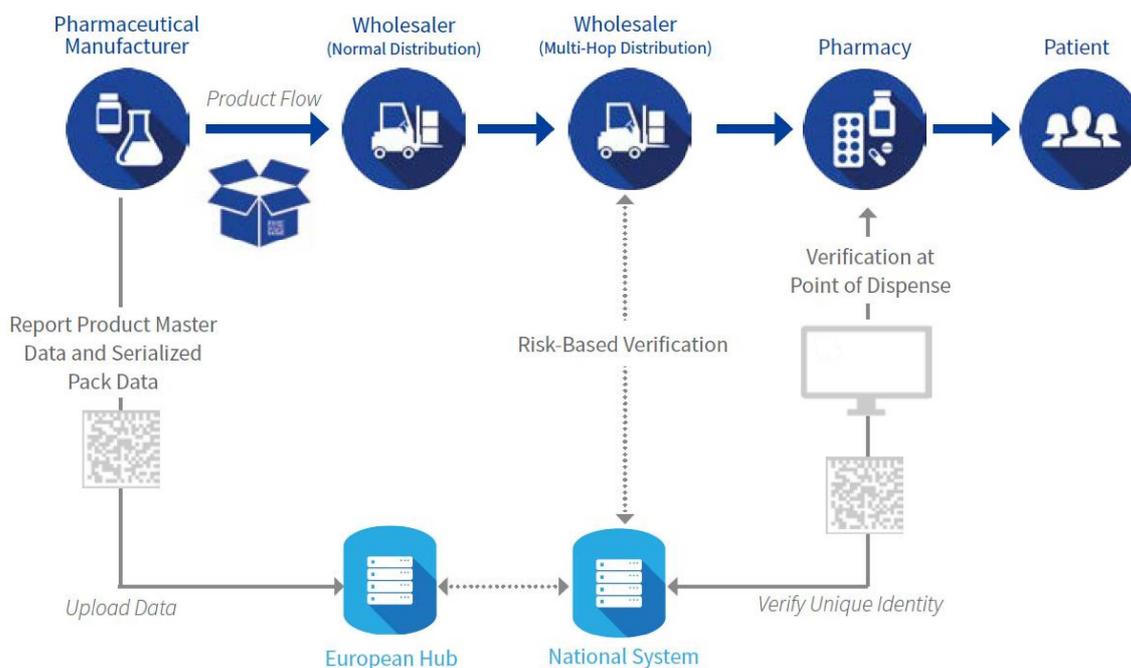


Figure 23. Organisation Sérialisation Européenne<sup>31</sup>

#### 3.1.3.1. Fonctionnement en amont du Hub Européen

En Amont du répertoire se trouvent les industriels et fabricants des médicaments, ceux-ci doivent transmettre les numéros de série et les informations de leurs médicaments au Hub Européen.

« Il est de la responsabilité de chaque fabricant de fournir les numéros au Hub EU » <sup>10</sup>

##### 3.1.3.1.1. Génération des numéros de séries

Au départ de la chaîne, les numéros de séries doivent être générés. Plusieurs solutions sont alors possibles :

- Le fabricant sous-traitant génère les numéros de séries pour le compte des clients ;

- Le client envoie un ensemble de numéros, le sous-traitant prend ceux dont il a besoin et redemande des numéros lorsque son « stock » diminue ;
- Le client envoie le nombre juste de numéros en fonction du nombre de boîtes produites.

#### *3.1.3.1.2. Utilisation et transfert des données*

Puis soit le sous-traitant transfère les numéros utilisés au client (Niveau 4 de sérialisation) soit il les stocke et c'est au client de s'interfacer au système du sous-traitant pour venir chercher les numéros (Niveau 3 de sérialisation).

#### *3.1.3.1.3. Récupération par le Hub Européen*

Ensuite, le client doit transmettre les numéros de séries au Hub Européen. Ce transfert doit se faire via une connexion sécurisée par un fichier XML. Ici deux solutions sont possibles :

- Le client a décidé de se connecter de lui-même directement au Hub Européen, il accède à la plateforme de chargement via ses codes, et transfère les données. Pour cela, il a dû passer une « full certification » demandée par l'EMVO pour vérifier la sûreté du transfert des données ;
- Le client a décidé de ne pas se connecter lui-même, il procède à une connexion indirecte via un prestataire de solution de sérialisation externe, comme proposent des entreprises comme TraceLink®, Arvato® ou Adents®. C'est ce prestataire qui va alors s'occuper de produire les numéros de séries, de les fournir aux sous-traitants, de récupérer les numéros et informations de chaque médicament et de les transférer pour le compte de ses clients au Hub Européen.

#### *3.1.3.1.4. Connexion au Hub Européen*

Le client est forcément le détenteur de l'AMM, il devra s'acquitter d'une redevance au Hub Européen de 3000€ qu'il passe en connexion directe ou indirecte. Pour les groupes, ce sont les filiales mères qui s'occupent des connexions et passent les contrats avec les prestataires. Elles payent alors un prix par filiale détentrice d'AMM (le prix baisse en fonction du nombre de détenteur d'AMM pour

lesquels on souhaite obtenir une connexion). En France le détenteur d'AMM est responsable de la connexion au Hub Européen et responsable en cas de problèmes, l'exploitant doit se mettre en liaison quant à lui avec le Hub National. Comme démontré dans la figure 24, l'entité qui procède à la connexion avec le Hub Européen est appelé l'OBP pour On-Boarding Partner. Tous les détenteurs d'AMM affiliés à cet OBP doivent signer une lettre pour confirmer leur autorisation de connexion en leur nom par l'OBP. C'est cet OBP qui signera avec le Hub Européen tous les contrats, notamment celui de Participation et de non-divulgestion.

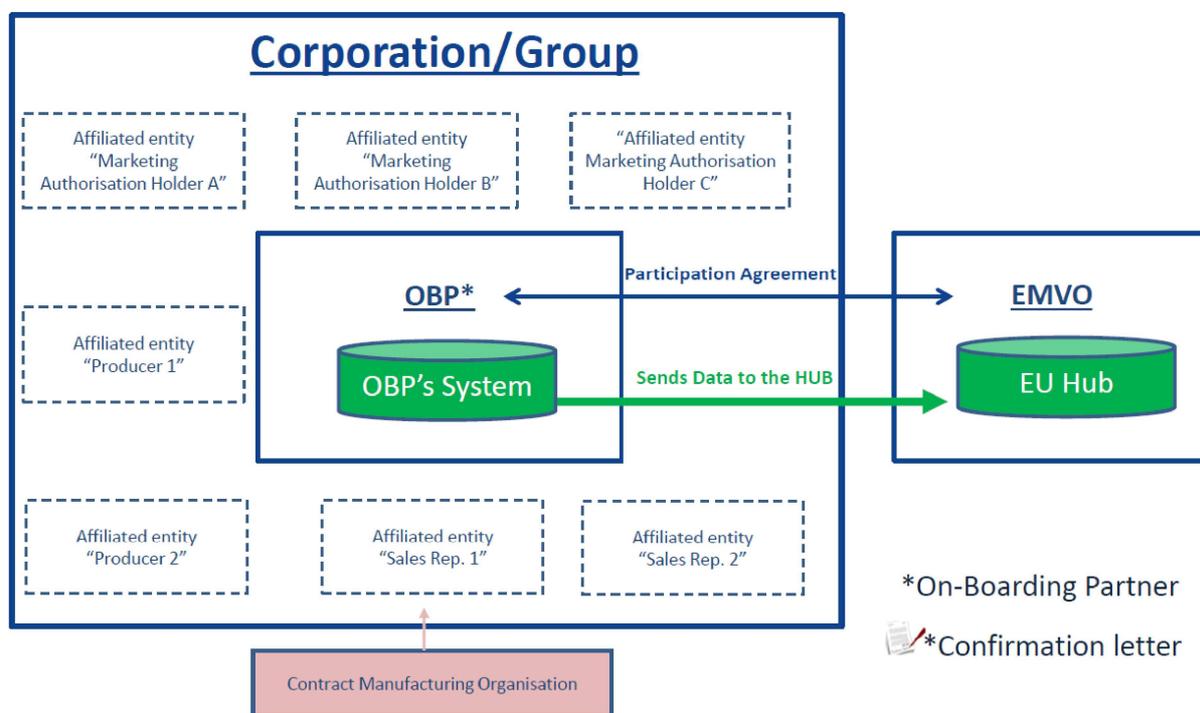


Figure 24. Relation entre OBP et EMVO

L'On-Boarding Partner doit désigner une personne au sein de son entité qui sera responsable des informations transmises à l'EMVO. Cette personne doit pouvoir confirmer sa légitimité pour le transfert de ces données auprès de l'EMVO. C'est pourquoi même si un détenteur d'AMM peut donner ses accès à un sous-traitant par exemple pour que celui-ci envoie directement à l'EMVO les numéros de séries (cas d'un titulaire avec un seul produit, un seul sous-traitant), la question de la personne responsable est primordiale, la responsabilité sera quand même celle du titulaire d'AMM

mais la personne renseignée comme responsable des informations transmises devra faire partie du sous-traitant. Le détail des responsabilités et des possibilités sont regroupées dans la figure 25.

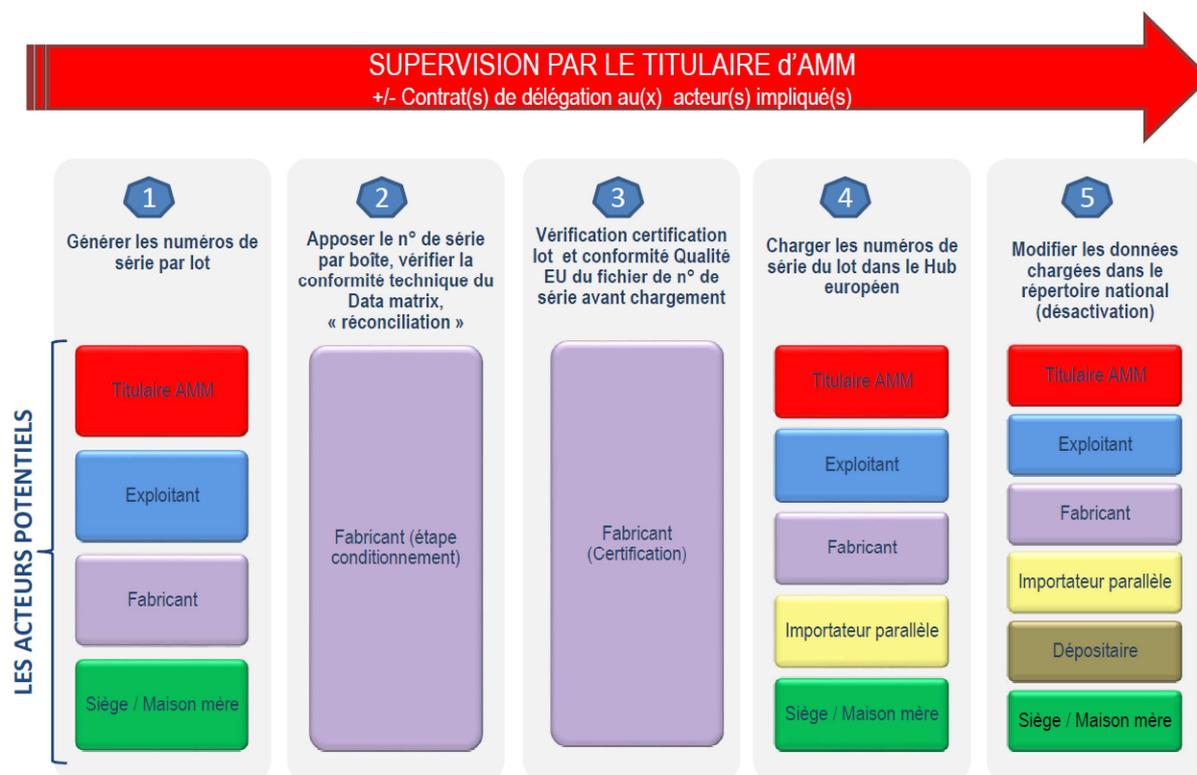


Figure 25. Responsabilités et rôles des parties prenantes <sup>31</sup>

Les industriels n'ont aucun lien direct avec les Hub Nationaux mais seulement avec le Hub Européen. Ils ne seront en contact avec les NMVOs qu'en cas de rappel de lots. A ce moment-là, le détenteur de l'AMM a accès au statut de tous les numéros de séries impactés y compris les détails concernant les médicaments, ces données sont des données agrégées par le Hub Européen et fournies par le Hub national. A partir de là, le statut des médicaments dans l'EMVS passera d'actif à rappelé et ils ne pourront plus être délivrés.

### 3.1.3.2. Fonctionnement en aval du Hub Européen

#### 3.1.3.2.1. Les acteurs du circuit du médicament

En aval du répertoire, l'on retrouve les grossistes, les dépositaires, les pharmaciens d'officines et hospitaliers. Ces derniers n'ont aucun contact avec le Hub Européen mais doivent être

seulement connectés au Hub national. Ils ne payent aucune redevance pour le fonctionnement du NMVS. Leur rôle est de délivrer le médicament au patient tout en s'assurant de la sécurité de la boîte de médicament délivrée. Ils doivent s'assurer que, non seulement le dispositif antieffraction est toujours intègre, mais aussi que le numéro de série correspond bien à la boîte. Lors du scan du Data Matrix, ils pourront voir le statut de la boîte en question et si cette dernière est délivrée, le scan de la boîte entraîne l'inactivation du numéro de série. Cependant, ce numéro ne sera pas réutilisable car le décomissionnement n'est réellement effectif qu'un an après date d'expiration du médicament ou cinq ans après libération.

#### 3.1.3.2.2. *Décomissionnement*

Plusieurs statuts pour un médicament décomissionné sont possibles :

- Délivré ;
- Rappelé ;
- Expiré ;
- Echantillon ;
- Destiné à destruction ;
- Détruit.

Dans le cas d'un rappel, c'est à la dernière partie que revient l'obligation de décomission, donc soit le fabricant soit le titulaire d'AMM qui devra scanner chaque boîte une à une avant destruction. Les échantillons doivent être fabriqués directement en tant que tel ou décomissionné avant d'être donnés. Il est toujours possible d'annuler un décomissionnement jusqu'à 10 jours après la première action si la boîte de médicament n'a pas été ouverte, ni délivrée.

## 3.2. En France : le CIP

### 3.2.1. Présentation

La directive 2011/62/UE a été transposée en droit français par ordonnance n°2012/1427 du 19 Décembre 2012 et décret n°2012/1562 du 31 Décembre 2012.

#### 3.2.1.1. Organisation

En France, c'est le CIP qui a été désigné pour faire office de NMVO. Cette association à but non lucratif est à l'origine de la codification des médicaments (code CIP et UCD) et de l'utilisation du Data Matrix pour la traçabilité. Le choix de confier l'exploitation du NMVS au CIP a été pris au travers des trois principales organisations : le GEMME, le LEEM avec le soutien des organisations des grossistes, dépositaires, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

#### 3.2.1.2. Missions du CIP

L'association CIP pour Club Inter Pharmaceutique<sup>3</sup> basée en Ile de France a pour objectifs dans le domaine des médicaments :

- Le développement et la gestion de bases de données interprofessionnelles pouvant notamment être intégrées dans les systèmes d'information de ses membres et/ou de tiers, de la codification, la normalisation, la sérialisation, l'élaboration de recommandations techniques, la réalisation d'actions de formation, la création et l'animation d'espaces d'échanges, le traitement et la diffusion d'informations et de données ainsi que la réalisation de rencontres professionnelles ;
- Le but principal est de faciliter les échanges entre les différentes branches de la pharmacie ou tout organisme touchant la pharmacie

#### 3.2.1.3. Constitution

Peuvent être membres de l'association :

- Fabricants ou exploitants ;

- Grossistes-répartiteurs, dépositaires et centrales d'achat ;
- Syndicats professionnels représentatifs des pharmaciens titulaires d'officine et des pharmaciens des établissements de santé ;
- Syndicat professionnels représentatifs des fabricants, exploitants et grossistes-répartiteurs, dépositaires, centrales d'achat ;
- Toute personne morale ayant un intérêt pour la sérialisation mais ne répondant pas aux critères pour intégrer un des groupements du collège « sérialisation », peut obtenir le statut de « membre observateur ».

Le collège sérialisation est composé de 100 membres et décide des grandes actions concernant la sérialisation.

Le CIP sera donc, en plus, en charge de la gestion de la base de données nationale, sa composition est fixée par la directive et reprend tous les acteurs principaux concernés par la sérialisation :

- Industrie innovante ;
- Industrie générique ;
- Importateurs parallèles ;
- Grossistes répartiteurs ;
- Pharmaciens ;
- Autorités compétentes.

### ***3.2.2. Groupes de travail, Task Force***

Le Hub Français n'a pas encore été créé ni ouvert aux connexions mais des réunions mensuelles entre toutes les parties sont faites depuis le début septembre 2016. Un groupe de travail, la Task Force, a été créé, il est constitué du LEEM, du GEMME et du LEMMI pour travailler sur les difficultés, trouver des solutions, soulever les problèmes. Comme démontré par la figure 26, la Task

Force a été créée fin 2015, avant même la désignation du CIP comme exploitant du NMVS, les grandes étapes suivantes ont été plus ou moins respectées en terme de planning.

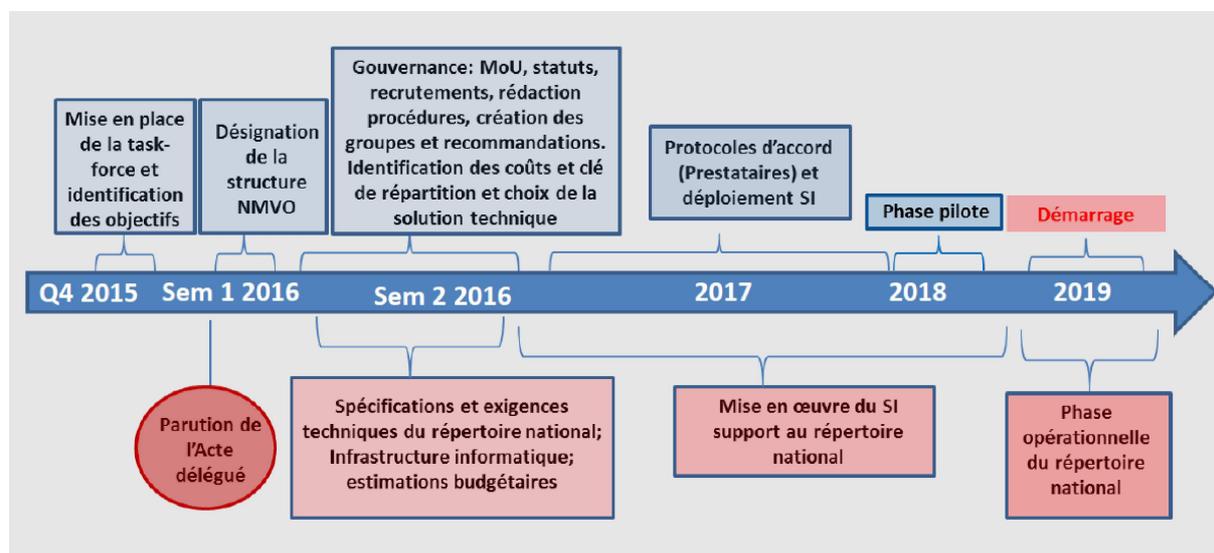


Figure 26. Frise chronologique de l'implémentation de la sérialisation en France.

En plus de la Task Force, le CIP s'est lui aussi organisé en différents groupes de projets, créés par le collègue.

### 3.2.3. *Futur fonctionnement*

#### 3.2.3.1. Cotisations

Le fonctionnement du NMVO français sera pris en charge en grande partie par les cotisations des entreprises. Ces cotisations sont calculées par tranche en fonction du Chiffre d'Affaire de chaque entreprise, suite à une première adhésion, adhésion à la sérialisation qui ne sera obligatoire qu'à partir de Février 2019. Ces cotisations sont de l'ordre suivant :

- Cotisation moyenne provisionnelle de 10000€ appelée fin 2016 ;
- Cotisation moyenne annuelle de 20000€ pour l'année 2017 ;
- Pour 2018 : budget un peu supérieur à 2017 ;
- Budget de fonctionnement à partir de 2019 : devrait se stabiliser au-dessous de celui de 2018.

Ces cotisations doivent servir à financer les dépenses des activités de l'association autre que la sérialisation, elle est due par les membres fabricants et les membres standards. Les cotisations servant à financer les activités de l'association en lien avec la sérialisation, englobant les dépenses liées au NMVO, le hub européen et le système national. Elles sont dues par les membres sérialisation et les membres fabricants utilisant le Système de Vérification National.

#### 3.2.3.2. Prestataire informatique

Il a été décidé que la partie informatique, c'est-à-dire le répertoire, serait à la charge du prestataire de solutions informatiques Allemand Arvato®. Ce prestataire s'est spécialisé dans la mise en place des Hubs nationaux. L'entreprise est aussi en charge de la mise en place du système pour le niveau Européen.

## 4. Problématiques d'implémentations

### 4.1. Pour les industriels

#### 4.1.1. *Modifications des ADCs et des flux de commande*

##### 4.1.1.1. Des particularités nationales

Des disparités liées à l'internationalité sont apparues. De fait, certains pays comme la France ou encore l'Allemagne marquaient leurs boîtes de médicaments avec un numéro pour chaque catégorie de produit (selon le dosage, la forme pharmaceutique, le nombre de produit dans le conditionnement...), ceci pour aider le système de remboursement. Ces pays voudront pour certains garder leur numéro propre. En France une correspondance CIP 13-GTIN serait la solution retenue mais en Allemagne par exemple, serait rajouté un code supplémentaire dans le Data matrix, donc une ligne de plus pouvant être lue manuellement. Cela demande une plus grande place nécessaire sur les boîtes pour imprimer le Data matrix et ses éléments associés.

#### 4.1.1.2. Modification des Articles de Conditionnement

Ce besoin de place, déjà présent pour un Data Matrix simple, est encore plus important dans le cas de l'ajout d'un numéro, demande la révision de tous les articles de conditionnement. De fait, le code doit pouvoir être lu par des appareils non forcément efficaces se trouvant dans les officines. mais les éléments associés pouvant être lus à l'œil nu doivent être assez gros et visibles. De nouveaux Bons à Tirer doivent être mis en place s'il manque une réserve de vernis pour l'impression sur la boîte. Mais cela peut aller jusqu'à la révision complète de l'article de conditionnement avec modifications des dimensions, entraînant, derrière, des modifications sur les chaînes de conditionnement pour inclure un nouveau format. En pharmacie, les articles de conditionnement sont soumis à de lourdes réglementations et le moindre changement sera l'objet de nombreux retours entre les différents services qualité et réglementaire du client mais aussi du façonnier. Les raisons de mise à jour des articles de conditionnement sont multiples :

- Patte pour l'impression du Data Matrix et des éléments associés trop petite, comme présenté avec la Figure 27 ;
- Impression sur les deux pattes des deux côtés ;
- Lieu prévu pour le Data Matrix ne permettant pas l'agrégation.

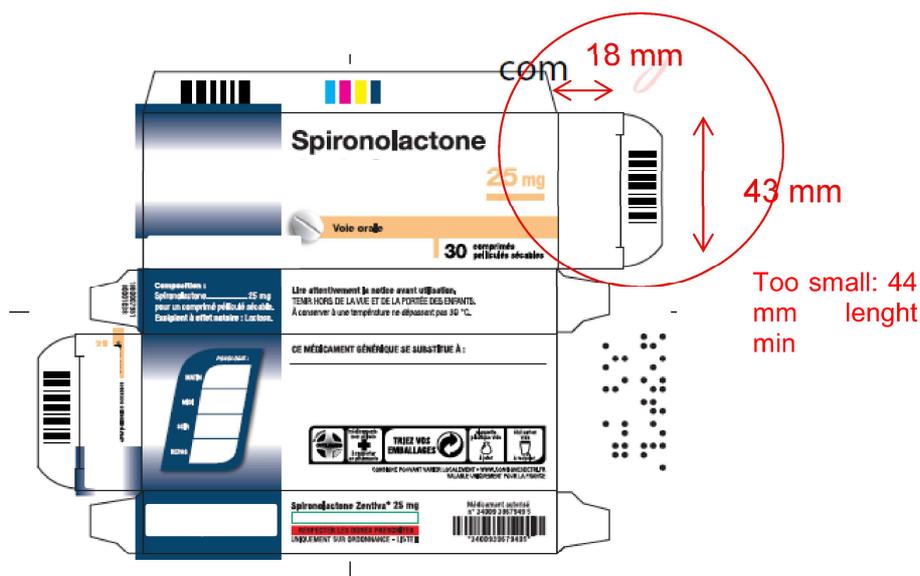


Figure 27. Exemple d'un Bon-à-Tirer à modifier

#### 4.1.1.3. Impact sur les flux de commandes

Les industriels doivent aussi se préparer à devoir modifier leurs méthodes, protocoles concernant les commandes passées entre le client et le sous-traitant. De fait, un lot de médicament qui était auparavant délivré par le sous-traitant en fin de fabrication et enlevé par le client devra, à partir du 9 Février 2019, être mis en attente tant que les numéros de séries n'ont pas été envoyés au client ou au provider de ce dernier pour les transmettre à l'EMVS. Si les transferts peuvent se faire de façon automatique et rapidement, dans certains cas, si le client a décidé de ne pas passer par un prestataire de service, il peut y avoir des retards à la libération. Doivent être redéfinis alors les responsabilités des stocks et les coûts liés à ces derniers. Le système des flux de commandes devra être entièrement revu pour envisager tous les cas qui pourront se présenter après l'implémentation du système.

#### 4.1.2. *Un investissement important*

Dans un second temps, il est important de s'intéresser à l'aspect financier du projet. Pour les grosses entreprises du secteur pharmaceutique, qui ont poussé ce projet, l'aspect financier bien que présent pourra être rentabilisé. Cependant, pour les petites structures, ayant peu d'AMM et ne vendant que peu de boîtes par an les coûts à supporter sont très importants.

##### 4.1.2.1. Investissements informatiques

Des demandes de cotations auprès de prestataires de services pour la sérialisation – génération des numéros de séries et transferts hors transfert à l'EMVO- ont été faites et le chiffre devient vite important ; à un point que cela peut rendre un produit ayant une faible rentabilité mais positive à une rentabilité négative pour une entreprise. Comme le montre la figure 28, les coûts demandés par les prestataires de services sont très importants mais la mise en place du système par l'entreprise seule, demande des connaissances informatiques poussées et la nécessité d'avoir une personne dédiée au projet.

	2017	2018	2019	2020	2021
Serial numbers	1 000	10 000	60 000	60 000	60 000
Implementation cost	\$ 56 000	\$ 10 000			
Licence Fee	\$ 84 000	\$ 105 000	\$ 105 000	\$ 105 000	\$ 105 000
Cost Serial Numbers	\$ 5	\$ 50	\$ 300	\$ 300	\$ 300
10% Maintenance	\$ 8 401	\$ 10 505	\$ 10 530	\$ 10 530	\$ 10 530
<b>Total per year</b>	<b>\$ 148 406</b>	<b>\$ 125 555</b>	<b>\$ 115 830</b>	<b>\$ 115 830</b>	<b>\$ 115 830</b>

**Figure 28. Cotation par un prestataire externe pour 60000 boîtes de ventes par an**

L'exemple ci-dessus est pour un volume de vente de 60 000 boîtes par an, ce qui représente un très faible volume. Le prix à l'unité diminue légèrement en fonction du nombre de données traitées mais le coût total reste élevé. Sachant qu'à ces tarifs doivent être rajoutées les participations aux différents HUB nationaux si l'entreprise est détentrice de plusieurs AMM sur des territoires différents. En France, cette participation est calculée sur le Chiffre D'Affaire de l'entreprise mais certains produits demandent la même participation pour tous, ce qui pourrait mettre en grande difficulté de paiement les plus petites entreprises.

#### 4.1.2.2. Investissements sur les lignes de production

Non seulement l'investissement en termes d'infrastructures informatiques est important mais l'investissement en terme de matériel sur les lignes de production est lui aussi très important. Le coût global de la sérialisation qui comprend l'achat et l'installation des nouveaux équipements d'impression, de lectures pour contrôles associés aux logiciels informatiques est estimé à un coût de 350 000€ à 500 000€ par ligne comme présenté par le LEEM dans le tableau 4, suivant le matériel préexistant et le choix technique qui sera opéré.

**Tableau 4. Coût d'implémentation de la sérialisation dans les usines de production<sup>31</sup>**

Nombre d'entreprises disposant d'un ou plusieurs sites de production en France	Nombre de sites de production	Coût moyen d'équipement de ligne	Moyenne des lignes de production par usine	Coût estimé de la sérialisation
166	250	350.000e	10	875M€

Les façonniers sont obligés de répercuter ces coûts sur le prix à l'unité des boîtes de médicaments. Dans le cas d'un médicament générique où la différence entre prix de revient et prix de fabrication est faible, ce surcoût peut avoir un effet négatif. L'impact calculé moyen du médicament est de 4 centimes par boîte, coût demandé globalement par les sous-traitants à leurs clients.

#### 4.1.2.3. Estimation globale du coût de la Directive

Les coûts estimés pour la sérialisation en France ont présenté par le LEEM dans le tableau 5. Le coût total par an pourrait s'élever jusqu'à 6.32 Millions d'euros par an soit environ 30 000€ par an par exploitant. Cependant ce prix peut être plus élevé selon les entreprises. Par exemple un génériqueur qui fait fabriquer des génériques pour le compte de ses clients qui s'engagerait à fournir via un prestataire externe les numéros de séries et à les transférer aux clients pourrait voir certains de ses clients refuser de payer le surplus par boîte ce qui augmenterait le coût total de la sérialisation pour ce génériqueur.

Tableau 5. Coûts estimés (EFPIA) pour la France<sup>31</sup>

		2016-2018	2019-2021	2021-
HUB Européen	Investissement		0.56M€/an jusqu'en 2021	
	Fonctionnement		0.56M€/an	0.56M€/an
NMVO	Investissement	1.2M€/an		
	Fonctionnement		1.2M€/an	1.2M€/an
NMVS	Investissement	4M€/an		
	Fonctionnement		4M€/an	4M€/an
<b>Total (M€/an)</b>		5.2M€/an	6.32M€/an	5.76M€/an
<b>Soit une estimation à 30k€/an par exploitant</b>				
Adaptation des lignes de production	0.35M€/ligne			Estimation interne

#### 4.1.3. Un avantage pour la Supply Chain

La Supply Chain représente l'ensemble du réseau qui permet la mise à disposition de produits ou de services depuis les matières premières jusqu'aux clients finaux. Cela regroupe les flux d'informations, de distribution physique ainsi que les transactions financières. Ce réseau regroupe les

organisations partageant un objectif commun : celui de s'engager dans un processus de création de valeur représenté par le produit ou le service livré au consommateur.

« Dans un contexte d'intégration des Supply Chains, les gains issus du Track & Trace seront maximisés s'ils sont étendus et analysés sur l'ensemble des étapes de la chaîne de valeur »<sup>36</sup>.

La sérialisation en Supply Chain répond à plusieurs besoins :

- Accroître la visibilité sur la Supply Chain de son entreprise ;
- Répondre à une directive en matière de traçabilité ;
- Protéger sa marque ;
- Préserver ses clients des défauts de qualité ;
- Gérer de manière optimale la logistique de ses retours ;
- Rechercher la productivité dans son organisation.

Les Supply Chain actuelles requièrent de plus en plus de précision. Pour cela, seule l'identification unique permet de répondre aux enjeux d'une traçabilité unitaire complète.

#### 4.1.3.1. Une meilleure visibilité au service de l'augmentation de la rentabilité

Les systèmes de Tracking & Tracing permettent une meilleure rentabilité et une meilleure visibilité en tous points de la Supply Chain et des métiers associés<sup>14</sup> :

- Production : suivi en temps réel et visualisation des produits ;
- Supply Chain et Logistique :
  - Augmentation de la visibilité sur les flux ;
  - Optimisation de la gestion des inventaires ;
  - Amélioration de la précision des prévisions ;
  - Optimisation de la logistique ;
  - Amélioration du contrôle et de la traçabilité des stocks et optimisation des actifs ;

- Vente et après-vente :
  - o Augmentation de la disponibilité des produits ;
  - o Amélioration du service après-vente ;
  - o Optimisation de la gestion des rappels produits ;
- Maintenance : meilleure visibilité sur les historiques de maintenance.

Selon Supply Chain Magazine, la sérialisation, accompagnée lorsque cela est possible des systèmes de Track & Trace permet une augmentation de la rentabilité avec jusqu'à 50% de réduction des coûts de non-qualité, un gain de 75% du temps de contrôle des stocks et une réduction de 10 à 20% des coûts de logistique retours.

#### 4.1.3.2. De plus en plus de facilités pour s'équiper

De plus, la forte croissance du marché de l'Internet des Objets (IoT) fait régulièrement baisser les coûts matériels (boîtiers, sondes, capteurs, puces électroniques...) et le déploiement de nouveaux réseaux de communication Data bas débit et à très bas coût dédiés aux objets connectés facilite leur usage dans les véhicules, entrepôts avec un retour sur investissement rapide.

#### 4.1.3.3. Le produit devient acteur du circuit de consommation

Maintenant le produit « parle », chaque unité sérialisée est capable d'envoyer des informations à n'importe quel moment et n'importe quel point de la chaîne logistique.

Ainsi, il n'est plus nécessaire de chercher un produit dans son entrepôt puisque celui-ci peut nous dire où il se trouve, sur quelle palette, quels autres produits se trouvent autour de lui. Cela permet non seulement d'avoir des informations comme la température, l'encombrement dans les entrepôts mais aussi de réduire les coûts de main d'œuvre pour aller chercher le produit.

Si le produit présente une non-conformité, celle-ci peut être remontée directement au fabricant. Ce dernier pourra savoir si la non-conformité touche seulement un produit ou tous les

produits d'un lot et là où, avant, il y aurait un rappel d'un lot entier voire de plusieurs lots, il peut y avoir le rappel des seuls produits défectueux.

## 4.2. Pour les officinaux

### 4.2.1. Résonnement

Afin de se rendre compte de la connaissance de la directive, de ses impacts et des difficultés d'implémentation au niveau des officines, une mini-enquête a été réalisée auprès des pharmaciens et préparateurs en pharmacie officinaux.

J'ai tout d'abord établi un questionnaire, constitué de 9 questions fermées et l'ai adressé à une dizaine d'officines différentes de par leur taille, leur localisation :

- Officines de ville banlieue parisienne, plus de 15000 habitants ;
- Officines de ville de campagne dans l'Orne, 5000 habitants ;
- Officines de ville de station balnéaire, 6000 habitants, 60000 l'été ;
- Officine de grande ville de Normandie dans un centre commercial, 150 000 habitants ;
- Officines de centre de grandes villes d'Aquitaine, plus de 200 000 habitants.

A ce questionnaire peuvent répondre les pharmaciens titulaires, les pharmaciens adjoints ou délégués ainsi que les préparateurs. Le panel d'individus choisis représente l'ensemble des interlocuteurs clés dans la dispensation du médicament auprès du patient de ville. Les pharmaciens et préparateurs étant les derniers acteurs de la chaîne du médicament, ce sont eux qui recevront les informations directement de l'EMVS et qui devront en cas de problèmes suivre les recommandations pour signaler le problème.

Ce questionnaire (Annexe 2) est découpé en différents items qui se rapportent à :

- La définition du Data Matrix ;
- La connaissance de la directive EU concernant la sérialisation des médicaments ;

- Les informations que devra contenir le Data Matrix ;
- L'intérêt du Data Matrix ;
- La connaissance des interlocuteurs en cas de problèmes ;
- Les actions des prestataires de logiciels en officine.

Les résultats sont présentés ci-dessous, sur 10 questionnaires envoyés, j'ai eu le retour de 5 officines pour un total de 7 réponses. La figure 29 est la synthèse des réponses reçues.

#### 4.2.1.1. Question 1 : Qu'est-ce que le Data Matrix pour vous ?

- 43% des personnes interrogées ont répondu de façon exacte : le Data Matrix est un code à barre bidimensionnel ;
- 57% des personnes interrogées ont confondu codes à barres bidimensionnels et tridimensionnels.

#### 4.2.1.2. Question 2 : Etes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments ?

Un seul pharmacien a déjà entendu parler de la Directive.

#### 4.2.1.3. Question 3 : Savez-vous pour qu'elle date doit-elle être effective ?

De la même façon, ce seul même pharmacien était au courant de la date d'effet de la directive.

#### 4.2.1.4. Question 4 : Quelles sont les autres informations que devra contenir le Data Matrix ?

Malgré leur non connaissance de la directive, les informations que doit contenir le Data Matrix sont connues des pharmaciens et préparateurs

4.2.1.5. Question 5 : Quels sont les intérêts du Data Matrix et de la directive ?

- 100% des personnes interrogées ont bien associé Data Matrix avec la traçabilité du médicament ;
- 70% des personnes interrogées associent aussi la présence du Data Matrix avec la lutte contre la contrefaçon.

4.2.1.6. Question 6 : Depuis la mise en place du Data Matrix, avez-vous des problèmes de lecture de code ?

- 14% des personnes interrogées déclarent rencontrer très peu souvent des problèmes de lecture du code Data Matrix, soit 1 fois par mois ou moins ;
- 72% des personnes interrogées déclarent rencontrer parfois des problèmes de lecture du code, soit 1 fois par semaine ou moins ;
- 14% des personnes interrogées déclarent avoir souvent des problèmes de lecture du code, soit une fois par jour ou moins.

4.2.1.7. Question 7 : Savez-vous quels seront vos interlocuteurs après la mise en place de la directive ?

Les personnes interrogées n'ayant pas connaissance de la Directive EU ne connaissent pas leurs futurs interlocuteurs pour la mise en place de ladite Directive.

4.2.1.8. Question 8 : Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ?

De la même façon, les personnes interrogées n'ont pas connaissance de la gestion future de la sérialisation en Europe.

4.2.1.9. Question 9 : Avez-vous été approché par votre prestataire de logiciel pour la gestion de la sérialisation ?

Aucune officine n'a encore été contactée par son prestataire de logiciel pour anticiper la sérialisation et la future remontée des données au Hub National

Questions		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Officines		Réponses obtenues								
A	Ph.Adjoint	Code barre	non	ne sait pas	n° lot, date de péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	Très peu	ne sait pas	non	non
	Préparateur	Code barre 3D	non	ne sait pas		Traçabilité	Parfois	ne sait pas	non	non
B	Ph.Adjoint	Code barre 3D	non	ne sait pas	n° lot, date de péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	Parfois	ne sait pas	non	non
	Ph.Titulaire	Code barre 3D	non	ne sait pas		ne sait pas		non	non	
C	Ph.Titulaire	Code barre	oui	Début 2019	n° lot, date de péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	Souvent	ne sait pas	non	non
D	Ph. Adjoint	Code barre 3D	non	ne sait pas	n° lot, date de péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	Parfois	ne sait pas	non	non
E	Ph. Adjoint	Code barre	non	ne sait pas	n° lot, date de péremption, CIP 13	Traçabilité	Parfois	ne sait pas	non	non

Figure 2929. Récapitulatif des réponses du questionnaire pour les officines

#### **4.2.2. Discussion sur le questionnaire pour les officines :**

D'après les résultats de l'enquête, il apparaît que les officines ne sont pas au courant de la future directive qui pourtant va les toucher directement. Pourtant, les syndicats des pharmaciens d'officines font partie des réunions de préparation à la Directive. Il semble que le relais d'information ne fonctionne pas ou mal. De même, les prestataires de logiciels, notamment de lecture des codes à barres Data Matrix, n'ont pas encore pris contact avec leurs clients alors que la directive nécessitera une mise à niveau des logiciels puisqu'il y aura alors un transfert de données qui n'existait pas auparavant.

### **4.3. Pour les Hôpitaux**

Les difficultés pour les hôpitaux sont tout aussi importantes que pour les industriels.

Afin de se rendre compte de la connaissance de la directive, de ses impacts et des difficultés d'implémentation au niveau des hôpitaux, une mini-enquête a été réalisée auprès des pharmaciens et internes d'hôpitaux et cliniques.

#### **4.3.1. Questionnaire pour les hôpitaux**

J'ai tout d'abord établi un questionnaire, constitué de 9 questions fermées et l'ai adressé via l'ADIPH aux pharmaciens et internes inscrits au registre, cela me permettant de toucher le plus d'hôpitaux et cliniques possibles.

A ce questionnaire peuvent répondre les pharmaciens et les internes. Le panel d'individus choisis représente l'ensemble des interlocuteurs clés dans la dispensation du médicament à l'hôpital et des interlocuteurs des autorités.

Ce questionnaire (Annexe 3) est découpé en différents items qui se rapportent à :

- La connaissance de la directive EU concernant la sérialisation des médicaments ;
- Le fonctionnement de la gestion de la sérialisation en Europe ;

- La connaissance des interlocuteurs en cas de problèmes ;
- Les actions des prestataires de logiciels en officine ;
- La capacité de l'hôpital à faire face à la lecture des codes-barres sans agrégation ;
- Le risque sans agrégation ou en cas de sortie de la directive des hôpitaux de voir entrer des médicaments contrefaits dans le circuit hospitalier ;

Les résultats sont présentés ci-dessous, 24 professionnels ont répondu au questionnaire. La figure 30 est la synthèse des réponses reçues.

#### 4.3.1.1. Question 1 : Etes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments ?

- 42% des personnes interrogées sont au courant pour la Directive Européenne anti-contrefaçon ;
- 58% des personnes interrogées ne sont pas au courant de la directive, cela concerne surtout les internes (3 internes sur 4 ne sont pas au courant) et les pharmaciens spécialistes ou gérant des cliniques hospitalières (7 sur 7 interrogés contre 3 pharmaciens non avertis pour 7 avertis).

#### 4.3.1.2. Question 2 : Savez-vous pour qu'elle date doit-elle être effective ?

- 8% des personnes interrogées pensent que la Directive doit être appliquée à partir de Début 2018 ;
- 13% des personnes interrogées pensent que la Directive doit être appliquée à partir de Fin 2018, dont une personne ayant indiqué à la question précédente avoir connaissance de la Directive ;
- 54% des personnes interrogées ont répondu exactement à la question, avec une date d'application de la Directive pour Début 2019 ;
- 25% des personnes interrogées ne savent pas la date d'application.

4.3.1.3. Question 3 : Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ?

- 25% des personnes interrogées ont une idée du futur fonctionnement de la sérialisation en Europe ;
- 75% des personnes interrogées ne connaissent pas le futur fonctionnement.

4.3.1.4. Question 4 : Savez-vous quel est l'organisme responsable de la mise en place de la sérialisation en France ?

- 17% des personnes interrogées pensent que l'ANSM est responsable de la mise en place de la sérialisation en France ;
- 12% des personnes interrogées pensent que le Ministère de la Santé est responsable de la mise en place de la sérialisation en France ;
- 8% des personnes interrogées pensent qu'un organisme privé est responsable de la mise en place de la sérialisation en France ;
- 38% des personnes interrogées ont répondu de façon correcte, le CIP est l'organisme responsable de la mise en place de la sérialisation en France ;
- 25% des personnes interrogées ne savent pas quel est l'organisme en charge de la sérialisation en France.

4.3.1.5. Question 5 : Avez-vous été approché par des prestataires de logiciel pour la lecture à barres Data Matrix pour la sérialisation ?

- 12% des hôpitaux ont été contactés par les prestataires de logiciels de lecture des codes à barre Data Matrix en anticipation de la Directive ;
- 88% des hôpitaux n'ont pas été contactés par les prestataires de logiciels de lecture des codes à barre Data Matrix.

4.3.1.6. Question 6 : Etes-vous déjà équipés d'un nombre de lecteurs suffisant pour scanner toutes les boîtes de médicaments utilisées ?

- 37% des hôpitaux sont équipés d'un nombre suffisant de lecteurs de code à barres Data Matrix permettant de scanner toutes les boîtes de médicaments délivrées ;
- 63% des hôpitaux ne sont pas équipés d'un nombre suffisant de lecteurs voire même ne sont pas équipés du tout en lecteurs de codes à barres Data Matrix, cela surtout pour les cliniques (réponse de 6 pharmaciens gérant des cliniques sur 7).

4.3.1.7. Question 7 : pensez-vous que vous serez capables de mettre en place le décommissionnement de tous les médicaments de l'hôpital sans un dispositif d'agrégation ?

- 17% des personnes interrogées pensent que l'hôpital sera capable de procéder au décommissionnement de toutes les boîtes délivrées même sans dispositif d'agrégation ;
- 79% des personnes interrogées ne pensent pas l'hôpital capable de procéder au décommissionnement de toutes les boîtes délivrées sans un dispositif d'agrégation ;
- 4% des personnes interrogées ne savent pas si l'hôpital sera capable sans agrégation de procéder au décommissionnement total des boîtes délivrées.

4.3.1.8. Question 8 : Si non à la question précédente, le décommissionnement ne pourra se faire de façon systématique, la vérification du numéro de série ne pourra être effective, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ?

- 29% des personnes ayant répondu au questionnaire pensent que la non vérification des numéros de séries permettrait l'apparition de médicaments contrefaits sur le marché hospitalier ;

- 54% des personnes interrogées pensent le circuit du médicament hospitalier sûr et ne permettant pas l'entrée de médicaments contrefaits même si la vérification des numéros de séries ne se fait pas de façon systématique ;
- 17% des personnes interrogées ne se prononcent pas sur la problématique.

4.3.1.9. Question 9 : De la même façon, la directive ne permettant pas l'agrégation, si les médicaments dispensés à l'hôpital sortent du scope de la directive, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ?

- 38% des personnes ayant répondu au questionnaire pensent que si l'hôpital obtient une sortie de la Directive car cette dernière ne supporte pas l'agrégation, cela serait un risque de survenue de médicaments contrefaits sur le circuit hospitalier ;
- 54% des personnes interrogées pensent le circuit du médicament hospitalier sûr et ne permettant pas l'entrée de médicaments contrefaits même si les médicaments hospitaliers sortent du scope de la Directive ;
- 8% des personnes ne se prononcent pas sur la problématique.

Questions	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Postes occupés	Réponses obtenues								
Interne	non	Début 2019	Non	Ministère de la santé	non	oui	oui	NSP	oui
Interne	non	Ne sait pas	non	l'Ansm	non	oui	non	oui	oui
Interne	oui	Début 2019	oui	CIP	non	oui	oui	non	non
PH	oui	Début 2019	oui	CIP	non	oui	oui	NSP	oui
PH	oui	Début 2019	oui	CIP	non	oui	oui	oui	oui
PH Gerant clinique	non	Début 2019	non	CIP	non	oui	non	non	oui
Assistant spécialiste	non	Début 2019	non	CIP	non	non	non	oui	non
PH Gerant clinique	non	Début 2018	non	CIP	non	non	non	oui	oui
PH	oui	Début 2019	non	CIP	non	oui	non	oui	oui
PH	oui	Début 2019	oui	ANSM	non	non	non	non	non
PH Gerant clinique	non	Ne sait pas	non	Ministère de la santé	non	non	non	NSP	NSP
PH	oui	Début 2019	non	organisme privé	oui	non	non	non	non
Praticien contractuel	non	Fin 2018	non	organisme privé	non	non	non	non	non
PH	non	Ne sait pas	non	Ne sait pas	non	non	non	non	non
Interne	non	Début 2019	non	ANSM	non	oui	non	non	non
PH	oui	Début 2019	non	Ne sait pas	non	non	non	non	non
PH Gerant clinique	non	Ne sait pas	Non	Ne sait pas	non	non	non	non	non
PH clinique	non	Ne sait pas	non	Ne sait pas	non	non	NSP	NSP	NSP
PH	non	Ne sait pas	non	Ne sait pas	non	non	non	non	non
PH	non	Fin 2018	Non	Ministère de la santé	oui	oui	non	oui	oui
PH assistant	oui	Début 2019	oui	CIP	oui	non	non	non	non
PH	oui	Fin 2018	Non	Ne sait pas	non	non	non	non	non
PH	non	Début 2019	non	ANSM	non	non	non	oui	oui
PH	oui	Début 2018	oui	CIP	non	non	non	non	non

Figure 3030. Récapitulatif des réponses du questionnaire pour les Hospitaliers

#### ***4.3.2. Discussion sur le questionnaire pour les hospitaliers :***

D'après les résultats de l'enquête, les hospitaliers sont en partie au courant de la Directive EU de lutte contre la contrefaçon des médicaments. Ceux qui ne semblent pas du tout au courant sont principalement les pharmaciens gérants de cliniques.

Cependant, malgré cette relative connaissance, il apparaît que celle-ci reste abstraite puisque les dates d'application et encore plus les fonctionnements Européen et Français du système de sérialisation ne sont pas connues même des personnes ayant répondu à la première question comme quoi ils avaient connaissance de la directive.

S'il apparaît d'après les résultats que la mise en place de la directive à l'hôpital est compliquée, par manque de temps, de moyens matériels et humains, par le fait que l'agrégation n'est pas comprise dans la directive et non supportée par le Hub Européen, les personnes interrogées ne paraissent pas inquiètes quant à l'introduction de médicaments contrefaits sur le marché des médicaments hospitaliers. Dans le champ libre du questionnaire pour que les participants puissent laisser des commentaires, certaines questions sont ressorties « *On dit en général que le système d'approvisionnement en médicaments en France est sûr et que la contrefaçon n'est pas possible, cette directive est-elle nécessaire ?* », la directive apparaît comme forcée et n'ayant pas pris en compte tous les aspects des circuits du médicament. Les personnes ayant répondu au questionnaire semblent conscientes du problème de la contrefaçon, surtout en dehors de la France, mais soulèvent la question de la faisabilité, sujet qui pour eux semble avoir été survolé, le texte étant imposé avant concertation.

#### **4.4. Pour les grossistes répartiteurs**

Pour les grossistes, les difficultés sont du même ordre, même si c'est au pharmacien d'officine de scanner, le grossiste doit aussi s'assurer de la bonne conformité des médicaments qu'il vend. Il peut aussi être appelé à décommissionner en cas de rappels par autorisation du titulaire de l'AMM. Les investissements sont importants, que ce soit pour des machines, qu'en termes de main d'œuvre.

### PARTIE III : CONCLUSION

La contrefaçon est un fléau mondial qui touche tous les pays et tous les domaines. Non seulement ce phénomène touche les pays directement en s'attaquant eux emplois et à l'économie, il touche les marques par une détérioration de leur image mais il touche surtout les employés des usines de contrefaçon et les consommateurs. De plus, la part de la contrefaçon dans le financement du terrorisme est non négligeable, cela doit obliger les pays et les organisations mondiales à augmenter la lutte contre la contrefaçon. Les consommateurs doivent être informés de façon plus durable, non seulement de manière anecdotique et saisonnière mais tout au long de l'année et sur tous les supports de ventes.

Dans le même sens, les condamnations sont trop peu importantes. Même dans les pays avec une législation forte en matière de contrefaçon, les jugements sont décorrélés de la réalité. En effet, le plus souvent les consommateurs-même s'ils ont conscience d'acheter un produit contrefait- n'ont aucune amende. Seul le produit est saisi, et les vendeurs ont des peines légères. La contrefaçon est un marché plus important que le trafic de drogue et la prostitution réunis ; les peines, par contre, sont dérisoires. Cela en fait une branche illégale attrayante pour les malfaiteurs. La lutte contre la contrefaçon ne pourra se faire qu'avec une justice adéquate qui s'adapte au monde actuel et qui puisse changer en fonction des besoins. Un travail intense d'harmonisation des peines au niveau international et d'augmentation de ces dernières est nécessaire.

Des solutions de lutte contre la contrefaçon existent mais pour la plupart d'entre elles, les plus efficaces restent chères à mettre en place. Les investissements pour les entreprises sont lourds et ils ne peuvent pas pour certains produits être répercutés sur les prix de vente, comme dans le cas des médicaments puisque le prix est fixé par accord entre l'industriel et l'ANSM et ne peut pas être augmenté par un simple ajout de Data Matrix sur l'article de conditionnement. Pour l'Europe, la sérialisation seule est nécessaire et intéressante mais présente des limites. Un système d'agrégation sera nécessaire à être implémenté et sera sûrement la prochaine étape. Mais cela entraînera de

nouveaux investissements, encore plus importants. Selon les premières estimations cela triplera la facture de la sérialisation seule. La difficulté d'implémentation du système est telle que les Etats-Unis qui devaient mettre en place pareil système avec un Track and Trace ne seront finalement pas prêts pour Novembre 2017 comme prévu et la date limite d'implémentation est repoussée d'une année. Pour une lutte efficace dans ce domaine, les techniques de lutte doivent aller encore plus loin qu'une seule sérialisation et une harmonisation mondiale sera le seul moyen de lutte efficace puisque la plupart des médicaments contrefaits sont fabriqués et consommés dans les pays en voie de développement.

Des solutions de sérialisation de niveau 5 apparaissent. Ces solutions rendront obsolètes le système européen, en effet si une boîte est suivie depuis la production, si l'industriel est capable de savoir où elle se trouve à un instant t, il n'y aura plus besoin de garder sur un HUB des numéros. Des solutions de niveau 5 comme la reconnaissance des défauts d'impression d'un code, ne nécessitent pas l'impression d'un code 2D, un simple code-à-barres suffit, il n'y a plus nécessité d'avoir un numéro unique par boîte puisque que chaque boîte est en elle-même unique. Il est nécessaire alors de se poser la question de la pérennité du système Européen tel qu'il est pensé actuellement. Il est aussi dommageable que différents systèmes comme celui des Etats-Unis et le futur système Européen fonctionnent différemment, car dans la lutte, mondiale, contre la contrefaçon, il paraissait nécessaire que tous les pays se rejoignent et mettent en commun leurs solutions, ce qui n'est absolument pas envisageable actuellement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2017). *l'ANSM, une agence d'expertise*. Récupéré sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr): [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
2. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé. (2017). *Cycle de vie des produits de santé*. Récupéré sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr): [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Vers-les-innovations-de-demain/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Vers-les-innovations-de-demain/(offset)/3)
3. CIP, Club Inter Pharmaceutique. (s.d.). *le CIP*. Récupéré sur [cipclub.org](http://www.cipclub.org): <http://www.cipclub.org>
4. Comité Colbert. (2012). *Le rôle du comité Colbert dans la lutte contre la contrefaçon en France et dans le Monde*.
5. Congress.gov. (2013, 27 Novembre). *H.R.3204- Drug Quality and Security Act*. Récupéré sur [congress.gov](https://www.congress.gov): <https://www.congress.gov/bill/113th-congress/house-bill/3204>
6. Conseil national de l'emballage. (2015). *Emballage et traçabilité des produits*.
7. David Carpentier, J. C. (2016). *le rôle crucial des application de niveau 3 pour assurer la pérennité d'une solution de sérialisation*.
8. Demarez, J.-P. (s.d.). *Pharmacovigilance, Intrications du droit des affaires avec les réglementations européenne et nationale*. [solidarite-sante.gouv.fr](http://solidarite-sante.gouv.fr).
9. douane. (2016). *Rôle de la douane dans la lutte contre la contrefaçon*. Récupéré sur [douane.gouv.fr](http://www.douane.gouv.fr): <http://www.douane.gouv.fr/articles/a11068-role-de-la-douane-dans-la-lutte-contre-la-contrefacon>
10. EMVO. (2017). *About EMVO*. Récupéré sur [emvo-medicines.eu](http://www.emvo-medicines.eu): <https://www.emvo-medicines.eu/about-emvo/>
11. EUIPO, Office de l'union européenne pour la propriété intellectuelle. (2016). *Le coût économique des atteintes aux droits de propriété intellectuelle dans l'industrie pharmaceutique*.
12. European Commission. (2015). *Report on EU customs enforcement of intellectual property rights*.
13. European Medicines Agency. (2017, Février 16). Consulté le Juin 2017, sur [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu): [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf)
14. Fabbe-Costes, N. (2013). *Traçabilité et logistiques: les interactions* (Vol. Encyclopédie "Techniques de l'Ingénieur"). Paris: Techniques de l'Ingénieur.

15. féfis, fédération française des industries de santé. (s.d.). *secteurs de la filière*. Récupéré sur [fefis.fr](http://www.fefis.fr/la-fefis/les-industries-de-sante/secteurs-de-la-filiere/): <http://www.fefis.fr/la-fefis/les-industries-de-sante/secteurs-de-la-filiere/>
16. Florence Krémer, C. V. (2008). Les consommateurs face à la contrefaçon: une comparaison entre Belges et Français. (D. B. Supérieur, Éd.) *Reflets et Perspectives de la vie économique*(XLVII), 104.
17. GS1. (2016). *GS1 DataMatrix ECC200: Recommandations pour la définition d'un standard d'application dans votre secteur d'activité*.
18. GS1. (2016). *GS1 DataMatrix Guideline: overview and technical introduction to the use of GS1 DataMatrix*.
19. Haond, J. (2012). *La lutte contre la contrefaçon: protection industrielle et sécurisation par le Data Matrix*. Nancy 1: Faculté de pharmacie.
20. IRACM, Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments. (s.d.). *A propos de l'IRACM*. Récupéré sur [iracm.com](http://www.iracm.com/a-propos-de-liracm/): <http://www.iracm.com/a-propos-de-liracm/>
21. IRACM, Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments. (s.d.). *Falsification de Médicaments*. Récupéré sur [iracm.fr](http://www.iracm.com/falsification/definition/): <http://www.iracm.com/falsification/definition/>
22. IRACM, Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments. (2015). *La directive européenne "médicaments falsifiés"*. Consulté le 2017, sur [iracm.com](http://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/): <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/>
23. LEEM, Les entreprises du médicament. (2010, Mai 19). *La France n'est pas épargnée par la contrefaçon de médicaments*. Récupéré sur [leem.org](http://www.leem.org/article/contrefacon-de-medicament-en-france): <http://www.leem.org/article/contrefacon-de-medicament-en-france>
24. LEEM, Les entreprises du médicament. (2015). *Dossier de presse: Contrefaçon de médicaments*.
25. Légifrance, service public de la diffusion du droit. (2000, Juin 22). Article L5111-2. *Code de la Santé Publique*. France.
26. Légifrance, service public de la diffusion du droit. (2000, Juin 22). Article L586. *Code de la Santé Publique*. France.
27. Légifrance, service public de la diffusion du droit. (2004, Août 8). Article R5106. *Code de la Santé Publique*. France.
28. légifrance, service public de la diffusion du droit. (2014, Mars 19). Article L4211-1. *Code de la Santé Publique*. France.
29. Legifrance, service public de la diffusion du droit. (27, Février 2007). Article L5111-1. *Code de la Santé Publique*. France.

30. Légifrance, service public de la diffusion du droit. (2000, Juin 22). Article L596. *Code de la Santé Publique*. France.
31. Maréchal, C. (2016). *Point d'étape sur la sérialisation pour les entreprises pharmaceutiques: application de la directive 2011/62/UE*.
32. Markus Gerick, E. (2017). *Progress Monitoring, Monthly Report 28.02.2017*.
33. OCLAESP/DGCCRF. (2011). *Opération internationale de lutte contre la contrefaçon et la vente de produits alimentaires falsifiés*. Consulté le 2016, sur [economie.gouv.fr](http://economie.gouv.fr): [https://www.economie.gouv.fr/files/directions\\_services/dgccrf/presse/communiqu/2011/cp061211\\_opson.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/presse/communiqu/2011/cp061211_opson.pdf)
34. Sanofi. (2017). *Actualité et évènements 2017*. Récupéré sur faux médicaments vrai danger: <http://www.fauxmedicamentsvraidanger.com/web/actualites-evenements/2017>
35. Sebastien Ajagamelle, N. R. (2009). *Procédés anti-contrefaçon: nouvelles technologies et réglementations*. Consulté le 2016, sur grenoble-inp: <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2009/procedes-anticontrefacon.htm>
36. Supply Chain Magazine. (2008). Dossier Traçabilité. *Supply Chain Magazine*, 80.
37. UNIFAB -Union des fabricants. (édition 2016). *Contrefaçon & Terrorisme*.
38. World Health Organization. (2007). *Only get your medicines from know and reliable sources*. Récupéré sur [impactglobalforum.org](http://www.impactglobalforum.org): <http://www.impactglobalforum.org/>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1. Circuit du médicament <sup>15</sup> .....	23
Figure 2. Saisies douanières 2015 <sup>12</sup> .....	24
Figure 3. Pays les plus touchés par les contrefaçons <sup>12</sup> .....	26
Figure 4. Estimation des pertes de ventes annuelles en Europe <sup>11</sup> .....	32
Figure 5. Corrélation perte de ventes dues à la contrefaçon et dépenses publiques en fonction du PIB en Europe <sup>11</sup> .....	33
Figure 6. Campagne publicitaire de l'UNIFAB.....	41
Figure 7. Situation au 17 Février 2017 de la signature de la Convention Médicrime .....	44
Figure 8. Exemple d'une pastille d'inviolabilité .....	55
Figure 9. Niveaux de solutions de sérialisations <sup>7</sup> .....	63
Figure 10. Code à barre EAN 13 .....	65
Figure 11. Code à barre 39 .....	65
Figure 12. Exemple de DataMatrix <sup>12</sup> .....	66
Figure 13. Exemple de QR code.....	66
Figure 14. Exemple de puce RFID .....	67
Figure 15. Révélation à l'UV des taggants .....	67
Figure 16. Exemple d'hologramme sécuritaire .....	68
Figure 17. Exemple d'un marquage Data Matrix et éléments associés .....	72
Figure 18. Association GTIN 14 - CIP 13 .....	72
Figure 19. Code à Barres Data Matrix .....	73
Figure 20. Lisibilité du Code Data Matrix .....	74
Figure 21. Les différentes solutions anti-contrefaçon appliquées au médicament.....	76
Figure 22. Carte d'avancée de la sérialisation dans l'Union Européenne <sup>32</sup> .....	80
Figure 23. Organisation Sérialisation Européenne <sup>31</sup> .....	81
Figure 24. Relation entre OBP et EMVO.....	83
Figure 25. Responsabilités et rôles des parties prenantes <sup>31</sup> .....	84
Figure 26. Frise chronologique de l'implémentation de la sérialisation en France. ....	88
Figure 27. Exemple d'un Bon-à-Tirer à modifier .....	90
Figure 28. Cotation par un prestataire externe pour 60000 boîtes de vendues par an .....	92
Figure 29. Récapitulatif des réponses du questionnaire pour les officines .....	100
Figure 30. Récapitulatif des réponses du questionnaire pour les Hospitaliers.....	106

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Contrefaçon mondiale .....	29
Tableau 2. Données de saisies douanières en France 2004-2008.....	34
Tableau 3. Tailles de référence pour le Data Matrix "carré" .....	73
Tableau 4. Coût d'implémentation de la sérialisation dans les usines de production <sup>31</sup> .....	92
Tableau 5. Coûts estimés (EFPIA) pour la France <sup>31</sup> .....	93

## ANNEXES

### Annexe 1 : règlement délégué (extraits)

9.2.2016

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 32/1

## II

(Actes non législatifs)

## RÈGLEMENTS

### RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/161 DE LA COMMISSION

du 2 octobre 2015

complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <sup>(1)</sup>, et notamment son article 54 bis, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2001/83/CE, telle que modifiée, prévoit des mesures visant à empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale grâce à l'apposition de dispositifs de sécurité consistant en un identifiant unique et un dispositif anti-effraction sur l'emballage de certains médicaments à usage humain afin de permettre leur identification et leur authentification.
- (2) L'existence de mécanismes divergents d'authentification des médicaments, fondés sur différentes exigences nationales ou régionales en matière de traçabilité, peut entraver la circulation des médicaments dans l'Union et accroître les coûts pour tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Il est donc nécessaire d'établir des règles à l'échelle de l'Union concernant la mise en œuvre des dispositifs de sécurité pour les médicaments à usage humain, en accordant une attention particulière aux caractéristiques et aux spécifications techniques de l'identifiant unique, aux modalités de vérification des dispositifs de sécurité ainsi qu'à l'établissement et à la gestion du système de répertoires contenant des informations sur les dispositifs de sécurité.
- (3) Conformément à l'article 4 de la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil <sup>(2)</sup> et à l'article 54 bis, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE, la Commission a évalué les bénéfices, les coûts et le rapport coût-efficacité de chacune des options concernant les caractéristiques et les spécifications techniques de l'identifiant unique, les modalités de la vérification des dispositifs de sécurité et l'établissement et la gestion du système de répertoires. Les options stratégiques présentant le meilleur rapport coût-efficacité ont été adoptées comme éléments essentiels du présent règlement.
- (4) Le présent règlement établit un système dans lequel l'identification et l'authentification de médicaments sont garanties par une vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement de tous les médicaments dotés des dispositifs de sécurité, doublée d'une vérification, par les grossistes, de certains médicaments présentant un

<sup>(1)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>(2)</sup> 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 (JO L 174 du 1.7.2011, p. 74).

**Article 2****Champ d'application**

1. Le présent règlement s'applique:
  - a) aux médicaments soumis à prescription dont l'emballage est doté de dispositifs de sécurité, conformément à l'article 54 bis, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, à moins qu'ils ne figurent sur la liste établie à l'annexe I du présent règlement;
  - b) aux médicaments non soumis à prescription figurant sur la liste établie à l'annexe II du présent règlement;
  - c) aux médicaments auxquels les États membres ont étendu le champ d'application de l'identifiant unique ou du dispositif anti-effraction conformément à l'article 54 bis, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE.
2. Aux fins du présent règlement, lorsqu'une disposition fait référence à l'emballage, elle s'applique à l'emballage extérieur ou au conditionnement primaire si le médicament n'a pas d'emballage extérieur.

**Article 3****Définitions**

1. Aux fins du présent règlement, les définitions de l'article 1<sup>er</sup> de la directive 2001/83/CE s'appliquent.
2. On entend par:
  - a) «identifiant unique», le dispositif de sécurité permettant de vérifier l'authenticité d'une boîte individuelle d'un médicament et de l'identifier;
  - b) «dispositif anti-effraction», le dispositif de sécurité permettant de vérifier si l'emballage d'un médicament a fait l'objet d'une effraction;
  - c) «désactivation d'un identifiant unique», l'opération modifiant le statut actif d'un identifiant unique contenu dans le système de répertoires visé à l'article 31 du présent règlement en un statut empêchant toute authentification de cet identifiant unique;
  - d) «identifiant unique actif», l'identifiant unique qui n'a pas été désactivé ou qui ne l'est plus;
  - e) «statut actif», le statut d'un identifiant unique actif contenu dans le système de répertoires visé à l'article 31;
  - f) «établissement de santé», un hôpital, une clinique ou un centre de santé prenant en charge des patients internes ou externes.

**CHAPITRE II****SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES DE L'IDENTIFIANT UNIQUE****Article 4****Composition de l'identifiant unique**

Le fabricant place sur l'emballage d'un médicament un identifiant unique conforme aux spécifications techniques suivantes:

- a) l'identifiant unique est une suite de caractères numériques ou alphanumériques, unique pour chaque boîte de médicaments;
- b) l'identifiant unique comprend les éléments de données suivantes:
  - i) un code permettant d'identifier au moins le nom, le nom commun, la forme pharmaceutique, le dosage, la taille et le type de boîte du médicament portant l'identifiant unique («code de produit»);
  - ii) une suite numérique ou alphanumérique d'une longueur maximale de 20 caractères, générée par un algorithme de randomisation déterministe ou non-déterministe («numéro de série»);
  - iii) un numéro de remboursement national ou un autre numéro national identifiant le médicament, si requis par l'État membre dans lequel le produit est destiné à être mis sur le marché;

- iv) le numéro de lot;
  - v) la date de péremption;
- c) la probabilité de deviner un numéro de série doit être négligeable et, en tout état de cause, inférieure à un pour dix mille;
- d) la suite de caractères résultant de la combinaison du code de produit et du numéro de série est unique pour chaque boîte de médicament pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de cette boîte, ou de cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution, conformément à l'article 51, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, si ce délai est plus long;
- e) lorsque le numéro de remboursement national ou autre numéro national identifiant le médicament est contenu dans le code de produit, il n'est pas nécessaire de le répéter dans l'identifiant unique.

#### Article 5

##### Support de l'identifiant unique

1. Les fabricants encodent l'identifiant unique dans un code à barres bidimensionnel.
2. Le code à barres est un code Data Matrix lisible par machine, muni d'un système de détection et de correction d'erreurs équivalent ou supérieur à celui du Data Matrix ECC200. Les codes à barres conformes à la norme de l'Organisation internationale de normalisation/Commission électrotechnique internationale (ISO/IEC) 16022:2006 sont réputés satisfaire aux prescriptions énoncées dans le présent paragraphe.
3. Les fabricants impriment le code à barres sur un emballage dont la surface est lisse, uniforme et peu réfléchissante.
4. L'encodage de la structure de l'identifiant unique en code Data Matrix suit une syntaxe et une sémantique de données normalisées et internationalement reconnues (système de codage) permettant une identification et un décodage précis de chaque élément de données dont se compose l'identifiant unique, à l'aide d'un scanner courant. Le système de codage inclut des identifiants de données ou d'applications, voire d'autres suites de caractères identifiant le début et la fin de la suite de chaque élément de données individuel de l'identifiant unique et définissant les informations contenues dans ces éléments de données. Les identifiants uniques ayant un système de codage conforme à la norme ISO/IEC 15418:2009 sont réputés satisfaire aux prescriptions énoncées au présent paragraphe.
5. Le codage du code de produit en code Data Matrix en tant qu'élément de données de l'identifiant unique suit un système de codification commençant par des caractères spécifiques au système de codification utilisé. Il contient également des caractères ou des suites de caractères identifiant le produit en tant que médicament. Le code qui en résulte doit avoir moins de 50 caractères et être unique à l'échelle mondiale. Les codes de produits conformes aux normes ISO/IEC 15459-3:2014 et ISO/IEC 15459-4:2014 sont réputés satisfaire aux prescriptions énoncées au présent paragraphe.
6. Le cas échéant, différents systèmes de codage peuvent être utilisés dans un même identifiant unique à condition que cela n'entrave pas le décodage. Dans ce cas, l'identifiant unique contient des caractères normalisés permettant l'identification du début et de la fin de l'identifiant unique ainsi que du début et de la fin de chaque système de codage. En cas d'utilisation de plusieurs systèmes de codage, les identifiants uniques conformes à la norme ISO/IEC 15434:2006 sont réputés satisfaire aux prescriptions énoncées au présent paragraphe.

#### Article 6

##### Qualité d'impression du code à barres bidimensionnel

1. Les fabricants évaluent la qualité d'impression du code Data Matrix en en examinant au moins les paramètres suivants:
  - a) le contraste entre les zones claires et les zones sombres;
  - b) l'uniformité de la réflectance des zones claires et des zones sombres;
  - c) la non-uniformité axiale;

- d) la non-uniformité de la grille;
  - e) le taux de correction d'erreur non utilisé;
  - f) le dommage du motif de repère fixe;
  - g) la capacité de l'algorithme de décodage de référence à décoder le code Data Matrix.
2. Les fabricants identifient la qualité minimale d'impression nécessaire pour garantir une lisibilité précise du code Data Matrix tout au long de la chaîne d'approvisionnement pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de la boîte de médicaments, ou de cinq ans à partir de la date à laquelle la boîte a été libérée pour la vente ou la distribution, conformément à l'article 51, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, si ce délai est plus long.
3. Lors de l'impression du code Data Matrix, les fabricants n'utilisent pas une qualité d'impression inférieure à la qualité minimale visée au paragraphe 2.
4. Une qualité d'impression d'au moins 1,5 conformément à la norme ISO/IEC 15415:2011 est réputée satisfaire aux prescriptions énoncées au présent article.

#### Article 7

##### Format lisible par l'homme

1. Les fabricants impriment sur l'emballage, dans un format lisible par l'homme, les éléments de données suivants de l'identifiant unique:
  - a) le code de produit;
  - b) le numéro de série;
  - c) le numéro de remboursement national ou un autre numéro national identifiant le médicament, si l'État membre dans lequel le produit est destiné à être mis sur le marché l'exige et si ce numéro n'est pas imprimé ailleurs sur l'emballage.
2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas si la somme des deux dimensions les plus longues de l'emballage est égale ou inférieure à 10 centimètres.
3. Si les dimensions de l'emballage le permettent, les éléments de données lisibles par l'homme sont situés à côté du code à barres bidimensionnel portant l'identifiant unique.

#### Article 8

##### Informations supplémentaires dans le code à barres bidimensionnel

Les fabricants peuvent inclure des informations autres que l'identifiant unique dans le code à barres bidimensionnel, pour autant qu'ils y soient autorisés par l'autorité compétente, conformément au titre V de la directive 2001/83/CE.

#### Article 9

##### Codes à barres figurant sur l'emballage

Les médicaments devant être dotés des dispositifs de sécurité conformément à l'article 54 bis de la directive 2001/83/CE portent, sur leur emballage, aux fins de leur identification et de la vérification de leur authenticité, uniquement le code à barres bidimensionnel qui contient l'identifiant unique.

## CHAPITRE III

## DISPOSITIONS GÉNÉRALES SUR LA VÉRIFICATION DES DISPOSITIFS DE SÉCURITÉ

## Article 10

**Vérification des dispositifs de sécurité**

Lorsqu'ils procèdent à la vérification des dispositifs de sécurité, les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public vérifient les aspects suivants:

- a) l'authenticité de l'identifiant unique;
- b) l'intégrité du dispositif anti-effraction.

## Article 11

**Vérification de l'authenticité de l'identifiant unique**

Lorsqu'ils procèdent à la vérification de l'authenticité d'un identifiant unique, les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public vérifient l'identifiant unique en le comparant avec les identifiants uniques enregistrés dans le système de répertoires visé à l'article 31. On considère qu'un identifiant unique est authentique lorsque le système de répertoires contient un identifiant unique actif dont le code de produit et le numéro de série sont identiques à ceux de l'identifiant unique faisant l'objet de la vérification.

## Article 12

**Identifiants uniques désactivés**

Un médicament portant un identifiant unique désactivé ne peut plus être distribué ni délivré au public, sauf dans les cas de figure suivants:

- a) l'identifiant unique a été désactivé conformément à l'article 22, point a), et le médicament est distribué pour être exporté hors de l'Union;
- b) l'identifiant unique a été désactivé à une date antérieure à celle à laquelle le médicament a été délivré au public, conformément aux articles 23, 26, 28 ou 41;
- c) l'identifiant unique a été désactivé conformément à l'article 22, point b) ou c), ou à l'article 40, et le médicament est fourni à la personne chargée de son élimination;
- d) l'identifiant unique a été désactivé conformément à l'article 22, point d), et le médicament est fourni aux autorités nationales compétentes.

## Article 13

**Réactiver un identifiant unique désactivé**

1. Les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ne peuvent réactiver un identifiant unique désactivé que si les conditions suivantes sont remplies:

- a) la personne qui réactive l'identifiant dispose de la même autorisation ou habilitation et exécute cette opération dans les mêmes locaux que la personne qui a désactivé l'identifiant unique;
- b) la réactivation de l'identifiant unique a lieu au plus tard dix jours après sa désactivation;

- e) elle procède à des contrôles réguliers du répertoire afin de vérifier que les exigences du présent règlement sont respectées. Ces contrôles ont lieu au moins une fois par an pendant les cinq premières années après l'entrée en vigueur du présent règlement dans l'État membre où le répertoire est implanté et, par la suite, au moins tous les trois ans. Les résultats de ces contrôles sont transmis aux autorités compétentes qui en font la demande;
- f) elle met la piste d'audit visée à l'article 35, paragraphe 1, point g), immédiatement à la disposition des autorités compétentes qui en font la demande;
- g) elle met les rapports visés à l'article 36, point j), à la disposition des autorités compétentes qui en font la demande.

#### Article 38

##### Protection des données et propriété des données

1. Les fabricants, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public sont responsables de toutes les données générées lorsqu'ils interagissent avec le système de répertoires et enregistrées dans la piste d'audit. Ils n'ont que la propriété et l'accès à ces données, à l'exception des informations visées à l'article 33, paragraphe 2, et des informations sur le statut d'un identifiant unique.

2. L'entité légale qui gère le répertoire où est archivée la piste d'audit n'a pas accès à cette piste d'audit et aux données qu'elle contient sans le consentement écrit des propriétaires légitimes des données, sauf pour les besoins d'une enquête sur des cas de falsification possibles signalés dans le système conformément à l'article 36, point b).

#### Article 39

##### Accès des autorités nationales compétentes

Une entité légale qui établit et gère un répertoire utilisé pour vérifier l'authenticité des identifiants uniques de médicaments mis sur le marché dans un État membre ou les désactiver accorde l'accès audit répertoire et aux informations qu'il contient aux autorités compétentes de cet État membre aux fins suivantes:

- a) la supervision du fonctionnement des répertoires et l'enquête sur des cas de falsification possibles;
- b) le remboursement;
- c) la pharmacovigilance ou la pharmaco-épidémiologie.

#### CHAPITRE VIII

##### OBLIGATIONS INCOMBANT AUX TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, AUX IMPORTATEURS PARALLÈLES ET AUX DISTRIBUTEURS PARALLÈLES

#### Article 40

##### Produits rappelés, retirés ou volés

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, dans le cas d'importations parallèles ou de distributions parallèles de médicaments portant un identifiant unique équivalent conformément à l'article 47 bis de la directive 2001/83/CE, le responsable de la mise sur le marché de ces médicaments prend rapidement toutes les mesures suivantes:

- a) il assure la désactivation de l'identifiant unique d'un médicament qui doit être rappelé ou retiré du marché, dans chaque répertoire national ou supranational servant le territoire de l'État membre ou des États membres où le rappel ou le retrait doit avoir lieu;
- b) il assure la désactivation de l'identifiant unique, pour autant qu'il soit connu, d'un médicament qui a été volé, dans chaque répertoire national ou supranational où sont stockées les informations sur ce produit;
- c) il indique dans les répertoires visés aux points a) et b) que le produit concerné a été rappelé, retiré du marché ou volé, selon le cas.

## Article 41

**Produits délivrés sous forme d'échantillons gratuits**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui a l'intention de délivrer l'un de ses médicaments sous forme d'échantillon gratuit conformément à l'article 96 de la directive 2001/83/CE indique, lorsque ce produit est doté des dispositifs de sécurité, qu'il s'agit d'un échantillon gratuit dans le système de répertoires et procède à la désactivation de son identifiant unique avant de le délivrer aux personnes habilitées à le prescrire.

## Article 42

**Suppression d'identifiants uniques du système de répertoires**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, dans le cas d'importations parallèles ou de distributions parallèles de médicaments portant un identifiant unique équivalent conformément à l'article 47 bis de la directive 2001/83/CE, le responsable de la mise sur le marché de ces médicaments ne charge pas d'identifiants uniques dans le système de répertoires avant d'y avoir supprimé, le cas échéant, d'anciens identifiants uniques contenant le même code de produit et le même numéro de série que les identifiants uniques à charger.

## CHAPITRE IX

**OBLIGATIONS INCOMBANT AUX AUTORITÉS NATIONALES COMPÉTENTES**

## Article 43

**Informations à fournir par les autorités nationales compétentes**

Les autorités nationales compétentes mettent les informations ci-après à la disposition des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, des fabricants, des grossistes et des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, qui en font la demande:

- a) les médicaments mis sur le marché de leur territoire, qui sont dotés des dispositifs de sécurité conformément à l'article 54, point o), de la directive 2001/83/CE et au présent règlement;
- b) les médicaments soumis à prescription ou faisant l'objet d'un remboursement, pour lesquels le champ d'application de l'identifiant unique est élargi à des fins de remboursement ou de pharmacovigilance, conformément à l'article 54 bis, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE;
- c) les médicaments pour lesquels le champ d'application du dispositif anti-fraude est élargi à des fins de sécurité des patients, conformément à l'article 54 bis, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE.

## Article 44

**Supervision du système de répertoires**

1. Les autorités nationales compétentes supervisent le fonctionnement des répertoires matériellement situés sur leur territoire afin de vérifier, le cas échéant par des inspections, que le répertoire et l'entité légale chargée de son établissement et de sa gestion respectent les exigences du présent règlement.
2. Une autorité compétente nationale peut déléguer l'une ou l'autre de ses obligations, en vertu du présent article, à l'autorité compétente d'un autre État membre ou à un tiers, par la voie d'un accord écrit.
3. Lorsqu'un répertoire qui n'est pas matériellement situé sur le territoire d'un État membre est utilisé pour vérifier l'authenticité de médicaments mis sur le marché de cet État membre, l'autorité compétente de celui-ci peut superviser une inspection du répertoire ou procéder à une inspection indépendante, sous réserve de l'accord de l'État membre dans lequel le répertoire est matériellement situé.
4. Une autorité compétente nationale communique les rapports relatifs aux activités de supervision à l'Agence européenne des médicaments, qui les mettra à la disposition des autres autorités nationales compétentes et de la Commission.

5. Les autorités nationales compétentes peuvent contribuer à la gestion de tout répertoire utilisé pour identifier des médicaments et vérifier l'authenticité des identifiants uniques des médicaments mis sur le marché de leur État membre ou les désactiver.

Les autorités nationales compétentes peuvent participer au conseil d'administration des entités légales qui gèrent ces répertoires, à concurrence d'un tiers des membres du conseil.

#### CHAPITRE X

#### LISTES DES DÉROGATIONS ET NOTIFICATIONS À LA COMMISSION

##### Article 45

##### Listes des dérogations à l'obligation d'être doté ou non des dispositifs de sécurité

1. La liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité figure à l'annexe I du présent règlement.
2. La liste des médicaments ou des catégories de médicaments non soumis à prescription qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité figure à l'annexe II du présent règlement.

##### Article 46

##### Notifications à la Commission

1. Les autorités nationales compétentes notifient à la Commission les médicaments non soumis à prescription pour lesquels elles estiment qu'il existe un risque de falsification, dès lors qu'elles sont informées d'un tel risque. À cette fin, elles utilisent le formulaire figurant à l'annexe III du présent règlement.
2. Les autorités nationales compétentes peuvent informer la Commission des médicaments qu'elles estiment n'être pas concernés par ce risque de falsification. À cette fin, elles utilisent le formulaire figurant à l'annexe IV du présent règlement.
3. Aux fins des notifications visées aux paragraphes 1 et 2, les autorités nationales compétentes procèdent à une évaluation des risques de falsification et des risques résultant de la falsification de tels produits, en tenant compte des critères énoncés à l'article 54 bis, paragraphe 2, point b), de la directive 2001/83/CE.
4. Lorsqu'elles soumettent à la Commission la notification visée au paragraphe 1, les autorités nationales compétentes fournissent également des éléments de preuve et des documents corroborant l'existence de cas de falsification.

##### Article 47

##### Évaluation des notifications

Lorsque, à la suite d'une notification conforme à l'article 46, la Commission ou un État membre considère, sur la base des décès ou hospitalisations de citoyens de l'Union imputables à une exposition à des médicaments falsifiés, que des mesures rapides doivent être prises pour protéger la santé publique, la Commission évalue la notification sans tarder et au plus tard dans un délai de 45 jours.

#### CHAPITRE XI

#### DISPOSITIONS TRANSITOIRES ET ENTRÉE EN VIGUEUR

##### Article 48

##### Dispositions transitoires

Les médicaments qui ont été libérés, sans les dispositifs de sécurité, pour la vente ou la distribution dans un État membre avant la date d'entrée en vigueur du présent règlement dans cet État membre et qui ne sont pas reconditionnés ou réétiquetés après cette date, peuvent être mis sur le marché, distribués et délivrés au public dans cet État membre jusqu'à leur date de péremption.

*Article 49***Application dans les États membres déjà dotés de systèmes visant à vérifier l'authenticité des médicaments et à identifier les boîtes individuelles**

1. Tous les États membres visés à l'article 2, paragraphe 2, deuxième alinéa, point b), deuxième phrase, de la directive 2011/62/UE communiquent à la Commission la date à partir de laquelle les articles 1<sup>er</sup> à 48 du présent règlement s'appliquent sur leur territoire, conformément à l'article 50, troisième alinéa. La notification est effectuée au plus tard six mois avant cette date.
2. La Commission publie au *Journal officiel de l'Union européenne* un avis de chacune des dates qui lui ont été notifiées conformément au paragraphe 1.

*Article 50***Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à partir du 9 février 2019.

Toutefois, les États membres visés à l'article 2, paragraphe 2, deuxième alinéa, point b), deuxième phrase, de la directive 2011/62/UE appliquent les articles 1<sup>er</sup> à 48 du présent règlement au plus tard à compter du 9 février 2025.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 2 octobre 2015.

Par la Commission  
Le président  
Jean-Claude JUNCKER

## ANNEXE I

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

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

## ANNEXE II

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

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

## Annexe 2 : questionnaire officines

Questions	Réponses			
Qu'est-ce que le Data Matrix pour vous ?	Code barre	logo	code barre tridimensionnel	
Etes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments ?	oui	non		
Savez-vous pour qu'elle date elle doit être effective ?	Début 2018	Fin 2018	Début 2019	Ne sait pas

Suite à cette directive, tous les médicaments sur ordonnance et remboursés auront un numéro unique contenu dans le Data Matrix

Questions	Réponses			
Quelles sont les autres informations que devra contenir le Data Matrix	Numéro de lot, date de péremption, code CIP 13	Numéro de lot, date de péremption	Numéro de lot, date de fabrication, date de péremption	
Quels sont les intérêts du Data Matrix et de la directive ?	Traçabilité du médicament	Lutte contre la contrefaçon	Aucun intérêt	
Depuis la mise en place du Data Matrix, avez-vous des problèmes de lecture du code ?	Souvent (1 fois/jour, plusieurs par semaine)	Parfois (1 fois ou moins par semaine)	Très peu (1 fois par mois ou moins)	Ne possède pas de lecteur
Savez-vous quel seront vos interlocuteurs après la mise en place de la directive (rejet de la boîte, rappel, détérioration avant libération)	ANSM	Industriel/Grossistes	CIP	Ne sait pas
Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ?	oui	non		
Avez-vous été approché par votre prestataire de logiciel pour la gestion de la sérialisation ?	oui	non		

Fonction du professionnel de santé ayant rempli le questionnaire :

### Annexe 3 : questionnaire hospitaliers

- Êtes-vous au courant de la Directive EU concernant la sérialisation des médicaments :
  - Oui
  - Non
- Savez-vous pour qu'elle date elle doit être effective ?
  - Début 2018
  - Fin 2018
  - Début 2019
  - Ne sait pas

Suite à cette directive, tous les médicaments sur ordonnance et remboursés auront un numéro unique contenu dans le Data Matrix, chaque boîte devra être équipée d'un dispositif antieffraction ceci pour tous les médicaments.

- Avez-vous une idée du fonctionnement de la gestion future de la sérialisation en Europe ?
  - Oui
  - Non
- Savez-vous quel est l'organisme responsable de la mise en place de la sérialisation en France ?
  - L'ANSM
  - Le ministère de la santé
  - Un organisme privé
  - Le CIP
  - Ne sait pas
- Avez-vous été approché par des prestataires de logiciel pour la lecture des codes à barres Data Matrix :
  - Oui
  - Non
- Etes-vous déjà équipé d'un nombre de lecteurs suffisant pour scanner toutes les boîtes de médicaments utilisées ?
  - Oui
  - Non
- Pensez-vous que vous serez capable de mettre en place le décommissionnement (inactivation du numéro de série de la boîte de médicament pour annoncer qu'elle a été donnée au patient) de tous les médicaments de l'hôpital sans un dispositif d'agrégation (fait

d'avoir un numéro pour un carton/palette qui permet de savoir tous les numéros de séries des boîtes dans le contenant)?

- Oui
  - Non
  - Ne sais pas
- Si non à la question précédente, le décommissionnement ne pourra pas se faire de façon systématique, la vérification du numéro de série ne pourra pas être effective, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ?
- Oui
  - Non
  - Ne sait pas
- De la même façon, la directive ne permettant pas l'agrégation, si les médicaments dispensés à l'hôpital sortent du scope de la directive, pensez-vous que cela soit une porte ouverte à la contrefaçon ?
- Oui
  - Non
  - Ne sait pas

Remarques supplémentaires :