La contrefaçon des médicaments : les mesures de lutte européennes appliquées aux produits finis pour un laboratoire pharmaceutique fabricant et exploitant

Thomas Rochelle

▶ **To cite this version:**

Thomas Rochelle. La contrefaçon des médicaments : les mesures de lutte européennes appliquées aux produits finis pour un laboratoire pharmaceutique fabricant et exploitant. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03245975

HAL Id: dumas-03245975

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03245975

Submitted on 2 Jun 2021

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 21 MAI 2021

PAR

M. ROCHELLE Thomas

Né le 03/02/1992 à Strasbourg

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LA CONTREFACON DES MEDICAMENTS :
LES MESURES DE LUTTE EUROPEENNES APPLIQUEES AUX PRODUITS FINIS POUR
UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
FABRICANT ET EXPLOITANT

JURY :

Président : NICOLAY Alain

Membres : ANDRIEU Véronique, SCIBETTA Lisa

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES	M. Jérémy MAGALON
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme. Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur Alain NICOLAY
Maitre des Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Madame Véronique ANDRIEU
Maitre de Conférence Universitaire

Madame Lisa SCIBETTA
Pharmacien, Consultante Affaires Réglementaires, Société Bluereg Pharma

qui m'ont fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie du temps consacré à ce travail, et vous prie de trouver en ces quelques mots le témoignage de ma gratitude.

A mes parents, qui m'ont soutenu durant ces nombreuses années. Je vous remercie du fond du cœur et j'espère que vous serez fiers de la consécration de ce travail.

A mon frère, qui a toujours cru en moi comme je crois en lui. L'amour et l'affection que tu m'as apportés durant les week-ends m'ont été d'un grand réconfort.

A mes grands-parents, pour lesquels j'ai de tendres pensées.

A Lisa, mon pilier, tu as été l'exemple que j'ai essayé de suivre durant toutes mes études. Je te remercie pour tes nombreux conseils, d'avoir su m'aider à gérer mon stress à l'approche des examens et plus globalement d'avoir fait de ces années des moments inoubliables. Je suis heureux de tourner cette page avec toi à mes côtés.

A mes amis, camarades de promotion, avec qui je partage de nombreux souvenirs mémorables.

A mes collègues de Techni-Pharma qui m'accompagnent depuis le début de ma vie professionnelle et avec qui j'apprends beaucoup.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS 15

LISTE DES TABLEAUX 17

LISTE DES FIGURES 17

LISTE DES ANNEXES 19

INTRODUCTION 20

PREMIERE PARTIE : LE CONTEXTE LIE AUX CONTREFACONS DES MEDICAMENTS 21

1.1 DEFINITIONS 21

1.2 LES ACTEURS DE LA LUTTE 24

1.2.1 Les entreprises privées 24

1.2.2 Les professionnels de santé 25

1.2.3 Les partenaires gouvernementaux et institutionnels 27

1.2.4 Les organisations professionnellEs 32

1.3 L'AMPLEUR DE LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS 33

1.3.1 Chiffres généraux sur la contrefaçon des médicaments 33

1.3.2 Cartographie de la contrefaçon des médicaments 37

1.3.3 L'essor des contrefaçons de médicaments 43

1.3.4 Les ressources mobilisées dans la lutte 47

1.3.5 Les Risques résiduels 49

DEUXIEME PARTIE : LE RENFORCEMENT DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE 52

2.1 L'HISTORIQUE DES MESURES DE LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES (49) 52

2.2 LA DIRECTIVE 2011/62/UE ET LE REGLEMENT DELEGUE 2016/161 (9)(50) 53

2.2.1 Les dispositions générales 53

2.2.2 La sérialisation 54

2.2.3 Les Dispositifs anti-effraction 67

2.2.4 Les autres mesures de lutte européennes 73

TROISIEME PARTIE : EXEMPLE DE DEPLOIEMENT DES DISPOSITIFS DE LUTTE CONTRE LA FALSIFICATION DANS UN LABORATOIRE FABRICANT ET EXPLOITANT 76

3.1 LE CONTEXTE DES LABORATOIRES TECHNI-PHARMA 76

3.2 EXEMPLES DE MISE EN PLACE DES DISPOSITIFS DE LUTTE CONTRE LA FALSIFICATION 77

3.2.1 Le contrôle des changements 77

3.2.2 La mise en place des dispositifs anti-effraction 78

3.2.3 La mise en place de la sérialisation 90

3.2.4 Le suivi des lots de médicaments dans le cadre de la lutte contre les falsifications 93

CONCLUSION 97

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 99

ANNEXES 105

ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE MAITRISE DES CHANGEMENTS 106

ANNEXE 2 : ETUDE DE STABILITE DES ETIQUETTES INVIOLABLES 114

ANNEXE 3 : SCHEMAS DE L'EQUIPEMENT « ETIQUETEUSE » 116

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARS : Agence Régionale de Santé

BAT : Bon à Tirer

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCD : Conseil de Coopération Douanière

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CE : Communauté Européenne

CETA : Comprehensive Economic and Trade Agreement

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CIP : Club Inter Pharmaceutique

CSP : Code de la Santé Publique

DASA : Direction de l'Action Sanitaire

DGS : Direction Générale de la Santé

EDI : Echange de Données informatisées

EEE : Espace Economique Européen

EMVO : European Medicines Verification Organisation

EMVS : European Medicines Verification System

ERP : Enterprise Resource Planning

EUIPO : European Union Intellectual Property Office

FDA : Food and Drug Administration

France MVO : France Medicines Verification Organisation

GSMS : Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products

IMPACT : International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce

IPM : Interface Public-Membres

INTERPOL : Organisation Internationale de la Police Criminelle

IPC : In Process Control

IRACM : Institut international de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments

LEEM : Les Entreprises du Médicament

NMVO : National Medicines Verification Organisation

NMVS : National Medicines Verification System

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OMD : Organisation Mondiale des Douanes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCU : Points de Contact Uniques

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RFID : Radio Frequency Identification

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

RQP : Revue Qualité Produit

UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Analyse de risque du type d'étiquette inviolable 83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre cumulé de points focaux formés et de produits signalés à la base de surveillance et de suivi de l'OMS (de la phase pilote jusqu'à 2017)(26) 36
Figure 2 : Exemples de types de produits médicaux falsifiés et de qualité inférieure signalés au GSMS (2013-2017)(26) 37
Figure 3 : Pays dans lesquels des produits de qualité inférieure et falsifiés ont été découvert et signalés au GSMS de l'OMS (2013-2017)(26) 38
Figure 4 : Boîte de Nirupquin achetée au marché Keur Serigne Bi, principal lieu de vente de faux médicaments de Dakar, en mai 2020. (27) 41
Figure 5 : Pourcentage de signalements effectués au GSMS par région (2013-2017)(26) 42
Figure 6 : Schéma de principe du flux de la sérialisation (53) 58
Figure 7 : Equipement de vérification des numéros de série des médicaments (vue entrée), . 63
Figure 8 : Equipement de vérification des numéros de série des médicaments (vue sortie), .. 64
Figure 9 : Exemple de boîte pliante perforée et fermée avec de la colle (63) 68
Figure 10 : Exemple de boîte pliante de conception particulière (63) 68
Figure 11 : Exemple de boîte contenant une étiquette de scellage (63) 69
Figure 12 : Exemple de boîte enveloppée d'un film (63) 69
Figure 13 : Exemple de conditionnement primaire enveloppé d'un manchon (63) 70
Figure 14 : Exemple de fermeture cassable (63) 70
Figure 15 : Exemple de fermeture déchirable (63) 71
Figure 16 : Exemple de blister inviolable (63) 71
Figure 17 : Exemples d'emballages souples (63) 72
Figure 18 : Exemples de récipient à soufflage-remplissage-scellage (63) 73
Figure 19 : Logo français obligatoire pour les sites internet de ventes de médicaments (65) 74
Figure 20 : Equipement Geset 114 TE proposé 81
Figure 21 : Processus de dépose des étiquettes 81
Figure 22: Format d'étiquettes inviolables proposé 85

Figure 23 : Ligne conditionnement secondaire suppositoires (Eductyl Adultes®) 87
Figure 24 : Position des étiquettes inviolables (spécifications Eductyl Adultes®) 88
Figure 25 : Vérification à réception du lot par le dépositaire 92

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Formulaire de maitrise des changements

ANNEXE 2 : Etude de stabilité des étiquettes inviolables

ANNEXE 3 : Schémas de l'équipement « étiqueteuse »

INTRODUCTION

Le 9 février 2019 a marqué l'entrée en vigueur de la directive 2011/62/UE permettant une coordination des actions en manière de lutte envers les médicaments contrefaits à l'échelle européenne. Ce renforcement de la réglementation vise à s'adapter au contexte mondial actuel où la menace des contrefaçons ne cesse de croître, malgré le déploiement d'importantes ressources par les acteurs internationaux de la lutte contre les médicaments contrefaits.

En effet selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la contrefaçon des médicaments représenterait plus de 10% du marché mondial des médicaments et estime que plus de 50% des médicaments commercialisés sur internet sont contrefaits (1). Ce trafic, motivé par l'aspect lucratif, est en constante augmentation depuis des années et présente un réel risque pour la santé publique.

L'enjeu pour l'Union Européenne (UE) est ainsi de garantir l'authenticité de l'ensemble des médicaments sur toute la chaîne, de la fabrication jusqu'à la dispensation au patient et éviter que des médicaments falsifiés soient introduits dans la chaîne de distribution. Concrètement la directive 2011/62/UE impose la mise en place de dispositifs antieffraction sur tous les médicaments et de la sérialisation basée sur l'apposition d'un code unique pour certaines boîtes de médicaments. La mise en œuvre de cette nouvelle réglementation depuis le 9 février 2019 est venue impacter l'ensemble de la chaine de distribution des médicaments et implique de nombreux acteurs, notamment : les Laboratoires pharmaceutiques fabricants et exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les pharmacies ainsi que des éditeurs de logiciels. La collaboration de l'ensemble de ces acteurs est nécessaire au bon fonctionnement de ces mesures européennes pour mener une lutte efficace. L'application de ces mesures au sein d'un Laboratoire pharmaceutique fabricant et exploitant a mobilisé de nombreuses ressources afin de permettre une gestion efficace de ces changements.

L'objet de cette thèse est dans un premier temps de rappeler le contexte des contrefaçons de médicaments qui a poussé l'UE à sécuriser davantage leur circuit de distribution puis de développer les mesures européennes, extraites de la directive 2011/62/UE et du Règlement délégué 2016/161 ; et enfin d'analyser, à travers un exemple concret, comment ces mesures ont été mises en œuvre au sein d'un Laboratoire fabricant et exploitant de médicaments.

PREMIERE PARTIE : LE CONTEXTE LIE AUX CONTREFACONS DES MEDICAMENTS

1.1 DEFINITIONS

Selon les termes de l'article L.335-2 du code de la propriété intellectuelle, la contrefaçon d'un produit (médicament, film, produit de luxe, logiciel...) est définie comme une atteinte aux droits de propriété intellectuelle (2).La propriété intellectuelle incorpore des règles permettant notamment la protection des connaissances, des informations, des conceptions, des formes ou des dénominations. La propriété intellectuelle comprend la propriété littéraire ou artistique protégée par des droits d'auteur, et la propriété industrielle (3). Le titre de propriété industrielle permet d'obtenir un monopole sur un territoire déterminé et pendant un temps défini. Sous réserve de son dépôt et de la publication de l'invention, le titre permet d'interdire à autrui d'entamer un monopole sur l'objet en question. On retrouve différents titres de propriété industrielle (4) :

- Le brevet qui protège une activité inventive, et si elle est capable d'une application industrielle, en conférant à son titulaire une exclusivité d'exploitation pendant 20ans à compter du jour de dépôt de la demande. Lorsque ces droits de propriété intellectuelle expirent, l'invention « tombe dans le domaine public » Dans le domaine pharmaceutique, selon le règlement communautaire n°1768/92(5), il est possible d'ajouter un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui permet d'étendre la durée de protection du brevet à 15 ans à compter de la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), avec un maximum de 5 ans après l'expiration du brevet. Son objectif est de compenser la période de développement du médicament durant laquelle le brevet ne peut pas être exploité. Ces dernières années, on observe une multiplication des brevets portant sur un même principe actif afin d'éviter la sortie du brevet par les génériqueurs. Ainsi, se développent les brevets de produits qui portent sur le principe actif en tant que tel, dans toutes ses applications et dans toutes ses voies de synthèse, les brevets de formulation galénique, les brevets d'indication thérapeutique, les brevets d'associations et les brevets de procédés de synthèse. L'ensemble

de ces brevets permet une prolongation, au moins partielle, de la durée de protection du principe actif ;

- La marque qui est définie par le code de la propriété intellectuelle comme un signe de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale (6). Dans le domaine pharmaceutique, le nom du médicament peut être considéré par le patient comme une garantie d'origine et de qualité du produit. En France, les marques pharmaceutiques doivent faire l'objet d'une double consultation auprès d'un Office de propriété intellectuelle vérifiant la disponibilité du nom et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui veille à ce que la marque ne prête pas à confusion et n'engendre pas d'erreurs qui pourraient entraîner un risque de santé publique. La marque est protégée 10 ans, renouvelable indéfiniment.

- Le modèle ou le dessin, souvent associé à une marque, qui répond à une nouveauté, un caractère propre et une forme non fonctionnelle. L'article L.511-1 du code de la propriété intellectuelle précise que « peut être protégée à titre de dessin ou modèle l'apparence d'un produit, ou d'une partie de produit, caractérisée en particulier par ses lignes, ses contours, ses couleurs, sa forme, sa texture ou ses matériaux » (7). Le modèle est valide 5 ans, renouvelable 4 fois.

Les contrefaçons se caractérisent ainsi par une atteinte aux droits de la propriété intellectuelle et lèsent à la fois le créateur du produit, le détenteur du titre de propriété intellectuelle et également le client.
Cependant le médicament n'est pas un produit comme les autres. Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « 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 chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »(8). Ainsi on comprend que les contrefaçons de médicaments n'intègrent pas uniquement des infractions au droit de la propriété intellectuelle mais constituent des risques d'atteinte à la santé publique.
Dès lors, le Parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne ont reconnu cette spécificité dans la directive 2011/62/UE(9) en distinguant le caractère particulier des

médicaments, ayant des effets thérapeutiques, de toute autre marchandise. En intégrant une problématique de santé publique et l'action d'altérer volontairement en vue de tromper, la contrefaçon de médicaments a été remplacée par les termes de « médicament falsifié » ou « faux médicament ». La définition de référence de faux médicament a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1992, lors de la première réunion internationale sur les médicaments contrefaits : « un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique, et parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. »(10) A noter que le médicament générique ne doit pas être confondu avec un faux médicament, le médicament générique ayant obtenu une AMM, suite à la démonstration de bioéquivalence avec le médicament princeps à l'expiration de son brevet.

On distingue généralement trois types de médicaments contrefaits(11) :
- Les produits contenant le ou les bons principes actifs, mais la plupart du temps sous-dosés.
- Les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif.
- Les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses.

Toutes ces modifications peuvent impacter la balance bénéfices-risques du médicament pour les patients.

Ces définitions excluent donc du terme de faux médicaments les médicaments « sous-standard » ou dits « de qualité inférieure » qui peuvent présenter une forme de falsification non intentionnelle(12). En effet, le terme de faux médicament ne doit pas être confondu avec un médicament comportant une erreur dans les étapes de fabrication et/ou de distribution qui peuvent amener un laboratoire à commercialiser par erreur des produits non conformes. Le fabricant d'un médicament sous-standard est bien celui indiqué sur les emballages et les documents mais des non-conformités y sont retrouvées à la suite d'un défaut de maîtrise au niveau des équipements, des locaux ou du savoir-faire par exemple. Ces médicaments restent authentiques dans la mesure où ils sont produits par des fabricants autorisés par l'autorité nationale de réglementation et distribués dans les circuits légaux. Cependant leur non-

conformité aux spécifications requises par le dossier d'enregistrement approuvé par l'autorité sanitaire, place ces médicaments comme un risque pour la santé publique. Ainsi, tout médicament non conforme, qu'il soit falsifié ou de qualité inférieure doit être retiré du circuit de distribution.

Pour cela la vigilance sur la lutte des médicaments non conformes doit concerner l'ensemble des acteurs de la chaine de distribution des médicaments.

1.2 LES ACTEURS DE LA LUTTE

La lutte contre la contrefaçon nécessite la mobilisation de tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique, des partenaires publics, des entreprises privées et des professionnels de santé.

1.2.1 LES ENTREPRISES PRIVEES

Les acteurs autorisés à distribuer en gros le médicament sont listés en l'article R5124-2 du CSP (13). On retrouve notamment :

- Les laboratoires pharmaceutiques fabricants qui exercent l'ensemble des opérations d'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 dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ;

- Les organismes importateurs se livrant à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération de lot de médicaments en provenance d'Etats non-membres de la Communauté Européenne (CE) et non parties à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE), ou d'autres Etats membres de la CE ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 40 de la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

- Les laboratoires pharmaceutiques exploitants réalisant 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 ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'AMM, soit pour le compte de ce titulaire par une autre entreprise ou organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant ses propres opérations constitutives de l'exploitation du médicament ;

- Les entreprises dépositaires se livrant, pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments ou d'un ou plusieurs fabricants, au stockage de médicaments dont elles ne sont pas propriétaires, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

- Les grossistes-répartiteurs en charge de l'achat et du stockage de médicaments en vue de leur distribution en l'état ;

- Les distributeurs en gros à l'exportation se livrant à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur exportation en l'état.

L'ensemble de ces acteurs de la distribution de médicaments doit disposer d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, obtenue auprès de l'ANSM après évaluation de l'organisation mise en place par le demandeur de l'autorisation en réponse aux exigences réglementaires en vigueur. Cette autorisation permet de démontrer que l'établissement pharmaceutique a non seulement une connaissance approfondie de l'activité revendiquée et de ses contraintes mais qu'il a également une parfaite conscience des points critiques de celle-ci et qu'il dispose des moyens adaptés pour les maîtriser (14). L'établissement pharmaceutique est alors directement responsable de la bonne réalisation de chacune des opérations pharmaceutiques permettant la distribution de médicaments conformes sur le marché.

1.2.2 LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les trafiquants de faux médicaments tentent de discréditer le savoir-faire des professionnels de santé pour saper les fondements de la confiance envers le système de santé. Par la duperie, les délinquants pénètrent le système de santé pour y faire circuler librement des produits falsifiés. Ainsi les professionnels de santé sont les sentinelles de tout système de santé. La

responsabilité de son intégrité est partagée entre tous les acteurs du système de santé. Parce qu'ils exercent leur sens de la responsabilité dans l'exercice quotidien de leur métier, les professionnels de santé doivent être formés à cette vigilance. Elle doit s'exprimer sous plusieurs formes (15):

- Une veille technique : en présence d'un médicament, pharmaciens et médecins doivent être vigilants sur tous les éléments qui peuvent révélés la présence d'une contrefaçon. Ces éléments peuvent être une modification de l'aspect d'un médicament (taille, couleur, forme, goût), de sa texture (par exemple comprimés plus friables), de son packaging, de la déclaration d'un effet indésirable inhabituel ou l'absence d'efficacité d'un traitement. Ils sont invités également à connaître et à vérifier régulièrement les dispositifs de traçabilité et les procédés d'authentification des produits de santé mis en place (Datamatrix, marquage RFID, hologrammes, etc.).

- Un relais de sensibilisation : les professionnels de santé ont autorité pour informer les patients quant à la réalité de la menace liée aux médicaments falsifiés. Ils ont pour mission de les alerter aussi sur les risques qu'ils prendraient à acheter les traitements prescrits dans des pharmacies n'appartenant pas au réseau de distribution autorisé.

- Un devoir d'information : Comme dans tous les autres domaines liés à l'exercice de leur métier, les professionnels de santé sont invités à s'informer régulièrement sur la sécurité du système de santé et les moyens mis à leur disposition pour contribuer à optimiser sa fiabilité.

Ces acteurs peuvent compter sur le soutien de nombreux organismes luttant contre le trafic de faux médicaments.

1.2.3 LES PARTENAIRES GOUVERNEMENTAUX ET INSTITUTIONNELS

1.2.3.1 Au niveau international

- L'OMS a été créée en 1948, et intervient dans le domaine de la santé en coordonnant des projets à caractère international. En effet, en tant que responsable de la direction de l'action sanitaire mondiale, l'OMS est chargée de suivre les tendances en matière de santé publique à l'échelle mondiale, elle établit des programmes de recherches, fixe des normes et des critères internationaux, et propose un soutien technique pour les pays en voie de développement.
  L'OMS est un acteur important dans la lutte contre le trafic des faux médicaments, elle agit à la fois de manière préventive par la publication d'informations, de définitions, et de recommandations pour le grand public et les autorités, et également de manière répressive. En 2006, l'OMS a créé le groupe spécial international de lutte anti-contrefaçon de produits médicaux IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce) visant à créer une collaboration entre les différents pays du monde dans le but de stopper la production, le commerce, et la vente de produits pharmaceutiques et médicaux contrefaits. Ce groupe de travail est depuis lors chargé de la coopération internationale pour rechercher des solutions globales à ce défi mondial et faire prendre conscience des dangers que représentent les faux médicaments.

- Interpol est une organisation intergouvernementale dont le nom complet est « Organisation Internationale de Police Criminelle ». Officiellement créée en 1923 sous le nom « International Criminal Police Commission », l'organisation, qui deviendra Interpol en 1956, a pour principal rôle de permettre la coopération des polices à travers le monde et compte 194 membres en son actif. Parmi les nombreux domaines d'activité de cette organisation figure notamment le crime pharmaceutique, qui inclut, selon les termes de l'organisation, « la fabrication, le commerce et la distribution de médicaments et produits pharmaceutiques faux, volés ou illicites » ainsi que « la contrefaçon et/ou falsification de produits médicaux, leur conditionnement, leur trafic et l'argent récolté par ce biais ». Ainsi, Interpol agit selon 3 axes principaux :
  - La coordination d'opérations de terrain pour démanteler les réseaux criminels transnationaux.

- La formation et l'apport de connaissances et de compétences pour toutes les parties impliquées dans la lutte contre le crime pharmaceutique.
- La création de partenariats entre les différents secteurs et différentes organisations.

- L'Office des Nations Unis contre la drogue et le crime (en Anglais UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime) est un acteur mondial de la lutte contre le trafic de drogue et le crime transnational, il opère dans toutes les régions du monde pour lutter contre le crime organisé, les trafics (dont celui des faux médicaments), et le terrorisme. Cette organisation apporte une aide aux gouvernements dans la mise en place des grands traités internationaux pour leur permettre de se doter de législations adaptées dans la lutte contre les trafics, et plus particulièrement le trafic de faux médicaments contre lesquels on constate dans de nombreux pays un manque de législation entraînant une trop faible capacité de répression.

- L'Organisation Mondiale des Douanes (OMD, en anglais World Customs Organization) est un partenaire privilégié de l'UNODC et d'Interpol dans la lutte contre tous les trafics et contre le crime en général en s'attaquant aux ressources financières du crime organisé (fraude fiscale ; fraude commerciale, blanchiment de fonds ; …). Cette organisation tient une place importante dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments d'une part grâce à ses actions de saisies aux frontières et points d'importation/exportation (ports ; aéroports ; …) et d'autre part grâce à son implication dans les opérations internationales de grande ampleur visant au démantèlement des réseaux criminels organisés. Créée en 1952 sous le nom de Conseil de Coopération Douanière (CCD), l'OMD est un organisme intergouvernemental indépendant représentant aujourd'hui 183 administrations douanières disséminées dans toutes les régions du monde et traitant 98% du commerce mondial.

- L'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM) est un organisme international indépendant, créé en 2010, ayant pour vocation exclusive de lutter contre la contrefaçon de médicaments. En complément des actions répressives de coopération internationale dont l'IRACM est régulièrement partenaire, il travaille activement aux niveaux de l'information, de la prévention, et de la formation pour assurer une lutte efficace et durable contre les faux médicaments. En effet l'IRACM réalise des formations en France et à l'étranger à l'attention des professionnels de santé, sensibilise l'opinion publique à travers des conférences et des campagnes d'informations ; et se veut force de propositions, d'actions et recommandations aux niveaux national et international contre les médicaments falsifiés.

- La Food and Drug Administration (FDA) a été créée en 1906, elle est l'administration américaine en charge des médicaments et des denrées alimentaires sur le territoire des Etats-Unis. Elle assure la protection de la santé publique et veille à la sûreté, l'efficacité et la sécurité des médicaments, des produits biologiques et radioactifs, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, et des denrées alimentaires. Un des rôles de la FDA est l'identification des produits médicaux contrefaits, ainsi que l'émission d'alertes et de recommandations. A noter que le risque de voir la population recourir à des médicaments de contrefaçon est accru aux Etats-Unis par le fait que plusieurs dizaines de millions de personnes ne sont pas couvertes par une assurance maladie. Ainsi la FDA est un acteur majeur de la lutte contre les faux médicaments aux Etats-Unis et dans le monde.

- Le Conseil de l'Europe : L'Union Européenne dispose d'un cadre juridique pour l'octroi de licences, la fabrication et la distribution de médicaments, centré autour de la directive sur les médicaments falsifiés à usage humain, de sorte que seules les pharmacies agréées et les détaillants agréés sont autorisés à vendre des médicaments, y compris via internet. Le Conseil de l'Europe a également élaboré le premier traité international permettant de combattre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires qui menacent la santé publique : la convention MEDICRIME. Adoptée le 08 décembre 2010 par le Conseil de l'Europe, elle constitue le premier outil pénal international de lutte contre les médicaments falsifiés. Le texte définit la nature des infractions concernées et pose un cadre de coopération internationale entre les différentes parties prenantes (autorités sanitaires, police, douanes…).

- L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (16) est une agence de l'Union Européenne créée en 1995. Selon le règlement 726/2004/CE (17), l'Agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire. En termes de contrefaçon, l'EMA travaille en étroite collaboration avec ses partenaires de l'Union Européenne dans la mise en œuvre de lois et directives européennes. En effet concernant la directive adoptée en 2011 sur les médicaments falsifiés à usage humain, l'EMA a collaboré à un plan de mise en œuvre, comprenant des exigences réglementaires et des délais, pour guider les demandeurs et les titulaires d'AMM de médicaments autorisés centralement à répondre aux exigences. Elle a aussi révisé les modèles d'informations pour les médicaments à usage humain afin de permettre aux laboratoires de mettre en œuvre ces nouvelles règles.

L'EMA a également pour rôle de coordonner l'échange d'informations sur les notifications de médicaments falsifiés concernant les médicaments autorisés par procédure centralisée, en fournissant des informations aux autorités nationales compétentes des États membres de l'UE qui sont chargées d'enquêter sur la chaîne d'approvisionnement et de décider de l'action du marché. Enfin, l'Agence participe à des accords commerciaux internationaux de lutte contre la contrefaçon et d'autres instruments de droit pénal, tels que la convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe et le projet de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) sur la contrefaçon et le piratage.

- HMA : Les autorités nationales compétentes chargées de la réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union Européenne coordonnent leurs travaux au sein du forum des directeurs des agences des médicaments ou Head of Medicines Agencies (HMA). Ils collaborent avec l'EMA et la Commission européenne pour assurer une coopération efficiente et efficace au sein du réseau européen de réglementation des médicaments. En termes de contrefaçon, les chefs des agences nationales européennes des médicaments ont créé une plateforme HMA-WGEO, contre le commerce illicite de médicaments sur internet, à laquelle collaborent des membres européens des douanes, de la police et de l'inspection du médicament.

- L'EDQM (18): Créée en 1996, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (EDQM) est une direction du Conseil de l'Europe chargée de la protection de la santé publique. L'EDQM travaille activement au développement, la mise en application, et le contrôle de l'application de normes de qualité qui garantissent des médicaments sûrs et leur utilisation en toute sécurité. En ce sens, l'EDQM s'assure du respect des normes recommandées par la pharmacopée européenne concernant la fabrication des médicaments ; coordonne un réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments ; et définit des politiques visant à une utilisation sûre des médicaments.

  L'EDQM intervient également dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments au travers d'une collaboration avec les organisations internationales et européennes impliquées (19). En effet, un comité d'experts sur la minimisation des risques pour la santé publique par la contrefaçon de produits médicaux et les infractions similaires (CD-PPH/CMED) a été créé pour s'attaquer spécialement à la question des médicaments contrefaits. Ainsi, pour combattre la menace que représente la falsification des médicaments pour la santé publique, le CD-P-PH/CMED s'est fixé plusieurs priorités : organiser des échanges de savoir-faire à l'intention

des Etats membres et professionnels concernés, via des sessions de formation et des publications ; fournir aux autorités de santé des modèles de communication sur les risques ; promouvoir un réseau de Points de Contact uniques (PCU) ; assurer la mise en application et le suivi de la convention du Conseil de l'Europe MEDICRIME. Enfin, toujours dans le cadre de ses activités de lutte contre la contrefaçon, l'EDQM a lancé une base de données nommée Know-X (20). Cette base de données répertorie les rapports sur les produits médicaux contrefaits/falsifiés détectés dans les Etats membres du Conseil de l'Europe.

1.2.3.2 Au niveau national

- L'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) : Créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, l'ANSM s'est substituée en 2012 à l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) dont elle a repris les missions et obligations. Deux de ses principales missions consistent à offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients, et à garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Sa compétence s'étend aux médicaments et autres produits de santé (produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques…). Elle décide des autorisations de mise sur le marché des produits de santé, assure leur surveillance après commercialisation, et peut effectuer si nécessaire leurs retraits de lots ou d'AMM. En tant qu'acteur pour la protection de la santé publique, l'ANSM est également engagée dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments (21). En effet, L'ANSM met en œuvre des actions de surveillance du marché et de communication pour prévenir l'utilisation des produits falsifiés. Ainsi, la direction de l'Inspection de l'ANSM mène des investigations sur les signaux reçus et peut alors déclencher les actions appropriées (inspections, actions de communication). Aussi les laboratoires de contrôle de l'ANSM développent des méthodes générales et spécifiques de détection de contrefaçons et de falsifications des produits de santé. Enfin, une procédure spécifique pour le traitement des cas de contrefaçon qui surviendraient en France a été créée et un plan d'action contre la vente de produits médicaux illicites sur internet a été mis en œuvre.

1.2.4 LES ORGANISATIONS PROFESSIONNELLES

- Les Entreprises du Médicament (LEEM) est une organisation professionnelle regroupant les laboratoires pharmaceutiques opérant en France. Il dispose d'un comité anti-contrefaçon composé de représentants du secteur privé et du secteur public. Ce comité met l'accent sur l'importance de la création de « partenariats opérationnels », comme celui signé avec l'OMD en 2013 pour la promotion de l'Interface Public-Membres (IPM), favorisant la coopération entre les douanes et le secteur privé. Le LEEM se veut aussi tourné vers le grand public, participant régulièrement à des colloques et conférences et tenant à jour un site internet contenant des informations générales sur les médicaments falsifiés.

- Le CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) est l'institution qui regroupe tous les pharmaciens exerçant en France. Il est qualifié pour représenter, dans son domaine d'activité, la pharmacie auprès des autorités publiques et des organismes d'assistance. Le CNOP joue un rôle dans la lutte contre les médicaments contrefaits. En effet, en 2007, le CNOP a imprimé et diffusé un guide pour les 72 000 pharmaciens exerçant sur le territoire national en vue de les impliquer dans la lutte contre la contrefaçon. Ce guide était accompagné d'un dépliant d'information destiné aux patients les mettant en garde contre les risques liés à l'achat de médicaments sur internet. L'Ordre entretient des relations d'informations et d'alertes avec les autorités, organise l'information du public à travers ses adhérents, et mène depuis peu une veille sur internet pour détecter les réseaux de contrefaçon (22).

Ainsi, la lutte contre la contrefaçon des médicaments nécessite une coopération étroite entre les entités étatiques, les services publics et les acteurs privés que ce soient les opérateurs économiques ou les titulaires de droit. En effet, le nombre important d'acteurs impliqués dans cette lutte reflète l'importance d'une action coordonnée afin de limiter l'ampleur des contrefaçons de médicaments sur le système de santé.

1.3 L'AMPLEUR DE LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS

1.3.1 CHIFFRES GENERAUX SUR LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS

La contrefaçon de médicaments est un problème majeur de santé publique. Les groupes criminels organisés vendent des médicaments illicites dans le seul but de gagner de l'argent, sans se soucier de la santé ou de la vie de leurs clients. Ce commerce illégal leur permet d'engranger des sommes d'argent considérables. En effet, le trafic de faux médicaments serait 25 fois plus rentable que le commerce de l'héroïne et 5 fois plus que celui des cigarettes. La contrefaçon d'un « blockbuster » peut générer un bénéfice de l'ordre de 500 000 dollars pour un investissement initial de 1000 dollars alors que la même somme de départ investie dans le trafic de fausse monnaie ou d'héroïne rapporterait 20 000 dollars et dans la contrefaçon de cigarettes 43 000 dollars (23). Ces chiffres permettent d'imaginer l'ampleur du fléau que peut être le trafic de médicaments falsifiés. Cependant l'ampleur précise de ce problème reste difficile à mesurer. En effet, il existe une grande diversité des sources d'informations (comme les rapports des autorités nationales ou des laboratoires par exemple) ce qui rend très difficile la compilation et la comparaison des données, et donc l'estimation précise de ce trafic.
Cependant, le chiffre de 10 % de médicaments contrefaits en circulation dans le monde est souvent cité en référence par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1).

Enfin, les contrefacteurs s'adaptent très vite à de nouvelles situations pour éviter que leurs produits soient détectés. Voilà pourquoi, au moment de la parution d'une étude, les résultats ne donnent qu'une image ponctuelle de la situation.

Les évaluateurs les plus prudents estiment que les seules données statistiques fiables sont les saisies réalisées aux frontières. Les prises régulières des douanes et d'Interpol permettent de vérifier régulièrement l'importance du phénomène.

Parmi les opérations de lutte menées, l'opération Pangea coordonnée par Interpol est une initiative internationale visant à faire cesser la vente en ligne de produits de santé contrefaits

et illicites. Elle a également pour objectif tout aussi important de sensibiliser aux risques liés à l'achat de médicaments sur des sites web non réglementés.

De son lancement en 2008 à 2018, les opérations Pangea I à XI ont permis (24):

- De retirer de la circulation plus de 105 millions d'unités (comprimés, ampoules, sachets, flacons, etc…) ;

- La fermeture de 82 000 sites web frauduleux ;

- De procéder à 3000 arrestations.

Avec la participation de 153 pays, les efforts conjugués de la police, des douanes, des autorités de contrôle et de sociétés privées ont ainsi empêché des médicaments potentiellement dangereux de se retrouver entre les mains de patients, et ont conduit au démantèlement de plusieurs réseaux illégaux se livrant à la criminalité pharmaceutique. L'analyse des résultats de l'opération Pangea au cours des dix dernières années montre qu'au moins 11% des produits médicaux commercialisés en ligne sont des contrefaçons et que toutes les régions du monde sont concernées. Les produits de contrefaçons les plus saisis dans le cadre de ces opérations ont été des traitements des troubles de l'érection. En effet, les hommes souffrant de ces troubles ont encore du mal à en parler avec leur médecin. Pour ceux qui ont réussi à consulter, certains hésitent encore à s'adresser ensuite à leur pharmacien. Les personnes concernées choisissent donc parfois une voie moins exposée que de se rendre dans leur pharmacie pour acheter leur médicament. C'est pourquoi l'achat par Internet peut les séduire malgré son caractère illégal. Parmi les autres produits couramment contrefaits figurent des médicaments qui peuvent s'avérer chers et pas remboursés dans toutes les régions du monde : les antidépresseurs, les stéroïdes anabolisants et les médicaments antidiabétiques et anticancéreux. Depuis 2015, les types de médicaments illicites saisis se sont diversifiés et l'on trouve désormais de nombreux hypnotiques, sédatifs et anti-inflammatoires.

Les succès des opérations Pangea et les contrôles plus stricts mis en œuvre par de nombreux pays ont conduit les groupes criminels organisés à avoir recours à des méthodes de plus en plus étudiées afin d'éviter d'être repérés, notamment en élaborant des itinéraires d'acheminement complexes et en expédiant les médicaments en petits colis. Les trafiquants tentent de dissimuler les médicaments illicites au milieu d'autres marchandises. Ceci nécessite que les autorités restent en alerte lorsqu'elles inspectent des colis d'articles authentiques de toutes sortes. Ainsi, les douanes ont pu notamment découvrir au cours des différents contrôles

des pilules contraceptives contrefaites dissimulées dans des boîtiers de DVD et des somnifères illicites dans des colis supposés contenir des vêtements, de la literie et des produits alimentaires (24).
S'appuyant sur les données douanières entre 2014 et 2016, un rapport établit conjointement entre l'Office de l'Union Européenne pour la Propriété Intellectuelle (EUIPO) et l'OCDE chiffre la valeur totale des produits pharmaceutiques de contrefaçon commercialisés dans le monde à 4,4 milliards de dollars (soit environ 3,7 milliards d'euros) en 2016 (25).

En plus des données récoltées par ces opérations, l'UNODC a choisi de suivre l'évolution des médicaments falsifiés via un indicateur simple : le nombre de trafics recensés en Chine. Compte tenu du fait que ce pays est à l'origine des 2/3 de l'ensemble des produits contrefaits qui circulent dans le monde, l'UNODC indique que le taux de croissance de la contrefaçon médicamenteuse en Chine est, depuis le début des années 1990 de l'ordre de 15% par an. Bien que 60% des médicaments soient consommés localement, 40% se dispersent à l'international.(2)

L'OMS quant à elle, a mis en place en 2013 un Système Mondial de Surveillance et de Suivi pour les Produits Médicaux de Qualité Inférieure et Falsifiés (GSMS). Ainsi l'OMS forme des spécialistes de la réglementation nommés « points focaux » par les autorités nationales ou régionales de la réglementation pharmaceutique. Ces points focaux sont chargés de fournir, de recevoir et de diffuser des informations concernant les médicaments de qualité inférieure ou falsifiés présumés. La notification de produits falsifiés a ainsi progressé en même temps que les points focaux se sont formés.

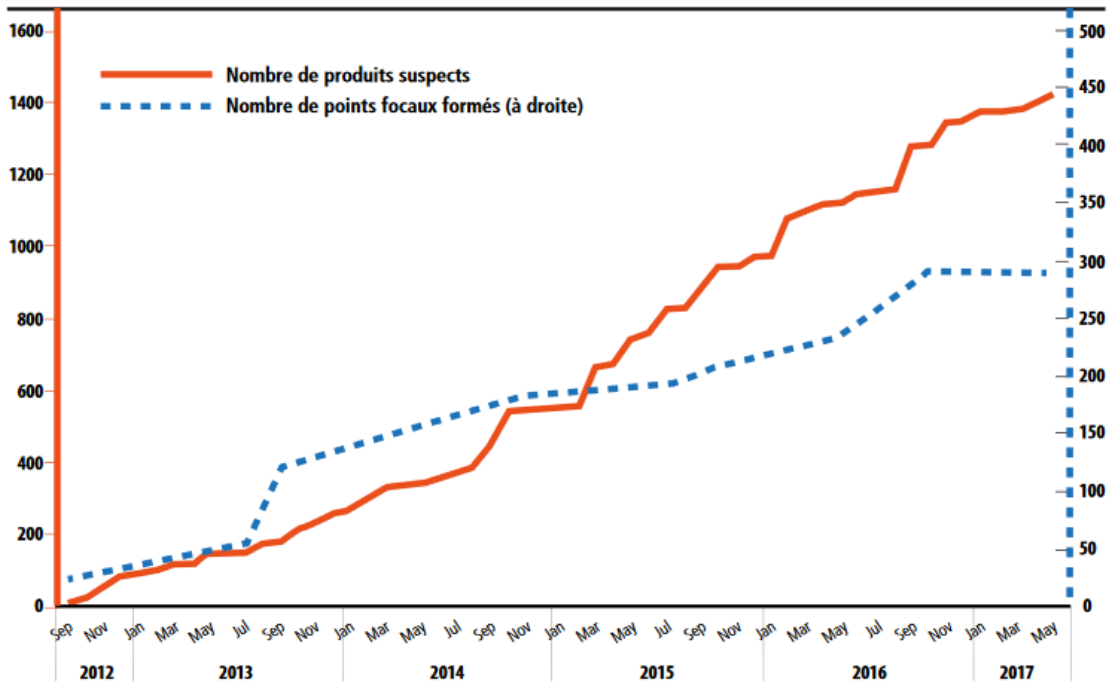


Figure 1 : Nombre cumulé de points focaux formés et de produits signalés à la base de surveillance et de suivi de l'OMS (de la phase pilote jusqu'à 2017)(26)

Ceci permet de mettre en évidence qu'il est utile de désigner et de former des personnes chargées de relayer les informations, de sensibiliser les agents de santé et les autres acteurs aux menaces posées par les médicaments falsifiés et de prévoir des modalités de signalements. Cependant la croissance du nombre de produits suspects en fonction du nombre de points focaux formés ne permet que de se rapprocher de l'ampleur réelle du nombre de contrefaçons de médicaments sans jamais atteindre le nombre réel de contrefaçons en circulation. En effet, de manière globale, les différentes opérations réalisées permettent d'augmenter les connaissances que nous avons sur l'importance de ce trafic mais l'ampleur de ce problème reste difficile à mesurer précisément.

La base de données de l'OMS révèle un autre fait : la falsification de médicaments impacte toutes les familles de médicaments. Bien qu'initialement les cas de faux médicaments, notamment ceux achetés sur internet, concernaient principalement les médicaments dits « de confort » (comme les produits médicaux amincissants ou les traitements des dysfonctions érectiles de l'homme), on note que ces dernières années une majorité des cas signalés a concerné des médicaments antipaludiques ou divers antibiotiques.

Type de produit	Nombre d'États Membres déclarants	Nombre total de signalements de produits	Pourcentage par rapport à l'ensemble des produits rapportés dans la base de données [a]
Anesthésiques et analgésiques	29	126	8,5
Antibiotiques	46	244	16,9
Médicaments anticancéreux	19	100	6,8
Contraception et traitements contre l'infertilité	19	29	2,0
Médicaments contre le diabète	7	11	0,8
Médicaments pour le cœurs	22	75	5,1
VIH/médicaments contre l'hépatite	9	43	2,9
Produits de confort[b]	37	124	8,5
Médicaments antipaludiques	26	286	19,6
Médicaments psychiatriques	19	45	3,1
Vaccins	11	29	2,0

*Figure 2 : Exemples de types de produits médicaux falsifiés et de qualité inférieure signalés au GSMS (2013-2017)***(26)**

Il est à noter que ces falsifications peuvent concerner aussi bien des médicaments princeps que des génériques. A partir du moment où il existe une demande, les trafiquants opèrent indifféremment en fonction du type de médicament tant qu'il existe une possibilité de profit à travers le monde.

1.3.2 CARTOGRAPHIE DE LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS

Le système de l'OMS recueille des signalements émanant de toutes les régions du monde, ce qui indique clairement que le problème revêt une ampleur planétaire.

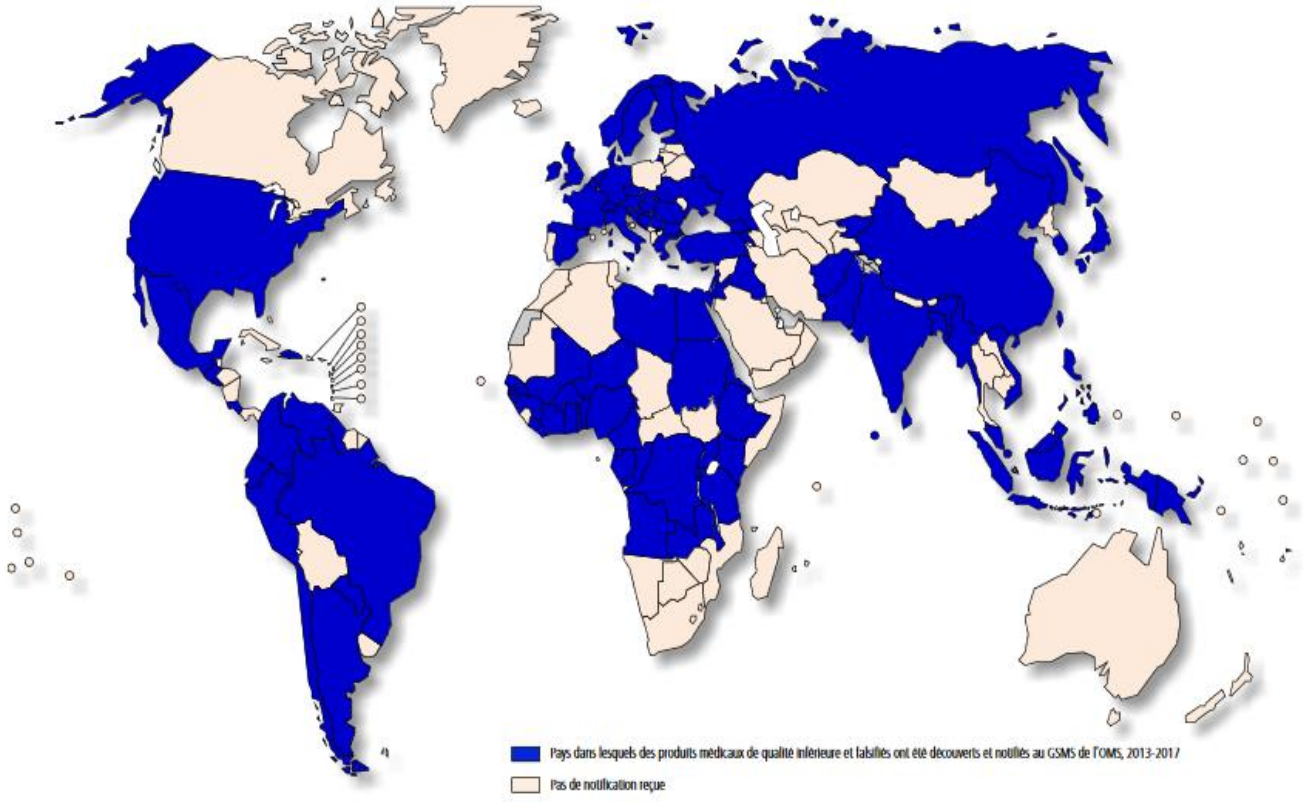


Figure 3 : Pays dans lesquels des produits de qualité inférieure et falsifiés ont été découvert et signalés au GSMS de l'OMS (2013-2017)(26)

Cette carte a été établie à partir des découvertes de médicaments falsifiés enregistrées, en un lieu donné, de 2013 à 2017 par l'OMS dans la base de données des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. Elle permet d'indiquer que malgré le fait que certains pays disposent de ressources élevées et de systèmes de réglementation solides aucune région du monde n'échappe au problème des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. En effet, la base de données de l'OMS contient des signalements de plusieurs pays d'Europe occidentale et d'Amérique du nord ainsi que d'autres pays à revenu élevé. Le nombre de signalements dépend aussi bien du nombre de médicaments falsifiés présents sur le marché que du système permettant de recueillir les signalements et de la sensibilisation des personnes à celui-ci. C'est pourquoi certains pays ne mettent en avant aucune notification, les points focaux (développés dans la figure 1 ci-dessus) y étant faiblement présents. Il est attendu que la notification dans ces pays augmentera en parallèle du nombre de points focaux.

La fabrication de produits falsifiés est également une activité mondiale complexe. Des sites de production clandestins de médicaments ont été découverts sur tous les continents. On peut y retrouver des sites de production à l'échelle industrielle mais aussi des sites de production artisanale portant sur des volumes plus faibles. Souvent les emballages et les médicaments sont produits dans des pays différents puis toutes les composantes sont expédiées vers une destination finale où elles sont assemblées et distribuées. Par exemple, des médicaments falsifiés fabriqués en Asie peuvent être conditionnés dans des emballages falsifiés produits en Afrique. Les médicaments sont ensuite dissimulés ou introduits en contrebande en les faisant passer pour d'autres produits. Les produits de santé falsifiés sont généralement expédiés par voie aérienne ou maritime, souvent en suivant des itinéraires complexes ou inhabituels. Les médicaments falsifiés sont parfois commercialisés par l'intermédiaires de sociétés et de comptes bancaires extraterritoriaux servant aux paiements et aux mouvements de fonds.

Bien que les médicaments falsifiés concernent l'ensemble des pays du monde, ce trafic impacte les pays de manière inégale. Si 1% des médicaments qui circulent dans les pays développés sont des contrefaçons, ce ratio peut atteindre 10-15 % dans les pays émergents et 30 % dans les pays en développement selon l'OMS. Dans les pays en développement, la propagation exponentielle de médicaments falsifiés peut avoir des conséquences sur la santé publique équivalentes à celles des plus grandes endémies. Par exemple, les antidouleurs composés de charbon de bois, les produits anti-malaria sans principe actif, les antibiotiques contenant de l'arsenic tuent chaque année au moins 100 000 personnes dans le monde principalement dans les pays en développement (2).

Ainsi les trafiquants peuvent préférentiellement profiter des pays à bas revenus afin d'augmenter leur marché en temps de crise, débouchant sur des ruptures de médicaments, comme cela a pu être le cas lors de la crise sanitaire internationale liée à la Covid-19. La pandémie de Covid-19 est une pandémie d'une maladie infectieuse émergente, appelée la maladie à coronavirus 2019 ou Covid-19, provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2, apparue à Wuhan le 17 novembre 2019, dans la province de Hubei (en Chine centrale), avant de se propager dans le monde. L'OMS alerte dans un premier temps la République populaire de Chine et ses autres Etats membres, puis prononce l'état d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'épidémie de Covid-19 est déclarée pandémie 3,4 par l'OMS, qui demande des mesures de protection essentielles pour prévenir la saturation des services de soins intensifs et renforcer l'hygiène préventive. L'OMS indique

qu'il n'y a pas de traitement spécifiquement contre la maladie, qu'on ne peut traiter que ses symptômes et qu'elle communiquera les résultats des essais cliniques en cours lorsqu'ils seront disponibles. Cependant, à la vue des premiers résultats encourageants au Sénégal et démontrant que la chloroquine et son dérivé, l'hydroxychloroquine, permettraient une guérison plus rapide à la Covid-19, la difficulté de se procurer ces médicaments utilisés, à l'origine, pour lutter contre le paludisme s'est accentuée dans toute l'Afrique. Certains africains se sont alors tournés vers le marché informel ce qui a pour risque d'engendrer des effets secondaires graves, alerte l'OMS (27). En plus de la dangerosité de ces produits, les vendeurs n'hésitent pas à augmenter jusqu'à trois fois le prix habituel de la boîte de 100 comprimés de chloroquine.

Dans ce contexte, le système mondial de surveillance et de suivi de l'OMS des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés a reçu, seulement entre le 31 mars et le 02 avril 2020, neuf signalements de chloroquine falsifiées confirmés dans trois pays : le Cameroun, la République Démocratique du Congo et le Niger.(28) Ces produits ont pu être confirmés comme falsifiés car soit :

- Les produits ne contenaient pas la bonne quantité de principe actif, sur la base des résultats d'analyses préliminaire ou complète ;

- Et/ou les produits n'ont pas été fabriqués par le fabricant dont le nom figure sur les étiquettes des produits et les données variables (numéro de lot et dates) des produits ne correspondent pas aux registres de fabrication d'origine ;

.

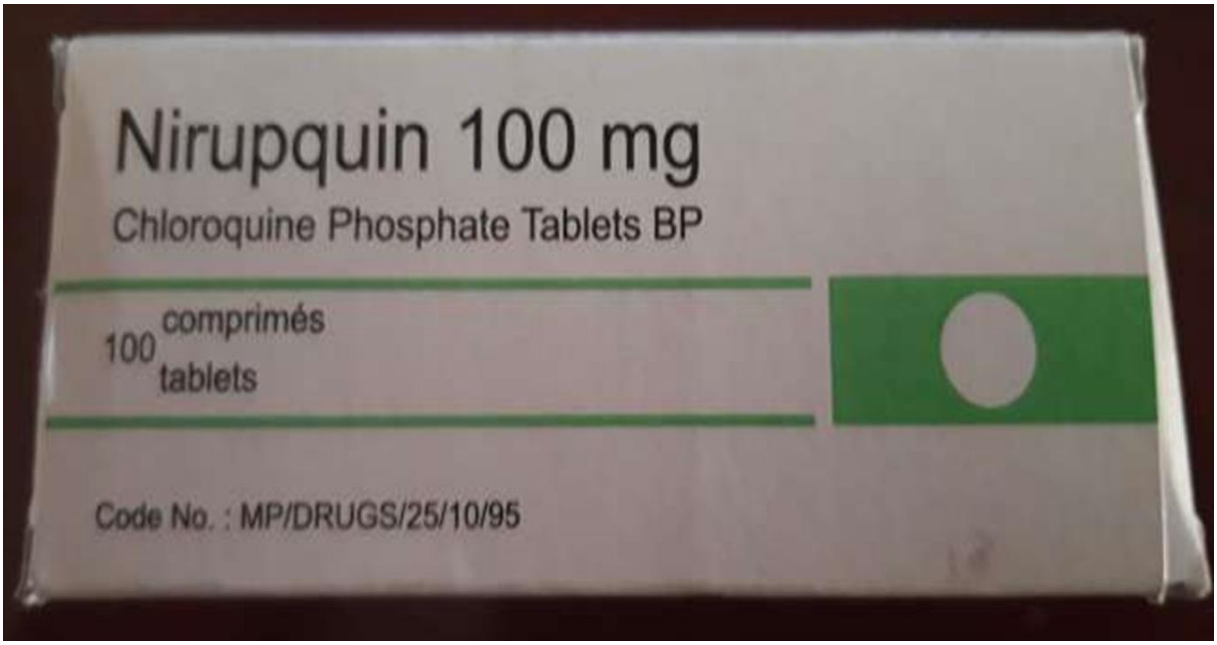


Figure 4 : Boîte de Nirupquin achetée au marché Keur Serigne Bi, principal lieu de vente de faux médicaments de Dakar, en mai 2020. **(27)**

Cette boîte de Nirupquin saisie à Dakar n'est pas un médicament légalement commercialisé au Sénégal. La notice, le logo et la présentation de la boîte présentent des marqueurs d'imitation de la Nivaquine (chloroquine), antipaludique longtemps commercialisé au Sénégal. De même des fautes d'orthographe en français, en arabe et en anglais apparaissent sur le packaging. Le manque de traçabilité de ces faux médicaments empêche de connaître précisément leur composition mais le non-respect des dosages indiqués peut entrainer des risques d'atteintes cardiaque, oculaire et auditive.

Le nombre de signalements effectués au GSMS pour chaque région du monde permet également d'illustrer ces inégalités.

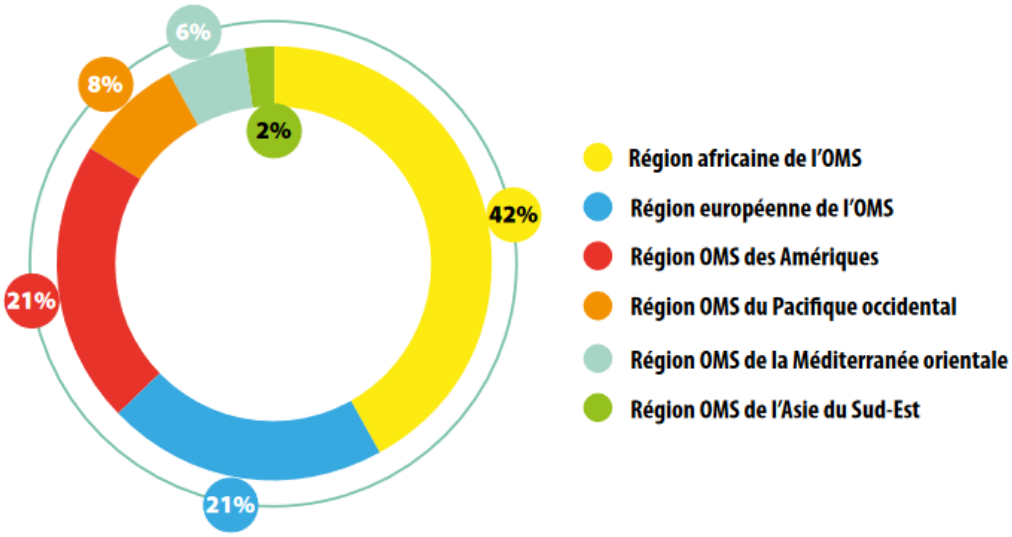


*Figure 5 : Pourcentage de signalements effectués au GSMS par région (2013-2017)***(26)**

Bien que ces résultats mettent en avant que l'Afrique est majoritairement touchée par les cas de falsification de médicaments, la présence de solides réseaux de surveillance de la qualité des médicaments, notamment en Europe occidentale et en Amérique, contribue à accroître le nombre de signalements. De plus, le faible nombre de signalements relevés en Asie montre que ces données disponibles ne sont uniquement proportionnelles qu'au nombre de recherches. En effet, l'EUIPO affirme que l'Inde et la Chine figurent comme les plus gros producteurs de produits pharmaceutiques contrefaits au niveau mondial, Singapour et Hongkong apparaissant comme les principaux points de transit dans la chaîne d'approvisionnement de ces produits falsifiés, alors que les entreprises et les commerces les plus touchés par la contrefaçon sont principalement basés dans des pays membres de l'OCDE tels que les Etats-Unis, le Royaume-Uni, la France, l'Autriche, l'Allemagne et la Suisse (25). Ainsi, plus les moyens sont mis en place pour rechercher les produits médicaux falsifiés plus ils sont identifiés et il est donc fort possible que ces cas signalés ne représentent qu'une partie du problème.

Pour conclure, bien qu'il existe de nombreuses inégalités, les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés sont présents dans chaque région du monde. Les nombres de signalements de cas recensés sont notamment fonction des revenus des différents pays touchés et des ressources mises en place afin de lutter contre ce fléau. Ces problèmes

concernent un vaste éventail de produits médicaux qu'il s'agisse de médicaments princeps ou génériques.

1.3.3 L'ESSOR DES CONTREFAÇONS DE MEDICAMENTS

Les résultats des différentes phases de l'opération Pangea montrent que les groupes criminels organisés ont recours à des méthodes de plus en plus sophistiquées afin d'éviter d'être repérés, par exemple en élaborant des itinéraires d'acheminement complexes et en expédiant les médicaments en petits colis. Les malfaiteurs tentent de dissimuler les contrefaçons en augmentant le nombre d'envois par petits colis postaux ou par lettres, plus difficiles à détecter par les agents des douanes et qui ont représenté entre 2014 et 2016 environ 96% de l'ensemble des saisies douanières de produits pharmaceutiques contrefaits (25).

Ces évolutions s'expliquent en partie par une réaction au succès des opérations Pangea et aux contrôles plus stricts mis en œuvre par de nombreux pays. Cependant de nombreux facteurs contribuent à l'essor des contrefaçons de médicaments.

1.3.3.1 La mondialisation

La mondialisation des marchés a facilité ces dernières années le commerce de médicaments falsifiés. En effet, depuis les années 2000, des accords de libre-échange, entre les pays membres de l'UE et un Etat ou une autre organisation internationale d'autre part, voient régulièrement le jour afin de réduire les obstacles commerciaux entre les deux parties. Un accord de libre-échange comprend donc à minima la diminution des droits de douane et peut permettre l'ouverture mutuelle de marchés publics ou encore la reconnaissance de normes, comme retrouvées, par exemple, dans les accords UE-Canada (appelés CETA, Comprehensive Economic and Trade Agreement) signés le 30 octobre 2016 ou UE-Mercosur signés en juin 2019 (non ratifiés par les Etats membres à ce jour). De nombreuses critiques persistent car ces accords, en plus de mettre en danger certains emplois au sein de l'UE, permettraient de niveler par le bas les normes européennes (29). Ces accords compliquent également la traçabilité des produits.

De plus l'économie mondialisée caractérisée par l'allongement continu des chaînes de production, l'accroissement de la division du travail et le fonctionnement de l'économie à flux tendu, crée un risque de dépendance pour les pays de l'UE. En effet, les étapes de production d'un médicament sont la plupart du temps réparties entre différents continents en fonction des implantations historiques des groupes pharmaceutiques mais aussi des avantages économiques des différents pays. Dans ce contexte, alors que les laboratoires pharmaceutiques résident pour la plupart en Occident, on retrouve 80% des principes actifs tombés dans le domaine public produits hors de l'Europe, principalement en Inde et Chine, contre 20% il y a 30 ans (30). Ceci complique les opérations de traçabilité et de contrôles des matières et des produits finis.

Cette dépendance des laboratoires pharmaceutiques de l'UE les expose à de forts risques de pénuries. En effet, il suffit qu'une anomalie impacte un seul élément de la chaîne d'approvisionnement pour conduire à une pénurie, les groupes pharmaceutiques collaborant seulement avec deux ou trois fournisseurs pour des raisons économiques. Pour alerter sur cette augmentation des pénuries, l'ANSM révèle que les signalements de pénuries sont passés de 44 en 2008 à 868 en 2018 (31). Ces pénuries offrent un marché prolifique aux trafiquants et les circuits de distribution complexes facilitent la mise sur le marché des médicaments falsifiés. Les ruptures de stock de médicaments essentiels favorisent ainsi les trafics de faux médicaments notamment dans les pays en voie de développement où l'accès aux médicaments est plus restreint. Les pays pauvres sont, quant à eux, dépendants de l'importation ce qui favorise également l'entrée de médicaments falsifiés qui peuvent augmenter en nombre et en prix selon les crises politiques ou sanitaires. Par exemple, la mise en quarantaine de nombreux pays lors de la crise sanitaire liée à la COVID19 en 2020 a fait ralentir la production et l'exportation de certains médicaments et l'Afrique, notamment, a éprouvé de grandes difficultés à se fournir en médicaments de base, 20% de ces médicaments provenant d'Inde. La demande ayant dépassé l'offre, un producteur au Pakistan a déclaré qu'il achetait, durant cette période, 1150 dollars du kilogramme de matières premières d'hydroxychloroquine contre 100 dollars habituellement. En République Démocratique du Congo, ce médicament destiné initialement à lutter contre le paludisme est normalement vendu environ 40 dollars pour 1000 comprimés mais certains malfaiteurs y ont alors vendus jusqu'à 250 dollars la boîtes de faux médicaments (32). La mondialisation augmentant le risque de pénuries, phénomène accentué lors d'importantes crises, permet ainsi aux faux médicaments de s'implanter, en voyant notamment leur prix augmenter considérablement.

Outil de la mondialisation par la distribution de produits de consommation au grand public, internet est un vecteur majeur de la contrefaçon. Depuis plus de 20 ans, le commerce sur internet a changé de dimension. En France, le e-commerce a explosé passant d'un chiffre d'affaires d'une centaine de milliers d'euros en 1996, à 55 milliards d'euros en 2014 et jusqu'à plus de 100 milliards d'euros en 2019. La France occupe même la 2ème place en Europe pour le e-commerce derrière le Royaume-Uni. En 2018, l'Europe a généré 547 milliards d'euros de chiffre d'affaires en e-commerce, le marché mondial a quant à lui généré 2131 milliards de dollars (+14% par rapport à 2017) (33). En parallèle, la fraude a accompagné le déplacement de la consommation sur internet. Alors que la vente de médicaments en ligne représente entre 6% et 15% du marché mondial de médicaments, la proportion des médicaments falsifiés achetés sur des sites internet illégaux serait de 50% selon l'OMS (34). L'explosion du fret postal consécutif au développement du commerce en ligne facilite la tâche des trafiquants qui fragmentent alors les envois de produits frauduleux qui se noient dans l'immensité du trafic postal. Internet présente de nombreux avantages pour les trafiquants (2).

En effet, les trafiquants profitent de l'anonymat et dissimulent leur réelle identité pour créer certaines fausses pharmacies en ligne. L'autorisation donnée aux pharmaciens français de vendre en ligne des médicaments non soumis à prescription depuis le 2 janvier 2013, et pourtant bien qu'encadrée par le Code de la Santé Publique (CSP) et par les arrêtés du 28 novembre 2016 relatifs aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments, a ouvert une brèche aux trafiquants (35). Malgré le cadre strict établi par le ministère de la santé et l'établissement d'une liste de bonnes pratiques, les sites pirates se sont multipliés. De plus, internet permet aux contrefacteurs de monter un commerce à n'importe quel point de la planète pour un coût relativement faible. Les exemples de sites démantelés montrent que les réseaux de trafiquants utilisent des serveurs localisés dans des pays où la législation anti-contrefaçon est faible, comme en Ukraine ou en Russie, pour héberger des sites-mères. A partir de ces sites-mères, les trafiquants enregistrent des sites-filles dans différents pays et villes du monde pouvant leur rapporter chacun de un à deux millions de dollars par mois. Une fois démantelé, le site-fille peut alors être remplacé rapidement par un autre. Les nouvelles technologies informatiques permettent aux sites frauduleux d'obtenir des graphismes convaincants en reproduisant avec précision à la fois les designs des sites autorisés et les conditionnements des médicaments. Cette professionnalisation des criminels oblige les gouvernements, les services de police et de douane à embaucher des ingénieurs hautement qualifiés afin de pister les sites frauduleux usant des dernières technologies. Enfin, internet

permet de toucher un grand nombre de personnes tout en réduisant les coûts de distribution. Les trafiquants optimisent alors leurs ressources en manipulant les moteurs de recherche et en achetant des emplacements publicitaires en ligne de premier choix. En effet, huit pharmacies frauduleuses sur dix auraient recours à la publicité en ligne sur Google (36). Ainsi, Internet est un des outils le plus accessible pour infiltrer les chaînes de distribution et introduire des produits contrefaits vers une large population.

1.3.3.2 La disparité mondiale des mesures de lutte contre les médicaments falsifiés

L'un des facteurs favorisants l'essor des médicaments falsifiés, selon Interpol, réside en le manque de législation harmonisée au niveau mondial sur les sanctions liées à la contrefaçon de produits médicaux (2). Bien que dans les pays industrialisés la réglementation encadrant la mise à disposition des patients de produits de santé est stricte, certains pays ne disposent pas de législation spécifique. Il est même observé dans certains cas que les mêmes peines s'appliquent pour la contrefaçon d'un CD de musique ou d'un produit de santé, ne prenant pas en compte la notion de danger pour le patient et pour la santé publique. Un cadre législatif n'est pas mis en place dans certains pays puisque d'après une enquête de l'OMS, sur 60 pays, près de 30% n'ont pas adopté de définition légale de la contrefaçon d'un médicament (37). L'implication de l'ensemble des gouvernements des pays est indispensable afin de s'organiser dans la lutte contre le trafic de produits pharmaceutiques et une législation inadaptée ne peut empêcher ce phénomène à prendre de l'ampleur. Des sanctions proportionnelles à l'impact sur la santé publique et permettant de dissuader les criminels à la recherche de profits doivent ainsi exister dans chacun des états. Également les autorités peuvent manquer de ressources humaines et techniques afin de contrôler suffisamment l'application de la réglementation et de limiter la prolifération des produits de santé falsifiés. Les ressources ne sont pas optimisées par le manque de collaboration entre les services de douanes, la police et le système judiciaire ce qui conduit dans certains cas à une absence de sanctions pénales pour le contrefacteur.
De surcroît, l'OMS a mis en avant de nombreux cas de corruption dans les achats de médicaments. Sur 50 milliards de dollars annuels destinés à l'achat de médicaments, l'OMS révèle que jusqu'à 25% des médicaments achetés peuvent être perdus à cause d'actes frauduleux ou de malversations diverses (38). Les gouvernements des pays les plus pauvres doivent affronter ce problème afin que les ressources consacrées à la santé de leur population, déjà confrontée à un accès insuffisant aux médicaments, soient dépensées à bon escient. Ce

gaspillage de ressources permet l'entrée dans la chaîne pharmaceutique de produits falsifiés et empêche l'efficacité des actions sanitaires au niveau de l'accès aux médicaments. Ce phénomène est d'autant plus marqué que certains médicaments peuvent avoir des coûts élevés pour les populations les plus pauvres qui n'ont alors pas d'autre choix que de se tourner vers des marchés parallèles comprenant une possibilité de vente au détail.

L'ensemble de ces facteurs offre de multiples possibilités aux contrefacteurs qui en profitent pour étendre leur marché et oblige les autorités à redoubler leurs efforts afin de limiter l'essor des contrefaçons de médicaments.

1.3.4 LES RESSOURCES MOBILISEES DANS LA LUTTE

Les différents acteurs mobilisés dans la lutte des médicaments falsifiés tendent à agir en collaboration afin d'optimiser les ressources et garantir une lutte efficace. Cette collaboration doit se faire à tous les niveaux puisque le trafic peut impacter en chaque point du globe l'ensemble de la chaîne de distribution des médicaments.

C'est en ce sens que l'OMS lutte contre ces trafics à travers trois grandes stratégies (39) :
- Fournir des outils, des normes et des lignes directrices au niveau international afin de contribuer à l'innocuité, à l'efficacité et à la bonne qualité des médicaments circulant sur le marché international ;
- Soutenir les Etats Membres pour les aider à renforcer leurs capacités au niveau national dans le domaine de la réglementation ;
- Mettre en place des activités au niveau mondial pour lutter contre la contrefaçon de médicaments.

Par exemple, en 2006, le fruit de ce travail de collaboration entre des représentants d'organisations internationales, d'organismes chargés du contrôle et de la répression, des industries pharmaceutiques et d'organisations non gouvernementales a permis la création d'un groupe spécial international de lutte contre la contrefaçon de produits médicaux appelé IMPACT (International Medical Products Anti-counterfeiting Taskforce). Ce groupe spécial créé à l'initiative de l'OMS est ainsi constitué d'Etats membres de l'OMS à titre volontaire ainsi que plus de 20 autres acteurs principaux comme Interpol, l'Organisation mondiale des douanes, des organisations médicales et de patients, la Banque mondiale, l'Organisation

mondiale du commerce et la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (IFPMA) (40). Le groupe IMPACT met l'accent sur plusieurs domaines d'action permettant les renforcements des infrastructures législative et réglementaire, de la répression, de la veille technologique ainsi que la communication sur les risques liés aux médicaments falsifiés.

Parmi les opérations répressives mises en place à l'échelle internationale, les succès des opérations Pangea obtenus notamment par les douanes et Interpol démontrent l'importance des coopérations et de coordonner les ressources afin de veiller au respect de la réglementation et de démanteler les réseaux de trafics de médicaments falsifiés.

Face à cette nécessité de renforcer la législation, le Conseil de l'Europe a élaboré une convention internationale qui constitue, pour la première fois en 2010, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon mais également la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité (41). Cette convention, nommée MEDICRIME, établit un cadre favorisant l'instauration d'une coopération nationale et internationale entre les autorités sanitaires, policières et douanières compétentes destinée à prévenir la criminalité, poursuivre les délinquants en justice et protéger les victimes. Parce que la falsification de produits médicaux constitue une menace mondiale, la convention est ouverte aux Etats membres et non membres du Conseil de l'Europe, et contient en août 2020, 32 Etats signataires dont 7 Etats non membres comme la Côte d'Ivoire ou la Guinée (42).

Autre domaine d'action permettant de limiter l'essor des contrefaçons de médicaments, les campagnes d'information destinées au grand public permettent de sensibiliser sur les risques liés aux faux médicaments. En 2015, l'IRACM a souhaité s'adresser aux patients afin de les sensibiliser sur l'ampleur de la contrefaçon de médicaments. La campagne « le faux médicament, késako ? » a permis de délivrer des messages précis sur le site dédié à 47 000 personnes provenant de 130 pays et a proposé le premier livret d'information pour les patients sur la contrefaçon de médicaments en atteignant une audience estimée à 12 millions de personnes. Avec 95% des pharmacies en ligne illégales et la vente de médicaments sans ordonnance sur internet autorisée en France depuis 2013, l'IRACM a complété cette campagne de sensibilisation par un film orienté vers les produits les plus souvent commandés

sur internet : les amincissants, les dopants et les traitements de la dysfonction érectile. Cette vidéo a recueilli plus de 3 millions de vues sur les réseaux sociaux (43).
Face aux dangers liés à l'achat de médicaments sur internet, l'un des rôles du Pharmacien d'officine français est également de sensibiliser les patients sur les règles de sécurité et les vérifications préalables à opérer avant toute commande passée sur internet : la raison sociale de l'officine, les noms et numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) du ou des Pharmaciens Responsables du site, l'adresse de l'officine, l'adresse mail et les numéros de téléphone et de licence de la Pharmacie, la dénomination sociale et les coordonnées de l'hébergeur du site Internet, le nom et l'adresse de l'Agence Régionale de Santé (ARS) territorialement compétente.

Dans le cadre du renforcement de la traçabilité des lots de médicaments, l'ANSM a également introduit en France, depuis 2011, l'obligation du marquage d'un code data matrix sur les boîtes de médicaments comme support de traçabilité. Le code data matrix est un code-barres bidimensionnel à haute densité, permettant de représenter une quantité importante d'informations sur une surface réduite : jusqu'à 2 335 caractères alphanumériques ou 3 116 caractères numériques sur environ 1 cm^2. Parmi les informations contenues dans ce code figurent, dès 2011, le code produit, la date de péremption et le numéro de lot (44). Cet outil est une sécurité supplémentaire dans la traçabilité assurant le suivi du médicament tout au long de son circuit de distribution.
Cependant, bien que la France ne soit pas le pays le plus menacé par la diffusion de faux médicaments de prescription, la circulation de produits contrefaits, notamment via internet, ne laisse personne à l'abri. Les nombreux risques liés à l'implantation de médicaments falsifiés justifient les nombreuses ressources mises en œuvre par l'ensemble des acteurs de la santé publique.

1.3.5 LES RISQUES RESIDUELS

Malgré les efforts déjà consentis afin de lutter contre la falsification des médicaments, son essor présente à la fois des dangers sociaux et économiques.

Du fait que les produits médicaux falsifiés peuvent ne contenir aucun principe actif, un autre principe actif, ou le bon principe actif mais à un dosage erroné, ils représentent un danger

pour la santé publique. Certains produits identifiés falsifiés ont même été de nature toxique et dangereuse pour le patient avec des concentrations mortelles d'un principe actif erroné ou contenant d'autres produits chimiques toxiques. Ces médicaments sont souvent produits dans de très mauvaises conditions, sans aucune règle d'hygiène par du personnel non qualifié, et contiennent des impuretés inconnues voire parfois contaminées par des bactéries (45). Ainsi, bien que difficilement mesurable, les médicaments falsifiés accroissent la morbidité et la mortalité, participent à la résistance croissante aux agents anti-infectieux et peuvent être responsables de nombreux effets secondaires.

La contrefaçon de médicaments constitue un risque sanitaire qui tend à se propager largement à travers le monde, en particulier dans les pays en développement qui sont les moins protégés contre les trafics de produits de santé. Le risque pour la santé surgit dans la possibilité de retrouver des produits falsifiés dans le circuit officiel de distribution. Bien que sécurisé dans les pays membres de l'UE, ce danger engendre de la méfiance vis-à-vis du système de santé officiel. En ce sens la falsification des produits de santé représente un danger de santé publique et mérite à ce titre un traitement spécifique.

En revanche, sur le plan économique, les médicaments falsifiés participent à l'ensemble des dommages économiques engendrés par la contrefaçon. En effet les contrefaçons de toutes natures menacent la croissance économique en impactant à la fois l'innovation, l'environnement, les échanges, les investissements, sans oublier les dépenses budgétaires mises en œuvre pour réduire l'ampleur du phénomène.

Les effets des contrefaçons menacent les modèles d'entreprises durables basés principalement sur l'innovation (46). La propriété intellectuelle est un important créateur de valeur économique, d'emplois et un facteur de succès sur les marchés concurrentiels. Principalement dans le secteur pharmaceutique, l'accroissement des connaissances scientifiques donne naissance à de nouvelles hypothèses de recherche permettant la mise au point de produits de santé innovants et plus efficaces. La contrefaçon ne respectant ni les droits de propriété intellectuelle, ni les normes de qualité permettant la sécurité des patients, met en péril la dynamique même de la recherche. En effet les contrefacteurs privent à la fois les détenteurs de droits des revenus liés à leurs investissements mais accroissent également la méfiance de la population envers l'innovation. Les attaques des trafiquants contre l'innovation représentent un coût difficilement supportable estimé à 100 milliards de dollars par an pour chaque pays du G20 qui se décline en 70 milliards de pertes de taxes, 20 milliards en coûts opérationnels de lutte contre les réseaux et 14,5 milliards en coûts liés aux décès attribués aux contrefaçons. De

plus, en France, tous secteurs confondus, la perte directe de chiffre d'affaires pour les entreprises françaises liée à la contrefaçon est évaluée à 6 milliards d'euros par an (47). Les investisseurs étrangers se tournent ainsi naturellement vers les pays où les taux de contrefaçons sont les moins élevés.

Les contrefaçons menacent aussi directement l'emploi. Les fabricants légitimes produisant moins qu'ils ne l'auraient fait en l'absence de contrefaçons emploient ainsi moins de travailleurs. Les pertes d'emplois directement impactées par l'essor des contrefaçons sont évaluées à 434 000 pour l'ensemble de l'Union Européenne (48). Ceci est également expliqué par le fait que les personnes travaillant sur les lignes de production de produits contrefaits sont généralement sous-payées et privées des conditions de sécurité minimales au travail.

De surcroît les bénéfices du trafic des contrefaçons sont généralement réinvestis dans de nouvelles activités criminelles augmentant l'insécurité publique.

Ainsi, non seulement la contrefaçon appauvrit les Etats de par les pertes de taxes mais elle oblige également les gouvernements à mobiliser d'importantes ressources pour renforcer les contrôles. Les enveloppes budgétaires liées à la répression des activités criminelles engendrent des dépenses qui pénalisent des investissements économiques et sociaux plus productifs.

Face à l'essor des médicaments falsifiés n'épargnant pas les pays développés et ce malgré une forte mobilisation de ressources, le levier d'action décidé par l'Union Européenne est un renforcement de la réglementation en matière de lutte contre les médicaments falsifiés à la hauteur des risques sociaux et économiques qu'ils peuvent engendrer.

DEUXIEME PARTIE : LE RENFORCEMENT DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

2.1 L'HISTORIQUE DES MESURES DE LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES (49)

Bien que les contrefaçons aient connu un essor fulgurant ces dernières années, la naissance des premières contrefaçons ne date pas de nos jours. Un document datant du IIème siècle avant JC rapporte l'histoire de la première contrefaçon. Le malfaiteur, un vigneron gaulois illettré, essaya de faire passer sa production locale pour un grand cru italien. Pour ce faire, il tenta de copier maladroitement les lettres apposées sur les bouchons des amphores italiennes avant de se faire prendre. S'en est suivi des cas de contrefaçons impactant divers types de produits dont les médicaments. C'est en l'an 40 après JC, que Dioscoride, médecin et botaniste grec, a prodigué pour la première fois des conseils pour détecter les faux médicaments. Cette date marque la première mobilisation des professionnels de santé contre ce type de fraude.

Ce n'est que bien plus tard, au XIVème siècle que les apothicaires commencent à s'organiser en France pour garantir la qualité des médicaments. En effet l'ordonnance du roi Jean II, en août 1353, donne aux apothicaires le monopole pour la préparation et la dispensation de drogues et de substances potentiellement toxiques dans le respect des règles de déontologie inhérentes à la profession. Cependant au XVIIème siècle, divers procès mettent en cause des apothicaires ayant délivré des médicaments frelatés. Ces actes frauduleux visant à remplacer un médicament à la place d'un autre, étaient alors qualifiés selon la locution latine de « *qui pro quo* » ayant ensuite rejoint le langage courant pour signifier : « malentendu créé par le fait de prendre quelqu'un pour un autre ou une chose pour une autre ».

L'essor de la contrefaçon débute à l'ère industrielle marquant également l'augmentation de la production de médicaments authentiques. Malgré les efforts des industries pharmaceutiques pour la contenir, cette fraude a impacté dès le XIXème siècle l'ensemble des continents. Les premières normes concernant la production, le contrôle qualité et la composition chimique du médicament naissent ainsi dès 1820 aux Etats-Unis qui, en outre, voteront en 1848 une loi sur

l'importation de médicaments permettant de renforcer leurs contrôles via l'intervention des fonctionnaires de douanes.

C'est en 1985, que la conférence de Nairobi, à l'initiative de l'OMS, porte aux yeux du monde l'ampleur des risques liés aux contrefaçons de médicaments. Cette conférence a permis l'émergence d'une conscience politique internationale et a mis en avant la nécessité d'une coordination internationale afin de contrôler intégralement tout le circuit du médicament depuis sa conception jusqu'à sa distribution aboutissant, plus tard, à la création du groupe IMPACT ou la convention Médicrime.

Faisant suite à ces mesures internationales, le Parlement européen valide, le 8 juin 2011, la directive 2011/62/UE renforçant les instruments de lutte contre les médicaments falsifiés et la sécurisation du circuit de distribution des médicaments.

2.2 LA DIRECTIVE 2011/62/UE ET LE REGLEMENT DELEGUE 2016/161 (9)(50)

2.2.1 LES DISPOSITIONS GENERALES

Afin de dénoter une prise en compte de l'importance du risque sanitaire liés aux trafics de faux produits de santé, le Parlement européen, à travers la directive 2011/62/UE modifiant la directive 2001/83/CE, a fait le choix de remplacer le terme contrefaçon par « falsification ». Cette modification permet d'emblée de distinguer la contrefaçon des produits de santé des autres atteintes au droit de la propriété intellectuelle. Dès lors la directive définit le médicament falsifié comme : « tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composant, y compris les excipients, et du dosage de ses composants ;
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ». (9)

Il est à signaler que cette définition n'inclut donc pas les défauts de qualité non intentionnels ne portant aucun préjudice sur les droits de propriété intellectuelle.
L'ANSM reprend également cette notion européenne de « falsification » et met elle aussi l'accent sur le risque encouru par le patient, la volonté d'échapper au contrôle des autorités sanitaires et l'importance du circuit de distribution dans le cas de contrefaçon (21).

Chaque pays européen possède son propre circuit de distribution de médicament compliquant les contrôles au sein même de l'Europe. En ce sens, la directive européenne dite « médicaments falsifiés » n°2011/62/UE met en place un certain nombre de mesures destinées à prévenir dans la chaîne d'approvisionnement légale l'introduction de médicaments falsifiés. Plus particulièrement, cette Directive prévoit la mise en œuvre, depuis le 9 février 2019, sur tout le territoire européen, d'un identifiant unique sur les boîtes de médicaments et de l'apposition de dispositifs de sécurité sur l'ensemble des boîtes de médicaments. La directive 2011/62/UE est complétée par le Règlement délégué 2016/121 de la Commission européenne du 2 octobre 2015 concernant la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. Ces dispositions sont transposées en France dans le CSP (articles R-5121-138-1 à R-5121-138-4) et imposent la mise en place de dispositifs de sécurité sur certains médicaments afin de vérifier leur authenticité, leur identification individuelle ainsi que leur intégrité (51).

2.2.2 LA SERIALISATION

2.2.2.1 GENERALITES

La mise en place d'un identifiant unique sur les médicaments s'impose aux 28 Etats membres de l'UE depuis le 9 février 2019 (comprenant le Royaume-Uni, retiré de l'Union Européenne depuis le 31 janvier 2020), ce dispositif est nommé la sérialisation. Cet identifiant unique est composé d'une suite de caractères numériques ou alphanumériques, unique pour chaque boîte de médicament concerné. Ce dispositif vise (50) :
- les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire sauf ceux de la liste établie à l'annexe I du règlement délégué n°2016/161. On y retrouve notamment les médicaments homéopathiques, les générateurs de nucléotides, les kits, les précurseurs de radionucléides, les

médicaments de thérapie innovante composés de tissus ou cellules, les gaz à usage médical, certaines solutions à usage parentéral, certains solvants et diluants incluant les solutions d'irrigation, certains produits de contraste et des tests pour les affections allergiques ;
- les médicaments à prescription médicale facultative figurant sur la liste établie à l'annexe II du règlement délégué : oméprazole en gélules aux dosages de 20mg et 40mg ;

Il est important de préciser que les médicaments non soumis à prescription ne sont pas concernés par ce dispositif d'authentification.
Ces listes répertoriant les médicaments soumis au dispositif de sérialisation ont été établies en fonction des risques de falsification qu'ils présentaient et des risques résultant de leur falsification. Ainsi, à minima, les critères appliqués pour établir ces listes ont été (9) :
- le prix et le volume de ventes du médicament ;
- le nombre et la fréquence des précédents cas de médicaments falsifiés enregistrés dans l'UE et dans des pays tiers ainsi que l'évolution du nombre et de la fréquence de ces médicaments falsifiés ;
- les caractéristiques spécifiques des médicaments concernés ;
- la gravité des maladies qu'ils traitent ;
- les autres risques potentiels pour la santé publique.

La sérialisation est ainsi un système d'authentification des boîtes de médicaments individuelles, considérées les plus à risques, entre leur mise en distribution et leur dispensation effective à un patient. L'identifiant unique doit ainsi venir compléter l'impression du code Datamatrix composée dès lors de quatre éléments qui sont au minimum : le code identifiant de présentation, le numéro de lot, la date de péremption et le numéro de série d'une longueur maximale de 20 caractères créé de façon aléatoire. Selon les réglementations spécifiques aux Etats membres, un numéro de remboursement national ou un autre numéro national identifiant le médicament peut également être inclus. Ces éléments sont, d'une part, inclus dans le code bidimensionnel Datamatrix, et d'autre part, imprimés en clair sur le conditionnement.
Cette disposition concerne l'ensemble des acteurs de la chaîne légale du médicament :
- les industriels qui ont la charge de mettre sur le marché des boîtes disposant d'un numéro de série individuel qu'ils doivent au préalable charger sur la plateforme européenne ;
- les utilisateurs finaux (hôpitaux, officines, grossistes) qui doivent vérifier les numéros avant la délivrance ou la dispensation du traitement aux patients.

2.2.2.2 LE FLUX DE LA SERIALISATION

Le flux de ces numéros de série nécessite ainsi un pilotage solide des répertoires de vérification tant à l'échelle européenne que nationale (52).

Au niveau européen, l'organisme de gouvernance de la vérification des médicaments est l'EMVO (European Medicines Verification Organisation). Cette organisation, sans but lucratif, est basée à Bruxelles et représente l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution légale du médicament en Europe. L'EMVO a été fondée par des associations européennes constituées des cinq principaux secteurs de la chaîne d'approvisionnement : les laboratoires fabricants de médicaments issus de la recherche et fabricants de médicaments génériques, les distributeurs parallèles, les distributeurs en gros, les pharmaciens, ainsi que les autorités nationales compétentes. L'EMVO est chargée de la mise en place du système européen de vérification des médicaments appelé l'EMVS (European Medicines Verification System) qui sert de hub européen en concentrant l'ensemble des données pour les transmettre aux différents serveurs nationaux à travers un unique canal. Cet organe de gouvernance a développé le modèle de plan pour les systèmes de vérification nationaux. L'EMVS répond ainsi aux spécifications de la directive européenne sur les médicaments falsifiés n°2011/62/UE et du règlement délégué n°2016/161. Ainsi les codes d'identification doivent être intégrés dans le répertoire européen par les titulaires d'AMM, étant eux-mêmes responsables de la mise sur le marché du médicament. Dès lors seuls les détenteurs d'AMM peuvent communiquer directement avec le hub européen EMVS, alors que les distributeurs en gros (dépositaire/grossiste répartiteur) et les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), quant à eux, ne sont capables que de se connecter au hub national. Une connexion est ainsi établie entre l'EMVS et les registres nationaux NMVS (National Medicines Verification System) pour collecter les différents codes d'identification recensés. Le répertoire national doit ainsi permettre d'obtenir de multiples connections simultanées, dans des délais compatibles avec les besoins des utilisateurs finaux. En résumé, les informations signalées par un titulaire d'AMM au centre européen sont envoyées directement aux répertoires nationaux des Etats membres concernés, auxquels les établissements de santé finaux pourront accéder.

L'ensemble du dispositif réglementaire a permis de fixer les exigences du dispositif à déployer pour lutter contre les médicaments falsifiés mais a choisi de confier la mise en œuvre

pratique et le financement au secteur pharmaceutique, et plus particulièrement aux titulaires d'AMM. Ceci a permis au secteur pharmaceutique de développer un système adapté à l'ensemble de la chaîne de distribution pharmaceutique. C'est pourquoi, des organisations coordinatrices ont été créées au sein de chaque Etat membre : les NMVO (National Medicines Verification Organisation). En France, une association interprofessionnelle à but non lucratif, le CIP (Club Inter Pharmaceutique), a été choisie par les parties prenantes pour être l'organisme de gouvernance et ainsi assurer le rôle de NMVO sous le nom de France MVO. Conformément au règlement européen, le conseil d'administration de France MVO se compose de titulaires d'AMM, de dépositaires, de grossistes-répartiteurs et de personnes habilitées à délivrer des médicaments, de syndicats représentatifs des industriels, de pharmaciens d'officine et hospitaliers ainsi que de la Direction Générale de la Santé (DGS). France MVO a ainsi eu la charge de développer le répertoire national (NMVS), et gère l'ensemble des échanges de données avec le hub européen. C'est ce répertoire national qui permet aux personnes habilitées de vérifier l'authenticité du médicament avant chaque délivrance en comparant les identifiants uniques des médicaments avec les données téléchargées par les titulaires d'AMM dans la base de données européenne EMVS. De surcroît, chaque répertoire national est interconnecté avec les répertoires nationaux des autres Etats membres, via la plateforme européenne, afin de permettre la vérification d'un médicament si celui-ci est délivré dans un Etat différent de celui où il a été libéré.

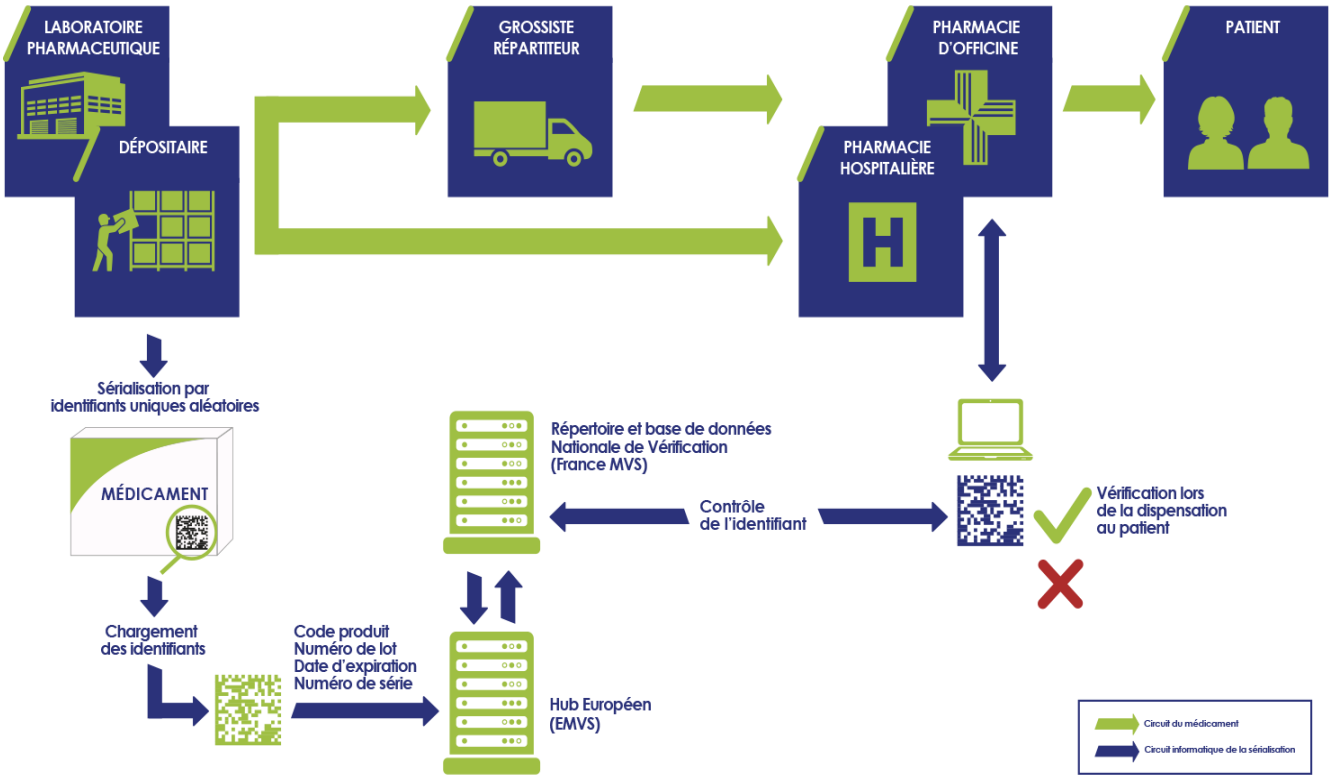


Figure 6 : Schéma de principe du flux de la sérialisation **(53)**

2.2.2.3 LA VERIFICATION ET LA DESACTIVATION DES MEDICAMENTS

Le dispositif d'authentification par la sérialisation implique de nombreux acteurs du circuit de distribution du médicament. Alors que les industriels mettent sur le marché des médicaments disposant d'un numéro de série, ce sont les établissements de santé les plus proches du patient qui doivent effectuer la vérification des numéros de série et leurs décommissionnements correspondant à la désactivation des boîtes de médicaments sérialisées. La vérification d'un identifiant unique nécessite une consultation du répertoire d'identifiants uniques NMVS. Ce répertoire est interconnecté avec les autres répertoires nationaux des Etats membres afin que la vérification puisse également avoir lieu lorsqu'un médicament a été désactivé dans un pays différent de celui où il a été libéré. L'interconnexion se fait via la plateforme européenne, dans laquelle les fabricants enregistrent les identifiants uniques des médicaments produits et ensuite déversés dans les répertoires nationaux adéquats. Chaque identifiant est intégré au répertoire national associé à un statut. Ainsi la dernière étape pour le vérificateur consiste à

scanner le code Datamatrix pour vérifier à la fois l'authenticité de la boîte de médicament et son statut. Les produits ayant un statut actif peuvent être distribués ou déplacés dans la chaîne d'approvisionnement alors que les produits dont le statut est inactif ne peuvent être fournis autrement que dans certaines circonstances définies à l'article 12 du règlement délégué 2016/161. Par exemple les médicaments exportés en dehors de l'Union Européenne doivent impérativement être désactivés par le propriétaire des médicaments responsable de l'exportation (laboratoire pharmaceutique, exportateur, …) avant de quitter le territoire. De même, les médicaments doivent également être décommissionnés avant d'être fournis aux personnes en charge de leur élimination ou avant d'être délivrés sous forme d'échantillons gratuits.

Ce règlement délégué s'impose aux pharmacies et aux établissements de santé, entendus selon l'article 3, comme les hôpitaux, les cliniques ou les centres de santé prenant en charge des patients internes ou externes. Notamment, tous les établissements hébergeant une PUI sont concernés par l'obligation d'assurer les étapes de vérification et de désactivation des médicaments. Pour ce faire chaque PUI doit être enregistrée sur le site de France MVO. Les PUI doivent se connecter et s'authentifier au répertoire national afin de pouvoir vérifier et désactiver les médicaments.
Cependant lorsque les établissements ne disposent pas d'une PUI, il est nécessaire que la pharmacie d'officine ou le grossiste chargé de la livraison des médicaments assurent les missions de vérification et désactivation des médicaments livrés. En effet, l'article 23 du règlement délégué permet à un Etat membre d'exiger qu'un grossiste vérifie et désactive l'identifiant unique d'un médicament lui-même avant de le délivrer à l'une des personnes ou institutions suivantes :
- Les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, qui n'exercent pas leur activité dans un établissement de santé ou dans une pharmacie ;
- Les vétérinaires et les détaillants de médicaments vétérinaires ;
- Les praticiens de l'art dentaire ;
- Les optométristes et opticiens ;
- Le personnel paramédical et les médecins urgentistes ;
- Les forces armées, la police et d'autres institutions gouvernementales qui conservent des stocks de médicaments aux fins de la protection civile et de la lutte contre les catastrophes ;

- Les universités et autres établissements d'enseignement supérieur qui utilisent des médicaments à des fins de recherche et d'éducation, à l'exception des établissements de santé ;
- Les prisons ;
- Les écoles ;
- Les hospices ;
- Les maisons de soins.

Le dépositaire, non propriétaire des stocks, se retrouve également impacté par cet article 23. Tout d'abord, il doit être capable de différencier les boîtes de médicaments concernées par la réglementation sur la sérialisation, contrôler que les numéros de série sont bien enregistrés dans le référentiel national, et éventuellement les décommissionner selon la typologie du client à livrer.

Bien que non impacté directement par l'ensemble de ces mesures, le secteur du transport demeure un des maillons essentiels de la chaîne afin de garantir la sécurisation et la traçabilité des lots pharmaceutiques avant leur mise à disposition à l'officine ou à l'hôpital. Les transporteurs ont pu notamment développer la sécurisation physique et informatique des produits afin d'éviter tout risque d'introduction de contrefaçons. Ainsi les transporteurs peuvent recouper les données informatiques afin de retrouver et positionner, avec un numéro, tout colis en temps réel sur le réseau, et même isoler chaque boîte contenue dans les colis à travers l'Echange de Données Informatisées (EDI) des clients (54).

L'ensemble des nouvelles données générées, à des fins de traçabilité, a nécessité de mettre en place des mesures garantissant la protection des données à caractère personnel conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) applicable depuis le 25 mai 2018. On entend par donnée personnelle toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable. Une personne peut être identifiée soit directement (notamment par son nom et son prénom) ou indirectement avec un identifiant client, un numéro de téléphone ou plusieurs éléments propre à son identité physique, culturelle ou sociale par exemple. Le traitement des données, selon le RGPD, doit être assigné à un seul et unique objectif (55). Les données apportées aux répertoires européens et nationaux ne devront servir qu'à favoriser la détection des médicaments falsifiés en renforçant la traçabilité des vrais médicaments mis sur le marché. Ainsi les fabricants, les distributeurs en gros et les

personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments sont propriétaires des données qu'ils génèrent via le système de répertoire et n'ont accès qu'à leurs propres données. Les données du système leur permettent la vérification des produits à tout moment mais ne servent pas à analyser le flux du produit dans la chaîne d'approvisionnement. Les fabricants n'ont alors pas accès à des informations de prescription ou de profil de patient individuel. Les informations contenues dans les différentes bases de données n'appartiennent qu'à l'utilisateur qui les transmet pendant son activité de vérification du produit de santé. Seules les autorités sanitaires peuvent accéder à ces données à des fins de supervision du fonctionnement des répertoires, d'investigation en cas de suspicions de falsifications, de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie et de remboursement (56). Ces investigations peuvent aboutir à des cas de retour de médicaments, voire de retrait ou de rappel d'un lot.

Les dispositions nationales en matière de rétro-logistique ne se voient pas modifiées par le règlement délégué 2016/161. Cependant dans les cas de retour de produits non décommissionnés pour cause d'erreur de commande ou de détérioration des produits, le fournisseur a la charge de vérifier le numéro de série des médicaments retournés. Cependant lors de rappel de lot, le décommissionnement est géré par le laboratoire exploitant et est effectué automatiquement. Cette désactivation du lot permet alors de l'isoler et d'éviter sa dispensation aux patients. Dès qu'une boîte est décommissionnée et que son statut est défini comme inactif, l'article 13 du règlement délégué 2016/161 prévoit une période de 10 jours durant laquelle ce processus peut être inversé et la boîte peut être réactivée. L'annulation de la désactivation n'est possible que si l'inversion du statut n'est effectuée par une personne habilitée dans les mêmes locaux que la personne qui a désactivé l'identifiant unique. La réactivation dans les 10 jours après la désactivation initiale ne peut avoir lieu que si le médicament n'a pas été enregistré comme rappelé, retiré, destiné à être détruit, volé, et qu'il n'a pas été délivré au patient durant la période intermédiaire. Les temps de transit doivent ainsi être limités au maximum pour que ces opérations puissent se faire par un dépositaire, car au-delà de 10 jours les produits doivent être mis en destruction. Ces difficultés peuvent surtout être rencontrées pour les produits décommissionnés à l'export en cas de rappel de marchandises (54).

L'ensemble de ces mesures a nécessité de forts investissements de la part de l'ensemble des acteurs de la mise à disposition des produits de santé. Ainsi les établissements de santé se sont

équipés des systèmes nécessaires à la réalisation des étapes de vérification de chaque boîte de médicament notamment :

- Un système de lecture de code bidimensionnel Datamatrix apposé sur chaque boîte par le fabricant ;
- Un système de connexion au répertoire national afin de vérifier l'authenticité de l'identifiant unique ;
- Un système de désactivation du code.

Prenons l'exemple de la PUI du Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco, hôpital public de la Principauté de Monaco, qui doit répondre à la réglementation européenne et a ainsi dû s'équiper d'une machine sur mesure. Après une phase de stockage des produits livrés, puis leur réception, les produits sérialisés subissent une vérification de leur authenticité. La vérification des produits se fait à partir du chargement du bon de livraison de la commande dans l'équipement de contrôle ce qui permet à la fois de vérifier l'exactitude des produits réceptionnés (références, quantités, …) et leur intégrité. Un aperçu de la commande à vérifier est alors disponible sur l'afficheur de l'équipement. Les produits sont ensuite placés dans le bac d'entrée puis le convoyeur les apporte vers la tête de lecture laser des Datamatrix à une cadence maximale de 600 boîtes par heure. Après leur lecture, les boîtes sont triées automatiquement dans 3 bacs selon les résultats obtenus : un bac contient les boîtes conformes (dont les numéros de série lus apparaissent actifs au moment de la lecture), un bac de quarantaine comporte les médicaments absents de la commande ou dont le numéro de série n'est pas retrouvé sur le répertoire national, et un dernier bac permet le tri des boîtes mal lues qui doivent être recontrôlées. Les données générées par l'hôpital sont exclusivement utilisées pour la vérification et la désactivation des produits sérialisés dans le système national. Les opérations de vérification et de désactivation ne fournissent que des informations sur l'authenticité du médicament. Aucune donnée relative au patient n'est conservée ou signalée dans le répertoire national.

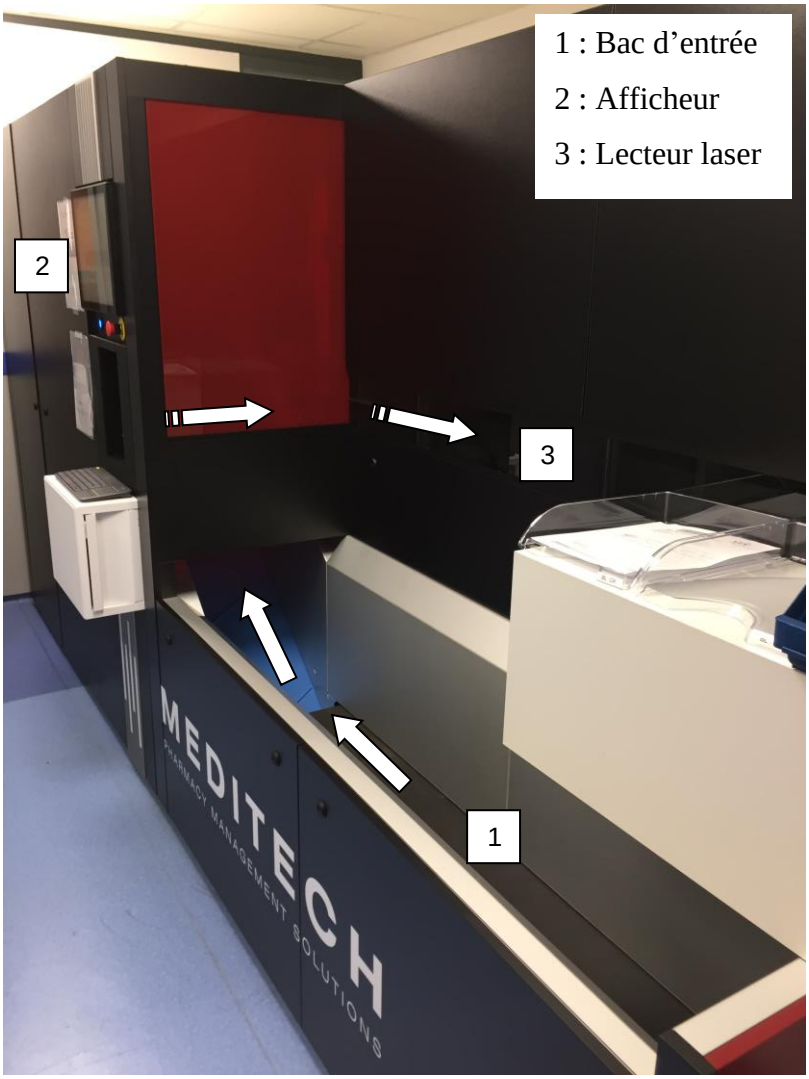


Figure 7 : Equipement de vérification des numéros de série des médicaments (vue entrée), Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

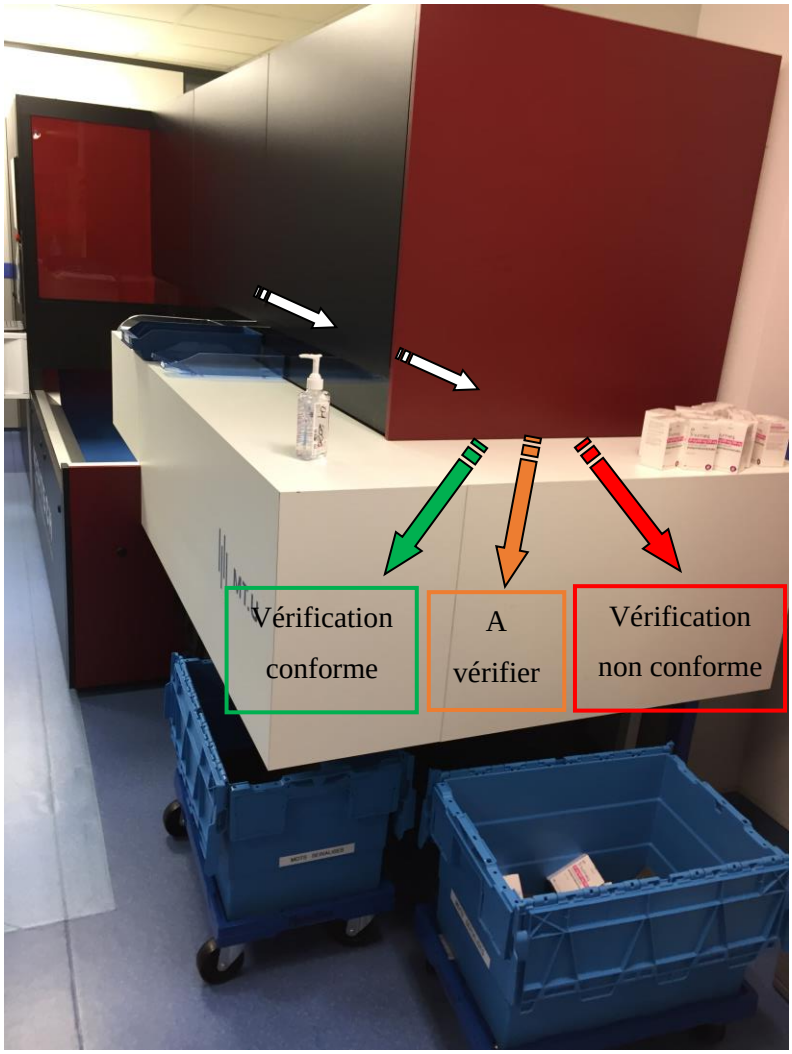


Figure 8 : Equipement de vérification des numéros de série des médicaments (vue sortie), Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

La mise en place de cet équipement dans le Centre Hospitalier Princesse Grace a mobilisé d'importantes ressources puisqu'outre son prix d'environ 70 000 euros, il a fallu, afin de l'utiliser de manière conforme, procéder au préalable à sa qualification (Qualification d'Installation / Qualification Opérationnelle / Qualification de Performance), à la formation et l'habilitation du personnel (3 personnes sont habilitées à la vérification des numéros de série dans la PUI) et établir des procédures afin de décrire ces nouvelles activités. Initialement utilisé en phase test avec les produits de cinq laboratoires pharmaceutiques, comme Sanofi et Arrow, le dispositif de vérification a pu être étendu à l'ensemble des médicaments sérialisés depuis février 2020.

Outre l'investissement des PUI, cette réforme européenne contre les médicaments falsifiés a imposé également d'importants investissements aux industriels. En effet, Delpharm, par

exemple, produisant 650 millions de boîtes par an, a investi 30 millions d'euros dans la sérialisation de ses 110 lignes de production. Pour faire fonctionner son système d'enregistrement des numéros de série sur la base européenne une adhésion annuelle est demandée aux laboratoires. Initialement 20 000 euros étaient demandés aux laboratoires mais après des négociations les coûts d'adhésion s'étalent depuis de 1 500 à 87 000 euros selon le chiffre d'affaires du laboratoire (57).

L'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique a commencé le projet de sérialisation deux ans avant la mise en œuvre du règlement délégué le 9 février 2019 (54). Cette phase de préparation a été marquée par d'importantes modifications des process et génératrice d'investissements nécessaires à la mise en place d'équipements nouveaux et de formation de l'ensemble du personnel concerné.

Une phase de transition a notamment pu être observée afin de tester et garantir le bon fonctionnement de ces nouvelles dispositions sans augmenter le risque de rupture de stock des médicaments. Bien que depuis le 9 février 2019 l'ensemble des médicaments livrés aux établissement de santé doivent répondre aux nouvelles normes, un volume important de conditionnements anciens se trouvait toujours en stock et dans la chaîne d'approvisionnement. Cette période de transition incluait que les anciens conditionnements ne soient pas retirés et qu'ils puissent encore être délivrés aux patients après cette date. La responsabilité de la mise à disposition des médicaments comportant les dispositifs de sécurité revient aux industriels. Cependant, durant cette période de transition, les médicaments fabriqués après le 9 février, non sérialisés et pouvant induire un risque de rupture en l'absence de libération pharmaceutique ont pu faire l'objet d'une demande de dérogation à la sérialisation (58). Cette demande de dérogation, effectuée via le formulaire « rupture de stock et sérialisation » disponible sur le site internet de l'ANSM, a couvert à la fois la sérialisation et les dispositifs d'inviolabilité des boîtes. Une fois complétée puis retournée à l'adresse mail « rupture-stock@ansm-sante.fr », la libération pharmaceutique du lot produit non sérialisé a été conditionnée à la décision favorable émise par l'ANSM.

Le 1er janvier 2020, l'ANSM met fin au dispositif dérogatoire permettant aux laboratoires de mettre sur le marché des médicaments non sérialisés. A partir de cette date, toute difficulté relative à la sérialisation sur des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) pouvant conduire à une tension d'approvisionnement ou à une rupture de stock doit faire l'objet d'une déclaration de rupture de stock via le formulaire disponible sur le site de l'ANSM. On parle de rupture d'approvisionnement d'un médicament lorsqu'une pharmacie

d'officine ou une PUI est dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient durant 72 heures et de rupture de stock lorsque la fabrication ou l'exploitation d'un médicament est rendue impossible (59). Ces ruptures, notamment lorsqu'elles concernent des MITM, ont des conséquences néfastes pour le patient pouvant conduire à mettre en jeu son pronostic vital. Ainsi, l'action de l'ANSM est centrée sur la gestion des ruptures et risques de rupture de stock de ces médicaments qui peut entraîner un risque de santé publique. La déclaration de ruptures permet ainsi à l'ANSM de gérer, en collaboration avec les laboratoires exploitants, les ruptures pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante par le biais de mesures palliatives ou de communications adaptées. Cependant malgré le risque de ruptures, la mise sur le marché de boîtes de médicaments non sérialisées se doit d'être exceptionnelle car elle génère de multiples dysfonctionnements sur toute la chaîne de distribution comme des pertes de traçabilité des médicaments ou de nombreuses alertes au niveau des systèmes de répertoires européens appelés European Medicines Verification Organisation (EMVO) et nationaux (France MVO) (60).

Une période de transition est également marquée pour les officines françaises. Alors que l'ensemble des officines allemandes et espagnoles sont désormais connectées au système de vérification des identifiants, plus de 99% des officines hexagonales ne se sont toujours pas conformées aux obligations européennes en juillet 2020 (61). Face aux difficultés rencontrées, les officines ont obtenu la possibilité de désactiver les identifiants à réception des produits et non pas au moment de la dispensation. Cependant, la DGS précise toutefois que progressivement la vérification de l'identifiant du produit et sa désactivation devront être réalisées au moment de la délivrance des médicaments dans les officines françaises, comme le prévoit le règlement européen (62).

L'ensemble des acteurs du circuit du médicament doivent ainsi collaborer et s'adapter afin de mettre en œuvre l'ensemble de ces nouvelles mesures européennes liées à la sérialisation des médicaments.

2.2.3 LES DISPOSITIFS ANTI-EFFRACTION

La directive européenne dite « médicaments falsifiés » prévoit, en outre de la mise en place de la sérialisation, l'apposition de dispositifs anti-effractions sur toutes les boîtes de médicaments depuis le 9 février 2019. La mise en place de ces dispositifs vise à garantir l'intégrité du conditionnement d'origine tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Ces éléments de sécurité appelés dispositifs d'inviolabilité ou témoins d'effraction permettent d'apporter la preuve que le médicament n'a pas été préalablement ouvert. Ces témoins d'effraction réduisent ainsi la possibilité de remplacer le contenu de boîtes authentiques.
La mise en place de ces dispositifs peut augmenter la force physique nécessaire pour ouvrir l'emballage mais ne doit cependant pas compromettre la lisibilité des informations réglementaires sur le packaging. De même, ces informations doivent rester lisibles après l'ouverture de la boîte.
Grâce aux témoins d'effraction, la vérification de l'intégrité de la boîte peut se faire avec un simple contrôle visuel. Bien que certains conditionnements primaires de médicaments puissent également être munis de témoins d'effraction, leur but est différent. Ces témoins d'effraction ne satisfont pas aux exigences spécifiées dans la directive 2011/62/UE, mais permettent d'éviter les interférences avec le médicament lui-même et procurent un autre niveau de protection contre les effractions.

Comme les packagings, les techniques de vérification d'effraction utilisées pour les conditionnements secondaires sont en constante évolution. Il existe neuf grandes catégories de dispositifs d'inviolabilité (63).

- Les boîtes pliantes fermées avec de la colle

Ces boîtes pliantes peuvent comporter des perforations destinées à faciliter leur ouverture. Elles nécessitent d'être découpées ou déchirées pour avoir accès au produit. Aucun accès au produit n'est possible sans qu'une partie de la boîte pliante ne soit arrachée ou déchirée de façon visible.

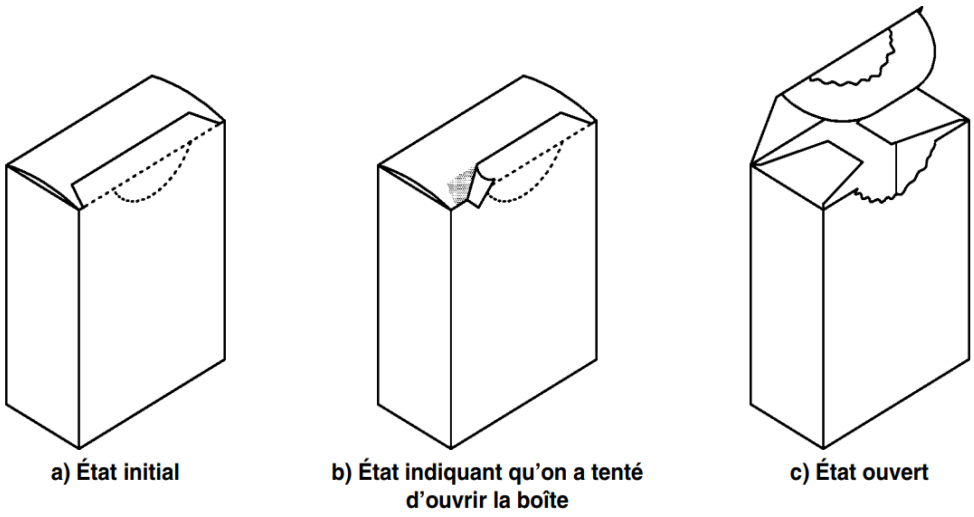


Figure 9 : Exemple de boîte pliante perforée et fermée avec de la colle **(63)**

- Les boîtes pliantes de conception particulière

Ces boîtes particulières sont conçues de telle sorte que le témoin d'effraction fonctionne dès que le fabricant insère les rabats pour fermer la boîte pliante. La première ouverture de la boîte ne peut se faire sans endommager les rabats ou une partie du corps de la boîte.

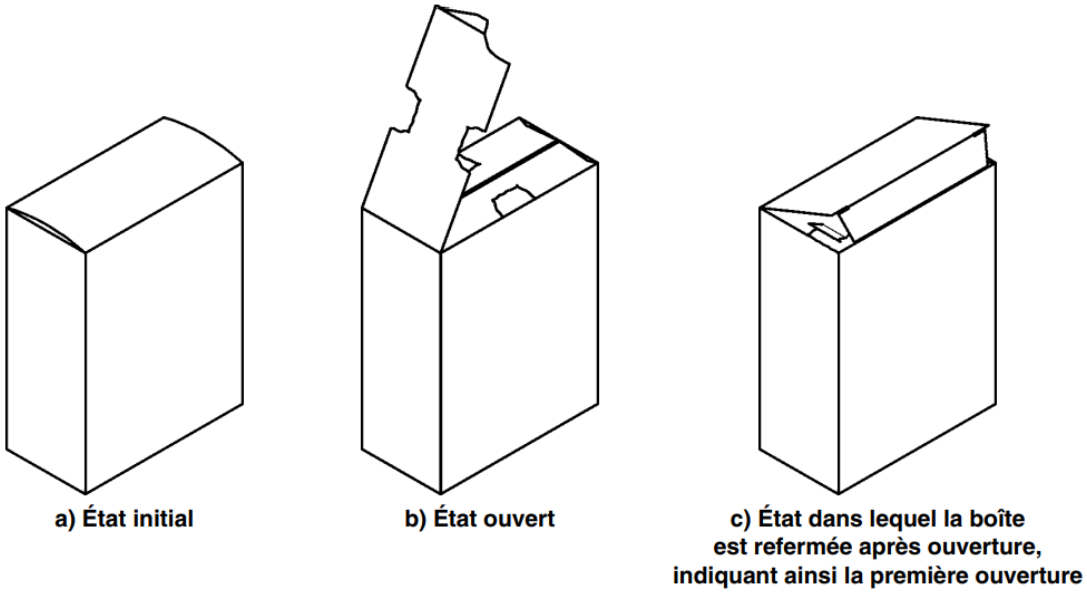


Figure 10 : Exemple de boîte pliante de conception particulière **(63)**

• Les boîtes contenant des étiquettes ou des rubans adhésifs de scellage

Une étiquette ou un ruban adhésif peut être appliqué pour sceller l'emballage du médicament. Tout comme les boîtes pliantes fermées avec colle, ces emballages peuvent comporter des perforations afin de faciliter leur ouverture. Une effraction de ces boîtes endommage de façon visible et irréversible le dispositif de scellage ou l'emballage du médicament.

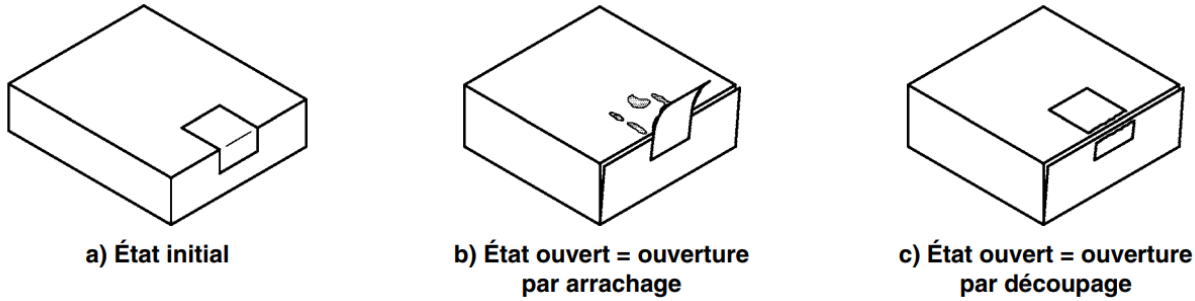


Figure 11 : Exemple de boîte contenant une étiquette de scellage **(63)**

• Les conditionnements secondaires enveloppés d'un film

Le packaging est ici enveloppé d'un film, totalement ou en partie, ce qui nécessite de le déchirer afin d'accéder au produit. Après ouverture l'enveloppe ne peut être remise en place sans présenter de preuve visible d'effraction.

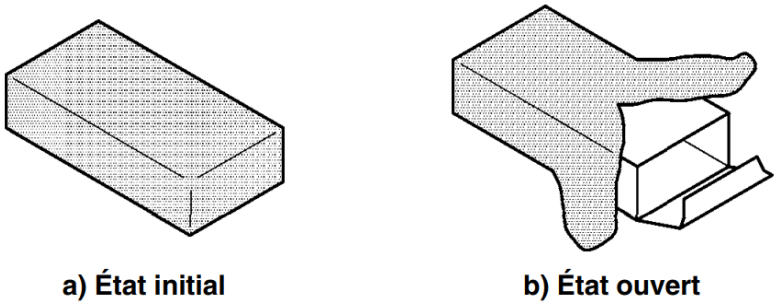


Figure 12 : Exemple de boîte enveloppée d'un film **(63)**

• Les manchons

Le manchon est également un film mais rétracté autour de la fermeture du conditionnement primaire. Le manchon permet ainsi de s'adapter à la forme extérieure du conditionnement. La destruction de ce manchon indique de manière irréversible la preuve visible d'une effraction

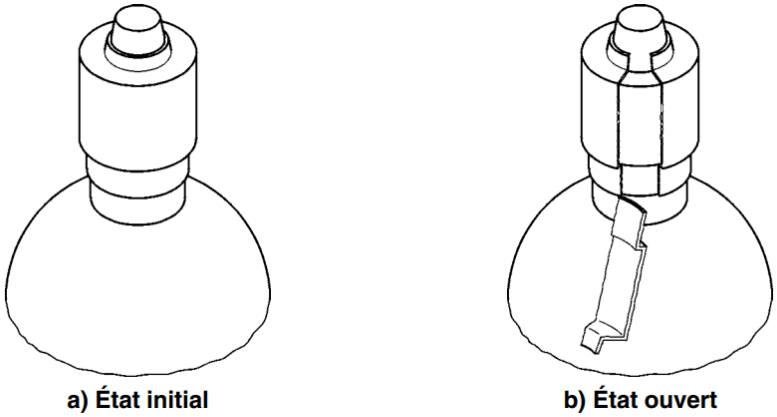


Figure 13 : Exemple de conditionnement primaire enveloppé d'un manchon **(63)**

• Les fermetures cassables ou déchirables

Adaptées aux formes liquides, les conditionnements primaires peuvent disposer d'une fermeture cassable ou déchirable en métal ou en plastique. Ces fermetures contiennent une partie qui se rompt de façon visible à l'ouverture.

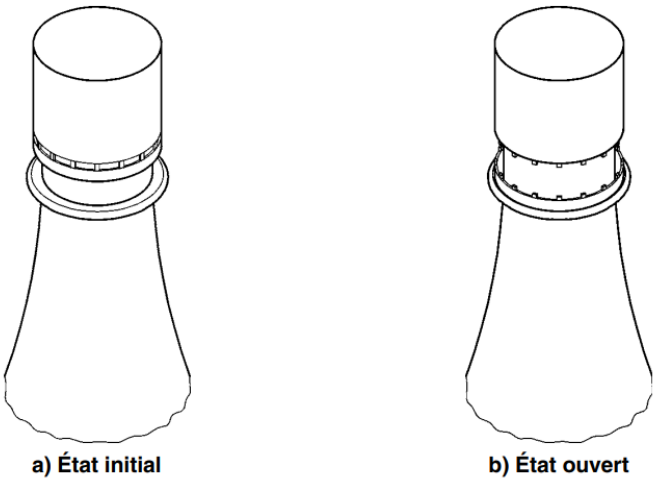


Figure 14 : Exemple de fermeture cassable **(63)**

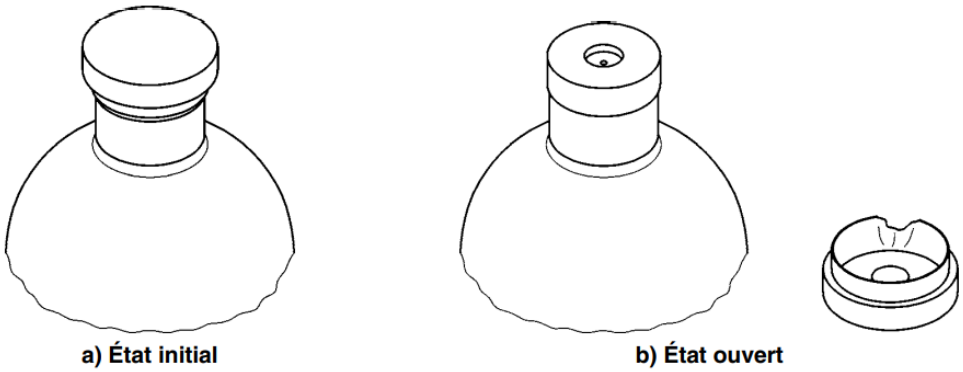


Figure 15 : Exemple de fermeture déchirable **(63)**

- Les blisters

Le produit peut être contenu dans un blister scellé sur tout son pourtour. Le blister doit être découpé ou rompu pour accéder au produit.

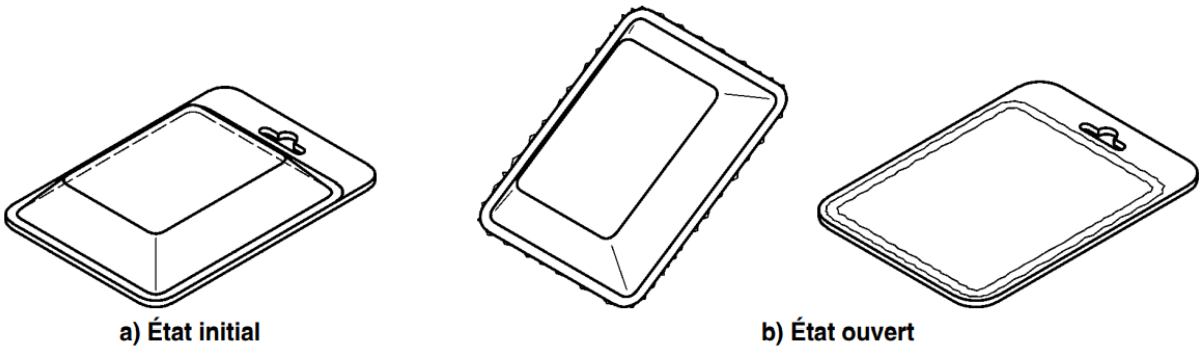


Figure 16 : Exemple de blister inviolable **(63)**

• Les emballages souples

Le médicament peut être scellé dans un film, une feuille ou une combinaison des deux formant une sorte de sachet. L'emballage souple est endommagé de manière irréversible afin d'accéder au produit et ne peut être refermé sans présenter de preuve visible de l'effraction.

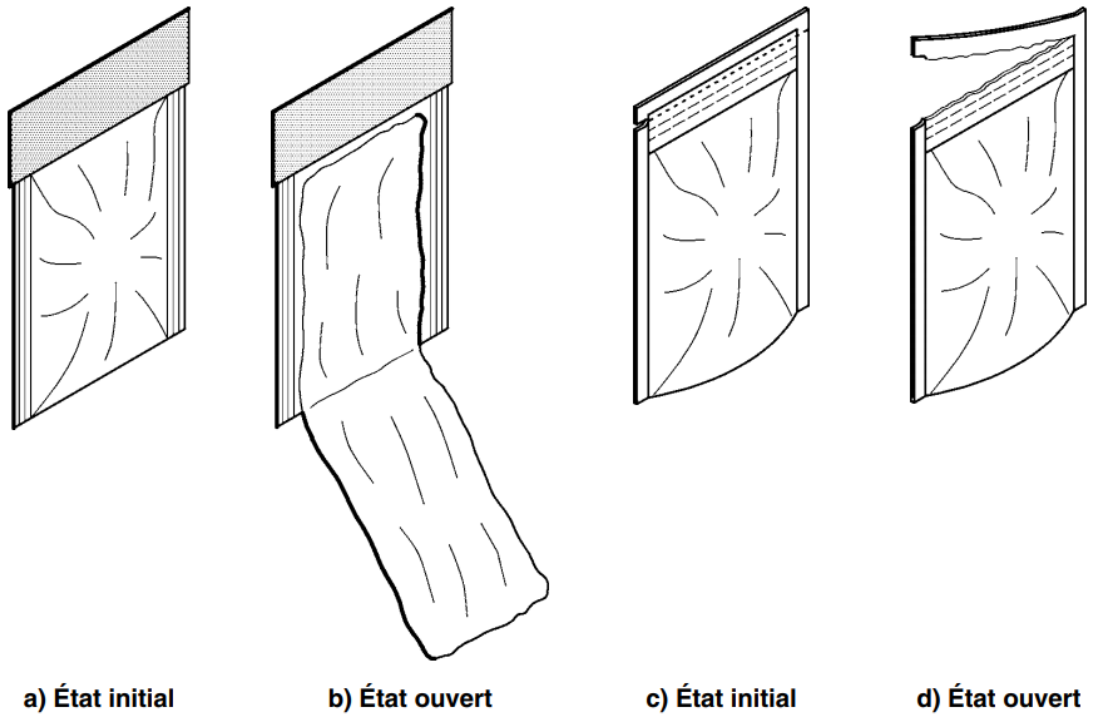


Figure 17 : Exemples d'emballages souples **(63)**

• Les récipients à soufflage-remplissage-scellage (SRS)

Ces récipients en matière plastique sont formés, remplis, et scellés selon un processus continu. Le récipient ouvert ne peut être refermé et une pression appliquée sur celui-ci laisse apparaître une fuite du produit.

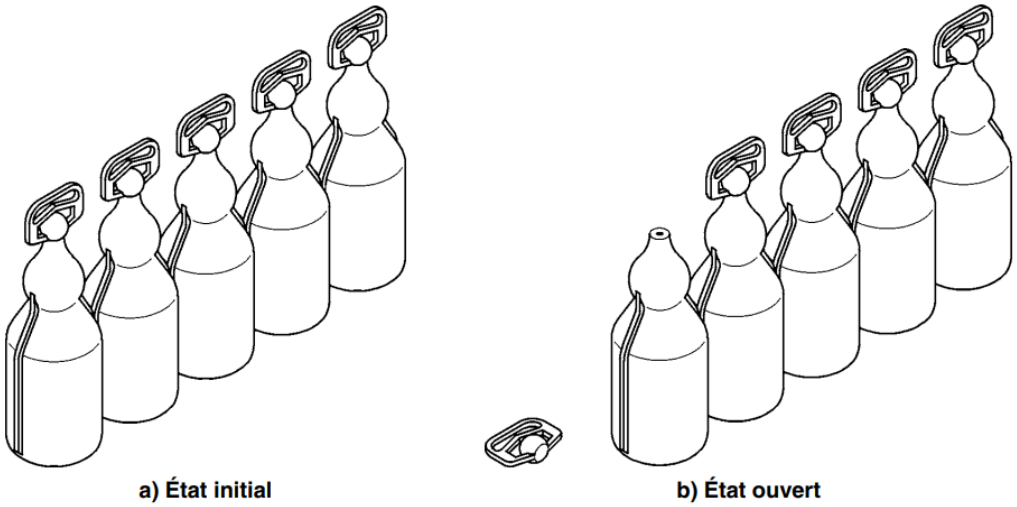


Figure 18 : Exemples de récipient à soufflage-remplissage-scellage **(63)**

Les évolutions technologiques peuvent permettre de mettre au point de nouveaux dispositifs inviolables. Cependant afin d'être validés, ces dispositifs doivent garantir que l'accès au produit est impossible sans laisser de preuve visible et ne doivent pas pouvoir être remis en place après leur première ouverture. Ainsi l'ensemble des acteurs du circuit du médicament est en mesure, par simple vérification visuelle, de repérer un médicament ayant subi une effraction.

Ce sont aux titulaires d'AMM de choisir un ou plusieurs témoins d'effraction appropriés afin de répondre aux exigences des normes européennes. Ce choix est fondé sur une évaluation tenant compte de nombreux facteurs comme la faisabilité technique, la pertinence, l'efficacité, les autres dispositifs de sécurité utilisés sur le produit et le coût global.

2.2.4 LES AUTRES MESURES DE LUTTE EUROPEENNES

La vente illégale de médicaments au public via internet représente la principale menace pour la santé publique étant donné que les médicaments falsifiés peuvent y être distribués à un large public. Aussi il est nécessaire que la directive 2011/62/UE permette de répondre à cette menace et d'aider le grand public à identifier les sites internet qui proposent légalement la vente à distance de médicaments. C'est ainsi que, depuis le 1e juillet 2015, les sites de vente

en ligne autorisés doivent afficher, sur chaque page du site permettant le commerce électronique de médicaments, un logo commun à tous les Etats membres de l'UE. Ce logo représentant une croix blanche sur fond vert sert de lien vers la liste actualisée des sites nationaux, recensés par l'Ordre National des pharmaciens, habilités pour l'activité de commerce électronique de médicaments (64).

Figure 19 : Logo français obligatoire pour les sites internet de ventes de médicaments **(65)**

Cependant, les conditions spécifiques de délivrance de médicaments au public sur internet restent difficiles à harmoniser au niveau de l'Union Européenne. En effet, les habitudes de consommation pharmaceutique sont propres à chaque pays et certains pays membres de l'UE autorisent les patients à acheter des médicaments sous prescription sur internet comme l'Allemagne, le Danemark, les Pays-Bas ou la Suède (66). Bien que la directive 2011/62/UE permette la mise en place d'outils de lutte commun au niveau européen, il ressort de ces situations diverses un paysage européen encore fragmenté sur le canal internet.

Autre activité à risque, le courtage de médicaments est défini par la directive 2011/62/UE comme « toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'un personne physique ou morale » (9). Cette définition a été intégrée à l'article L.5124-19 du CSP (67). Toute activité de courtage de médicaments effectuée par une personne en France doit être déclarée via un formulaire disponible sur le site de l'ANSM.

Enfin, les Etats membres de l'UE doivent établir les règles de sanctions applicables en cas d'infraction aux dispositions nationales adoptées conformément à la directive 2011/62/UE et garantissent la mise en place de toutes les mesures nécessaires à leurs applications. Il convient

que les sanctions soient efficaces, proportionnées et dissuasives. Ainsi, dans son ordonnance publiée au Journal Officiel le 21 décembre 2012, la France a durci les sanctions encourues en cas d'activités illégales en lien avec des médicaments falsifiés. Ainsi, selon l'article L.5421-13 (67) : la fabrication, le courtage, la distribution, la publicité, l'offre de vente, la vente, l'importation et l'exportation de médicaments falsifiés sont punis de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende. Ces peines peuvent être portées à sept ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende lorsque :

- Le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme ;
- Les délits ont été commis par des établissement pharmaceutiques autorisés, des courtiers déclarés, des pharmacies d'officine titulaires d'une licence ou des pharmacies à usage intérieur ;
- Ces mêmes délits ont été commis en bande organisée ;
- Les délits de publicité, offre de vente ou vente de médicaments falsifiés ont été commis sur un réseau de télécommunication à destination d'un public non déterminé.

De plus, ceux qui sont trouvés détenteurs de médicaments falsifiés, sans motif légitime, sont punis de trois ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende, sanction portée à cinq ans d'emprisonnement et 375 000 euros d'amende lorsque le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme. Au titre du code de la propriété intellectuelle, la contrefaçon de marque portant atteinte à la santé de l'homme ou de l'animal, ou commise via internet, est sanctionnée par sept ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende (68).

Pour conclure, la directive 2011/62/UE vient établir un code communautaire en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. Le règlement délégué 2016/161 vient encadrer différentes mesures de contrôle et de sécurité harmonisées au sein de l'Union Européenne et vise à faciliter la détection des médicaments falsifiés, d'améliorer la qualité des vérifications et de contrôles de la chaîne de production des médicaments jusqu'à leur distribution. Des mesures sont ainsi mises en place sur l'ensemble de la chaîne légale du médicament afin de dissuader et de contrer la vente illégale de médicaments notamment via internet. Cette directive européenne relative aux médicaments falsifiés est ainsi venue bouleverser la chaîne logistique pharmaceutique dans son ensemble et sa mise en application en février 2019 a nécessité de forts investissements à la fois matériels et humains. Pour les industries pharmaceutiques, une modification de l'ensemble des process a été nécessaire pour se conformer à ces nouvelles mesures ce qui a constitué un véritable défi.

TROISIEME PARTIE : EXEMPLE DE DEPLOIEMENT DES DISPOSITIFS DE LUTTE CONTRE LA FALSIFICATION DANS UN LABORATOIRE FABRICANT ET EXPLOITANT

3.1 LE CONTEXTE DES LABORATOIRES TECHNI-PHARMA

En tant qu'acteur pharmaceutique, les Laboratoires Techni-Pharma présentent un exemple d'industriel ayant mobilisé de nombreuses ressources afin de se conformer aux exigences de la directive 2011/62/UE. Basés à Monaco, les Laboratoires Techni-Pharma doivent se conformer aux exigences européennes en matière de lutte contre les médicaments falsifiés, sous le contrôle des Autorités compétentes française et monégasque : l'ANSM et la Direction de l'Action Sanitaire (DASA). En effet la Direction de l'Action Sanitaire est chargée notamment de contribuer à l'élaboration de la politique de santé publique et de veiller à l'application de la législation et de la réglementation dans les domaines sanitaires au sein de la Principauté de Monaco (69).

Les Laboratoires Techni-Pharma sont titulaires de l'AMM de l'ensemble des produits qu'ils exploitent. A travers leurs 6 médicaments, 3 aires thérapeutiques sont couvertes : l'oncologie, la gastro-entérologie et l'oto-rhino-laryngologie (ORL) (70). Si les activités d'exploitation de ces 6 médicaments (comme les opérations de ventes, de publicité, d'information médicale, de pharmacovigilance et de suivi des lots) sont réalisées par Techni-Pharma, seuls deux médicaments sont fabriqués en interne : les suppositoires effervescents laxatifs Eductyl Adultes® et les ampoules deux pointes pour inhalation à visée décongestionnante des voies aériennes : Calyptol Inhalant®. Ainsi pour ces deux médicaments, les opérations réalisées sur site, en plus des activités liées au site exploitant, sont notamment : les achats et le stockage des matières premières et articles de conditionnement, la fabrication et le conditionnement des produits, le contrôle de la qualité, la libération des lots ainsi que le stockage des produits finis avant leur envoi vers un dépositaire.

Dès lors, les Laboratoires Techni-Pharma ont dû évaluer les impacts sur l'ensemble des produits et l'ensemble de ses process afin d'implémenter les mesures européennes de lutte contre les médicaments falsifiés.

Sur les 6 médicaments exploités, deux sont soumis à prescription médicale obligatoire :

- Prokinyl LP®, médicament antiémétique composé de métoclopramide
- Chloraminophène®, chimiothérapie utilisée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques dont la substance active est le chlorambucil.

Conformément au Règlement Délégué n°2016/161, ces médicaments sont concernés par le dispositif de sérialisation. Les 4 autres médicaments exploités par les Laboratoires Techni-Pharma, à savoir Eductyl Adultes® et Eductyl Enfants®, le Calyptol Inhalant® et le Psylia® (laxatif de lest composé de psyllium), sont non soumis à prescription médicale obligatoire, et ne sont donc pas concernés par ce dispositif d'authentification. Cependant l'ensemble de ces médicaments doit comporter depuis le 9 février 2019 un dispositif anti-effraction. Ainsi, la mise en place des moyens de lutte contre la falsification a nécessité une refonte des process par produit, notamment en fonction des dispositifs de sécurisation auxquels ils doivent être soumis et des différents acteurs participant à la fabrication des produits jusqu'à leur distribution.

3.2 EXEMPLES DE MISE EN PLACE DES DISPOSITIFS DE LUTTE CONTRE LA FALSIFICATION

3.2.1 LE CONTROLE DES CHANGEMENTS

Afin d'évaluer les différents impacts pour chaque produit, notamment dans les choix des types de dispositifs inviolables à mettre en place, des formats des numéros de série à apposer sur chaque boîte, ainsi que des lieux de vérification et désactivations des numéros, l'implémentation d'un groupe projet transversal a été nécessaire afin de permettre une mise en œuvre au 9 février 2019.

Conformément aux BPF (71), un processus permettant la maîtrise des modifications doit être défini en interne pour toutes modifications susceptibles notamment : d'impacter un composant du produit fini, la validation des équipements et des locaux ou des procédés de fabrication, conditionnement ou d'analyse du médicament. Ainsi, une procédure interne aux Laboratoires Techni-Pharma décrit la méthodologie à suivre pour maîtriser les modifications ou « change control », et a été appliquée pour la mise en place des dispositifs de lutte contre la falsification des médicaments.

Cette méthodologie permet, à travers un formulaire standard, de tracer les impacts identifiés sur l'ensemble des process internes ainsi que les mesures nécessaires pour garantir l'atteinte de l'objectif initial du changement (Cf. Annexe 1). Ainsi pour toutes demandes de changements, il convient premièrement de définir précisément le changement souhaité : la description de l'état futur ou du mode de fonctionnement une fois le changement mis en place, la date prévisionnelle de son application et la justification de la demande de changement en tenant compte des bénéfices attendus ou d'éventuels inconvénients à la mise en œuvre. Dès lors, un groupe projet est créé et composé à minima du Responsable du service demandeur de la modification, du Responsable Qualité, du Responsable des Affaires Réglementaires et du Pharmacien Responsable. Ce groupe projet est appelé aussi « comité change control ». Le comité change control ayant identifié que l'implémentation des dispositifs anti-falsification impactait de nombreuses activités de Techni-Pharma, des acteurs de différents services sont venus compléter le groupe projet : la Production, la Logistique, les Achats, et le Contrôle Qualité. L'implication d'un groupe projet transversal a été nécessaire pour définir l'ensemble des impacts liés à l'implémentation de dispositifs anti-effraction sur l'ensemble des produits et la mise en place de la sérialisation pour deux médicaments façonnés. Un large plan d'action a alors pu être complété afin de couvrir les risques identifiés pour permettre la mise en œuvre du changement de façon efficace pour le 9 février 2019. La réalisation des différentes actions, par des responsables d'actions désignés, a été suivie et tracée tout au long du projet, et l'efficacité du changement a pu être évaluée par le comité change control.

3.2.2 LA MISE EN PLACE DES DISPOSITIFS ANTI-EFFRACTION

Si l'ensemble des médicaments est concerné par l'ajout de dispositifs anti-effraction, la gestion de leur implémentation a nécessité d'impliquer différents acteurs selon que le médicament soit fabriqué en interne ou bien sous-traité.

Dans les deux cas, le choix du dispositif inviolable a dû se faire selon les contraintes industrielles et budgétaires dans la mesure où celui-ci permet, dans le temps, de détecter visuellement une tentative d'effraction.

3.2.2.1 La mise en place de dispositifs anti-effraction pour les médicaments fabriqués en interne

Afin de déployer un plan d'action efficace permettant la mise en place des dispositifs inviolables pour les médicaments fabriqués sur site (Eductyl Adultes® et Calyptol Inhalant®), la première étape a consisté dans le choix du type de dispositifs à déployer.

- 1ère étape : Choix du type de dispositifs anti-effraction

Les conditionnements secondaires de ces deux médicaments étant sous forme de boîte, les catégories de dispositifs inviolables applicables sont :
- Les boîtes pliantes fermées avec de la colle,
- Les boîtes pliantes de conception particulière,
- Les boîtes contenant des étiquettes ou des rubans adhésifs de scellage,
- Les conditionnements secondaires enveloppés d'un film.

Bien que la mise en place de conditionnements secondaires enveloppés de film permette par un contrôle visuel de détecter la présence d'effraction, le choix de ce dispositif peut présenter plusieurs risques :
- Le packaging se trouvant modifié en profondeur, le patient peut se voir bousculer dans ses habitudes d'utilisation d'un médicament et présenter des difficultés à l'ouverture de la boîte ;
- La difficulté de sa mise œuvre industrielle qui nécessite de repenser la ligne de conditionnement afin de rajouter des équipements permettant d'envelopper de façon unitaire chaque boîte ;
- Le film à apposer doit, comme le conditionnement secondaire, comporter de façon lisible et indélébile l'ensemble des mentions réglementaires décrites à l'article R. 5121-138 du CSP comme le nom du médicament, sa forme pharmaceutique, sa composition en substances actives par unité de prise, la liste des excipients à effet notoire, le mode d'administration, des mises en gardes spéciales, le numéro de lot, la date de péremption et le numéro d'autorisation de mise sur le marché par exemple (67).
Au vu des nombreuses problématiques posées, le choix ne s'est pas porté sur ce type de dispositif.

Les boîtes pliantes fermées avec de la colle nécessitent à la fois une modification du packaging pour inclure des perforations destinées à faciliter leur ouverture mais également l'ajout d'un équipement permettant la fermeture de l'étui pliant avec de la colle. Cette double contrainte a constitué un frein à sa mise en place.

Afin d'analyser leurs contraintes, des échantillons de boîtes pliantes de conception particulière ont été demandés. Bien que la mise en œuvre industrielle aurait pu se faire par une simple modification de l'encartonneuse existante sur la ligne de conditionnement, leur ouverture nécessitait un arrachage de la boîte. Ceci pouvait compromettre la lisibilité de certaines mentions réglementaires et ne permettait pas systématiquement une fermeture convenable de la boîte après la première ouverture.

Ainsi la solution retenue a résidé en l'installation de modules de dépose d'étiquettes inviolables. Les avantages que conférait cette solution étaient nombreux car l'ajout de ces modules ne nécessitait pas de modification des équipements en place, leur intégration sur les lignes de conditionnement était simple, les modules d'étiquetage restent compacts, et leur utilisation par les opérateurs de conditionnement est aisée. De plus, l'installation de cet équipement à l'identique était rendue possible sur les deux lignes de conditionnement secondaire (Calyptol Inahlant® et Eductyl Adultes®) par la faible place nécessaire pour l'intégrer et la possibilité de configurer les têtes de dépose d'étiquettes pour s'adapter aux contraintes des boîtes contenant des pattes alternées. La possibilité d'obtenir une solution identique pour chaque ligne de conditionnement permet de garder un confort pour les opérateurs de conditionnement et de faciliter l'ensemble du projet en ayant la capacité de regrouper les ressources afin de répondre à des contraintes communes aux deux installations. Ainsi, pour chacune des deux lignes de conditionnement, les boîtes peuvent arriver automatiquement vers l'entrée de l'équipement proposé, et le processus de dépose des étiquettes inviolables se déroule comme suit :

- les boîtes arrivent séparément, avec une distance d'espacement minimale, à l'entrée du convoyeur de l'équipement ;
- la boîte isolée passe devant un capteur qui déclenche l'application d'une étiquette sur les deux côtés de la boîte ;
- les étiquettes appliquées sont marouflées et dépassent de la boîte du côté de sa fermeture ;
- les étiquettes sont ensuite rabattues pour couvrir la fermeture de la boîte et marouflées rendant le retrait de l'étiquette impossible.

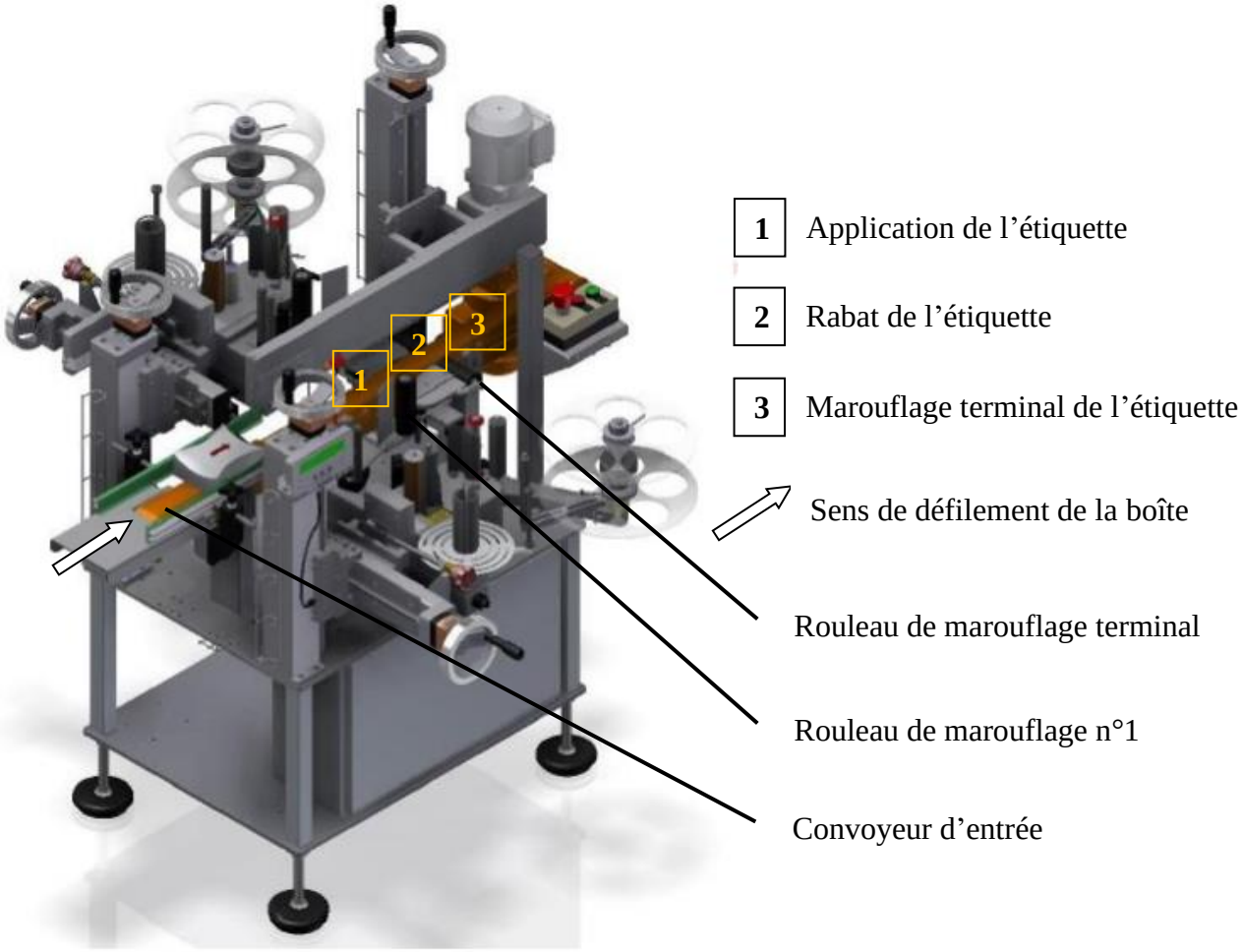


Figure 20 : Equipement Geset 114 TE proposé

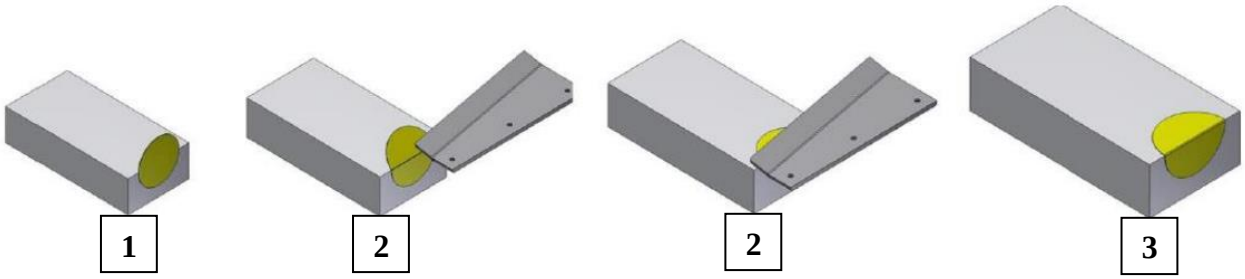


Figure 21 : Processus de dépose des étiquettes

Afin de garantir un étiquetage conforme des boîtes, deux cellules de vérification sont disponibles : une cellule permet de vérifier que l'étiquette est bien apposée sur la boîte, la

deuxième vérifie le rabat effectif de l'étiquette. Si un de ces contrôles ne s'avère pas conforme, l'équipement se met en défaut et le convoyeur s'arrête permettant une détection facile de l'anomalie.

Bien que l'équipement proposé permette d'appliquer des dispositifs inviolables sur les deux produits conditionnés sur site, le choix de l'étiquette inviolable est également important en vue de répondre aux objectifs initiaux : permettre par contrôle visuel de détecter la présence d'effraction tout en respectant la réglementation en vigueur du packaging en conservant la lisibilité des mentions légales. Un risque étant défini par l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs (72), une analyse de risque sur le choix du type d'étiquette inviolable a permis d'affiner le besoin technique à priori et de définir les caractéristiques critiques qui permettraient d'éviter les causes potentielles de la non atteinte des objectifs ou de la survenue de modes de défaillance. Pour établir une analyse de risque complète, il a été convenu de détailler les éléments de l'étiquette inviolable : le revêtement externe (partie visible une fois l'étiquette apposée) et la colle (composant la partie interne de l'étiquette). Chacun de ces éléments doit répondre à une fonction permettant à l'ensemble de garantir les objectifs initiaux du dispositif inviolable. L'analyse de risque consiste à définir les modes de défaillances de ce découpage fonctionnel (effets ne permettant pas l'atteinte des objectifs) et leurs causes potentielles. La liste des causes des défaillances permet de définir les caractéristiques critiques à prendre en compte dans le choix de l'étiquette inviolable afin de garantir l'atteinte des objectifs.

Produit	Eléments	Objectifs	Modes de défaillance	Causes potentielles	Caractéristiques critiques
Etiquette inviolable	Etiquette inviolable (Revêtement externe et colle)	Permettre par contrôle visuel de détecter la présence d'effraction	Etiquette dégradée sans effraction	Conditions de conservation de l'étiquette différentes de celles du produit	- Température de conservation - Résistance à l'humidité - Durée de conservation
				Largeur de l'étiquette insuffisante	Largeur minimale
			Etiquette ne scellant pas la boîte	Colle inadaptée à la surface	Colle permanente adaptée au type de carton
				Longueur de l'étiquette inadaptée	Longueur minimale
			Etiquette intacte après effraction	Etiquette repositionnée sans dégradation	- Etiquette à perforations / prédécoupes - Colle permanente
		Respecter la réglementation en vigueur du packaging	Etiquette compromettant la lisibilité des mentions réglementaires	Format inadaptée, l'étiquette couvre les mentions légales	- Largeur maximale - Longueur maximale
				L'étiquette gêne la lecture du code datamatrix	- Etiquette transparente - A apposer hors de l'impression du code datamatrix
	Colle	Permettre la mise en place permanente du dispositif	Etiquette arrachable	Force de colle insuffisante	Colle permanente
			Etiquette ne tenant pas dans le temps	Durée de conservation de la colle limitée	Durée de conservation de la colle supérieure à la péremption du médicament
	Revêtement externe	Protéger la colle	Colle dégradée	Le revêtement laisse la colle en contact avec l'environnement	Revêtement isolant

Tableau 1 : Analyse de risque du type d'étiquette inviolable

A travers cette analyse de risque, plusieurs caractéristiques sont à prendre en compte dans le choix des étiquettes inviolables à apposer sur les boîtes. Afin de s'assurer que les étiquettes sont compatibles avec les types de carton des étuis utilisés (Roachcoat et Alaska plus), une étude de stabilité a été demandée au fournisseur. Les étiquettes testées sont composées du matériau adhésif S799P conforme à la norme ISO 16679. Les études de stabilité accélérée à 50°C ont permis de simuler le vieillissement naturel du dispositif inviolable. En effet, une semaine d'étude à 50°C équivaut à une étude d'un an à des températures ambiantes (20°C-30°C). Les résultats de cette étude ont mis en évidence que, pour une durée d'étude d'un mois à 50°C, les étiquettes inviolables ne peuvent être retirées sans déchirer, au moins en partie, les fibres des étiquettes. Alors que 20% de l'étiquette est déchirée pour les essais effectués sur le carton de type « Alaska plus », plus de 80% de l'étiquette l'est lorsque l'on tente de la retirer du carton de type « Roachcoat » (Cf. Annexe 2). Ainsi ces résultats permettent de conclure que les étiquettes inviolables testées sur les deux types de carton restent difficiles à retirer après 4 ans dans des conditions environnementales ambiantes. Les médicaments à conditionner sur site devant se conserver à des températures ambiantes et ayant des dates de péremption de 2 et 3 ans permettent donc une utilisation optimale de ce type de dispositif inviolable. A l'aide de cette étude, plusieurs caractéristiques critiques ont ainsi pu être testées afin de répondre à l'analyse de risque effectuée : la performance de conservation du dispositif (revêtement externe et colle) à des conditions environnantes ambiantes, durant un délai supérieur à la date de péremption des médicaments, avec une colle adaptée aux types de carton des deux étuis utilisés.

Les premières conditions étant respectées, il restait à choisir le format de l'étiquette inviolable. Afin de faciliter la gestion de ce futur article de conditionnement, il était préférable de choisir un format d'étiquette inviolable pouvant s'adapter aux deux médicaments à conditionner sur site. En effet ceci permet de gérer le stock, l'approvisionnement et les contrôles à réception d'un seul article de conditionnement supplémentaire. Les dimensions de l'étiquette à apposer dépendent à la fois de la hauteur de la boîte et de la largeur des pattes des boîtes à sécuriser. Aussi ces dimensions ont pu être transmises au fournisseur pour vérifier la possibilité d'une implémentation d'étiquettes au format unique :

- Les boîtes Calyptol Inahlant® font 100 mm de large pour une hauteur de 20mm ;
- Les boîtes Eductyl Adultes® mesurent 56 mm de large pour une hauteur de 26mm.

Dès lors le fournisseur a pu proposer un format d'étiquette unique : des étiquettes rondes d'un diamètre de 20mm comprenant de multiples prédécoupes rendant visibles toutes tentatives d'effraction.

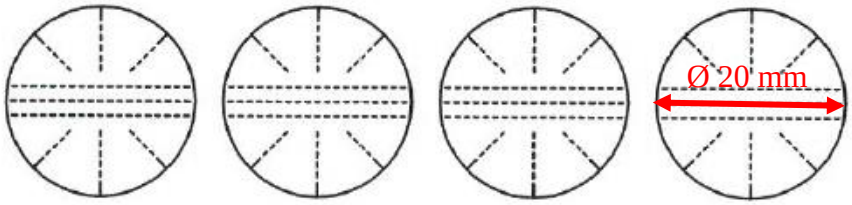


Figure 22: Format d'étiquettes inviolables proposé

Les essais effectués avec des échantillons ont permis de confirmer le choix de ce type d'étiquettes inviolables pour les deux médicaments.
Dernière caractéristique à prendre en compte, selon l'analyse de risque réalisée et afin de ne pas compromettre la lisibilité des mentions réglementaires notées sur le packaging, l'étiquette choisie doit être transparente. Cependant bien que transparente, l'étiquette inviolable ne devra pas être apposée sur le code Datamatrix afin de ne pas compliquer sa lecture.

- 2ème étape : Elaboration et mise en œuvre du plan d'action

Une fois le type de dispositif inviolable validé, le comité change control a ainsi pu se réunir afin d'élaborer un plan d'action permettant son implémentation avant le 9 février 2019.

Dès lors de nombreuses actions ont dû être déployées pour intégrer ce nouvel article de conditionnement. La commande du premier lot d'étiquettes inviolables a nécessité de valider au préalable plusieurs éléments avec le fournisseur. S'agissant d'un nouveau fournisseur, et conformément à la procédure interne de gestion des fournisseurs, ce fournisseur d'articles de conditionnement a dû faire l'objet d'un agrément obtenu à la suite des résultats d'un questionnaire Qualité portant notamment sur la criticité de l'article de conditionnement, les référentiels Qualité revendiqués par le fournisseur (et éventuelles certifications), ou la disponibilité d'un Manuel Qualité démontrant la maitrise de leur Système de Management de la Qualité.

De surcroît, un cahier des charges est alors établi entre les deux parties et permet de décrire et valider les spécifications Qualité liées à l'article de conditionnement (matériau de l'étiquette, type de colle, gestion du Bon à Tirer d'une étiquette unitaire, nombre d'étiquettes contenu par bobine, diamètre et laize des bobines, contrôles réalisés en interne à réception, …).
L'agrément du fournisseur autorise alors le passage d'une commande devant respecter ce cahier des charges. Enfin ce fournisseur, comme l'ensemble des fournisseurs d'articles de conditionnement, est à évaluer annuellement en fonction de différents critères liés aux différents lots réceptionnés (respect des délais de livraison, non conformités liées aux lots réceptionnés, réactivité des services Commercial et Qualité, …).
En interne, l'implémentation d'un nouvel article de conditionnement doit également nécessiter de l'intégrer dans le logiciel ERP (Enterprise Resource Planning), qui permet notamment la gestion des stocks et des flux de l'ensemble des matières qu'il s'agisse de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits finis. Ainsi, un unique code article est attribué aux étiquettes inviolables, qui, lui-même, doit être implémenté dans les nomenclatures des ordres de fabrication des produits Calyptol Inhalant® et Eductyl Adultes® fabriqués en interne. Dès lors, ces nomenclatures contenues dans l'ERP permettent d'allouer informatiquement l'ensemble des matières premières et articles de conditionnement libérés à utiliser pour un lot de produits finis. Le bon de sortie matières, résumant l'ensemble de ces allocations, détaille ainsi les numéros de lot et les quantités théoriques de chaque matière à utiliser pour un lot de produits finis. Les quantités réellement utilisées sont ensuite suivies dès le lot de produits finis fabriqué et conditionné. La création du code article des étiquettes inviolables est ainsi indispensable à la fois pour le suivi du stock mais également dans la traçabilité du produit fini.

En parallèle, les lignes de conditionnement ont dû être modifiées afin d'intégrer les équipements capables d'apposer les étiquettes inviolables de chaque côté des boîtes de médicaments. La problématique des dimensions de l'équipement a dû être considérée afin d'aménager les lignes de conditionnement (cf Annexe 3). Pour des raisons de sécurité, la largeur de l'équipement (1344 millimètres) ne doit pas compromettre l'allée de circulation autour de la ligne de conditionnement qui doit être d'au minimum 80 centimètres lorsqu'une seule personne l'emprunte. Afin de permettre le remplacement aisé des rouleaux d'étiquettes inviolables de part et d'autre de l'équipement, ce passage doit même être poussé à deux mètres (73). Un prolongement de la ligne de conditionnement, de la longueur de l'équipement (1395 millimètres), doit également être pris en compte afin de garantir une circulation autour

de la ligne de 80 centimètres. Ainsi, pour les deux lignes de conditionnement secondaire Eductyl® et Calyptol Inhalant®, l'étiqueteuse, qui doit être intégrée après la mise en étui du médicament, a dû être placée avant les modules d'impression du code datamatrix pour permettre le respect de ces distances de sécurité.

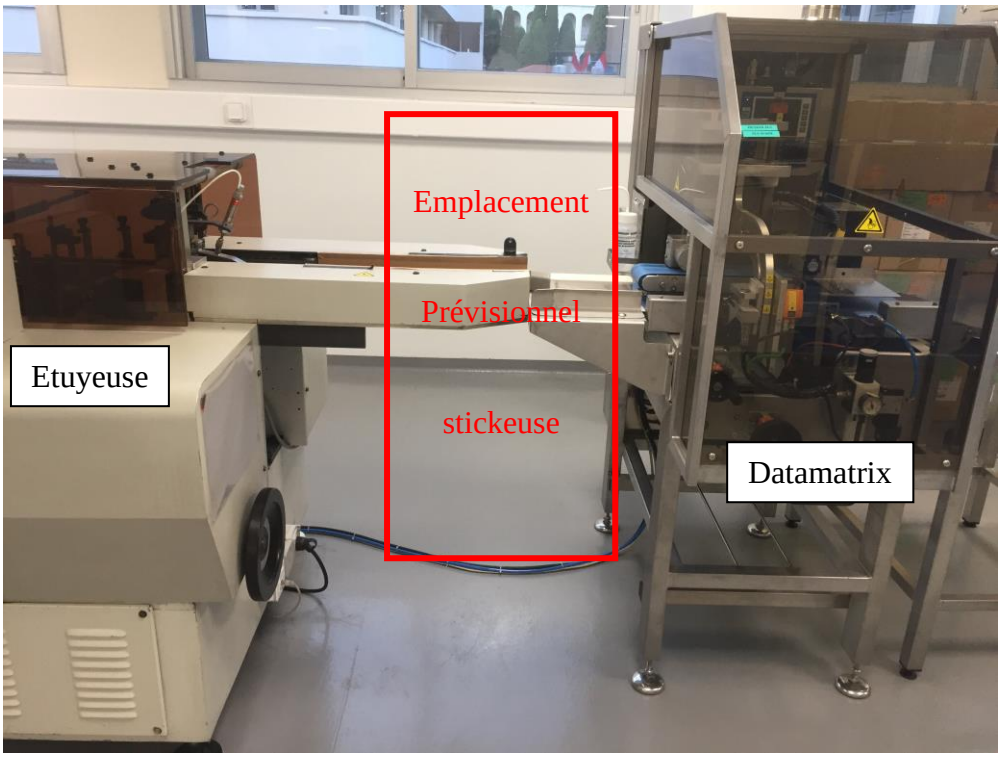


Figure 23 : Ligne conditionnement secondaire suppositoires (Eductyl Adultes®)

Une fois l'équipement réceptionné et installé, et conformément à l'Annexe 15 des BPF (71), la première utilisation de ce nouvel équipement doit être précédée de différentes phases de qualification. En effet, il doit être possible de démontrer que l'équipement est correctement installé, fonctionne comme attendu, et qu'il permet un conditionnement de qualité de manière reproductible. C'est l'objectif des différentes qualifications effectuées :

- Qualification d'Installation (QI) : Vérification documentée que l'équipement, tel qu'il a été installé, est conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ;
- Qualification Opérationnelle (QO) : Vérification documentée que l'équipement, tel qu'il a été installé, fonctionne comme prévu sur toute la gamme d'exploitation ;
- Qualification de Performance (QP) : Vérification documentée que l'équipement, tel qu'il a été agencé, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

De plus, afin d'éviter le risque d'apposer les étiquettes inviolables dans la même zone que l'impression du code Datamatrix et de gêner sa lecture, les Bon à Tirer (BAT) des étuis ont été modifiés afin de retirer les zones de vernis à l'endroit de la future impression du code Datamatrix.

La spécification du produit fini a ainsi dû être mise à jour pour y ajouter la nouvelle référence des étuis et la mise en place des dispositifs inviolables. De plus des spécifications sur la position des étiquettes inviolables de chaque côté de la boîte ont été ajoutées et permettent visuellement de vérifier la conformité de la pose du dispositif inviolable.

Conforme : une étiquette sur chaque patte, centré sur l'étui sans se positionner dans la zone rouge.

Figure 24 : Position des étiquettes inviolables (spécifications Eductyl Adultes®)

La mise en place de ce nouvel équipement et la mise à jour des spécifications du produit fini ont nécessité d'élaborer et de modifier de nombreux documents gérés par le Système Qualité. Un mode opératoire d'utilisation des étiqueteuses a dû être créé afin de décrire : le fonctionnement de l'équipement, son utilisation en routine (vérifications préalables au conditionnement, méthode de changement des rouleaux d'étiquettes, opérations à réaliser en fin de conditionnement), les paramètres validés et leur fréquence de validation, et son entretien. Les opérateurs de production ont ainsi pu être formés et habilités à son utilisation. De plus, de nombreux éléments ont dû être intégrés dans les dossiers de lot :

- Suivi des articles de conditionnement consommés (numéro de lot et quantité d'étiquettes inviolables utilisées) ;
- Ajout d'opérations à réaliser avant le conditionnement : vérification du vide de ligne au niveau du nouvel équipement, vérification du fonctionnement des cellules de détection des

non-conformités (vérification de l'arrêt du convoyeur de la stickeuse en cas d'absence d'étiquettes sur la boîte et en cas de mauvais rabat de l'étiquette sur la boîte) ;

- Ajout des vérifications, dans les contrôles à réaliser en cours de conditionnement (In Process Control, IPC), de la présence des étiquettes de chaque côté de la boîte et de leur bonne position selon les spécifications du produit fini en vigueur ;
- Prise en compte du nouvel équipement pour la réalisation du vide de ligne.

Ainsi, la mise en œuvre de l'ensemble de ces actions, suivies via le processus de maîtrise des changements interne, a permis de se conformer aux exigences de la Directive 2011/62/UE en maitrisant les impacts sur les produits finis fabriqués en interne, les process de conditionnement, les équipements ou encore sur le personnel.

3.2.2.2 La mise en place de dispositifs anti-effraction pour les médicaments sous-traités

La mise en application des dispositifs inviolables concerne à la fois les médicaments fabriqués en interne mais également l'ensemble des médicaments sous-traités. Les Laboratoires Techni-Pharma ont également choisi de placer une étiquette inviolable sur chacune des pattes des étuis des médicaments sous-traités dans un souci d'unité et afin de répondre aux contraintes industrielles des façonniers. Les changements apportés sur les médicaments sous-traités ont également fait l'objet d'une étude d'impact tracée et suivie dans le formulaire interne de maîtrise des changements. Pour chaque produit, de nombreuses validations ont dû être mises en œuvre avec les façonniers comme :

- La modification des BAT des étuis afin de prévoir des zones sans vernis pour faciliter la colle des étiquettes inviolables et permettre de les apposer en dehors des zones d'inscription des mentions légales ;
- La validation des BAT des étiquettes inviolables ;
- La modification du cahier des charges avec les façonniers ;
- La modification des spécifications des produits finis.

Ces modifications documentaires ont permis la commande des 1ers lots de production comprenant les dispositifs inviolables. Les premiers lots ont été particulièrement suivis afin de vérifier la bonne mise en œuvre du changement. De plus les premiers numéros de lots concernés par le changement ont fait l'objet d'une note d'information au dépositaire

permettant la communication de la sécurisation des packagings à cet acteur de la chaîne de distribution des médicaments. La mise en œuvre des dispositifs inviolables sur l'ensemble des médicaments a ainsi mobilisé plusieurs acteurs du circuit du médicament qu'il s'agisse du laboratoire titulaire de l'AMM, du laboratoire fabricant, et du dépositaire.

3.2.3 LA MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION

Pour les Laboratoires Techni-Pharma, la mise en place de la sérialisation ne concerne uniquement que des médicaments façonnés, le Prokinyl LP® et le Chloraminophène®, tous deux soumis à prescription médicale obligatoire.

Dès lors, l'essentiel de la mise en œuvre a consisté en la répartition des responsabilités entre les Laboratoires Techni-Pharma (exploitant et titulaire des AMM) et les façonniers en ce qui concerne la définition du format des numéros de série à apposer sur chaque boîte et le flux des numéros jusqu'à la base de données européenne.

Ainsi il a été décidé que le façonnier a en charge la gestion des numéros de série de la création au suivi de la numérotation d'un lot à l'autre. Le façonnier imprime le numéro de sérialisation, composé de 20 caractères alphanumériques, selon le format GS1 (74). Ce système de codage structure le Datamatrix et se caractérise par une architecture organisant entre elles les différentes données à l'intérieur d'un marquage unique : code produit, date de péremption, numéro de lot, numéro de série, complété le cas échéant d'un numéro national de remboursement. Chaque donnée traduite dans un Datamatrix est introduite par un identifiant qui définit la nature et la structure de la donnée qui le suit. Le code Datamatrix des médicaments sérialisés, sous la responsabilité de Techni-Pharma, contient donc à minima :

- Une balise d'entrée identifiant que le code Datamatrix est au format GS1 : « FNC1 » ;
- Un Identificateur d'Application (AI) indiquant que l'information suivante est le code produit : « 01 » ;
- Le code produit de la spécialité ou code CIP14 ;
- Un identificateur d'application indiquant que l'information suivante est une date de péremption : « 17 » ;
- La date de péremption (au format AAMMJJ) ;
- Un identificateur d'application indiquant que l'information suivante est un numéro de lot : « 10 » ;

- Le numéro de lot de la spécialité composé de 20 caractères alphanumériques au maximum et dont la longueur est variable selon la nomenclature utilisée par l'industriel ;
- Une balise d'échappement indiquant la fin du champ précédent dont la longueur est variable : « GS » ;
- Un identificateur d'application indiquant que l'information suivante est un numéro de sérialisation : « 21 » ;
- Le numéro de sérialisation de la spécialité, unique et aléatoire pour chaque emballage, d'un maximum de 20 caractères.

Par exemple, une boîte de la spécialité Chloraminophène® ayant pour code CIP14 le 03400933699062, du lot HA0000 périmant le 31/01/2024 et portant le numéro de série ABCDEFGHIJ0123456789, pourra avoir comme codification Datamatrix : FNC1**01**03400933699062**17**240131**10**HA0000**GS21**ABCDEFGHIJ0123456789.

Il est à noter que l'ordre entre les données n'est pas imposé, les identificateurs d'application permettant de connaître le type de donnée les succédant.

A la fin du conditionnement de chaque lot de produits finis, le façonnier met à la disposition de Techni-Pharma, sur un serveur sécurisé, un fichier comportant tous les numéros de sérialisation du lot. A partir du serveur sécurisé du façonnier, Techni-Pharma télécharge ce fichier pour l'intégrer dans un répertoire interne. Dès lors, Techni-Pharma peut convertir ce fichier au format nécessaire pour intégrer les numéros de série dans la base de données EMVS. A réception, l'EMVO renvoie à Techni-Pharma un fichier accusant réception de tous les numéros de série. L'accusé de réception au format électronique est sauvegardé dans un répertoire interne et une copie, au format papier, est conservée dans le dossier de lot du produit concerné. L'ensemble des lots façonnés est ensuite envoyé à un dépositaire assurant le stockage puis la distribution des médicaments vers les clients autorisés. A réception de tout lot de médicament sérialisé Techni-Pharma, le dépositaire Movianto se connecte au site de l'EMVO et vérifie la présence du lot dans la base de données européenne en réalisant un test de lecture Datamatrix d'une boîte.

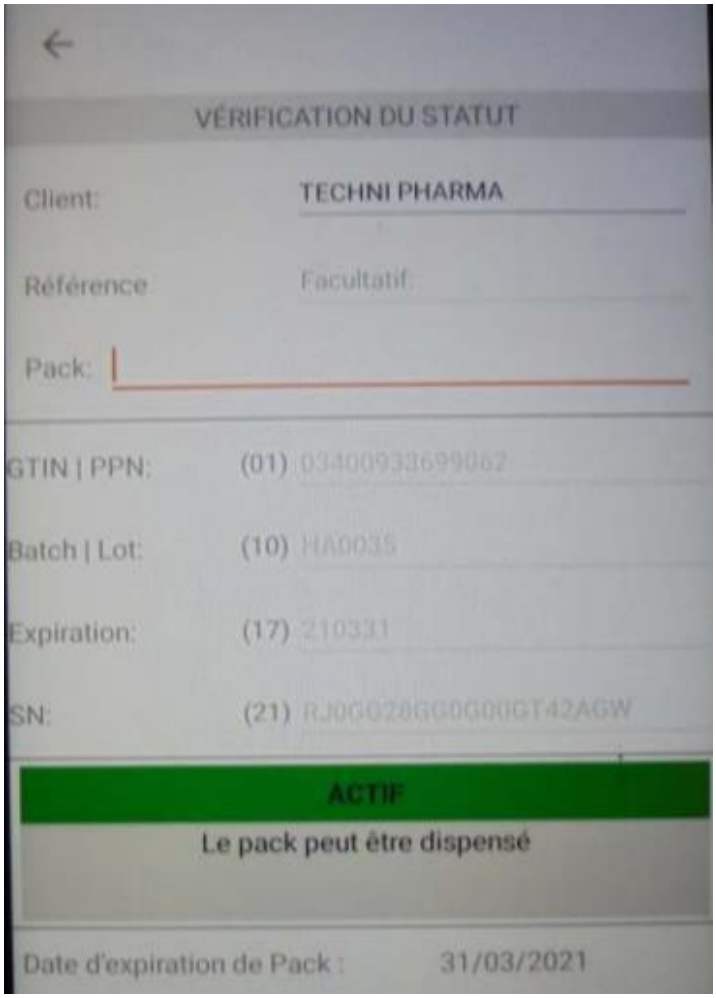


Figure 25 : Vérification à réception du lot par le dépositaire

Seul le statut « actif » assure la conformité du lot et permet sa dispensation. D'autres statuts peuvent apparaître selon si le médicament a été décommissionné pour être délivré au patient, détruit, volé, exporté ou écarté à titre d'échantillon. A noter que dans les cas d'expédition de produits sérialisés à l'export hors Europe, les numéros de série des produits doivent être retirés de la base de données européenne. Cette opération est réalisée par le dépositaire Movianto avant l'expédition de la commande.

La mise en place de la sérialisation a ainsi nécessité de mettre à jour les cahiers des charges avec les façonniers et le dépositaire afin de préciser les responsabilités de chacune des parties dans le processus de sérialisation des médicaments. La détection de médicaments soupçonnés falsifiés et la gestion des médicaments statués falsifiés a dû faire l'objet d'une procédure interne.

3.2.4 LE SUIVI DES LOTS DE MEDICAMENTS DANS LE CADRE DE LA LUTTE CONTRE LES FALSIFICATIONS

Avec la mise en place des dispositifs de lutte contre la contrefaçon conformément à la directive 2011/62/UE, les médicaments Techni-Pharma présentent une très faible probabilité de falsification car :

- Ils ne font pas partie des classes thérapeutiques les plus soumises à la contrefaçon, notamment lorsqu'ils sont achetés sur internet, comme les classes de médicaments anti infectieux, antalgiques, stéroïdes, produits dopants, coupe faim ou médicaments traitant la dysfonction érectile par exemple ;
- Ils présentent une faible présence à l'export ;
- En France, le prix public est faible et le volume de ventes peu signifiant pour présenter un réel intérêt à être contrefait.

Cependant, Techni-Pharma suit attentivement tous signalements de produits suspects du fait de ses propres observations ou qui lui ont été rapportés. Ces suspicions peuvent notamment provenir :

- D'une boîte non reconnue dans la base nationale NMVS lors de la vérification du code Datamatrix par un professionnel de santé avant la délivrance (pour les produits sérialisés) ;
- Par un patient ou un professionnel de santé qui trouverait le conditionnement anormal (élément de conditionnement différent de celui habituellement rencontré), le médicament anormal (forme aspect, couleur ou goût différent de ceux utilisés habituellement) ou une absence d'efficacité (suivie via la pharmacovigilance).

Le Pharmacien Responsable d'un établissement de distribution en gros de médicaments, d'un établissement de fabrication, exploitant ou importateur doit transmettre à l'ANSM toute suspicion de médicament contrefait. L'ANSM peut alors informer les pôles santé du ministère de la Justice, du ministère de la Santé et d'autres administrations concernés (fraudes, douanes, brigades spécialisées). Après détection d'un produit Techni-Pharma suspecté d'être falsifié dans des établissements de distribution, de fabrication, exploitant ou importateur, les produits doivent être isolés en quarantaine dans l'entrepôt pharmaceutique en attendant la décision sur leur devenir. Un échantillonnage doit être expédié aux Laboratoires Techni-Pharma.

En revanche pour les produits détectés par les patients ou les professionnels de santé l'ensemble des médicaments doit être retourné à Techni-Pharma.

Après avoir réceptionné les produits suspects, Techni-Pharma procède à une investigation pour confirmer la falsification. La première étape consiste en la recherche de traçabilité du produit suspect dans l'ERP d'après le numéro de lot, les dates de fabrication et de péremption indiquées sur le produit pour confirmer que le produit est issu ou non d'une production et d'une distribution maitrisées par le laboratoire. Le produit est ensuite examiné visuellement dans le détail : comparaison avec les bons à tirer des éléments imprimés, conformité par rapport aux plans de découpe de l'étui et de la notice, couleurs des éléments, techniques d'impression des articles de conditionnement, polices d'impression et gravages, grammages des étuis et notices, et vérification du code Datamatrix. Une recherche de cohérence des différents éléments du produit avec le dossier de lot et de contrôle, ainsi que les échantillons présents en échantillothèque du même lot est également à réaliser. L'objectif de cette vérification visuelle est de rechercher toute différence qui pourrait aboutir à la conclusion que ce produit n'est pas issu d'une production Techni-Pharma. La dernière étape de l'investigation consiste en l'analyse du produit selon les méthodes analytiques décrites dans les procédures Techni-Pharma pour caractériser le produit. A la fin de ces étapes, il est possible de statuer sur la présence ou non d'un produit falsifié.
Dans le cas où les produits sont avérés falsifiés, les médicaments sont mis en destruction soit selon une procédure interne, pour les médicaments retournés à Techni-Pharma, soit selon la procédure de l'établissement pharmaceutique sur ordre de Techni-Pharma. Un échantillon est conservé en échantillothèque sur le site de Techni-Pharma à Monaco. La déclaration de contrefaçon est à réaliser auprès de l'ANSM via la « fiche d'enquête de signalement d'un défaut de qualité à remplir par les industriels » présente sur le site de l'ANSM car il peut présenter un risque pour la santé publique (75).

Les mises en place de dispositifs inviolables et, si applicable, de la sérialisation sont venues renforcées l'activité de détection des produits contrefaits. Depuis le 9 février 2019, date d'application de ces dispositifs de lutte contre la falsification, bien qu'aucun cas de falsification n'ait été relevé, la détection de cas de défauts des dispositifs a conduit à mener des actions d'amélioration.

- Exemple de défaut détecté en interne :

De façon générale, tout écart imprévu par rapport à une procédure interne, à des spécifications approuvées, détecté en interne sur un produit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle, fait l'objet d'un enregistrement via le système de gestion des déviations conformément aux BPF(71). En mai 2019, lors du dernier contrôle en cours de conditionnement d'un lot Eductyl Adultes®, des alvéoles de suppositoires ont été trouvées déformées. Afin d'investiguer sur la récurrence du défaut dans ce lot, un tri statistique a été mis en place selon la norme ISO28590:2017 (76). Il est à noter que la mise en place de dispositifs inviolables complique les opérations de tri, le tri devenant destructif pour chaque boîte ouverte. Lors de l'échantillonnage, à l'ouverture des caisses de produits finis, des boîtes Eductyl Adultes® se sont révélées être collées entre elles. La pression exercée sur les boîtes lors de leur mise en caisse a pu légèrement abimer les prédécoupes des étiquettes inviolables qui se sont collées entre elles. L'analyse de la cause du défaut a été réalisée à l'aide de l'outil des « 5 pourquoi ». Cet outil consiste à se poser la première question des 5 pourquoi à partir du problème relevé et permet d'identifier, avec la réponse à la cinquième question, la cause racine du dysfonctionnement (77). Dans ce cas :

1- Pourquoi les étiquettes inviolables sont-elles collées entre elles ? Car leurs prédécoupes sont abimées.

2- Pourquoi les prédécoupes sont-elles abimées ? Car la pression effectuée sur la boîte lors de la mise en caisse a déchiré la prédécoupe des étiquettes inviolables.

3- Pourquoi la mise en caisse a déchiré la prédécoupe ? Car l'étiquette n'était pas suffisamment plaquée contre la boîte, pas assez marouflée.

4- Pourquoi l'étiquette n'était-elle pas assez marouflée sur la boîte ? Car la machine s'est déréglée.

5- Pourquoi la machine s'est déréglée ? Car le chargement de la machine en nouveaux rouleaux d'étiquettes a eu lieu durant le conditionnement du lot et a déréglé la machine (rouleaux de marouflage touchés, voir figure 20).

En effet la lecture du dossier de lot a permis de connaître la première caisse impactée par le changement des rouleaux et un tri sur les caisses en amont et en aval a confirmé la cause de l'apparition du défaut. Des actions correctives ont pu être mises en place afin de régler la machine et de veiller à ce que les rouleaux de marouflage ne se décalent plus durant le chargement de nouveaux rouleaux d'étiquettes inviolables. Ces actions ont permis d'assurer

l’intégrité des dispositifs d’inviolabilité des boîtes en sortie de la production et de garder visible toute tentative d’effraction.

- Exemple de défaut signalé :

Depuis la mise en place de la sérialisation, en 2 ans, seuls 4 signalements de défauts Qualité ont été rapportés, tous provenant de la même officine pour la spécialité Prokinyl LP®. Ces signalements, rapportés entre mai et juillet 2020, faisaient état d’une anomalie au décommissionnement des boîtes. Après connexion à la plateforme NMVS, l’état de la boîte apparaissait en statut « inconnu ». L’officine ne constatait ce défaut pour aucune autre spécialité, et concernait deux lots distincts de Prokinyl LP®. L’étude du produit et les revues des dossiers de lot n’ont pas permis de mettre en évidence une cause de ce défaut et les numéros de sérialisation ont bien été retrouvés actifs dans la base de données. La récurrence de ce signalement par la même officine a mis en évidence une cause commune. Après relecture de ces signalements transmis par mail, il s’est avéré que les numéros de lot rapportés étaient retranscrits en minuscule alors qu’ils n’existent qu’en majuscule (os032 vs OS032). Un mauvais paramétrage du logiciel de lecture du code datamatrix à l’officine est la cause de la non-reconnaissance du produit sérialisé sur la base de données nationale. S’agissant d’un défaut lié au logiciel de l’officine, les suspicions de falsification de ces médicaments ont pu être levées et les produits ont pu être délivrés.

Pour conclure, la mise en place des dispositifs de lutte contre la falsification, sur les médicaments fabriqués en interne ou façonnés, a nécessité la mise en œuvre de nombreuses ressources par Techni-Pharma. Effectifs depuis le 9 février 2019, ces dispositifs diminuent davantage les risques de contrefaçons des médicaments Techni-Pharma et ont permis de renforcer la détection des médicaments suspectés falsifiés. L’efficacité de la mise en œuvre de ces changements a fait l’objet d’un rapport de clôture du projet (dans le formulaire de maitrise des changements) et ces dispositifs peuvent faire l’objet d’évaluations régulières que ce soit lors de l’établissement des Revues Qualité Produit (RQP), de la Revue de Direction, ou plus régulièrement lors de réunions mensuelles de suivi des déviations et signalements de défaut Qualité.

CONCLUSION

Face à la progression inquiétante de cas de falsification de médicaments à travers le monde, l'Union Européenne se devait de renforcer son circuit de distribution des médicaments. En effet, malgré les efforts d'acteurs économiques, juridiques, de la sécurité ou pharmaceutiques, le marché des contrefacteurs s'est considérablement étendu lors de la dernière décennie et engendre d'importants risques sociaux et économiques.

En ce sens, la Directive 2011/62/UE complétée par le Règlement Délégué 2016/161, vient renforcer, et harmoniser au niveau européen, les mesures de lutte contre la falsification de médicaments. Ainsi, en rendant notamment obligatoire la mise en place de dispositifs anti-effraction pour tous les médicaments et par la sérialisation des médicaments présentant les plus grands risques, l'Union Européenne vise à prévenir l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

Applicable depuis le 9 février 2019, l'ensemble des acteurs pharmaceutiques a dû mobiliser de nombreuses ressources financières et humaines afin de rendre opérationnels ces nouveaux dispositifs dans les délais, nonobstant une phase de transition marquée notamment à l'échelle nationale.

En tant que laboratoire pharmaceutique fabriquant et exploitant, les laboratoires Techni-Pharma ont dû intégrer des dispositifs anti-effraction sur l'ensemble de ses médicaments et mettre en œuvre la sérialisation pour deux de ses spécialités. Le processus de maîtrise des changements a permis d'évaluer à priori les impacts internes et externes (notamment ceux des façonniers et du dépositaire) afin d'établir un plan d'action efficace. Bien qu'aucun cas de falsification avéré n'ait été relevé sur un médicament Techni-Pharma, l'application de ces nombreux changements permet à la fois de garantir l'image de marque pour le laboratoire et la sécurité des patients à l'échelle européenne. Ces dispositifs ayant amélioré la détection des produits suspectés falsifiés, les Laboratoires Techni-Pharma suivent attentivement l'efficacité de la lutte contre la falsification de ses spécialités en garantissant leur traçabilité et tiennent à jour une procédure sur la conduite à tenir en cas de falsifications avérées. L'efficacité de la traçabilité des médicaments sérialisés est permise par une forte sécurisation des données internes au laboratoire ensuite transmises aux bases de données européennes EMVS.

Cependant, malgré l'implémentation de l'ensemble de ces mesures, aucune baisse significative du nombre de contrefaçons n'est pour le moment relevée à l'échelle

internationale. En effet, en comparaison avec l'action Pangea XI menée en 2018, l'opération Pangea XIII de mars 2020 a permis la saisie d'environ 4,4 millions d'unités de produits pharmaceutiques et de relever une hausse d'environ 18% des saisies d'antiviraux non autorisés ainsi qu'un bond de 100% des saisies de chloroquine (78). Cette progression semblant être liée à la flambée de la COVID-19, marque la difficulté de la lutte contre la falsification en période de crise sanitaire internationale. La réussite des opérations Pangea, dirigées par Interpol, marque l'importance d'une coordination internationale pour faire face à un problème global. Bien qu'ayant amélioré la sécurisation du marché européen, la réforme lancée par l'UE en 2019 se doit d'être complétée d'actions internationales pour assurer la sécurité des patients. Les industries pharmaceutiques, intégrées dans la mondialisation, ont un rôle à jouer pour adopter des règles et des outils technologiques à la hauteur des enjeux de sécurité. Enfin, les nombreuses actions de sensibilisation à l'égard du grand public européen, comme la mise en place du logo commun européen sur les sites légaux de ventes de médicaments (voir figure 19), démontre que l'ensemble de la population est concerné dans la lutte et les risques encourus notamment lors d'achat sur internet. Cette prise de conscience est actuellement d'autant plus importante que les sociétés font face à une crise sanitaire majeure et voient leurs modes de consommation et d'échanges bouleversés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS | L'épidémie silencieuse des contrefaçons de médicaments [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr09/fr/

2. Dossier de presse - Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/presse/dossier-de-presse-contrefacon-de-medicaments-une-atteinte-la-sante-publique

3. Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006069414/2020-11-22/

4. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames

5. Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments [Internet]. OJ L, 31992R1768 juill 2, 1992. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg/1992/1768/oj/fra

6. Chapitre Ier : Eléments constitutifs de la marque (Articles L711-1 à L711-3) - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006069414/LEGISCTA000006161690?codeTitle=Code+de+la+propri%C3%A9t%C3%A9+intellectuelle#LEGISCTA000006161690

7. Livre V : Les dessins et modèles (Articles L511-1 à L522-2) - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006069414/LEGISCTA000006133333?codeTitle=Code+de+la+propri%C3%A9t%C3%A9+intellectuelle#LEGISCTA000006133333

8. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.

9. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 174, 32011L0062 juill 1, 2011. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/fra

10. Médicaments contrefaits - Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits: 1. Introduction [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip41f/2.html

11. Dossier de presse - contrefaçon de médicaments _ LEEM [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/76_DP%2BContrefa%25C3%25A7on%2B2010.pdf

12. Les médicaments de contrefaçons et sous-standards : un danger de mort exceptionnel dans les pays industrialisés, commun dans les pays en développement [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23072fr/

13. Code de la santé publique - Article R5124-2. Code de la santé publique.

14. Autorisations d'ouverture et modifications - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisations-d-ouverture-et-modifications/(offset)/0

15. Professionnels de santé - [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: http://www.iracm.com/professionnels-de-sante-2/

16. Falsified medicines: overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview

17. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra

18. Mission de l'EDQM, Vision et Valeurs [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/Missions-valeurs-DEQM-604.html

19. Anđelković M, Björnsson E, De Bono V, Dikić N, Devue K, Ferlin D, et al. The development and appraisal of a tool designed to find patients harmed by falsely labelled, falsified (counterfeit) medicines. BMC Health Serv Res. déc 2017;17(1):419.

20. La base de données Know-X de l'EDQM aide les autorités à lutter contre la contrefaçon/falsification des produits médicaux | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/la-base-de-donnees-know-x-de-l-edqm

21. Falsifications des produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/Falsifications-des-produits-de-sante/(offset)/0

22. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/

23. 200 milliards d'euros de chiffre d'affaires : le juteux trafic des faux médicaments | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/200-milliards-deuros-de-chiffre-daffaires-le-juteux-trafic-des-faux-medicaments

24. Opération Pangea : coup de projecteur sur la criminalité pharmaceutique [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2019/Operation-Pangea-coup-de-projecteur-sur-la-criminalite-pharmaceutique

25. Plus de 4 milliards d'euros de produits pharmaceutiques contrefaits vendus dans le monde. Le Temps [Internet]. 24 mars 2020 [cité 1 août 2020]; Disponible sur: https://www.letemps.ch/economie/plus-4-milliards-deuros-produits-pharmaceutiques-contrefaits-vendus-monde

26. GSMSreport_FR.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMSreport_FR.pdf?ua=1

27. Au Sénégal, les faux médicaments contre le coronavirus en rupture de stock [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/05/06/au-senegal-les-faux-medicaments-contre-le-coronavirus-en-rupture-de-stock_6038887_3212.html

28. Alerte produit médical N°4/2020 [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/detail/09-04-2020-medical-product-alert-n4-2020

29. Les accords européens de libre-échange en 3 minutes [Internet]. Toute l'Europe.eu. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.touteleurope.eu/actualite/les-accords-europeens-de-libre-echange-en-3-minutes.html

30. Coris M. Médicaments : à quelles conditions pourra-t-on relocaliser la production des principes actifs ? [Internet]. The Conversation. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://theconversation.com/medicaments-a-quelles-conditions-pourra-t-on-relocaliser-la-production-des-principes-actifs-135643

31. 2010-2019 : la pandémie des pénuries de médicaments s'est répandue en France [Internet]. Les Echos. 2019 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/2010-2019-la-pandemie-des-penuries-de-medicaments-sest-repandue-en-france-1159647

32. Piranty PS. A cause du coronavirus, les prix des faux médicaments grimpent. BBC News Afrique [Internet]. 12 avr 2020 [cité 2 août 2020]; Disponible sur: https://www.bbc.com/afrique/monde-52265434

33. Besnard G. Evolution du chiffre d'affaires e-commerce [Internet]. Fevad, la Fédération du e-commerce et de la vente à distance. 2020 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.fevad.com/chiffre-daffaires-e-commerce/

34. OMS | La menace croissante des contrefaçons de médicaments [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/

35. Vente de médicaments sur Internet en France - Les patients - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France

36. Leontiadis et al. - Measuring and Analyzing Search-Redirection Attacks.pdf [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: http://www.contrib.andrew.cmu.edu/~nicolasc/publications/LMC-USENIXSec11.pdf

37. whozip41f.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip41f/whozip41f.pdf

38. OMS | L'OMS met sur pied un réseau de lutte contre la corruption dans les achats de médicaments [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np31/fr/

39. Nikiéma DJB, Kopp DS. Mécanisme de surveillance des médicaments sous-standards/contrefaits (SSFFC), stratégie de l'OMS. :31.

40. OMS | L'OMS va révéler un plan mondial anti-contrefaçons [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np32/fr/

41. La Convention MEDICRIME | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/convention-medicrime-1470.html

42. Liste complète [Internet]. Bureau des Traités. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list

43. CAMPAGNES DE SENSIBILISATION ET D'INFORMATION - [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.iracm.com/campagnes-de-sensibilisation-et-dinformation/

44. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Lutte contre la contrefaçon des médicaments [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur:

https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/lutte-contre-la-contrefacon-des-medicaments

45. Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products

46. Le commerce mondial de produits contrefaits et de produits piratés [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://euipo.europa.eu/ohimportal/fr/web/observatory/mapping-the-economic-impact

47. Avril2010rapport.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.unifab.com/wp-content/uploads/2016/06/Avril2010rapport.pdf

48. Spring_campaign_Press_release_final_FR_Belgique.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/docs/Press_releases/Spring_campaign_Press_release_final_FR_Belgique.pdf

49. Historique - [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.iracm.com/historique/

50. 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. :27.

51. Sous-section 1 : Dispositions générales. (Articles R5121-138 à R5121-142) - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000036830195/2019-02-09/

52. CIRC.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/pdf/cir_43877/CIRC

53. Schema 2 FMVO_11 [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: https://www.france-mvo.fr/comment/schema-2-fmvo_11/

54. La supply chain pharmaceutique face à la sérialisation [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: https://www.voxlog.fr/dossier/78_1/la-supply-chain-pharmaceutique-face-a-la-serialisation

55. RGPD : de quoi parle-t-on ? | CNIL [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on

56. guide-serialisation.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-normandie.fr/media-files/13566/guide-serialisation.pdf

57. Révolution numérique dans la pharmacie [Internet]. Les Echos. 2019 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/pme-regions/actualite-pme/revolution-numerique-dans-la-pharmacie-995662

58. ANSM - Demande de dérogation à la sérialisation [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8d0de6b8aff2fd2a54af8ee22942664e.pdf

59. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883/

60. Fin du dispositif de dérogation à la sérialisation des médicaments pour les industriels - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur:

http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Fin-du-dispositif-de-derogation-a-la-serialisation-des-medicaments-pour-les-industriels

61. Tous connectés… sauf les Français [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2020 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/tous-connectes-sauf-les-francais

62. Sérialisation: les officines en retard, les hôpitaux attendent les codes consolidés [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ticpharma.com/story/1205/serialisation-les-officines-en-retard-les-hopitaux-attendent-les-codes-consolides.html

63. Norme NF EN 16679 [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: https://norminfo.afnor.org/norme/NF%20EN%2016679/emballage-temoins-deffraction-pour-emballages-de-medicaments/94273

64. Vente de médicaments sur Internet en France - Les patients - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France

65. Vente en ligne de médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Vente-en-ligne-de-medicaments/Vente-en-ligne-de-medicaments/(offset)/0

66. Les Echos Études La vente en ligne de médicaments : un canal encore marginal au niveau européen [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lesechos-etudes.fr/news/2017/01/20/la-vente-en-ligne-de-medicaments-un-canal-encore-marginal-au-niveau-europeen/

67. Légifrance - Droit national en vigueur - Codes - Code de la santé publique [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/legiOrKali?id=LEGITEXT000006072665.pdf&size=14,2%20Mo&pathToFile=/LEGI/TEXT/00/00/06/07/26/65/LEGITEXT000006072665/LEGITEXT000006072665.pdf&title=Code%20de%20la%20sant%C3%A9%20publique

68. Section 2 : Actions pénales (Articles L716-8-9 à L716-13) - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006069414/LEGISCTA000039377645/#LEGIARTI000039381775

69. Direction de l'Action Sanitaire / Département des Affaires Sociales et de la Santé / Le Gouvernement / Gouvernement et Institutions / Portail du Gouvernement - Monaco [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://www.gouv.mc/Gouvernement-et-Institutions/Le-Gouvernement/Departement-des-Affaires-Sociales-et-de-la-Sante/Direction-de-l-Action-Sanitaire

70. NOS PRODUITS [Internet]. Laboratoire Techni-Pharma. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://techni-pharma.fr/product-category/nos-produits/

71. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/4

72. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr

73. Conception des lieux et des situations de travail - Brochure - INRS [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20950

74. CIP-GS1-Guide-de-lecture-du-DataMatrix-sur-les-medicaments.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: https://www.france-mvo.fr/wp-content/uploads/2019/10/CIP-GS1-Guide-de-lecture-du-DataMatrix-sur-les-medicaments.pdf

75. Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un laboratoire pharmaceutique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-laboratoire-pharmaceutique#defaut

76. ISO 28590:2017(fr), Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs — Introduction au système d'échantillonnage pour les contrôles par attributs de l'ISO 2859 [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:64622:fr

77. 5 Pourquoi : Outil qualité méthode des cinq pourquoi [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: https://www.certification-qse.com/5-pourquoi-outil-qualite/

78. Une opération mondiale met au jour une augmentation des faux produits médicaux dans le contexte de la COVID-19 [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2020/Une-operation-mondiale-met-au-jour-une-augmentation-des-faux-produits-medicaux-dans-le-contexte-de-la-COVID-19

ANNEXES

ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE MAITRISE DES CHANGEMENTS

DEMANDE DE CHANGEMENT

ENREGISTREMENT : CC-…..-…… **DATE D'ENREGISTREMENT :**

(A compléter par le service AQ)

Service demandeur : Cliquez ici pour entrer du texte.

Nom, date et visa du demandeur : Cliquez ici pour entrer du texte.

Objet de la demande : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date prévisionnelle du changement Cliquez ici pour entrer une date.

Cliquez ici pour entrer du texte.

PARTIE A - DEFINIR LE CHANGEMENT

Cadre à compléter par le service concerné

ETAT EXISTANT *(décrire le mode de fonctionnement actuel)*	
ETAT FUTUR *(décrire le mode de fonctionnement une fois le changement mis en place)*	Cliquez ici pour entrer du texte.
JUSTIFICATION DE LA DEMANDE / BENEFICES ATTENDUS – POINTS SENSIBLES *(Renseigner le N° enregistrement si lié à déviation, audit, réclamation, …)* *Pourquoi avons-nous besoin de ce changement ?* *Quels en sont les avantages ?* *Quels en sont les inconvénients éventuels ?* *Quels sont les risques de la mise en œuvre de changement ?* *Que risquons-nous si le changement n'est pas mis en œuvre ?*	Cliquez ici pour entrer du texte.

VERIFICATION PAR LE RESPONSABLE DE SERVICE

Date : Cliquez ici pour entrer du texte. **Visa** Cliquez ici pour entrer du texte.

OBSERVATIONS

Cliquez ici pour entrer du texte.

PARTIE B – EVALUATION DE L'IMPACT DU CHANGEMENT

En Comité Change-Control

1/ PRODUCTION (TP ou Façonnier) / *Production*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Locaux / *Premises*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Équipement / *Equipment*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Autre / *Other*		

2/ MAGASIN / *Warehouse*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Locaux / *Premises*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Équipement / *Equipment*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Autre / *Other*		

3/ MAINTENANCE GENERALE / MAINTENANCE DE PRODUCTION / *General maintenance or production maintenance*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Travaux Généraux / *General work*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Traitement d'air / *Treatment of air*		
☐ Locaux / *Premises*		
☐ Équipement / *Equipment*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Autre / Other		

4/ METROLOGIE / *Metrology*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Station d'eau / *Station of water*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Équipement de contrôle / *Control equipment*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Autre / *Other*		

5/ ACHATS / *Purchase*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Fournisseur / *Supplier*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Matières Premières / *Raw material*		
☐ Articles de conditionnement / *Packaging article*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Autre / *Other*		

6/ INFORMATIQUE / *IT*

Éléments / *Element*	Détails des éléments impactés / *Impacted element detail*	Date / signature du Responsable de Service
☐ Système informatisé / *Hardware*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Matériel informatique / *Software*		
☐ Sous-traitance / *Subcontracting*		
☐ Documentation		
☐ Paramétrage ERP / ERP *configuration*		
☐ Autre / *Other*		

7/ LABORATOIRE CONTRÔLE QUALITE / *Quality Control Laboratory*

Éléments / *Element*	**Détails des éléments impactés / *Impacted element detail***	**Date / signature du Responsable de Service**
☐ Équipements / *Equipment*	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Réactifs / *Reagent*		
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Matériel de laboratoire / *Laboratory equipment*		
☐ Documentation		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Autre / *Other*		

8/ ASSURANCE QUALITÉ / *Quality Assurance*

Éléments / *Element*	**Détails des éléments impactés / *Impacted element detail***	**Date / signature du Responsable de Service**
☐ Documentation	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Autre / *Other*		

9/ REGLEMENTAIRE / *Statutory*

Éléments / *Element*	**Détails des éléments impactés / *Impacted element detail***	**Date / signature du Responsable de Service**
☐ Documentation	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
☐ Méthodes / *Methods*		
☐ Personnel / *Staff*		
☐ Autre / *Other*		

OBSERVATIONS / COMMENTAIRES
Cliquez ici pour entrer du texte.

Compléter le plan d'action avec le comité Change control

Nombre de page(s) constituant le plan d'action : Cliquez ici pour entrer du texte.

ENREGISTREMENT : CC-…..-…..

PLAN D'ACTION ET SUIVI **Plan d'action approuvé le : _____ / _____ / _____** **Visa** ……

N° action	Action	Action Bloquante ? (Oui / Non)	Responsable	Délai	Visa	Date réalisation	Visa
1	Cliquez ici pour entrer du texte.						
2	Cliquez ici pour entrer du texte.						
3	Cliquez ici pour entrer du texte.						
4	Cliquez ici pour entrer du texte.						
5	Cliquez ici pour entrer du texte.						

N° action	Date	Commentaires	Visa
		Cliquez ici pour entrer du texte.	

Modification de la date prévisionnelle de mise en application *(Proposer une nouvelle date en justifiant. Dater et viser)*	Cliquez ici pour entrer une date.

ENREGISTREMENT : CC-…..-…..

PARTIE C - QUALIFICATION DU CHANGEMENT

Cadre à compléter par le Responsable Qualité

☐ **Changement mineur**	☐ **Changement majeur**	☐ **Changement critique**
Modification sans changement de normes, ni process	Modification avec changement de normes ou process restant dans les limites établies par le dossier d'AMM	Modification avec changement de normes ou process avec impact réglementaire, nécessitant modification du dossier d'AMM

Date : _____ / _____ / _____	**Visa** ……

Toute réévaluation ultérieure de la classification doit être justifiée.

OBSERVATIONS / COMMENTAIRES
Cliquez ici pour entrer du texte.

APPROBATION DE LA DEMANDE DE CHANGEMENT

Cadre réservé au Pharmacien Responsable

Approbation du changement : *(Si REFUS, justifier puis classement sans suite et archivage)*	☐ **REFUSE** ☐ **ACCEPTE**
Date : _____ / _____ / _____	**Visa** ……
OBSERVATIONS	
Cliquez ici pour entrer du texte.	

MISE EN APPLICATION DU CHANGEMENT

Cadre réservé au Responsable Assurance Qualité

Le Responsable Qualité réalise une revue de l'ensemble du dossier de changement	
Cliquez ici pour entrer du texte.	
DATE DE MISE EN APPLICATION DU CHANGEMENT : _____ / _____ / _____	**Visa :** ……
Premier produit et/ou N° de lot impacté par le changement	
Produit : ……	N° de lot : ……

CLÔTURE ET EVALUATION DU CHANGEMENT

Cadre réservé au Responsable Assurance Qualité

Clôture du plan d'action
(date de clôture de la dernière action non bloquante)

Le : ……. / …….. / ……. Visa : ……

EVALUATION DES MODIFICATIONS
Statuer sur l'atteinte des objectifs, absence d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit. Porter l'évaluation sur les critères d'évaluation définis. Cliquez ici pour entrer du texte.

Le : _____ / _____ / _____	Visa : ……

Date d'archivage : ……../……../…….. Visa : ……

ENREGISTREMENT : CC-…..-…..

PARTIE D - DOCUMENTATION ASSOCIEE

Cadre à compléter par toute partie prenante

Paginer et nommer pertinemment les documents joints à la demande de changement et les lister ci-dessous.

Cliquez ici pour entrer du texte.

ANNEXE 2 : ETUDE DE STABILITE DES ETIQUETTES INVIOLABLES

Avery Dennison :
INTERMEDIATE REPORT – Version V1
Aging study S799P Pharmaceutical portfolio

➔Project:
Aging Performance testing of the tamper evident S799P portfolio.

➔Purpose:
Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2011/62/EU Article 54(o) of the Directive stipulates, that on the outer packaging of certain medicinal products shall appear "a device allowing verification of whether the outer packaging has been tampered with". Avery Dennison has been testing its self-adhesive tamper evident labeling materials based on adhesive S799P in accordance with the International Standard ISO 16679 and ISO 21976 that meet the requirements of this Directive.
To test and evaluate the adhesion of film materials when applied as tamper evident on the top and bottom of cartons/folding boxes. Label will be applied to different cardboard grades and varnishes. The cardboard boxes will be stored at room temperature conditions.

➔Reason for test:
Tamper evident performance of Avery Dennison solutions on cardboard boxes.

➔Fiber tear testing was done with BJ772; **PP NG Top Clear-S799P***-BG45WH and the results you can find in the table below.
**This is for label seals manufactured by WEBER MARKING SYSTEMS:*
- BK834 PPNG Top Clear S799P PET30 = Ø 25 mm
- BL393 PPNG Top Clear S799P PET50 = Ø 20 mm

Version V1 _24th July 2018

	Dwell Time	Dwell & Test condition	Removability	Fiber tear	Remarks
Box 1 (Roachcoat)	1 month	RT			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	1 month*	5°C			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	1 month*	50°C			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	3 months	RT			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	3 months*	5°C			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	3 months	50°C	Tbd	Tbd	
	9 months	RT			Difficult to remove; 80-100% fiber tear
	6 & 12 months	All conditions	Tbd	Tbd	
Box 2 (Alaska Plus)	1 month	RT			Difficult to remove; up to 20% tear
	1 month*	5°C			Difficult to remove; 60-85% tear
	1 month*	50°C			Difficult to remove; up to 20% tear
	3 months	RT			Difficult to remove; up to 20% tear
	3 months*	5°C			Difficult to remove; up to 60-85% tear
	3 months	50°C	Tbd	Tbd	
	9 months	RT			Difficult to remove; 60-85% tear
	6 & 12 months	All conditions	Tbd	Tbd	

The accelerated aging tests with 50°C are specifically used to simulate the natural aging.

Manufacturers of adhesive material consider that 1 week with 50°C corresponds to 1 year at room temperature.

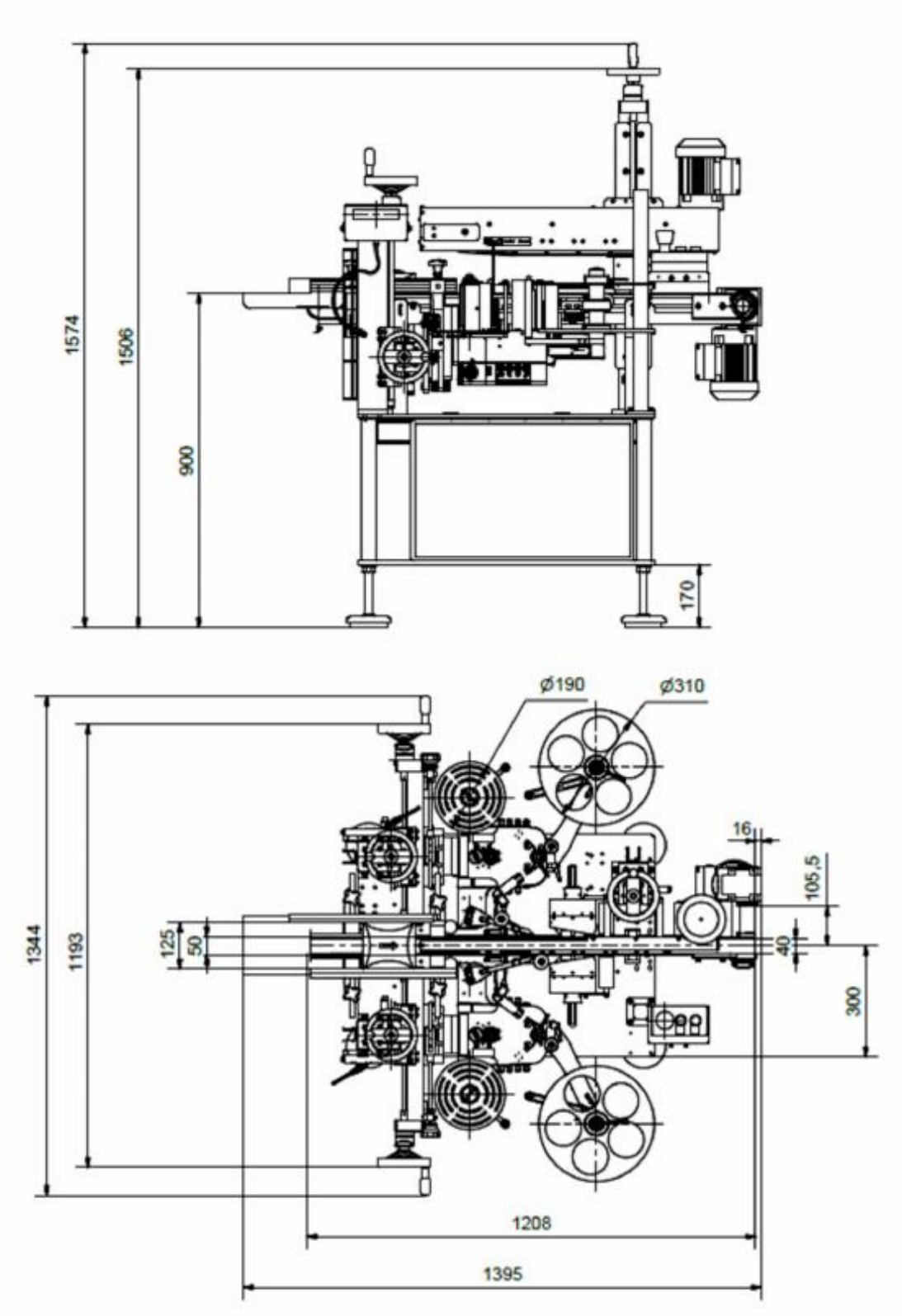
We currently have the results for 1 month at 50°C, that means around 4 years with room temperature.

Tests for 3 months with 50°C are still in progress.

✎ Key information :
- RT = Real temperature
- TBD = to be done
- * test done in laboratory

1 week = 1 year (according to the right practice of the manufacturer of adhesive material)

ANNEXE 3 : SCHEMAS DE L'EQUIPEMENT « ETIQUETEUSE »


1574
1506
900
170
Ø190
Ø310
16
105,5
40
300
125
50
1344
1193
1208
1395