



HAL
open science

Sérialisation et gestion du risque de falsification dans le circuit de distribution du médicament dans l'Union Européenne

Solène Cadiou

► **To cite this version:**

Solène Cadiou. Sérialisation et gestion du risque de falsification dans le circuit de distribution du médicament dans l'Union Européenne: De la réglementation européenne à la réalité opérationnelle: le cas de l'AGEPS en France. 2017. hal-01882095

HAL Id: hal-01882095

<https://enpc.hal.science/hal-01882095>

Submitted on 26 Sep 2018

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

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

Sérialisation et gestion du risque de falsification dans le circuit de distribution du médicament dans l'Union Européenne

De la réglementation européenne à la réalité opérationnelle :
le cas de l'AGEPS en France.

*Mémoire de thèse professionnelle de Solène CADIOU pour le master PAPDD, année universitaire 2016-2017.
Mission encadrée par Claire BIOT, Ingénieure du Corps des Mines, Directrice de l'AGEPS, et Pierre-Etienne BOUILLLOT, Maître de Conférence à AgroParisTech en Droit de l'Alimentation.*

Pour lutter contre l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne de distribution légale, l'Union Européenne a produit une réglementation ambitieuse qui impose de sérialiser et de vérifier chaque boîte de médicaments. A l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), des évolutions importantes seront nécessaires pour s'y conformer. La réflexion pour y élaborer une stratégie pour la mise en œuvre amène aussi à s'interroger sur l'apport réel de la réglementation.

Une réglementation européenne ambitieuse pour lutter contre les médicaments falsifiés

La falsification des médicaments, un problème de santé publique mondial majeur...

- Des médicaments comportant une fausse présentation de leur emballage/source/historique
- Représentent un danger potentiel grave pour les patients : issus ou non du circuit légal, ils les exposent à des effets indésirables ou peuvent compromettre l'efficacité du traitement
- Des flux difficiles à estimer mais : en 2006, d'après l'OMS, 30 % de la valeur du marché en Asie, Afrique et Amérique latine
- Impact réel : à titre d'exemple, en 2013, estimation de plus de 120 000 décès d'enfants en Afrique subsaharienne liés à des antipaludéens falsifiés.

... dont l'Europe n'est pas à l'abri et que la Commission Européenne prend en main en 2011.

Scandales sanitaires et augmentation des saisies à partir de 2000 ont fait prendre conscience à l'Europe et aux Etats-Unis qu'ils n'étaient pas à l'abri. Mais l'augmentation du trafic y est en grande partie imputable au commerce en ligne : peu de cas d'injection de médicaments falsifiés dans le circuit de distribution légal sont connus en Europe, et **en particulier aucun à ce jour en France**. La Commission Européenne s'est saisie du problème en 2011 avec la directive EU/2011/62, concernant la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale des médicaments falsifiés axée sur :

- La qualité de la substance active,
- Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution,
- Les dispositifs de sécurité,
- La vente de médicaments en ligne.

En particulier, elle impose la **mise en place de dispositifs de sécurités sur les emballages extérieurs** de la majorité des médicaments soumis à prescription, champ d'application étendu en France à l'ensemble des médicaments remboursables.

Le règlement 2016/161 pour assurer l'authenticité dans le circuit légal

Le règlement 2016/161, mis en œuvre au plus tard au 9 février 2019, détaille les dispositifs :

- un dispositif anti-effraction,
- **un identifiant unique (IU), « numéro de série »**, séquence unique à l'échelle de l'UE, codée par un DataMatrix.

Ils font l'objet de vérifications tout au long du circuit du médicament, de la fabrication à la dispensation :

- IU enregistré dans un répertoire informatique comme **actif**, c'est-à-dire correspondant à un médicament authentique en circulation, au moment de sa fabrication.
- Vérification de l'authenticité de la boîte dans l'UE possible par scan de l'IU suivi d'un appel au répertoire
- L'IU doit être **scanné et désactivé** lorsque la boîte sort du circuit de distribution du médica-

ment. En particulier, **au moment de la délivrance au public**, l'intégrité du système anti-effraction doit être vérifiée et l'IU désactivé par la personne habilitée à délivrer le médicament (art 25.1).

Le règlement prévoit, sous certaines conditions, un **assouplissement dans le cas de la délivrance au sein d'un établissement de santé (art 25.2)**: l'IU peut être désactivé tant que le médicament est en possession matérielle de l'établissement, et non uniquement au moment de la dispensation, **à condition qu'il n'y ait pas de vente entre livraison et délivrance du produit.**



Figure 1 : DataMatrix sur une boîte de médicament

Des enjeux identifiables à l'AGEPS

L'AGEPS, une structure où se dessine le circuit du médicament

Pôle d'intérêt commun de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), le plus grand établissement de santé d'Europe, l'AGEPS est **chargée de mettre en œuvre sa politique en matière d'équipements et de produits de santé.** Elle assure ainsi :

- l'évaluation et l'achat des produits de santé utilisés dans les 39 hôpitaux de l'AP,
- l'approvisionnement des hôpitaux en médicaments,
- la participation à la mise en œuvre des essais cliniques de l'AP-HP,
- la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la mise sur le marché de médicaments indispensables non proposés par l'industrie pharmaceutique. L'Établissement Pharmaceutique (EP) exploite ainsi 47 références pharmaceutiques et en fabrique 25 sur place, dont trois avec autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'AGEPS reflète nombres de métiers du circuit du médicament : elle est l'acteur clef de l'AP pour sa sécurisation et est multiples fois concernée par la mise en œuvre du règlement 2016/161.

Des impacts clairement identifiés à la production...

A l'EP, une **modification de la chaîne de production** permettra de sérialiser la production et d'ajouter les dispositifs anti-effractions. 3 références sont concernées : **fomepizole, mexilétine, fer 0.5.** En particulier, devront être mis en place :

- La génération d'IU et leur stockage,
- L'impression des DataMatrix sur les boîtes,
- La vérification de la lisibilité et de la qualité de ces impressions,
- La pose d'un système anti-effraction,
- La communication des IU à la plateforme européenne de déclaration
- La possibilité de désactiver des IU en cas de retour, ou de casse après déclaration.

Actuellement, les mentions variables (numéros de lot, date de péremption) sont imprimées à plat sur des étuis pré-imprimés par un sous-traitant, qui ne prendra pas en charge l'impression sérialisée.

Une étude a été réalisée afin de comparer coûts et avantages de différents scénarios, allant de l'achat d'automates évolués jusqu'à la sous-traitance intégrale du conditionnement.

Solution retenue :

- sous-traiter l'impression des DataMatrix sérialisés à plat en surnombre puis ne déclarer que ceux finalement utilisés dans le lot libéré.
- 2 sous-traitants potentiels identifiés. Si cette solution ne fonctionne pas (peu de sous-traitants sur le marché susceptibles de répondre aux cahiers des charges), l'option retenue serait d'internaliser l'impression à plat, via l'achat d'une imprimante adaptée. En dernier recours, l'ensemble du conditionnement pourrait être sous-traité.
- une analyse coût-avantage a montré qu'il était préférable d'apposer les systèmes anti-effraction (étiquettes d'inviolabilité) manuellement plutôt que d'investir dans un automate.

La question se pose de savoir si le **décommissionnement de la majorité des médicaments se fera au niveau du SAD (à l'entrée ou à la sortie de la plateforme) ou au niveau des pharmacies hospitalières.** L'existence de rétrocession à l'AGEPS et de livraisons directement dans les PUI impliquera **quoi qu'il en soit d'équiper à la fois le SAD et les PUI.** A l'AP, la question de désactiver la majorité des IU au niveau du SAD mérite d'être posée : cette solution permettrait potentiellement de réaliser des économies d'échelle et de soulager les groupements hospitaliers d'un surplus d'activité.

.. et à la distribution.

La **grande majorité des médicaments utilisés à l'AP-HP transite par les entrepôts du Service Approvisionnement et Distribution (SAD) de l'AGEPS** qui livre les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) de l'AP. Elle est :

- majoritairement consommée dans les services hospitaliers,
- une partie rétrocédée au SAD et dans les PUI (vente de certaines références spécifiques au public),
- + très faible flux (inférieur à 1%), allant directement des grossistes aux PUI.

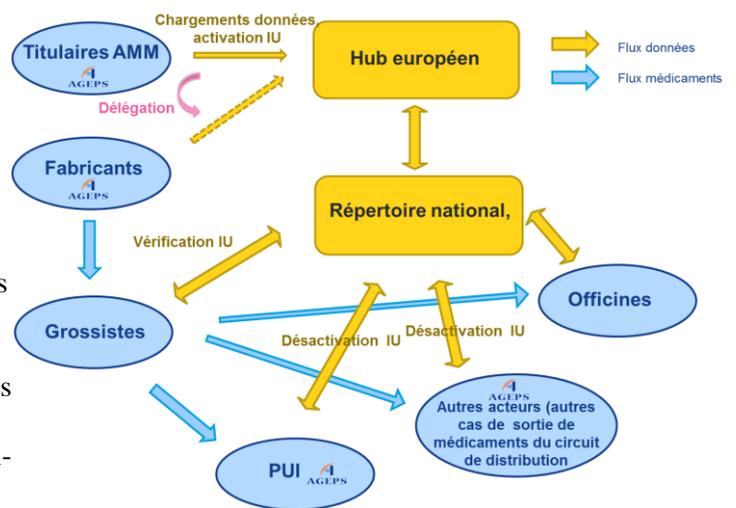


Figure 2 : Place de l'AGEPS dans le jeu d'acteurs de la sérialisation

Où vérifier les dispositifs de sécurité avant dispensation ?

Malgré trois incertitudes réglementaires majeures...

Trois incertitudes réglementaires sont aujourd'hui prégnantes pour la dispensation hospitalière, hypothéquant la faisabilité d'un scénario de désactivation au niveau du SAD.

1. L'application de la **dérogation de l'article 25.2**, qui fait **débat dans le cas des médicaments rétrocédés**, la rétrocession constituant une vente. Toutefois, les acteurs en présence défendent une interprétation souple. Sous réserve de confirmation par les autorités compétentes, choisir où et quand aura lieu la désactivation est donc une décision qui relève de chaque établissement de santé.
2. Le **cadre réglementaire des flux de dépannage**, permettant au SAD de fournir en urgence des médicaments à des hôpitaux

hors AP qui en font la demande. Ces médicaments étant vendus, leur décommissionnement au niveau du SAD ne semble pas couvert par la dérogation de l'article 25.2. Un éclaircissement au niveau français ou européen sur la question de la dispensation en urgence pourrait cependant venir répondre à cette interrogation.

3. La **possibilité de vérifier les identifiants uniques à l'aide d'identifiants agrégés** (aux cartons ou à la palette) est déterminante. Elle est évoquée dans la réglementation européenne, sans précision des modalités et sans obligation pour l'industrie. Elle semble être un pré-requis à la faisabilité pratique d'un décommissionnement massif

au niveau du SAD. En effet, plus de **15 millions de boîtes concernées par la sérialisation sont livrées chaque année** à l'AGEPS : 9,2 millions environ sous forme de palettes et 5,3 sous forme des cartons. Une grande partie est ensuite livrée aux hôpitaux sans que palettes ou cartons n'aient été défaits. De fait, désactiver l'identifiant

unique de chaque boîte est **aujourd'hui impossible au SAD** : les premières estimations évaluent à 560 heures le temps de travail nécessaire par jour au SAD, ce qui ne paraît pas absorbable. Au sein des PUI, les unités de livraisons étant plus petites, la charge de travail supplémentaire serait plus faible (1h30 en moyenne par jour par PUI).

.. choisir un scénario de mise en œuvre pour la distribution des médicaments

Les incertitudes **empêchent donc à l'heure actuelle de choisir un scénario où la désactivation des médicaments de l'AP se ferait majoritairement au SAD**. Toutefois, **si les incertitudes évoquées sont levées, un avantage certain à localiser le décommissionnement au niveau du SAD existera** : un gain de temps important résultera de la désactivation au niveau de la palette, voire uniquement au niveau du carton, sans qu'une telle centralisation n'augmente les risques de falsification, considérés comme quasi nuls en France dans le circuit hospitalier. Le choix d'un décommissionnement au niveau des PUI se fait donc dans un premier temps, doublé d'une veille réglementaire.

Les actions à mettre en place sont donc :

- **équipement des PUI et du SAD** (utilisation de machines de scan manuel (« douchette »)),
- **interfaçage des logiciels métiers avec le répertoire**,
- **adaptation des procédures** de retour, de restitution, de retournement fournisseur, et de casse en interne, de réception ou de dispensation,
- **définition de la conduite à tenir en cas de soupçons de falsification** (vérification infructueuse), qui impliquera notamment une alerte des autorités compétentes. La **désactivation en cas de casse ou de destruction manuelle** devra aussi être prévue.

Une première estimation, à affiner, des coûts d'investissement, conclut à un coût de 110 000 euros.

Conclusion

Ces investissements sont considérables à l'échelle de l'AGEPS. Plus largement, le règlement 2016/161 est un véritable changement de paradigme pour le circuit du médicament, qui va demander une adaptation ambitieuse à ses différents acteurs. L'exemple de l'AGEPS est intéressant pour évaluer l'apport réel de la réglementation. En France, sa mise en œuvre ne répond pas à un risque réellement existant à l'heure actuelle : si l'enjeu est réel, sa probabilité est considérée comme nulle en France. A l'échelle de l'Union Européenne, le risque est plus important. Mais si l'on met en regard nombre de

décès ou de pathologies évités et considérables investissements demandés aussi bien à l'industrie pharmaceutique qu'aux hôpitaux publics, le rapport coût/investissement pourrait paraître élevé par rapport aux coûts traditionnellement admis en médico-économie.

Toutefois, les bénéfices de la sécurisation du circuit du médicament vont au-delà. En particulier, la sérialisation comporte aussi la promesse d'une meilleure traçabilité et constitue en ce sens une opportunité à exploiter pour augmenter la qualité dans le circuit pharmaceutique.

Bibliographie

- Académie Nationale de Médecine, Rapport, *Les Médicaments falsifiés. Plus qu'un Scandale, un Crime*. 8 décembre 2015,
- Commission Européenne, *Règlement délégué 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 les emballages des médicaments à usage humain*. Journal officiel de l'Union Européenne 2016 [L32/1, 9 février 2016]
- Johnston A, Holt DW, *Substandard drugs: a potential crisis for public health*. Br J Clin Pharmacol 2013 78: 218-243
- Renschler JP, Walters KM, Newton PN, Laxminarayan R, *Estimated Under-Five Deaths Associated with Poor-Quality Antimalarials in Sub-Saharan Africa*, Am J Trop Med Hyg. 2015 Jun 3; 92(Suppl 6): 119–126.