

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le : 28 octobre 2019
Par Monsieur ACH Lionel**

La sérialisation : un fonctionnement sous maîtrise grâce à la qualification

Membres du jury :

Président : GOOSSENS Jean-François, Professeur des Universités en Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie (Lille).

Directeur, conseiller de thèse : ARRACHART Stéphanie, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle au Laboratoire Chemineau (Vouvray).

Assesseur(s) : LECOEUR Marie, Maître de Conférences en Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie (Lille).

NIQUE Clémentine, Pharmacien Responsable Assurance Qualité Centrale à Alloga (Chaponnay).



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tenais à exprimer mes sincères remerciements :

- Aux membres du jury, qui ont bien voulu évaluer mon travail.
- Aux Laboratoires Chemineau qui m'ont permis d'avoir un sujet et une structure pour écrire cette thèse.
- A Stéphanie, ma maîtresse de thèse qui a accepté de consacrer de son temps pour m'accompagner dans la réalisation de ce travail.
- A mes parents à qui je dédie cette thèse. Ils m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui.

A mon papa qui par son insistance a permis à ce travail de voir le jour et dont les bons gâteaux m'ont donné toute l'énergie nécessaire pour travailler sur cette thèse.

A ma maman avec qui j'ai de nombreuses fois évoqué le jour où je passerai ma thèse et qui malheureusement n'est plus parmi nous aujourd'hui, elle aura été un soutien indéfectible de tous les moments.

- A mon frère Raphaël, avec qui j'ai partagé de nombreux moments de complicité et qui par ses « râlements » m'a encouragé dans l'écriture de ma thèse.
- A mes oncles (Pierre, Gilbert, Jean Claude) et mes tantes (Arlette, Micheline) qui ont toujours été présents pour moi. Une pensée en souvenir de ma tante Mireille.
- A mes cousins, cousines, petits cousins et petites cousines, qui m'ont encouragé et soutenu.
- A mes amis avec qui j'ai partagé tant de belles choses.
- J'adresse un remerciement tout particulier à mes collègues des Laboratoires Chemineau qui m'ont accompagné pendant une année.
- Enfin, je remercie toutes les personnes, qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement de ce travail.

Sommaire

Remerciements	7
Sommaire	8
Introduction.....	12
I. Mise en place de la sérialisation	13
A. Contexte mondial	13
1) Définition	13
2) Contexte.....	14
B. Réponse réglementaire.....	15
1) Législation	15
2) Médicrime.....	15
3) Directive 2001/83/CE	15
4) Directive européenne « Médicaments Falsifiés » 2011/62/UE	16
5) Règlement délégué 2016/161	16
6) En Europe et en France	17
C. La sérialisation, une série de modifications	18
1) Définition	18
2) Identifiant unique	19
3) Data Matrix.....	21
4) Dispositif antieffraction	27
II. La complexité du fonctionnement de la sérialisation	29
A. Les niveaux de la sérialisation	29
B. Le module de sérialisation	31
1) L'imprimante.....	32
2) Système de vision	33
3) Système de dépose du dispositif antieffraction	33
4) Contrôle de la présence du dispositif antieffraction.....	34
5) Système d'éjection	35
C. Echange de données	36
1) Génération des numéros de série	36
2) Enregistrement des numéros sur le hub.....	36
3) Gestion des données	37
D. Un défi pour l'industrie	39
1) Financier	39
2) Logistique.....	40

3) Packaging	40
4) Humaine.....	40
5) Qualité.....	40
III. La qualification : une obligation.....	41
A. Les fondements de la qualification	41
B. Processus de qualification	43
1) Qualification de Conception (QC).....	43
2) Plan de validation	44
3) Analyse de Risques	44
4) Factory Acceptance Test (FAT) (= Test d'Acceptation en Usine)	44
5) Site Acceptance Test (SAT) (= Test d'Acceptation sur Site)	44
6) Qualification de l'Installation (QI).....	44
7) Qualification Opérationnelle (QO)	45
8) Qualification de Performance (QP)	46
9) Revue périodique	46
C. Documents de qualification	47
1) Protocole	47
2) Fiche de test.....	47
3) Rapport de qualification.....	47
4) Anomalie de qualification	48
D. Stratégie de sérialisation et de qualification au niveau d'un site de production : exemple des Laboratoires Chemineau à Vouvray (37). ..	48
1) Contexte.....	48
2) Description du système de sérialisation	48
3) Processus de qualification.....	52
4) Statut de la qualification	60
IV. L'avènement de la sérialisation.....	61
A. Retard à l'allumage	61
B. Prochaine étape l'agrégation ?.....	62
C. La sérialisation dans le monde.....	62
1) Aux Etats-Unis	64
2) La Chine.....	64
3) La Turquie.....	65
D. Et les dispositifs médicaux ?	65
Conclusion.....	67
Bibliographie.....	68

Liste des abréviations

AMDEC = Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
ANSI = American National Standards Institute (Institut National de Normalisation Américain)
BPF = Bonne Pratique de Fabrication
CFDA = Chinese Food and Drug Administration (Agence Chinoise des produits Alimentaires et Médicamenteux)
CNDC = China National Drug Code (Code National des Drogues de Chine)
CIP = Club Inter Pharmaceutique
DM = Dispositifs Médicaux
EMVO = European Medicines Verification Organisation (Organisation Européenne de Vérification des Médicaments)
EMVS = European Medicines European Medicines Verification System (Système européen de Vérification des Médicaments)
ERP = Enterprise Resource Planning (Progiciel de Gestion Intégré)
FAT = Factory Acceptance Test (Test d'Acceptation en Usine)
GAMP = Good Automated Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication Automatisée)
GS1 = Global Standards 1 (Normes Mondiales 1)
GTIN = Global Trade Item Number (Code Article International)
HAZOP = HAZard and Operability studies (Analyse des Dangers et des Fonctionnements)
IUD = Identifiant Unique du Dispositif
IEC = International Electrotechnical Commission (Commission Electrotechnique Internationale)
ISO = International Organization for Standardization (Organisation Internationale de Normalisation)
L.S.M. = Label Serialization Manager (Gestionnaire d'Étiquettes de Sérialisation)

NMVO = National Medicines Verification Organisation (Organisation Nationale de Vérification des Médicaments)

NMVS = National Medicines Verification System (Système Nationale de Vérification des Médicaments)

OF = Ordre de Fabrication

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PV = Plan de Validation

PDV = Plan Directeur de Validation

QC= Qualification de Conception

QI = Qualification de l'Installation

QO = Qualification Opérationnelle

QP = Qualification de Performance

SAT = Site Acceptance Test (Test d'Acceptation sur Site)

SBU = Spécifications des Besoins Utilisateurs

UDI = Unique Device Identification (Identifiant Unique du Dispositif)

Introduction

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. Il s'agit d'un produit sensible qui du fait de sa haute valeur ajoutée, attire de nombreuses convoitises notamment celles des contrefacteurs. Ces organisations développent leurs activités grâce à la contrefaçon des médicaments, avec des conséquences considérables pour la santé publique et l'économie de l'industrie pharmaceutique.

Ces menaces ont conduit la communauté internationale à promouvoir des réponses fortes et coordonnées, avec notamment la mise en œuvre de la directive européenne « Médicaments Falsifiés » 2011/62/UE, dont la date d'entrée en vigueur a été fixée au 9 février 2019. Elle s'applique à l'Europe et certains pays annexes et concerne tous les médicaments soumis à prescription médicale, ainsi que certains médicaments sans ordonnance.(1) Cette directive impose notamment, pour les médicaments concernés, la mise en place d'un numéro de série sur chaque boîte ainsi que l'ajout de témoin d'effraction.

Les industries pharmaceutiques ont donc dû équiper leurs lignes de production de module de sérialisation, pour pouvoir fabriquer des unités conformes à ces nouvelles exigences. Ces équipements sont complexes, car ils récupèrent les numéros de série unique générés, les impriment, apposent des témoins d'inviolabilité, renvoient les numéros consommés à un hub européen et effectuent en parallèle un certain nombre de contrôles (présence / qualité du Data Matrix des mentions variables, présence du témoin d'effraction) pour s'assurer de la conformité des unités.

Comme n'importe quel équipement ayant un impact qualité, ces modules de sérialisation doivent faire l'objet de qualification avant d'être autorisés à être mis en production. Cependant, ces qualifications sont plus complexes que celles des autres équipements, car il faut s'assurer du fonctionnement du module de sérialisation en lui-même, mais aussi des échanges de données nécessaires au bon fonctionnement de la sérialisation.

Dans un premier temps, nous expliquerons les origines de la sérialisation. Ensuite, nous détaillerons son fonctionnement, et expliquerons le processus de qualification. Nous illustrerons ces notions, en décrivant la stratégie de sérialisation et de qualification mise en place sur le site de production des Laboratoires Chemineau. Enfin, nous terminerons par l'avènement de la sérialisation

I. Mise en place de la sérialisation

A. Contexte mondial

1) Définition

Le médicament est défini par l'article L. 511-1 du code de la Santé Publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Les médicaments, vendus par l'industrie pharmaceutique, sont essentiellement des spécialités pharmaceutiques, définies dans l'article L. 5111-2 du code de la Santé Publique, comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». Comme beaucoup de produits, les médicaments sont aujourd'hui majoritairement fabriqués de manière industrielle et peuvent, au même titre que d'autres secteurs faire l'objet de contrefaçon.

Le « faux médicament » présente plusieurs définitions, plus ou moins similaires. L'OMS le définit notamment de la façon suivante : « 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. »

De son côté, la directive européenne 2011/62/UE parle de médicament falsifié et le définit, comme un médicament comportant une fausse présentation de :

- « Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de 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 (AMM).
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ».

2) Contexte

Le trafic mondial de médicaments est particulièrement attractif pour les organisations criminelles. En effet, le ratio investissement / rendement est 20 fois plus rentable que la vente d'héroïne : pour 100 euros investis, cette dernière en rapporte 2 000 euros ; les médicaments contrefaits, jusqu'à 50 000 euros.(2)

Cette attractivité financière, conjuguée à une relative impunité dans de nombreux pays, fait qu'aujourd'hui un médicament sur dix vendu dans le monde, est une contrefaçon.(3) Ce ratio peut atteindre 10-15% dans les pays émergents et 30% dans les pays en voie de développement.(4)

Le monde occidental n'est pas épargné par ce phénomène, même si le fléau est plus limité grâce à des systèmes de soin organisés, des contrôles et un système réglementaire adapté. En France notamment, aucun médicament contrefait n'a été découvert à ce jour dans le circuit légal.

Cependant, Internet est une porte ouverte à la contrefaçon, en effet l'OMS estime que plus de 50% des médicaments commercialisés en ligne sont contrefaits.

Par ailleurs, la contrefaçon n'épargne aucune classe thérapeutique, même si les produits incriminés ne sont souvent pas les mêmes selon les territoires. Dans les pays en voie de développement, les médicaments « vitaux » et « de première nécessité » sont la cible de prédilection des trafiquants, alors que le trafic des faux médicaments « de confort », lui prend son ampleur dans les pays riches.(5)

L'utilisation de produits contrefaits est avant tout préjudiciable pour ceux qui les consomment et est responsable de 700 000 à 1 million de morts chaque année.(3) Mais la criminalité pharmaceutique constitue aussi une menace pour l'innovation, l'emploi, l'économie, l'environnement, ...

B. Réponse réglementaire

Pour lutter contre le trafic de faux médicaments de manière efficace, les états tentent de mettre en œuvre des mesures, tout en privilégiant la coopération internationale.

1) Législation

En France, l'article L5421-13 du code de la Santé Publique précise que :
« La fabrication, le courtage, la distribution, la publicité, l'offre de vente, la vente, l'importation, l'exportation de médicaments falsifiés sont punis de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende. Ces peines sont 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 professionnels autorisés, les 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. »

2) Médicrime

Cette législation est en accord avec la convention Médicrime, qui instaure la criminalisation de la contrefaçon et de certains actes liés, tout en favorisant l'instauration d'une coopération entre les différentes institutions nationales et internationales.

Cette convention est entrée en vigueur en France le 1er janvier 2017 (STCE N°211).

3) Directive 2001/83/CE

En parallèle de cette convention, la directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, a été adoptée.

Elle établit les règles concernant, entre autres, la fabrication, l'importation, la mise sur le marché et la distribution en gros de médicaments dans l'Union européenne ainsi que les règles relatives aux substances actives.(6)

4) Directive européenne « Médicaments Falsifiés » 2011/62/UE

La Directive 2011/62/UE, adoptée le 8 juin 2011, vient apporter des modifications à la précédente directive, afin d'apporter des mesures de prévention dans le but d'éviter l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale, de médicaments falsifiés. Elle propose notamment une modification de l'article 54, qui énonce les mentions obligatoires que les médicaments doivent contenir, en proposant l'ajout du point suivant : « les médicaments, autres que les médicaments radiopharmaceutiques doivent porter des dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public :

- de vérifier l'authenticité du médicament, et
- d'identifier les boîtes individuelles de médicaments,

ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction. »

Compte tenu des enjeux financiers et organisationnels, le Parlement européen et le Conseil de l'Europe ont estimé nécessaire, d'habiliter la Commission à adopter des actes délégués (article 54 bis de la directive) définissant les caractéristiques et les spécifications techniques de l'identifiant unique, les modalités de vérification des dispositifs de sécurité ainsi que la gestion et l'accessibilité du système de répertoire.(7)

5) Règlement délégué 2016/161

Le règlement délégué (UE) 2016/161, publié le 9 février 2016 au Journal Officiel de l'Union européenne, est venu préciser l'ensemble des dispositions de la directive européenne « Médicaments Falsifiés » 2011/62/UE.

Ce règlement définit :

- Les caractéristiques et spécifications techniques de l'identifiant unique permettant de vérifier l'authenticité et de vérifier les boîtes individuelles (articles 4 à 9).
- Les modalités de vérification des dispositifs de sécurité et de désactivation des identifiants uniques par les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public (articles 10 à 30).
- Les dispositions relatives à l'établissement, la gestion et l'accessibilité du système de répertoire contenant les informations relatives aux dispositifs de sécurité (articles 31 à 39).

- Les accès des autorités nationales au système de répertoire (articles 39, 43 et 44) et leur supervision du système.
- Les obligations des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, importateurs parallèles et distributeurs parallèles concernant les produits volés, retirés, rappelés, ou délivrés sous forme d'échantillons (articles 40 et 41).
- La liste des dérogations et notifications à la Commission (articles 45 à 50).(8)

La date d'entrée en vigueur a été fixée au 9 février 2019. Néanmoins, une période plus longue a été convenue pour les pays disposant de mesures préexistantes de traçabilité à la boîte : la Belgique, l'Italie et la Grèce ont donc un délai supplémentaire de 6 ans.

6) En Europe et en France

- En Europe :

Le règlement délégué européen, précise que la sérialisation et le dispositif anti-effraction, concernent tous les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (sauf ceux de la liste établie à l'annexe I du règlement délégué : médicaments homéopathiques, radiopharmaceutiques, gaz à usage médical,...) et les médicaments à prescription médicale facultative figurant sur la liste établie à l'annexe II du règlement délégué (cela concerne uniquement l'oméprazole en gélules gastro-résistantes dures à 20 et 40 mg, du fait du risque élevé de falsification).

- En France :

Le Décret n° 2018-291 du 20 avril 2018, relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, précise le champ d'application en France. Pour le numéro de série unique, la réglementation s'aligne sur le champ européen (Article R.5121-138-1). Néanmoins, la France va plus loin pour les dispositifs anti-effraction puisqu'elle l'impose pour tous les médicaments (sauf liste de l'annexe I du règlement) (Article R.5121-138-3).

			
Sérialisation	Oui	Médicaments soumis à prescription + oméprazole en gélules à 20 et 40 mg	Médicaments soumis à prescription + oméprazole en gélules à 20 et 40 mg
	Non	Médicaments non soumis à prescription + Ceux de l'annexe I	Médicaments non soumis à prescription + Ceux de l'annexe I
Témoin anti-effraction	Oui	Médicaments soumis à prescription + oméprazole en gélules à 20 et 40 mg	Tous les médicaments
	Non	Médicaments non soumis à prescription + Ceux de l'annexe I	Médicaments de l'annexe I

Figure 1 : Réglementation en Europe / France

C. La sérialisation, une série de modifications

1) Définition

La sérialisation est l'ensemble du système, dans lequel l'identification et l'authentification de médicaments sont garanties par une vérification de bout en bout de la chaîne des produits. Son fonctionnement se base sur l'attribution d'un identifiant unique, apposé sur la boîte et codé sous forme de Data Matrix. Ces données sont chargées dans une base de données européenne et nationale, permettant ainsi une vérification en temps réel, de l'identifiant unique, lors de la délivrance.

Chaque médicament sérialisé sera, en outre, muni d'un dispositif anti-effraction permettant de s'assurer de l'intégrité de ce dernier.

2) Identifiant unique

La sérialisation nécessite que le fabricant place sur l'emballage un identifiant, contenant une suite de caractères numériques ou alphanumériques unique, pour chaque boîte de médicaments (généralisé par un algorithme de randomisation) d'une longueur maximale de 20 caractères. L'unicité sera la résultante de la combinaison du code produit et de ce numéro de série et il devra rester unique pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de cette boîte, ou cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution.(9)

Ces éléments sont imprimés sur le conditionnement, et rajoutés au Data Matrix (déjà obligatoire en France depuis 2011, pour permettre la codification des informations suivantes : numéro de lot, date de péremption et code identifiant de présentation).(10)



Figure 2 : Une boîte de médicaments sérialisé

Ce numéro unique permet de s'assurer de l'authenticité des boîtes. Il devra être chargé sur un répertoire, sous la responsabilité du titulaire de l'AMM, tout en sachant qu'une délégation est possible.

La Directive précise que le code produit doit être harmonisé pour l'ensemble de l'Europe, ce qui est déjà le cas pour la majorité des pays utilisant les standards GS1 (Global Standards 1) pour l'identification des médicaments.(11) (La GS1 est un organisme mondial actif dans le domaine de la normalisation des méthodes de codage utilisées dans la chaîne logistique.)

Le système européen repose sur une traçabilité « end to end », qui consiste à l'activation des numéros des boîtes par le fabricant et une désactivation après vérification, par le point de dispensation (officines, pharmacie à usage intérieur). Par rapport à une traçabilité « Track & Trace », qui est un suivi et un enregistrement de données, à chaque étape de la chaîne.(10)

Le système est structuré en répertoire, avec des hubs nationaux nommés National Medicines Verification System (NMVS), ainsi que d'un routeur central européen nommé European Medicines Verification System (EMVS).

En France, le NMVS a pris le nom de « France MVS ».

Les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché activeront les numéros sur l'EMVS, et les responsables de la délivrance désactiveront les numéros sur le NMVS. Il est nécessaire de préciser que les serveurs sont synchronisés les uns aux autres.

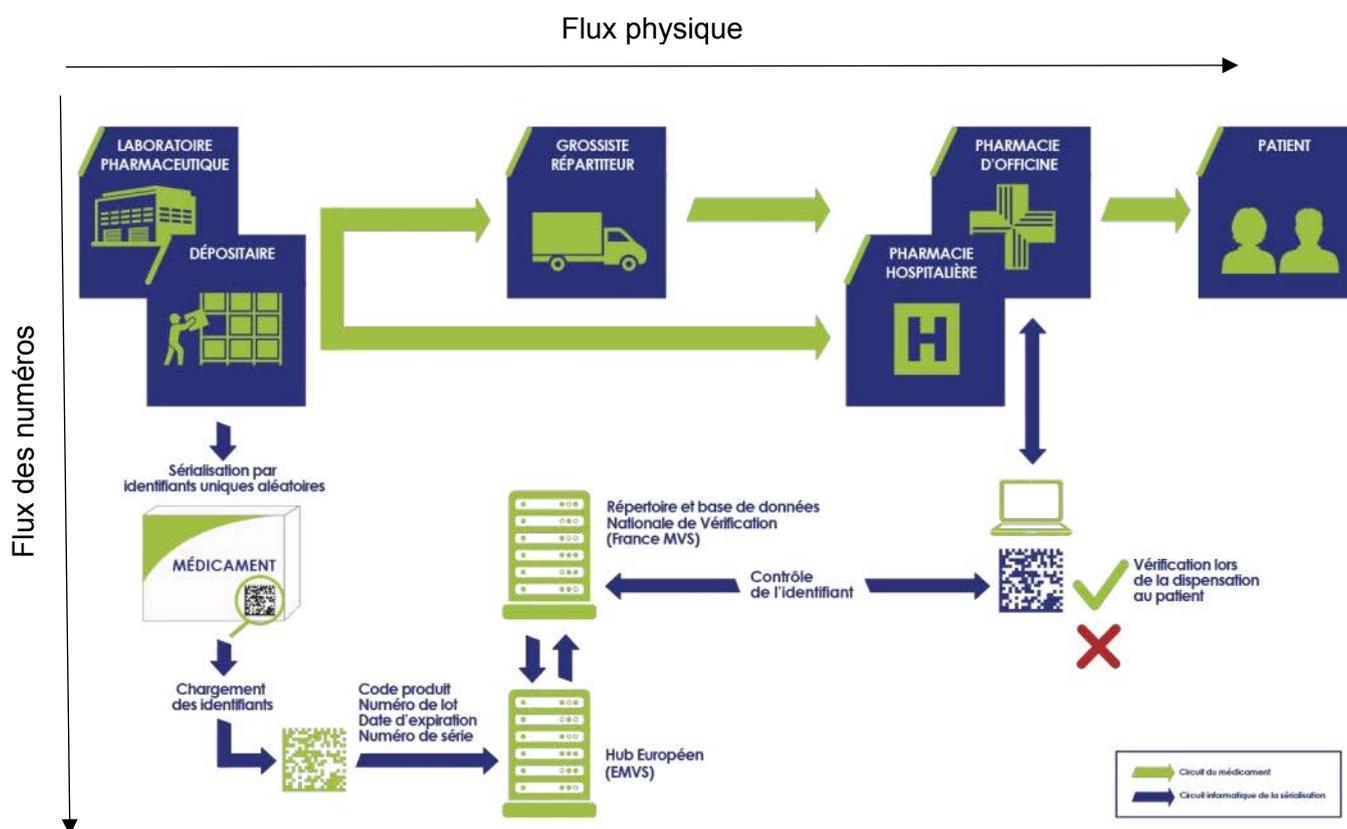


Figure 3 : Fonctionnement de la sérialisation (12)

Pour gérer ce système de vérification des médicaments, des organes de gouvernance ont été créés au niveau européen et dans chaque état membre : l'EMVO (European Medicines Verification Organisation) et les NMVO (National Medicines Verification Organisation).

En France, les représentants des industriels (LEEM, GEMME, LEMI) ont décidé de confier la mise en place du Règlement Délégué, au CIP (Club Inter Pharmaceutique), au sein duquel a été créée une gouvernance, France MVO (France Medicines Verification Organisation), qui est responsable de la mise en œuvre et de la gestion du système de vérification français.(13)



Figure 4 : Logo EMVO - France MVO (14)

3) Data Matrix

a) *Définition*

Toutes les informations, permettant l'identification de chaque boîte de médicaments, sont contenues dans le Data Matrix. La lecture de ces informations est réalisée grâce à des appareils de type douchette, scanner fixe, ...

Le code demandé, par la Commission européenne est le Data Matrix ECC200 (ECC pour Error Correction Codewords), qui offre la possibilité de coder jusqu'à 3116 chiffres ou 2335 caractères. Ce Data Matrix possède un code complémentaire (Reed Solomon) qui permet dans une certaine mesure, de corriger les erreurs.

Le Data Matrix est constitué de différentes zones distinctes :

- Un motif de repérage plein, en L (Finder Pattern), qui forme le contour des données : il s'agit des segments adjacents composés d'une partie en L noire. Elle sert principalement à déterminer la taille, l'orientation et la distorsion du symbole.
- Un motif de repérage gradué, en L (Clock Track), qui forme le contour en pointillés interrompus. Ces points représentent le nombre de lignes et de colonnes du code Data Matrix.
- Un carré dans le coin supérieur droit : il est blanc dans le cas d'une impression sur un fond blanc et il sera noir dans le cas d'une impression en négatif.

- Une matrice, qui contient les informations encodées à proprement parler : elle est composée de lignes et de colonnes qui sont composées d'unités appelées « modules » qui peuvent être blancs ou noirs, et correspondent à une codification binaire de l'information (noir = 1 et blanc = 0, ou l'inverse).
- Une zone de silence, qui se matérialise par une zone vierge d'au moins un module de large, située autour du code Data Matrix.

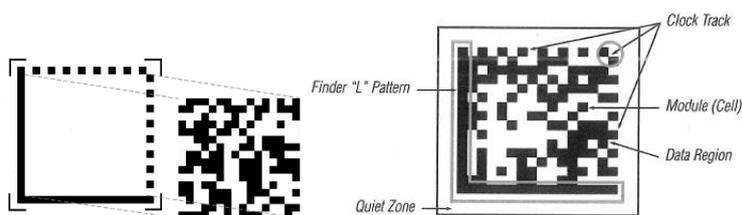


Figure 5 : composition d'un Data Matrix (15) (16)

b) Evaluation de la qualité du Data Matrix

La norme ISO/IEC 15415 (International Organization for Standardization / International Electrotechnical Commission) définit les méthodes de mesure, dans lesquelles la vérification doit être menée, pour évaluer la qualité d'un Data Matrix. On peut en définir la qualité par un grade ISO, en prenant la note la plus faible des sept paramètres suivants :

- Décodage : ce paramètre est noté 4(A) si le Data Matrix peut être décodé en appliquant l'algorithme de décodage de référence. Sinon la note est de 0 (F).
- Contraste de symbole : il s'agit de la mesure de la différence de réflectance entre les zones claires et sombres du marquage.
- Modulation : la modulation est une mesure de l'uniformité de la réflectance de chaque zone (claire et sombre).
- Non-uniformité axiale : mesure de la déviation du marquage, suivant un des axes principaux (X ou Y).
- Non-uniformité de grille : mesure de la déviation trapézoïdale la plus importante par rapport aux axes de la grille théorique.
- Taux de correction d'erreurs non utilisé : mesure du niveau de correction d'erreur non utilisé.
- Dommage du motif de repère fixe : mesure des défauts sur le cadre externe du marquage et la zone de calme.

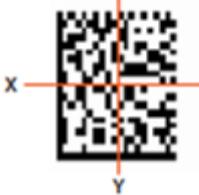
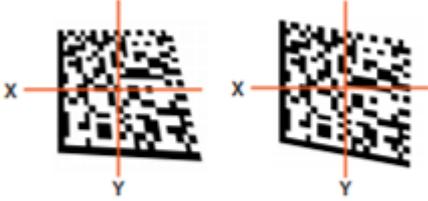
Paramètres	Type de défauts
Contraste de symbole	
Modulation	
Non uniformité axiale	
Non uniformité de grille	
Domage du motif de repère fixe	

Figure 6 : Types de défauts du Data Matrix (17)

Si plusieurs mesures sont effectuées sur un même code, on obtiendra la note générale moyenne, en effectuant la moyenne arithmétique du grade obtenu pour chacune des mesures.(18)

La qualité d'impression doit être d'au moins 1,5 ; conformément à la norme ISO/IEC 15415.

Les notes sont exprimées sur une échelle décroissante de 4 à 0 pour exprimer la qualité du symbole selon la norme ISO ou en grade allant de A à F (F pour Fail) pour son équivalent ANSI (American National Standards Institute).

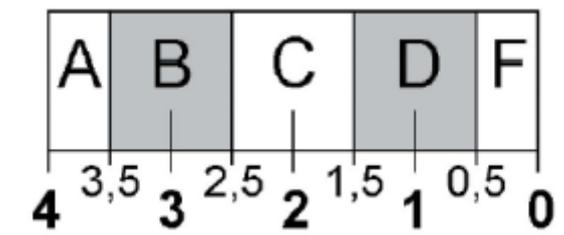


Figure 7 : Echelle de note / Grade du Data Matrix (17)

c) Vérification du Data Matrix

Il existe des équipements nommés « vérificateurs de codes-barres », qui calculent en statique en dehors de la ligne de production, le grade de chaque code. Ils sont notamment utilisés pour les contrôles in process.

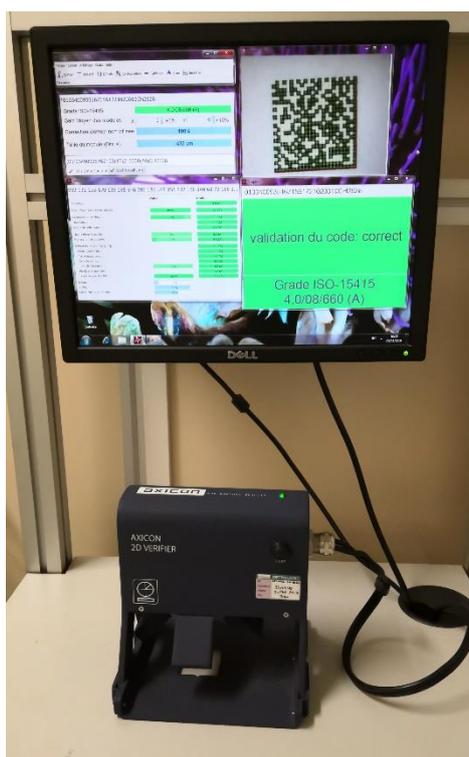


Figure 8 : vérificateurs de codes-barres

AXICON - RAPPORT DE VERIFICATION - ISO 15415

CH190

Date:	02/11/2018	N° de série:	00010K1035
Heure:	14:56:24	Ouverture:	200 µm
Version du soft:	0.3.15.0	Dernier calibrage:	02/11/2018 06:10:42
	0.3.15.659		
	2, 5, 11, 804		



Average Grade:	4,0/08/660 (A)
Symbologie:	Data Matrix ECC200
Taille de la matrice:	24 x 24
Gain:	X:13% Y:20%
Correction d'erreur non utilisée:	100%
Dimension X:	429 µm
cip: OK	CIP: [REDACTED] LOT: CH190, EXP: 10/2021
Nom de l'utilisateur:	DATAMATRIX\IA9584

	Valeur en %	Grades moyens
Décodage		4,0 (A)
Correction d'erreur non utilisée	100%	4,0 (A)
Contraste de symbole	80%	4,0 (A)
Modulation		4,0 (A)
Marge de réflectance		4,0 (A)
Non uniformité axiale	0%	4,0 (A)
Non uniformité de grille	8%	4,0 (A)
Défaut du repère fixe (FPD)		4,0 (A)
Partie gauche du L		4,0 (A)
Partie basse du L		4,0 (A)
Zone de silence		4,0 (A)
Ratio de transition	0%	4,0 (A)
Bordure en pointillé		4,0 (A)
Grade moyen du FPD	100%	4,0 (A)
R Min	9%	
R Max	89%	
Uniformité du contraste	56%	

Standard: ISO/IEC 15415
 Spécification: ISO/IEC 16022

Figure 9 : Exemple d'un rapport de contrôle de conformité des codes Data Matrix

Remarque :

Durant la production un système vision permet d'avoir une tendance du grade individuel de chaque boîte néanmoins cela reste moins précis étant donné que l'analyse est faite en dynamique et à cadence élevée.

d) Le Data Matrix et la sérialisation

Avec la sérialisation, les données présentes dans le Data Matrix sont à minima :

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

Des informations optionnelles peuvent également être rajoutées dans le Data Matrix (via décision nationale) :

- Numéro de remboursement national (exemple : Le Portugal)
- Autre : les fabricants peuvent inclure des informations autres que l'identifiant unique dans le code à barres bidimensionnel, pour autant qu'ils y soient autorisés par l'autorité compétente, conformément au titre V de la directive 2001/83/CE.(19)

Chaque donnée est introduite par un identifiant nommé code AI. Celui-ci permet d'identifier la nature de la donnée qui suit : (pour des raisons de lisibilité, l'AI est inscrit entre parenthèses dans la traduction en clair des codes data) :

- Ainsi le code produit ou GTIN (Global Trade Item Number) est précédé par (01). Ce code correspond au CIP 13 devancé d'un zéro (0CIP13).
- La date de péremption, au format AAMMJJ, est précédée par (17) (ce format est différent de la péremption en clair, qui elle peut être exprimée au format JJMMAAA ou MMAAAA).
- Le numéro de lot est identique au numéro marqué en clair. Il est précédé par (10).
- Le numéro unique de chaque boîte est précédé par (21).

(01) 0CIP13 (17) DLC (10) n°lot (21) n°série

Exemple : (01)01234567890123(17)220500(10)QPK110C(21)CH180201964389

4) Dispositif antieffraction

En outre, la directive demande l'ajout d'un dispositif antieffraction afin de garantir que les emballages des médicaments n'ont pas été préalablement ouverts.

La norme CEN EN 16679:2014 « témoins d'effraction pour emballage de médicaments » précise qu'il y a plusieurs solutions applicables :(7)

- Les étiquettes d'inviolabilité : étiquette autocollante permettant de sceller la boîte. Lors de la première ouverture de la boîte, l'étiquette et/ou la boîte seront endommagées de façon visible et irréversible.

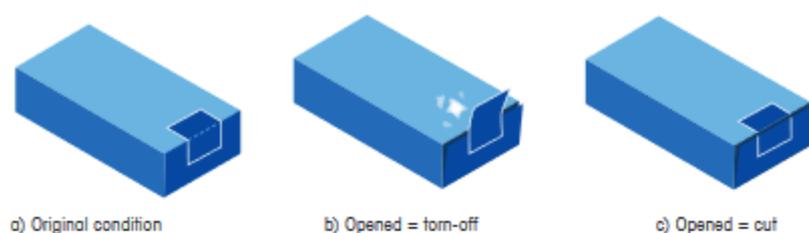


Figure 5 – Example of a sealing label or tape

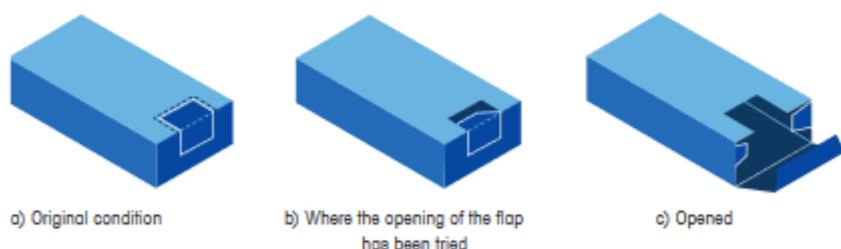


Figure 6 – Example of a folding box with perforations closeded with a label or tape

Figure 10 : Etiquette d'inviolabilité (20)

- Film enveloppant : le contenu, ou une partie de celui-ci est enveloppé dans un film cellophane, assurant ainsi que le produit est correctement scellé. Le film doit être déchiré ou cassé, pour avoir accès au produit.

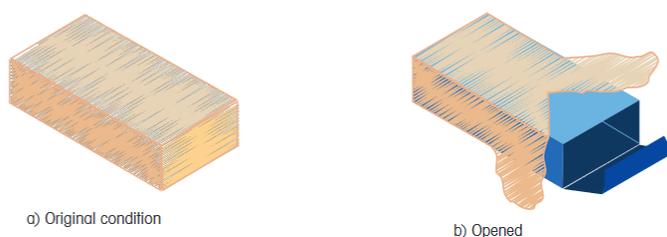


Figure 11 : Film enveloppant (20)

- Collage des boîtes : une couche de colle est appliquée pour coller et fermer les rabats de la boîte. Pour faciliter leur ouverture, les étuis peuvent être prédécoupés.

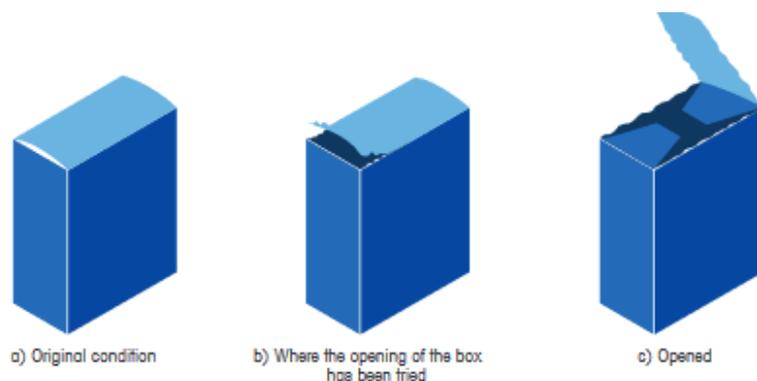


Figure 1 — Example of a folding box closed with glue

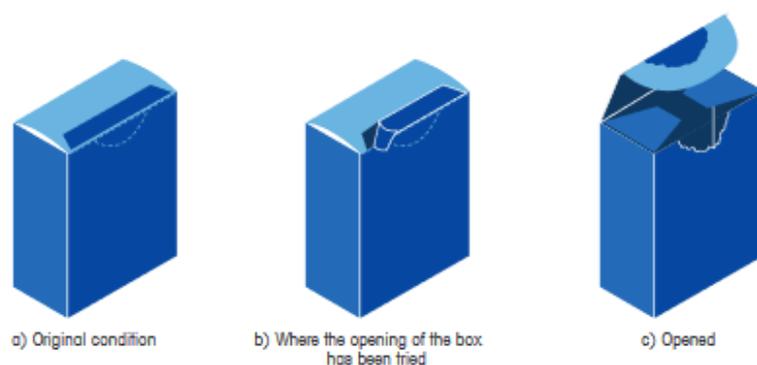


Figure 2 — Example of a folding box with perforations closed with glue

Figure 12 : Collage de boîte (20)

- Étui mécaniquement inviolable : l'inviolabilité est obtenue par un pliage spécial de l'étui.

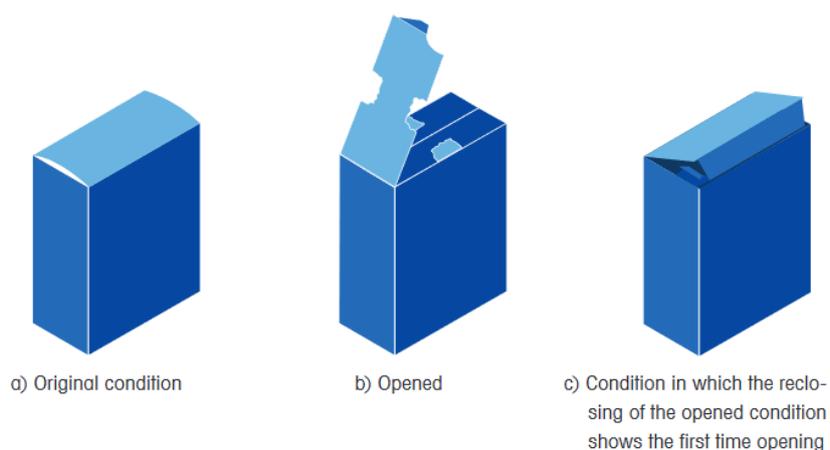


Figure 13 : Étui mécaniquement inviolable (20)

Remarque :

En l'absence de conditionnement secondaire, le dispositif sera apposé sur le conditionnement primaire.

II. La complexité du fonctionnement de la sérialisation

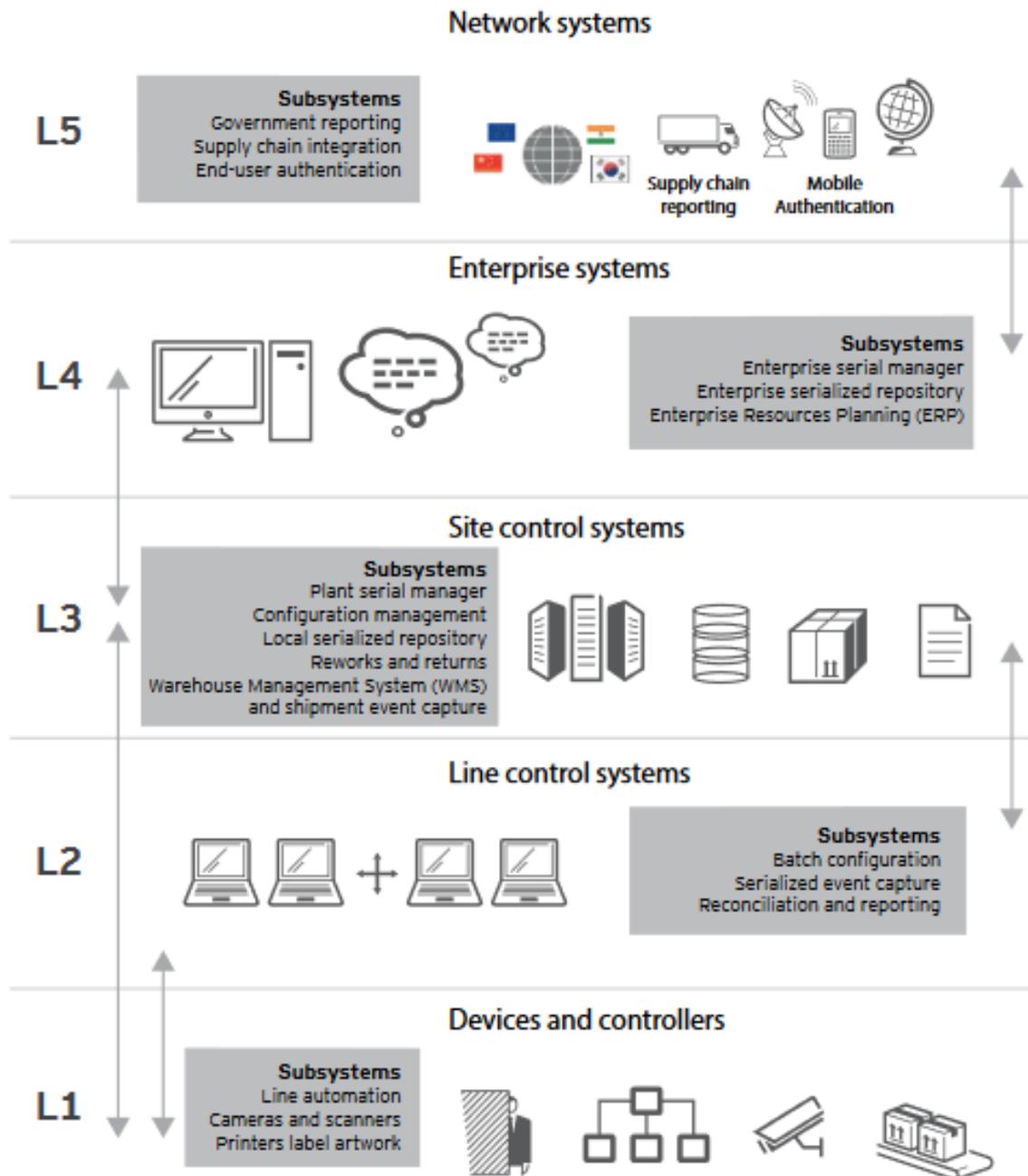
La mise en conformité des industries, aux nouvelles exigences réglementaires relatives à la sérialisation, a nécessité une transformation des lignes de production et des process, avec notamment l'installation de nouveaux équipements.

A. Les niveaux de la sérialisation

Il existe différents « niveaux » de sérialisation (modèle ISA 95) qui correspondent chacun à une étape du processus de sérialisation, axés principalement sur la gestion et l'échange des informations.(21)

- Niveau 1 : correspond aux périphériques présents sur la ligne de conditionnement comme la caméra, l'imprimante, le matériel d'éjection des unités non conformes.
- Niveau 2 : correspond aux systèmes situés au niveau de chaque ligne de conditionnement. Ils permettent de monitorer les périphériques du niveau 1, tout en gérant la réception et l'envoi de données avec le serveur (niveau 3).
- Niveau 3 : correspond au serveur qui gère l'ensemble des données nécessaires à la sérialisation pour un site donné. Il permet notamment d'envoyer des informations à destination et en provenance des différentes lignes de production (niveau 2). Le niveau 3 est aussi relié au système d'entreprise (niveau 4).(22)
- Niveau 4 : correspond aux logiciels qui gèrent la connectivité au sein d'une entreprise pharmaceutique dans son ensemble ou d'un service centralisateur et qui relie plusieurs systèmes de niveau 3.
- Niveau 5 : correspond au réseau extérieur, avec qui les données de la sérialisation sont échangées (partenaires, autorités, ...).

System architecture



Source: EY analysis.

Figure 14 : Les niveaux de la sérialisation (23)

B. Le module de sérialisation

Plusieurs fabricants d'équipements ont créé des modules de sérialisation pour répondre à la demande. Ils sont chacun plus ou moins différents, mais comportent souvent des éléments identiques comme une imprimante, un système de dépose du dispositif antieffraction, une caméra et un système d'éjection.



Figure 15 : Module de sérialisation

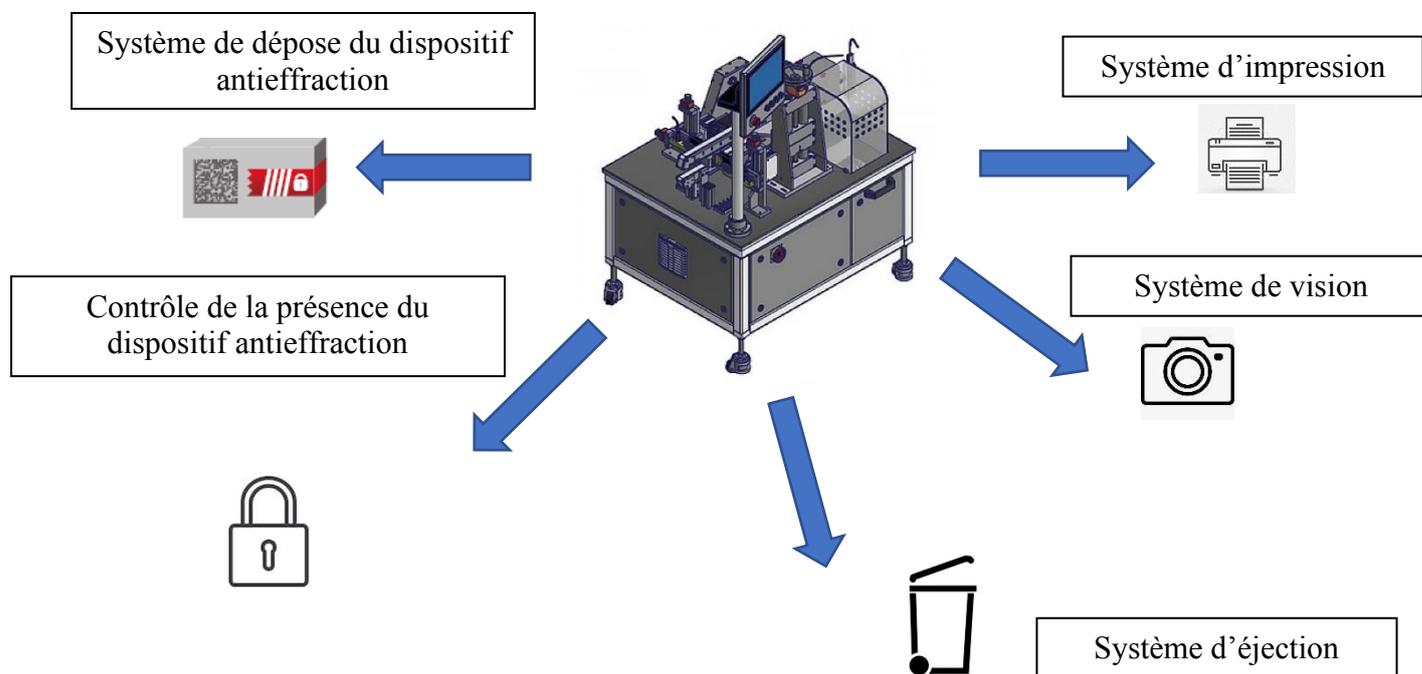


Figure 16 : Fonctionnalité d'un module de sérialisation

1) L'imprimante

Un des premiers éléments du module est l'imprimante, qui a pour fonction d'imprimer le Data Matrix et les données variables sur la boîte.

Il existe plusieurs technologies d'impression :

- Le marquage jet d'encre, qui est une méthode d'impression sans contact, pour un marquage sur des surfaces planes ou courbes. Il doit néanmoins se faire sur une partie de l'étui sans vernis.
- Le marquage par système laser, qui est une méthode d'impression indélébile, sans contact. Le laser va extruder la matière par réfraction lumineuse, permettant ainsi un marquage permanent.
- Le marquage par transfert thermique, qui fonctionne sur la base de cartouches reliées à une tête, qui comporte des points de sortie, par lesquels les gouttes d'encre vont s'éjecter sous l'effet de la chaleur, provoquée par une résistance.

Technologie	Utilisation	Niveau de Coût (Faible € / Moyen €€ / Elevé €€€)	Forces	Faiblesses
Jet d'encre Thermique	 Vitesse d'impression >1200 Etiquettes/min	Investissement : €€ Maintenance : €	- Design compact - Intégration facile - Qualité d'impression élevée - Possibilité d'ajouter d'autre mesure anti-contrefaçon (Encre à lecture sous UV ou IR)	- Zone d'impression sans vernis requise - Possible obstruction des aiguille en cas d'exposition à l'air ou à la lumière - Peut nécessiter un tunnel - Incapacité d'imprimer vers le haut
Laser		Investissement : €€€ Maintenance : €€	- Pas de consommable - Qualité d'impression supérieure - Intégration facile avec les systèmes de vision	- Taille du laser - Coût du matériel élevé - Maintenance et pièces détachés
Transfert Thermique		Investissement : €€ Maintenance : €€€	- Durée dans le temps de l'impression - Pas de liquide ou de solvant - Qualité d'impression supérieur	- Coût des consommables élevé - Vitesse d'impression faible

Figure 17 : Comparatif des différentes technologies d'impression (24)

Le choix technologique sera guidé par plusieurs critères, tels que le support, le lieu d'impression, les informations à imprimer et aussi le coût de l'installation et de la maintenance.

2) Système de vision

Ce sont des systèmes, composés de caméras, qui permettent de faire une analyse à haute cadence, en temps réel, sur la ligne de conditionnement, de la conformité des unités. Chaque boîte est prise en photo. L'image acquise est analysée par le système, qui se charge d'attribuer un grade individuel, tout en vérifiant la qualité et le contenu des mentions variables imprimées en clair sur chaque boîte. En cas de non-conformité aux exigences, un signal est envoyé au dispositif d'éjection afin d'écarter l'unité défectueuse.



Figure 18 : Système de vision

3) Système de dépose du dispositif antieffraction

La sérialisation nécessite des équipements, pour déposer les systèmes d'antieffraction. Le type de matériel sera évidemment dépendant de la technologie choisie.

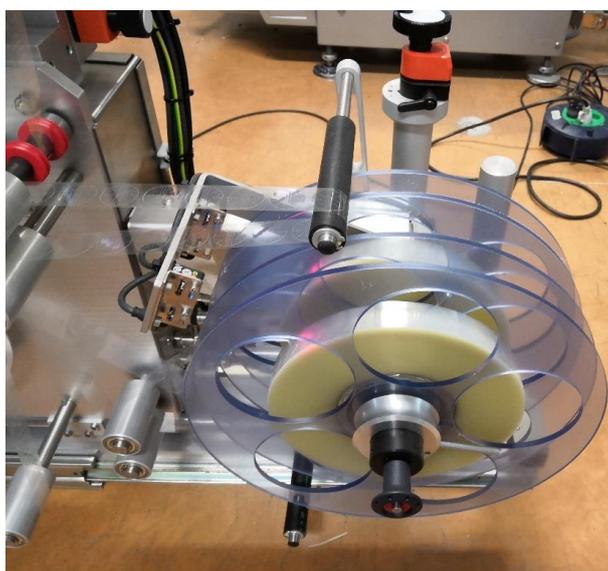


Figure 19 : Système de dépose du dispositif antieffraction

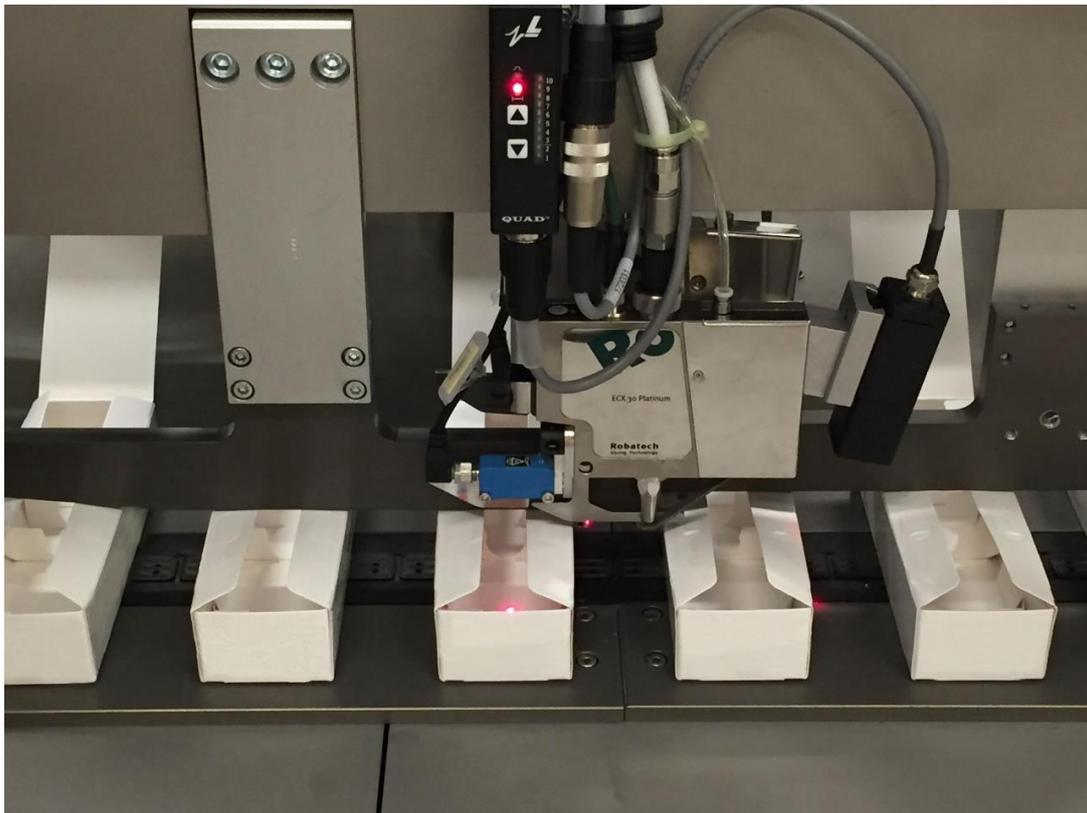


Figure 20 : Système de collage de rabat (25)

4) Contrôle de la présence du dispositif antieffraction

Les modules peuvent éventuellement être équipés d'un système de détection de la présence du dispositif antieffraction.

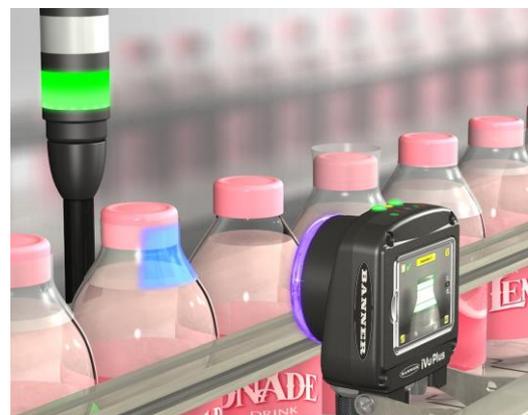
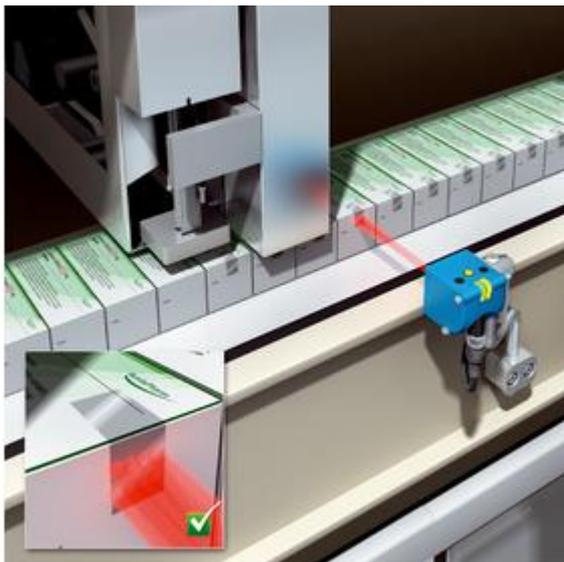


Figure 21 : Détection de la présence des dispositifs antieffraction (16) - Détection de la présence de bandes de scellage (26)

5) Système d'éjection

Les laboratoires sont responsables de l'apposition du numéro de série et du dispositif anti-effraction. Par conséquent, ils ont équipé leurs lignes de système d'inspection, afin de vérifier la conformité des unités produites.

Pour que les boîtes non conformes puissent être écartées, le système de vision et le système de contrôle de la présence du dispositif anti-effraction communiquent avec les automates, pour déclencher l'éjection des unités défectueuses.

Il existe plusieurs technologies d'éjection telles que les vérins, les soufflètes, ...



Figure 22 : Système d'éjection (vérin et soufflète)

L'éjection est couplée à une désactivation des numéros de série des boîtes rejetées.

C. Echange de données

La sérialisation est une alliance entre des équipements physiques et informatiques, qui nécessite de générer et d'échanger des données.

1) Génération des numéros de série

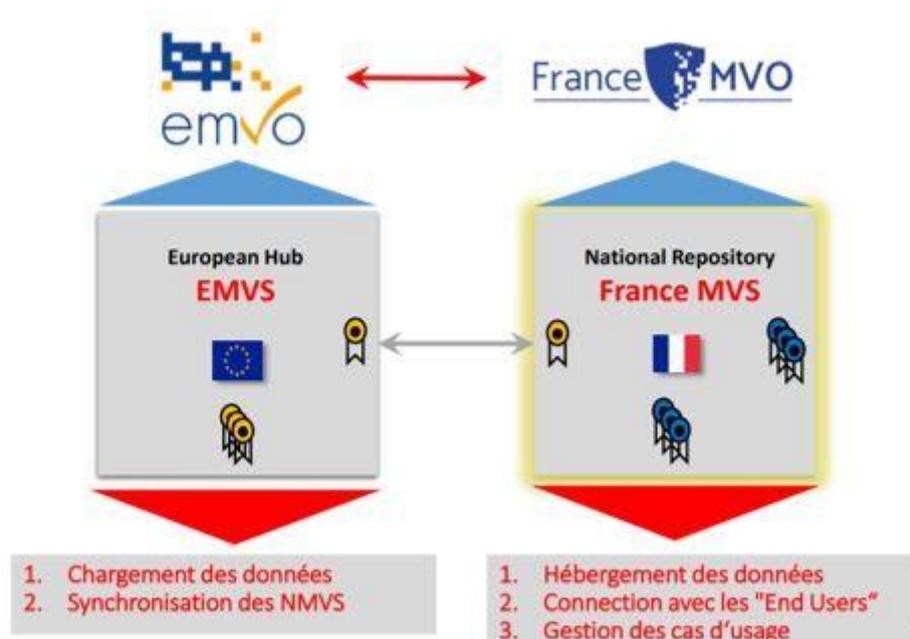
La sérialisation nécessite de générer des numéros de série et les laboratoires pharmaceutiques ont la responsabilité de l'efficacité de l'algorithme qu'ils utilisent. Les logiciels de niveau 3 ou 4 peuvent générer des numéros de série uniques ou peuvent les extraire d'une source externe (exploitants, fournisseurs de service).

Les numéros de série sont générés selon les paramètres définis par l'utilisateur, qui règle le format, la longueur et l'algorithme utilisé. La seule contrainte est de créer un code assez complexe pour associer au code produit, un numéro unique.

2) Enregistrement des numéros sur le hub

La plateforme européenne (EMVS) reçoit les identifiants uniques des fabricants et agit comme un « routeur », pour les distribuer aux répertoires nationaux (NMVS) appropriés.

La base de données NMVS, de chaque pays, contiendra les identifiants uniques de tous les médicaments, actuellement actifs dans le pays en question.(27)



Source : France NMVO

Figure 23 : EMVO / France MVO (28)

Deux solutions existent pour reporter les numéros au hub européen :

- Le client se connecte lui-même au hub européen, et transfère les données.
- La connexion se fait via un prestataire de solution (gateway provider) qui va se charger de récupérer les données, les centraliser et les transmettre à la plateforme. De nombreuses entreprises prestataires proposent ces services, comme TraceLink, Arvato ou Adents.(7)

Le chargement des données sur l'EMVS nécessite que les titulaires d'AMM ou leurs représentants, se soient préalablement enregistrés (on boarding) auprès de l'EMVO et qu'ils aient payé la redevance unique.

Par ailleurs, chaque NMVO définit ses propres modalités de facturation pour l'accès à son répertoire national. Les contributions sont demandées annuellement selon les pays, soit aux titulaires des produits enregistrés, soit aux titulaires des produits commercialisés, soit aux exploitants (cas de la France). Les coûts, s'additionnent si les médicaments sont présents dans différents pays.

3) Gestion des données

L'article 33, du règlement délégué, précise les informations qui doivent être chargées au minima dans les répertoires :

- Les éléments de données de l'identifiant unique.
- Le système de codage du code produit.
- Le nom et la dénomination commune du médicament, la forme pharmaceutique, le dosage, le type et la taille de la boîte du médicament.
- L'État membre ou les États membres dans lesquels le médicament est destiné à être mis sur le marché.
- Le cas échéant, le code d'identification du médicament, dans la base de données des médicaments de l'agence européenne.
- Le nom et l'adresse du fabricant qui place les dispositifs de sécurité.
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- Une liste des grossistes, qui ont été désignés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au moyen d'un contrat écrit, pour stocker et distribuer, en son nom, les produits couverts par son autorisation de mise sur le marché.

Le transfert jusqu'au hub se fait par le biais d'une connexion sécurisée via un fichier XML.(29)

Le prérequis, pour pouvoir envoyer les données d'un lot dans le hub, est de charger les « masters data » associés. Ce sont des données statiques, qui correspondent aux données de base, qui vont permettre d'identifier et de transmettre les identifiants uniques d'un médicament donné vers le ou les répertoires concernés.

Elles sont composées des données communes à l'ensemble des territoires sur lesquels le médicament est mis sur le marché (code produit, DCI, forme pharmaceutique, ...) et de données spécifiques d'un territoire donné (nom et adresse du titulaire de l'AMM, code ISO de l'état membre ...).

Le deuxième type de données sont des données variables et correspondent aux éléments spécifiques d'un lot de médicaments. Elles comprennent les « batch data » (le numéro de lot, la date d'expiration, l'identifiant du fabricant) et les « pack data » (numéros de série d'un lot donné).(7)

Les « masters data » et les « batch data » seront conservées dans la plateforme européenne. Les « product per market data » et les « packs data » seront chargés sur la plateforme, mais seront ensuite transférés vers les répertoires nationaux.

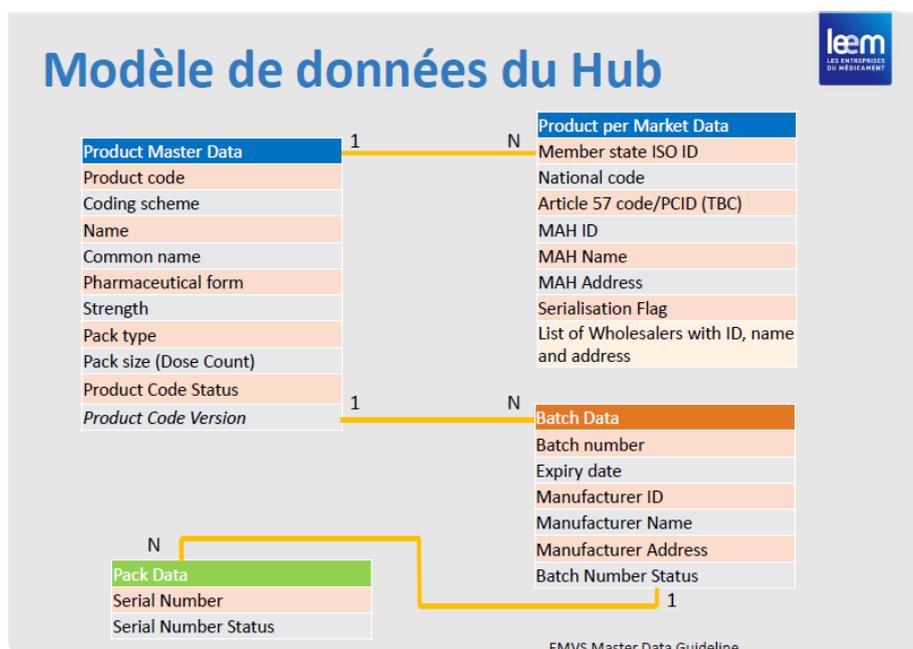


Figure 24 : Transfert de fichier EMVO NMVO (24)

D. Un défi pour l'industrie

La directive qui a instauré la sérialisation a été publiée en 2016, pour une mise en application trois ans plus tard, ne laissant ainsi que très peu de temps aux industries pharmaceutiques pour s'adapter.

La sérialisation est de plus un processus complexe, ce qui a donc nécessité une planification stratégique.

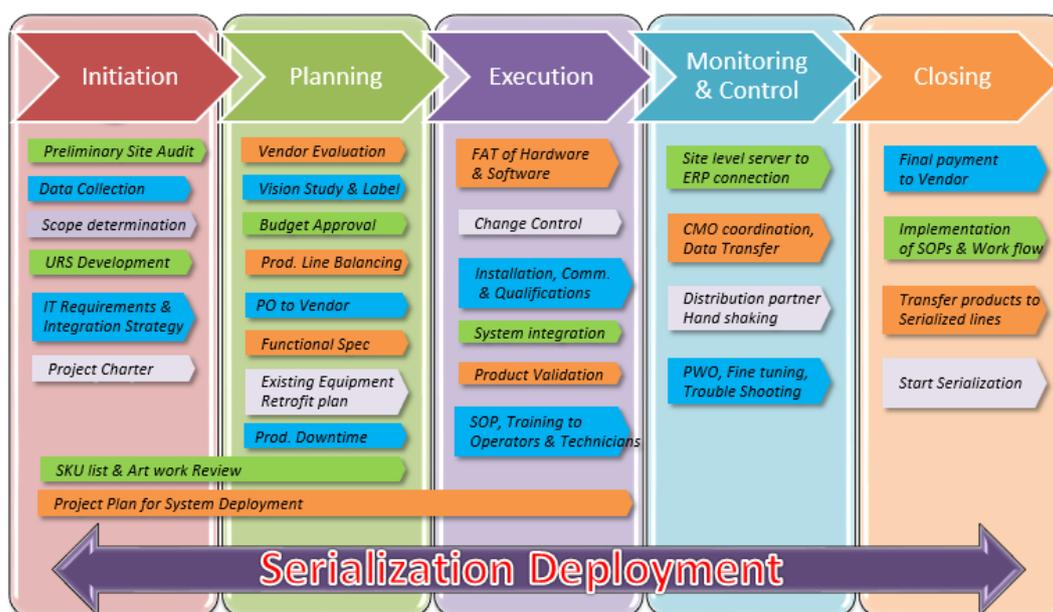


Figure 25 : Exemple de planning de déploiement de la sérialisation (30)

La plupart des entreprises ont fonctionné en mode « projet », avec en général une ligne pilote, pour travailler sur les problématiques, avant le déploiement ; cette stratégie permettant d'anticiper au mieux les différents impacts de la sérialisation.

1) Financier

La majorité des coûts liés à la sérialisation ont été imputés aux industriels ; le coût le plus important étant l'achat des équipements nécessaires à l'impression des données et à la pose de témoins d'inviolabilité. Les fournisseurs de ces équipements sont nombreux (Transvis, Rockwell Automation, Siemens, Mettler Toledo, ...) et avec des prix très variables selon les fonctionnalités et le type de module choisi (environ 90 000 à 130 000 € par ligne, et avec un coût plus élevé pour les premières lignes, qui supportent l'infrastructure centrale informatique ; le coût du système pouvant varier de 40 000 à 200 000€).(7)

De plus, certains industriels ont décidé de passer par des fournisseurs de service, pour gérer la transmission des informations sur le hub, entraînant donc des frais supplémentaires, s'additionnant à ceux demandés pour accéder à l'EMVS et aux NMVS.

Les systèmes de sérialisation nécessitent, par ailleurs des dépenses liées à l'achat de consommables, nécessaires à leur fonctionnement (encre, système d'inviolabilité, ...).

Il faut aussi considérer que les équipements peuvent aussi imposer des arrêts de lignes, entraînant ainsi un manque à gagner pour l'industriel, notamment lors de l'installation initiale, lors des opérations de maintenance (correctives, préventives) ou des mises à niveau du matériel et des logiciels.

2) Logistique

La mise en place de la sérialisation nécessite toute une logistique, notamment pour planifier l'achat, l'installation, les essais, la formation, la qualification et le démarrage des équipements.

3) Packaging

La sérialisation a eu des impacts au niveau du packaging. En effet, certains emballages ont dû être modifiés, pour pouvoir être compatibles avec la sérialisation.

4) Humaine

La sérialisation a nécessité des ressources humaines, notamment pour gérer le projet, maîtriser les équipements, former les utilisateurs, gérer les questions informatiques, ...

5) Qualité

La mise en place d'un système de sérialisation doit se faire dans un environnement maîtrisé, ce qui implique au minimum :

- Mettre à jour ou créer des procédures sur le fonctionnement du matériel.
- De définir les contrôles supplémentaires à effectuer lors des productions, pour s'assurer de la conformité des unités sérialisées produites.

Comme tout autre équipement ayant un impact qualité, les équipements et les systèmes informatisés liés à la sérialisation doivent faire l'objet d'une qualification.

III. La qualification : une obligation

Le process de sérialisation (équipement + système informatisé) doit être qualifié par l'industriel.

C'est une étape obligatoire, décrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

A. Les fondements de la qualification

La qualification fait partie intégrante de la validation. Ainsi, pour comprendre le concept de qualification, il convient donc de présenter le processus de validation.

Dans l'industrie pharmaceutique, la validation est un élément du système qualité, qui est définie dans les BPF, comme :

« l'établissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »

Cette opération consiste donc à établir la preuve qu'un processus est maîtrisé.

Ceci s'acquiert grâce à un ensemble d'activité :

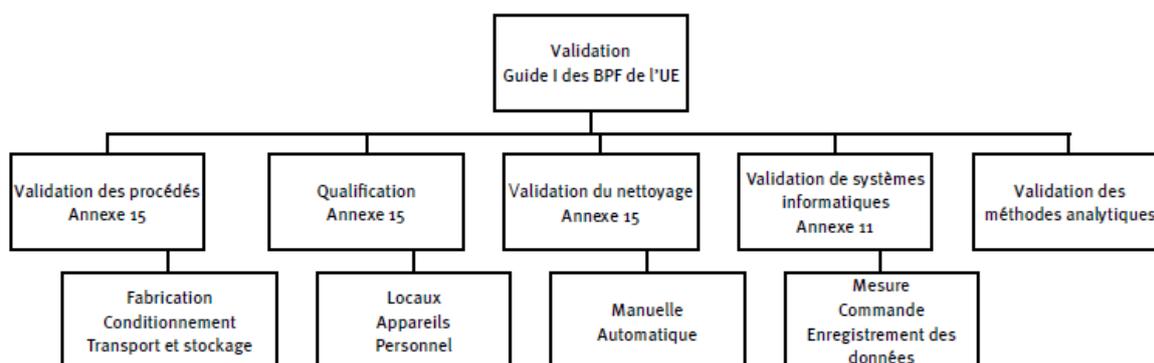


Figure 2 : Vue d'ensemble des activités de validation

Figure 26 : Activité de validation (31)

La qualification est, quant à elle définie par les BPF comme : « l'opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. »

L'objectif du processus de qualification est donc d'apporter la preuve documentée que les équipements :

- Répondent à la spécification attendue ;
- Fonctionnent en accord avec la réglementation ;
- Fonctionnent et fonctionneront avec fidélité et justesse ;
- Fonctionnent de manière reproductible ;
- Sont contrôlés périodiquement ;
- Et que les risques sont maîtrisés ;

Les exigences relatives à la qualification sont précisées dans les BPF, notamment dans l'annexe 15, qui décrit les principes de qualification et de validation pour les équipements. Tout ce qui se rapporte au système informatisé est, quant à lui, décrit dans l'annexe 11.

Le processus de qualification est souvent partie prenante d'un projet et s'intègre dans le classique cycle de vie en V qui se caractérise par un flux descendant, qui liste les étapes d'activités de conception du projet et d'un flux ascendant, qui sont les étapes de validation correspondantes.

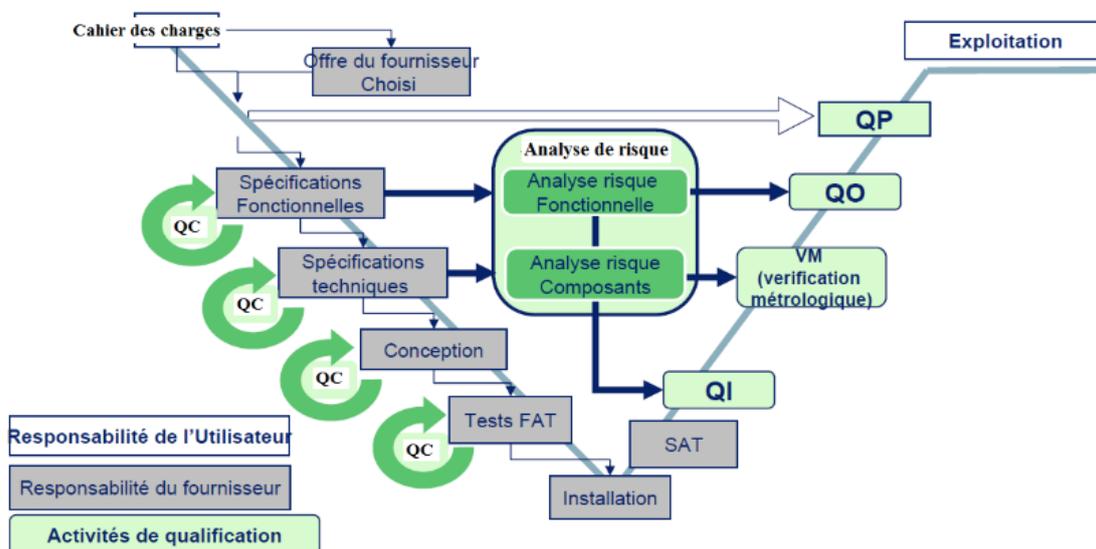


Figure 27 : cycle en V d'un projet (32)

B. Processus de qualification

La qualification est un processus, qui se déroule classiquement en une succession d'étapes :

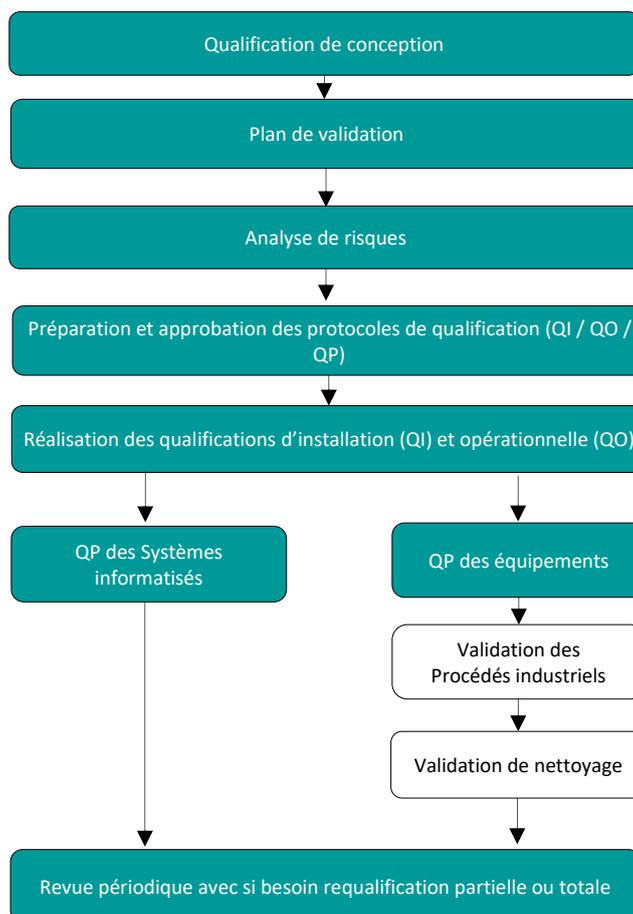


Figure 28 : Processus de qualification

1) Qualification de Conception (QC)

La qualification de conception s'effectue dans le cas de la création de nouveaux systèmes. Elle a pour but, d'établir la preuve documentée, de la conformité du système avec les Spécifications des Besoins Utilisateurs (SBU), les spécifications techniques, la réglementation et les BPF.

Elle a lieu pendant la phase de développement du projet et permet de mettre en évidence les points critiques d'un projet, afin de mettre en place les actions nécessaires pour en assurer leur maîtrise.

2) Plan de validation

Le plan de validation permet de décrire l'ensemble des activités nécessaires pour aboutir à la validation d'un système. Ce document présente la stratégie, l'organisation, l'environnement et la planification des activités de qualification.

3) Analyse de Risques

Il s'agit d'une méthode visant à analyser des processus et fonctions du système, afin d'identifier les plus critiques. L'objectif est de construire une stratégie de qualification permettant de réduire le niveau de risque à un niveau acceptable.

L'analyse de risques peut se faire selon différentes méthodologies (AMDEC, HAZOP, ...).

4) Factory Acceptance Test (FAT) (= Test d'Acceptation en Usine)

Le FAT peut être réalisé pour certains équipements, mais il n'a pas un caractère obligatoire. Il s'effectue chez le fournisseur de l'équipement, après la fabrication du système et avant livraison de l'équipement. L'objectif étant de vérifier la conformité avec les spécifications d'achat et de s'assurer du bon fonctionnement de l'équipement avant d'accepter sa livraison.

5) Site Acceptance Test (SAT) (= Test d'Acceptation sur Site)

Le SAT peut être réalisé. Il se fait sur le site d'installation de l'équipement et consiste en une vérification de la conformité de l'installation, de la fonctionnalité et de la documentation de l'équipement.

6) Qualification de l'Installation (QI)

La qualification d'installation a pour objectif d'établir la preuve qu'un système est correctement installé, que sa documentation, et que les spécifications techniques vérifiables sans mise en route de l'installation, sont conformes aux différentes exigences.

La qualification d'installation doit comprendre sans pour autant s'y limiter :

- La vérification des fonctions de la distribution des énergies électriques et pneumatiques.
- La vérification de la capacité des utilités : air comprimé, eau, gaz, système de refroidissement...
- La vérification de la conformité de la livraison par rapport à la commande.
- La vérification de la documentation du fournisseur.
- La vérification de l'installation des équipements, tuyauteries, instrumentation.
- La vérification de la conformité par rapport aux plans.
- La vérification de l'identification de tous les éléments du système.
- La vérification des procédures d'exploitation.
- La vérification des tests réalisés par le fournisseur.
- La vérification des procédures de maintenance.
- La vérification des capteurs et des instruments.
- La vérification de l'étalonnage de la chaîne de mesure.
- La vérification des conditions environnementales par rapport aux exigences fournisseurs : température, hygrométrie, confinement, tension, intensité...

7) Qualification Opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle a pour objet de vérifier que l'équipement fonctionne comme prévu, sur toutes les plages prévues.

L'objectif est de tester l'aptitude du système à fonctionner aussi bien dans son environnement classique qu'aux conditions limites prévues, tout en évaluant ses capacités à répondre de manière cohérente, lors de défauts ou de stress.

Pour cela, plusieurs types de tests sont rédigés :

- Nominal : le test nominal vérifie le fonctionnement standard du système. Ce test démontre que le système fait bien ce qu'il est censé faire.
- Défaillance : test qui vérifie la réponse du système aux conditions anormales de fonctionnement. Le test de défaillance démontre que le système ne fait pas ce qu'il n'est pas censé faire.
- Limite : test qui vérifie le fonctionnement aux limites extrêmes de fonctionnement standard. Ce test démontre que le système fonctionne correctement dans les cas les plus défavorables.

8) Qualification de Performance (QP)

La qualification de performance consiste à vérifier, la capacité d'un système, à répondre de manière efficace et répétable, pour l'ensemble de l'usage auquel il est destiné.

Les tests de QP doivent donc se faire dans des conditions de fonctionnement normal d'utilisation, et doivent couvrir l'ensemble de la gamme de fonctionnement du procédé.(33)

9) Revue périodique

Les systèmes et les procédés doivent être périodiquement évalués, afin de vérifier que leur statut qualifié est maintenu. Lorsqu'aucune modification significative n'a été réalisée, l'analyse peut être faite par le processus de revue périodique.

Il s'agit d'un processus, différent de la requalification et qui consiste à analyser certaines données relatives au système, pour considérer son aptitude à être maintenu ou non validé. Le processus comprend des données d'entrée, une méthodologie d'évaluation décrite par une procédure et des données de sortie (maintien ou non de l'état validé).

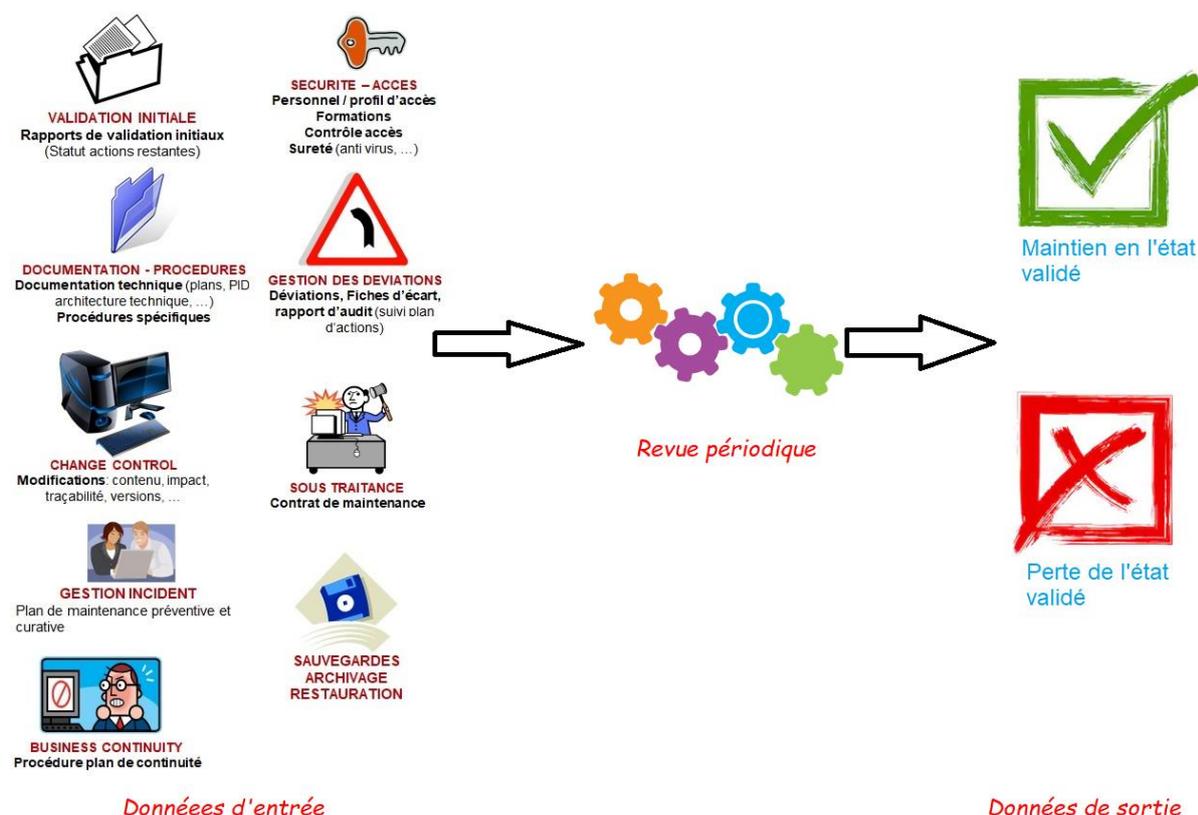


Figure 29 : Revue périodique

C. Documents de qualification

Les activités de qualification nécessitent un certain nombre de documents. Le contenu de ces documents n'est pas normé, cependant ils doivent être approuvés avant utilisation et complétés dans le respect des bonnes pratiques documentaires (stylo indélébile, barrer d'un simple trait toute erreur, dater et viser, ...).

1) Protocole

Il s'agit d'un document préparatoire de qualification, qui décrit le système, l'environnement, les modalités de la qualification. Il contient la procédure de tests, les éléments à qualifier, les tests et les fiches de test à exécuter.

2) Fiche de test

Il s'agit d'un document décrivant les prérequis, le mode opératoire des tests, les résultats attendus et les preuves à apporter pour chaque test. Les tests sont déroulés, selon le protocole, par des personnes qualifiées, qui complètent les fiches avec les résultats obtenus.

Les conclusions des tests sont enregistrées et vérifiées selon les procédures en vigueur dans l'entreprise. Les non-conformités observées font l'objet d'une anomalie. Durant l'exécution des tests, les potentiels écarts par rapport au protocole, doivent être documentés et justifiés.

3) Rapport de qualification

Il s'agit d'un document rédigé, après l'exécution d'une ou de plusieurs étapes de qualification (rapport intermédiaire) ou à la fin de l'ensemble du processus de qualification (rapport final). Ces documents ont pour objectif de synthétiser l'ensemble des résultats obtenus, pendant ces différentes étapes de qualification.

Ces documents permettent d'avoir une vision synthétique, du résultat des tests de qualification, avec une visibilité immédiate du statut du système. Ils sont souvent présentés en premier lieu lors des inspections.

4) Anomalie de qualification

Il s'agit d'un document reprenant un écart de qualification constaté lors des tests. Ces anomalies doivent être évaluées, afin de statuer de leur gravité et de leur potentiel impact. Les anomalies les plus critiques, peuvent bloquer le processus de qualification jusqu'à leur résolution.

D. Stratégie de sérialisation et de qualification au niveau d'un site de production : exemple des Laboratoires Chemineau à Vouvray (37).

1) Contexte

Les Laboratoires Chemineau sont spécialisés dans le développement et la fabrication en sous-traitance de médicaments, produits cosmétiques et dispositifs médicaux, sous forme liquide, aérosol et semi-solide.

Son unique usine compte 28 lignes de conditionnement et 16 de ces lignes ont dû être équipées de modules de sérialisation.

Remarque :

Les autres lignes ne produisant pas un volume assez important de médicaments sérialisés, il a été décidé de ne pas les équiper de module de sérialisation. Néanmoins, les médicaments produits sur ces lignes et devant être sérialisés le sont grâce à une ligne de reprise qui est équipée d'un module.

2) Description du système de sérialisation

Le système de sérialisation est composé d'un ensemble logiciel installé sur un serveur, et d'un module de sérialisation sur chaque ligne de conditionnement.

a) Module de sérialisation et dispositif d'antiefraction choisis

Les Laboratoires Chemineau ont décidé d'assurer l'inviolabilité des étuis par des étiquettes d'inviolabilité sur quinze de leurs lignes, la dernière étant déjà équipée d'un système de collage de rabat. Les modules de sérialisation qui ont été sélectionnés correspondent au modèle MVTE 300, fabriqués par Transvis. Ils sont gérés par une microbox, qui est un PC industriel embarqué, divisé en une partie Windows et une partie automate. La partie automate est utilisée pour les actions qui demandent un temps d'exécution rapide, et la partie Windows sert principalement pour les interfaces.

Les modules sont composés des périphériques suivants :

- Un panel tactile de contrôle
- Une imprimante jet d'encre
- Une douchette permettant la lecture des codes Data Matrix
- Un système vision composé d'une camera
- Un système de dépose des étiquettes d'inviolabilité (tampers evident)
- Un système de vérification de la présence des étiquettes d'inviolabilité
- Un système d'éjection de type vérin

Tampers
Marque : WEBER



Module
Marque : Transvis
Modèle : MVTE 300



ECRAN

Marque : EALTEC
Modèle : LM17A



IMPRIMANTE

Marque : DOMINO
Modèle : G320 Oem



DOUCHETTE REWORK BORD DE LIGNE

Marque : DATALOGIC
Modèle : Gryphon I GD4430



MICROBOX

Marque : Siemens
Modèle : SIMATIC IPC427D



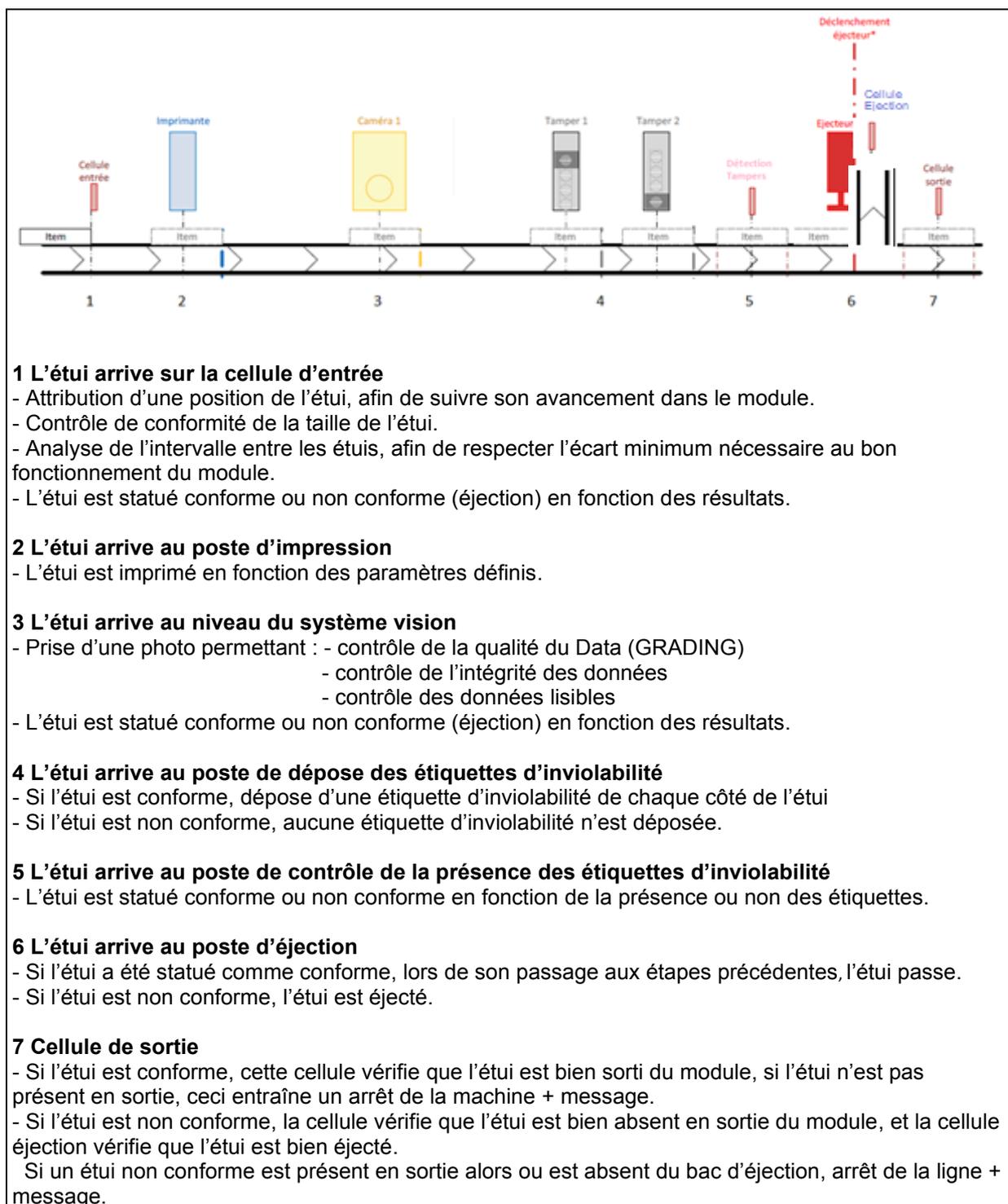
CAMERA

Marque : COGNEX
Modèle : INSIGHT 7400



Figure 30 : Module de sérialisation (34)

Le fonctionnement du module peut être schématisé de la façon suivante :



1 L'étui arrive sur la cellule d'entrée

- Attribution d'une position de l'étui, afin de suivre son avancement dans le module.
- Contrôle de conformité de la taille de l'étui.
- Analyse de l'intervalle entre les étuis, afin de respecter l'écart minimum nécessaire au bon fonctionnement du module.
- L'étui est statué conforme ou non conforme (éjection) en fonction des résultats.

2 L'étui arrive au poste d'impression

- L'étui est imprimé en fonction des paramètres définis.

3 L'étui arrive au niveau du système vision

- Prise d'une photo permettant :
 - contrôle de la qualité du Data (GRADING)
 - contrôle de l'intégrité des données
 - contrôle des données lisibles
- L'étui est statué conforme ou non conforme (éjection) en fonction des résultats.

4 L'étui arrive au poste de dépose des étiquettes d'inviolabilité

- Si l'étui est conforme, dépose d'une étiquette d'inviolabilité de chaque côté de l'étui
- Si l'étui est non conforme, aucune étiquette d'inviolabilité n'est déposée.

5 L'étui arrive au poste de contrôle de la présence des étiquettes d'inviolabilité

- L'étui est statué conforme ou non conforme en fonction de la présence ou non des étiquettes.

6 L'étui arrive au poste d'éjection

- Si l'étui a été statué comme conforme, lors de son passage aux étapes précédentes, l'étui passe.
- Si l'étui est non conforme, l'étui est éjecté.

7 Cellule de sortie

- Si l'étui est conforme, cette cellule vérifie que l'étui est bien sorti du module, si l'étui n'est pas présent en sortie, ceci entraîne un arrêt de la machine + message.
- Si l'étui est non conforme, la cellule vérifie que l'étui est bien absent en sortie du module, et la cellule éjection vérifie que l'étui est bien éjecté.

Si un étui non conforme est présent en sortie alors ou est absent du bac d'éjection, arrêt de la ligne + message.

Figure 31 : Schéma de fonctionnement du module (35)

b) Serveur

Le système de sérialisation est réparti sur 2 serveurs :

- Un serveur de base de données
- Un serveur applicatif, qui échange des données avec le serveur de l'ERP

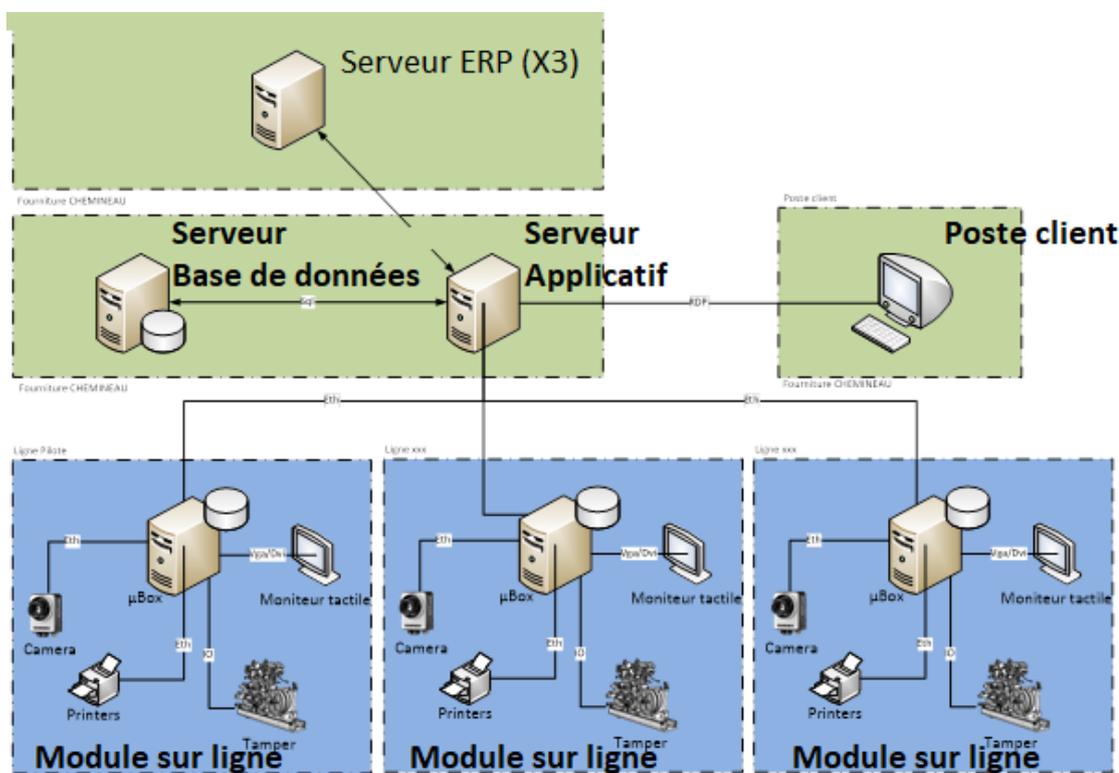


Figure 32 : Serveur(34)

Il est nécessaire de préciser que les serveurs sont en réalité doublés, puisqu'il existe deux environnements distincts :

- Un environnement de validation, qui est utilisé pour faire la qualification.
- Un environnement de production, qui est disponible pour les utilisateurs finaux.

Ces deux environnements sont strictement identiques.

Le serveur applicatif contient la suite logicielle Pharmacim L.S.M. (Label Serialization Manager) de l'éditeur Courbon Software (entreprise Actemium). Il s'agit d'un ensemble de logiciels utilisé pour la sérialisation, dont les fonctions sont décrites dans le schéma ci-après.

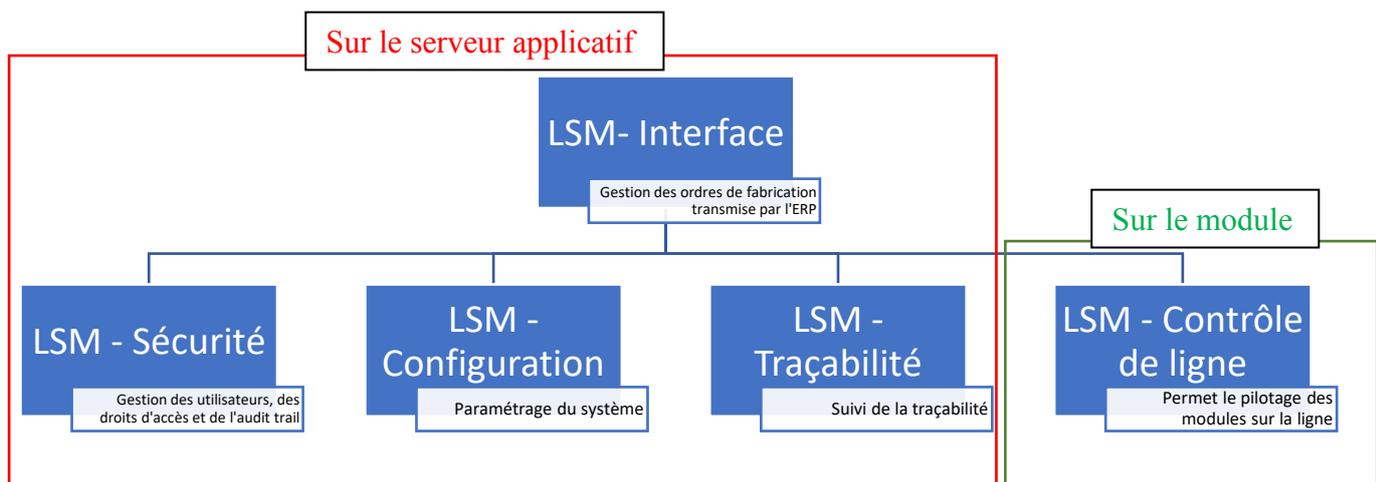


Figure 33 : Architecture logicielle

Il est à noter que chaque module de sérialisation contient son propre logiciel LSM (LSM – Contrôle de ligne).

c) Prestataire de solution (Gateway provider)

La sérialisation nécessite des numéros de série. Les Laboratoires Chemineau, étant sous-traitants, peuvent selon le client, soit générer des numéros de série, soit utiliser ceux transmis par le titulaire de l'AMM. Ensuite, à la fin de la production d'un lot de médicaments, des fichiers contenant les numéros de série des unités conformes produites sont transmis aux propriétaires de l'AMM.

Le prestataire Tracelink a été choisi, par les Laboratoires Chemineau, afin de générer et transmettre les numéros de série. Il s'agit d'une solution dématérialisée, localisée sur un cloud.

3) Processus de qualification

a) *Initiation du projet*

Le projet a débuté en 2017, par des réunions d'équipes pluridisciplinaires, qui ont permis de recueillir l'ensemble des éléments nécessaires à la constitution d'un cahier des charges. Les Laboratoires Chemineau se sont fait assister par un cabinet de consultants, notamment pour le choix des prestataires de solution de sérialisation. Une fois la rédaction du cahier des charges finalisée, ce dernier fut envoyé aux différents fournisseurs en lice. Une analyse comparative de leurs réponses a permis une présélection de deux solutions.

L'ensemble des éléments de jugement des offres des fournisseurs présélectionnés (réponses fonctionnelles, réponses techniques informatiques, réponses techniques matérielles, réponses qualité, démarches de mise en œuvre, capacité de service du fournisseur, pérennité) ont été intégrés, et a permis de choisir la solution retenue pour la sérialisation (Equipement : Transvis / logiciel : Actemium / prestataire de solution : Tracelink).

b) Qualification de conception

La qualification de conception a consisté à analyser les réponses du prestataire, à évaluer l'acceptation des éventuels points non couverts par ce dernier et à vérifier que la solution choisie réponde pleinement aux exigences de la réglementation et des BPF. Il ressort de cette qualification de conception, un plan d'action afin de suivre les points qui seront couverts dans la suite du projet.

Remarque :

Ce plan d'action a été revu régulièrement durant le projet afin de suivre l'avancée de ces actions.

c) Plans de validation et analyse de risques

Les projets aussi complexes que la sérialisation nécessitent un plan de validation afin de structurer le processus de qualification. Dans le cadre du projet de la sérialisation, ce document, rédigé par l'ensemble de l'équipe projet, a comporté les éléments suivants :

- Une description du projet
- Un planning du projet
- L'organisation et les responsabilités du projet
- La documentation nécessaire à la qualification
- L'environnement de la qualification
- Une planification de la validation (et de la qualification)
- Une description de la documentation à produire
- Les responsables des étapes de la qualification
- Les instructions relatives aux décisions de qualification
- Le programme de formation
- La gestion des modifications et le maintien en l'état validé du système

Au préalable de la qualification, une analyse de risque a été réalisée afin de définir le périmètre de la qualification, de définir quels éléments doivent être soumis à la qualification et de déterminer les tests requis.

Dans le cadre du projet sérialisation, l'analyse de risques a été réalisée sur la partie mécanique des modules, sur le système vision, sur chacun des logiciels LSM et sur les échanges de données. La méthodologie AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) a été utilisée pour la partie relative au matériel et le GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice) a été utilisé pour la partie relative aux systèmes informatisés.

L'analyse a été réalisée sous la forme d'un document dans lequel on a répertorié pour chaque système étudié, les différentes fonctionnalités possibles. Par la suite, un groupe de travail pluridisciplinaire (qualification, assurance qualité, maintenance, conditionnement) a listé les différentes défaillances possibles de ces fonctions ainsi que leurs conséquences, tout en définissant leurs gravités, leurs fréquences et leurs détectabilités associées selon une cotation préalablement définie.

Ceci a ainsi permis d'obtenir un score de criticité, permettant de déterminer les éventuelles actions de qualification à entreprendre.

d) Les tests d'acceptation

Les FAT se sont déroulés dans les locaux du fabricant des modules Transvis à Rebréchien. Ils ont été réalisés sur les premiers modules et ensuite de façon ponctuelle durant le projet. Les tests ont consisté à vérifier les éléments suivants :

- La documentation et les identifiants de l'équipement
- L'aspect de l'équipement
- Le contrôle des énergies
- Vérification des éléments de maintenance
- Vérification des systèmes de sécurité
- Le test des composants
- Le test des fonctionnalités en mode normal, puis en mode dégradé, et aux limites basses et hautes de fonctionnement
- Vérification de la possibilité de changer de format
- Vérification des modes de défaillance et de la détection des défauts
- Vérification de la gestion des numéros de série, des rapports et de l'audit trail
- Le test de la productivité de la machine

Des SAT, ont été réalisés de manière systématique pour tous les modules. Ils se sont déroulés sur le lieu d'installation définitif de l'équipement, par du personnel des Laboratoires Chemineau, accompagné des représentants de la solution logicielle (Actemium).

L'objectif des SAT était de vérifier le fonctionnement de la partie relative au logiciel, mais aussi de qualifier la partie relative au matériel, étant donné que des FAT n'avaient pas été réalisés pour tous les modules.

Les tests ont consisté notamment à vérifier :

- La conformité de la présence de l'équipement, dans le système informatique de gestion de la sérialisation interne (LSM).
- De vérifier les échanges de données entre l'équipement et ce système.
- De vérifier le fonctionnement standard de l'équipement dans son environnement définitif.

Ces tests de FAT et SAT ont été importants, car ils ont permis de statuer sur la conformité de l'équipement auprès du fournisseur.

e) Processus de qualification

L'analyse de risque a permis de mettre en évidence que les tests de qualifications devaient vérifier la documentation associée, tester certains éléments matériels des modules, vérifier les logiciels, et s'assurer du bon fonctionnement des échanges de données avec le prestataire de solution et les clients.

Remarque :

Les échanges de données ont été qualifiés de façon indépendante, étant donné qu'aucun échange de données avec l'extérieur n'était réalisé sur les premiers modules utilisés en production. En effet, ils imprimaient uniquement le numéro de lot, la date de péremption et le code identifiant de la présentation, avec un Data Matrix comprenant ces informations.

Les protocoles ont été rédigés en QI, QO, QP, avec un ensemble de tests confondant les éléments à vérifier.

Pour faciliter notre analyse, nous ferons un exposé par typologie de contrôle.

- Vérification de la documentation :

La vérification de la documentation nécessaire à l'utilisation des équipements a été initiée lors des tests d'acceptations. Néanmoins, une vérification a été réalisée lors des tests de QI.

QI	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de la présence et du contenu de la documentation. - Contrôle du programme installé et du support de formation. - Vérification de l'existence de maintenance préventive, d'une liste des pièces détachées. - Vérification des sauvegardes et restaurations des programmes, archivage et récupération des données.
----	--

Il est nécessaire de préciser, que la documentation était presque identique pour chacun des modules, puisqu'il s'agissait du même modèle sur toutes les lignes.

- Qualification du matériel :

Ces tests ont consisté à vérifier que les modules et le logiciel de contrôle de ligne, installé directement sur la microbox de chaque machine fonctionnaient. Ils ont été initiés lors des tests d'acceptations et se sont poursuivis lors des différentes étapes de qualification.

QI	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de la conformité des équipements. - Vérification de la version de l'environnement du logiciel de contrôle de ligne.
QO	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de la fonctionnalité d'impression, de la caméra de contrôle, des tapis et convoyeurs, du mécanisme de dépose des tampons, des détections et des arrêts. - Vérification du pilotage de l'équipement en local, par le logiciel LSM-contrôle de ligne. - Vérification de la capacité de communiquer et d'échanger des données avec le serveur. - Test du fonctionnement et des défaillances possibles lors des étapes de production.

QP	<ul style="list-style-type: none"> - Test de l'équipement dans un environnement semblable à la production, sur 1 500 unités sérialisées uniquement. - Test de l'équipement dans un environnement semblable à la production, sur 2500 unités sérialisées avec des tampers. - Test consistant à faire un suivi du premier lot en production.
----	---

- Qualification des logiciels du serveur applicatif :

Les logiciels du serveur applicatif sont indispensables au fonctionnement des modules. Mais, leur fonctionnement centralisé rend leur fonctionnement indépendant du module utilisé. Ceci a donc permis de faire une unique qualification réalisée lors de la qualification du premier module installé.

Les tests suivants ont été réalisés :

QI	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de l'architecture du réseau, de la conformité des serveurs. - Vérification de la version des applications, vérification de l'environnement d'installation, des paramètres et de l'audit trail.
QO	<ul style="list-style-type: none"> - LSM – Sécurité : vérification des fonctionnalités de l'application (audit trail, droits d'accès, comptes utilisateur). - LSM – Configuration : vérification des informations transmises, gestion des numéros de série, vérification de la gestion des données dynamiques et statiques. - LSM – Traçabilité : vérification des recherches, synchronisation et mise à jour des données.

Remarque :

Au début du projet, la version utilisée des logiciels était la version 6.6. Puis, progressivement, une version 6.7 a été déployée. Ce changement de version a suivi les étapes suivantes :

- Etape 1 : les logiciels situés sur le serveur applicatif ont été mis à jour.
- Etape 2 : les nouveaux modules achetés ont été équipés avec la nouvelle version.
- Etape 3 : mise à jour des modules déjà installés avec la nouvelle version.

Un certain nombre de tests de qualification ont été réalisés pour s'assurer de la conformité de cette nouvelle version.

Il s'agissait notamment de s'assurer que les nouveautés apportées étaient conformes, tout en s'assurant qu'elles n'impactaient pas d'autres fonctionnalités non modifiées. Pour pouvoir définir les tests à réaliser, une analyse de risque a été réalisée à partir de la « release note » (document distribué par l'éditeur des logiciels et qui rappelle l'ensemble des évolutions du produit).

Il est à noter que pour le changement de version des logiciels du serveur applicatif, les tests menés n'ont été déroulés qu'une seule fois (comme pour la 1ère version), alors que ceux concernant le logiciel de contrôle de ligne ont été effectués sur chaque module.

- Qualification des échanges de données :

La qualification des échanges de données a commencé par une qualification du prestataire de solution (Tracelink), en testant principalement sa configuration, les fonctionnalités du service (génération, cycle de vie des numéros de série et livraison des numéros de série) et la documentation associée (cette qualification est venue en complément de certains tests, fournis par le prestataire lui-même).

La seconde partie de cette qualification a été consacrée aux échanges entre le logiciel interne de sérialisation (LSM) et Tracelink. En effet les deux logiciels fonctionnant en interaction, il a été nécessaire de s'assurer de la capacité de communication entre ces deux interfaces.

Les échanges de données étant configurés spécifiquement pour chaque partenaire avec lequel les Laboratoires Chemineau échangent des données, la dernière étape de qualification a consisté à tester l'ensemble du processus vers chaque client. Pour se faire, le processus a été testé depuis la génération des numéros, jusqu'à la livraison de ces derniers aux clients. Ainsi, ces tests nommés « end to end test » (tests de bout en bout), ont été réalisés en suivant les étapes suivantes :

- Création dans l'ERP, d'un OF (ordre de fabrication) avec un nombre suffisant d'unités, pour permettre la génération de numéros.
- Vérification de la disponibilité des numéros de série sur le module
- Production d'unités conformes et non conformes.
- Envoi des numéros aux clients, afin que ces derniers nous fassent parvenir une copie des fichiers reçus.

L'objectif de ce test a donc été de s'assurer que les clients avaient bien reçu l'ensemble des numéros correspondant aux unités conformes produites.

END TO END TEST

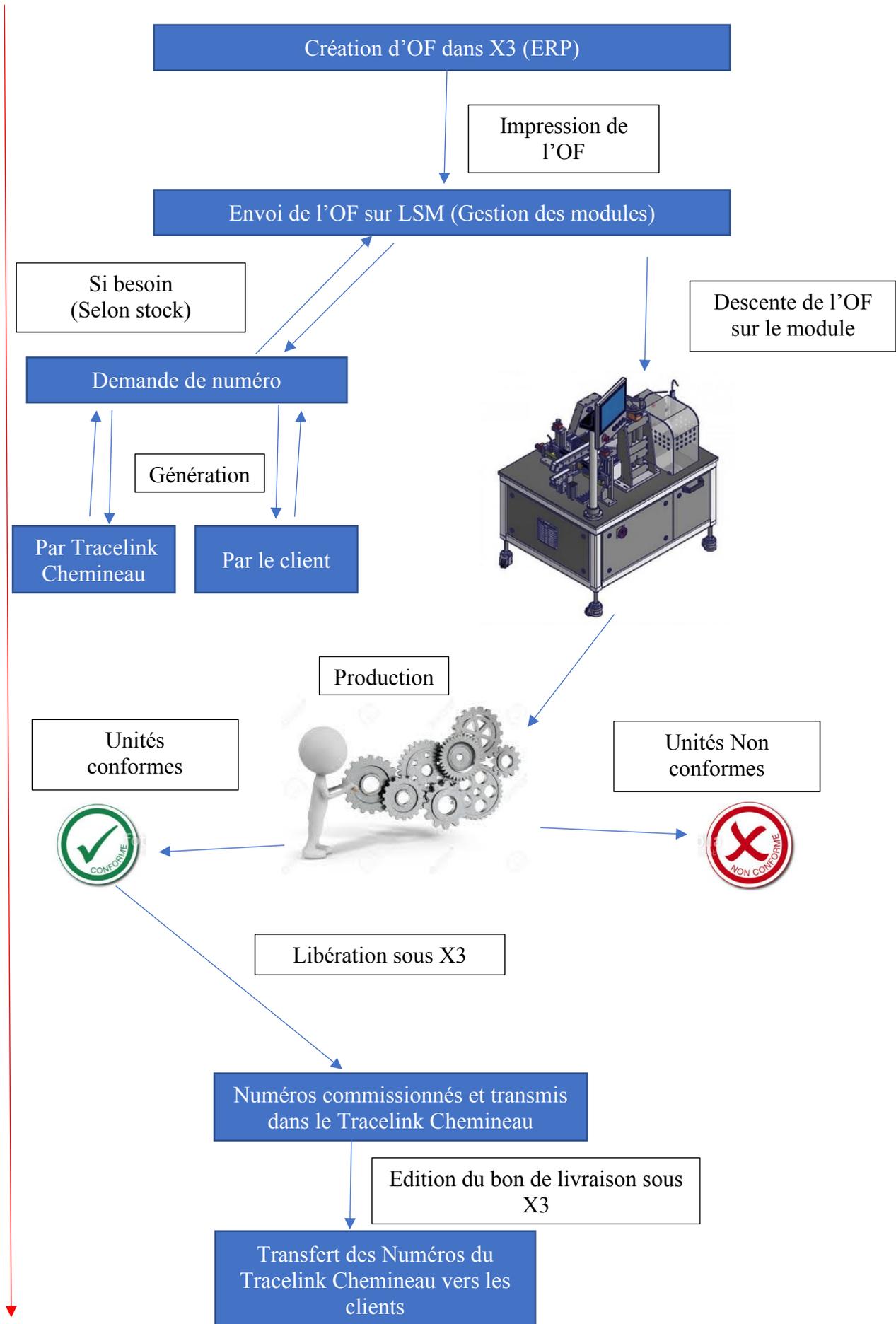


Figure 34 : End to end test

4) Statut de la qualification

A la fin du processus, les qualifications ont été résumées et conclues dans des rapports.

Aux Laboratoires Chemineau, l'analyse a été faite ainsi :

- Un rapport de qualification individuel, pour chaque ligne possédant un module de sérialisation.
- Un rapport de qualification relatif aux échanges de données.
- Un rapport de qualification relatif à la qualification des logiciels du serveur applicatif (version 6.6 et version 6.7).

Les Laboratoires Chemineau étaient prêts à la date butoir du 9 février 2019, l'ensemble des modules, les logiciels et les échanges de données nécessaires à cette date étaient installés, fonctionnels et qualifiés.

Ces équipements et systèmes seront évalués à une fréquence appropriée, pour confirmer qu'ils restent qualifiés. Ceci sera fait grâce au processus de revue périodique dont la planification est intégrée au PDV (Plan Directeur de Validation), qui est le document qui priorise, présente et organise l'ensemble de l'activité de qualification.

IV. L'avènement de la sérialisation

A. Retard à l'allumage

A la date du 9 février 2019, la grande majorité des industriels répondent déjà à la directive européenne « des médicaments falsifiés » et produisent donc des médicaments sérialisés.

Cependant, à l'autre bout de la chaîne du médicament, les hôpitaux et les officines se trouvent, dans la grande majorité, pas prêts à la date cible. En effet, la désactivation des codes Data Matrix, nécessite de faire évoluer les logiciels, mais requiert également des efforts financiers, humains et logistiques, qui n'ont pas forcément été suffisamment anticipés en amont.

La Direction Générale de la Santé assure qu'aucune sanction n'est prévue à ce stade, pour les acteurs qui ne sont pas prêts, étant donné que la mise en place de la sérialisation nécessite obligatoirement une phase d'adaptation et de transition pour l'ensemble des parties prenantes.(36)

Afin de faciliter la mise en place de la sérialisation, les représentants des utilisateurs ont demandé des aménagements pour rendre l'application de la réglementation plus facilement réalisable :

- Les pharmaciens d'officine ont demandé la mise en place de la vérification des médicaments lors de la réception de ces derniers, plutôt que devant le client.
- Les pharmaciens hospitaliers ont demandé la création de "codes cartons" ou "codes consolidés", réunissant l'ensemble des identifiants uniques de chaque boîte contenue dans ce carton ; ceci permettant un traitement plus rapide de la vérification des identifiants uniques, compte tenu des volumes reçus par les établissements.(37)

Il est à noter que la mise en place de l'agrégation dans le futur, permettra sûrement une amélioration de l'aspect logistique de la mesure.

B. Prochaine étape l'agrégation ?

Entre l'industrie pharmaceutique et le lieu de vente, les médicaments sont en général transportés de manière groupée. A partir de ce constat, on peut envisager la mise en place de l'agrégation qui consiste à associer un numéro de série à un regroupement de boîtes de médicaments (carton, palette). Ainsi, le contenant contient un ensemble de même produit, possédant chacun un numéro unique. Un Data Matrix affilié à l'ensemble de ces numéros de série individuels est généré par le fabricant, et est placé sur l'emballage. La lecture de ce code permet ainsi de connaître instantanément l'ensemble des identifiants des boîtes du contenant.



Figure 35 : L'agrégation (38)

L'agrégation n'est à ce jour pas obligatoire en Europe, mais il y a fort à parier qu'elle le sera dans un avenir proche. Plusieurs entreprises ont adopté l'agrégation, en même temps que la sérialisation, soit par souhait d'anticiper les choses soit par obligation puisque certains pays à travers le monde l'ont déjà rendu obligatoire (Turquie, Argentine, Chine, ...), cette technologie permettant un certain nombre d'avantages pour les entreprises l'ayant adoptée.

C. La sérialisation dans le monde

La mise en place de la sérialisation résulte d'une volonté mondiale de lutte contre la contrefaçon. Ainsi, de nombreux pays à travers le monde ont mis en place différentes réglementations afin de lutter contre la contrefaçon des médicaments.

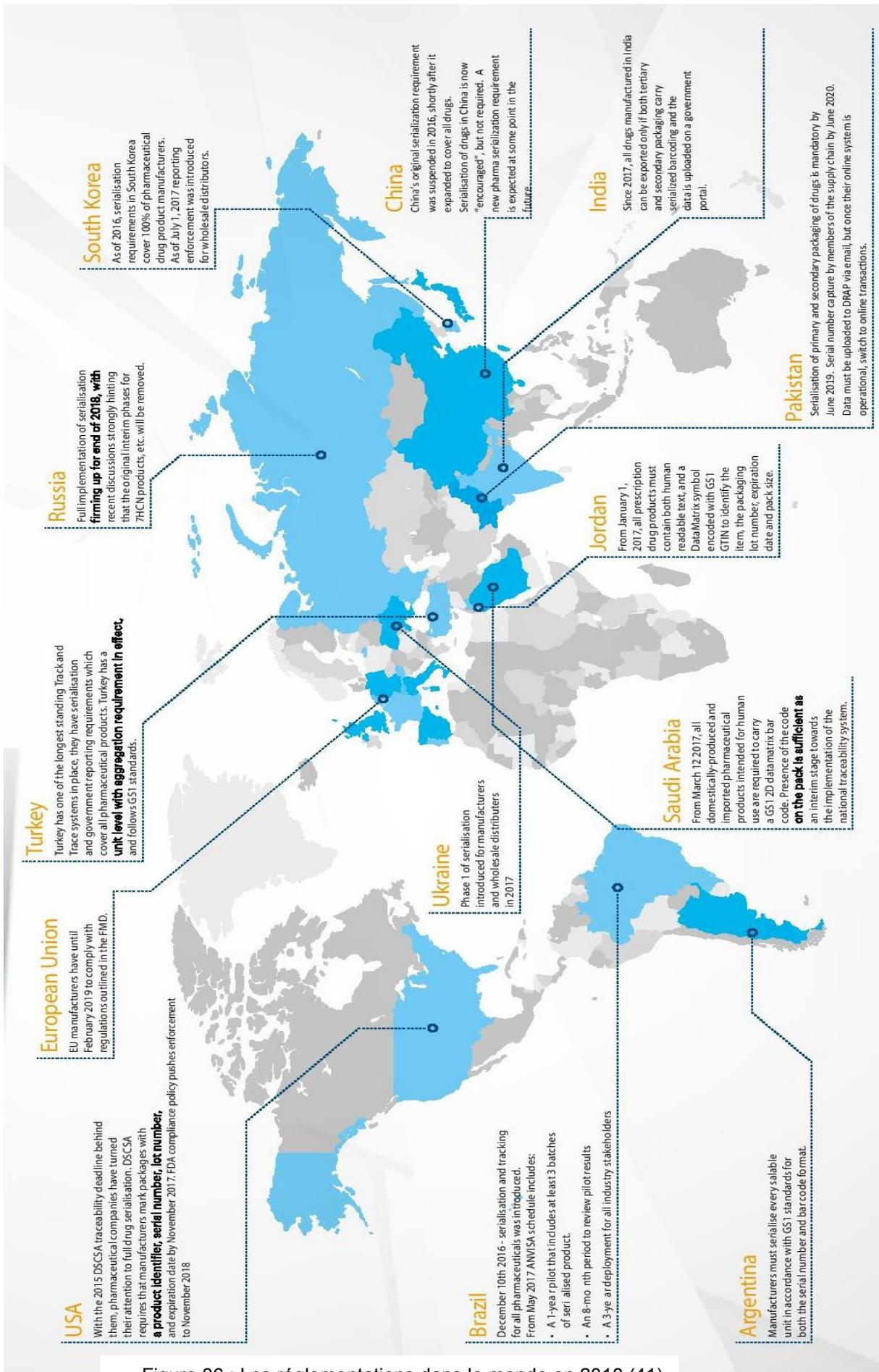


Figure 36 : Les réglementations dans le monde en 2018 (41)

1) Aux Etats-Unis

Le système de protection sociale, majoritairement privé aux Etats-Unis, favorise le développement des marchés illégaux. Afin de combattre ce fléau, l'ancien président Barack Obama a signé en 2013 la « Drug Supply Chain Security Act » (loi sur la sûreté de la chaîne d'approvisionnement en médicaments), qui instaure la sérialisation, l'agrégation et un historique de transactions, pour les médicaments nécessitant une prescription.

Ce système prévoit un déploiement en trois étapes :

- 2015 : obligation de constituer « un Pedigree » pour l'ensemble des produits d'un lot. Il s'agit d'un document (papier ou électronique) qui reprend l'historique des transactions et des mouvements physiques des produits. Ceci permet ainsi d'avoir une traçabilité du circuit des produits, du fabricant jusqu'au lieu de dispensation.
- 2017 : obligation d'identification unitaire de chaque médicament par les industriels et extension du pedigree pour chaque boîte.
- 2023 : obligation d'agrèger les différents niveaux de conditionnement (lien entre l'unité de vente, la caisse dans laquelle elle est contenue, la palette sur laquelle elle est transportée, ...).(39)

La principale différence avec la législation européenne est l'absence du contrôle au point de dispensation : les vérifications se faisant uniquement par le Pedigree.(40)

2) La Chine

L'autorité chinoise, la Chinese Food and Drug Administration (CFDA), a rendu obligatoire la sérialisation le 9 avril 2008, avec un premier délai d'implémentation à 2011 pour certains médicaments et une échéance à 2015 pour tous les médicaments soumis à prescription.

Les numéros de série sont fournis par les autorités chinoises à chaque fabricant et ils sont imprimés sous forme de code-barres de type GS1-128. Etant donné que le gouvernement chinois a fait le choix d'une mise en place simultanée de la sérialisation et de l'agrégation, ces numéros uniques sont placés sur chaque boîte et sur les caisses.

L'industriel communique ensuite, les informations associées aux numéros de série (numéro de lot, la date d'expiration et le code produit nommé China National Drug Code (CNDC)), aux autorités.(41)

3) La Turquie

Il s'agit du premier pays à avoir instauré l'obligation de sérialisation, par le biais du « Turkish Pharmaceutical Track and Trace System », abrégé ITS. L'objectif premier était de lutter contre la fraude aux remboursements, qui était courante dans le pays. La sérialisation a été mise en œuvre en 2010 et l'agrégation a suivi deux ans après.

Le système turc repose sur un numéro de série encodé dans un code Data Matrix. Le modèle repose sur une traçabilité « Track & Trace », qui nécessite la lecture, l'enregistrement et la transmission d'informations, à une base de données nationale, par tous les intervenants du circuit de distribution.(42)

D. Et les dispositifs médicaux ?

Les dispositifs médicaux auront aussi le droit à leur marquage unitaire. En effet, deux nouveaux règlements ont été publiés en 2017, l'un pour les Dispositifs Médicaux (DM) (Règlement 2017/745) et un autre spécifique aux DM de diagnostic in vitro (Règlement 2017/746). Ces règlements permettent le renforcement de la traçabilité, avec la mise en place d'un Identifiant Unique du Dispositif (IUD) ou Unique Device Identification (UDI).(43)

L'IUD sera composé de deux parties :

- L'IUD-ID qui correspond à la partie statique du code, nommé « identifiant dispositif ». Il s'agira d'un code numérique ou alphanumérique, propre au couple dispositif et fabricant (code produit).
- L'IUD-PI qui est une partie dynamique, nommé « identifiant production ». Il s'agira d'un code numérique ou alphanumérique, permettant l'identification du dispositif unitaire (numéro de série, numéro de lot...). Pour un logiciel, cet identifiant fera référence notamment à sa version.

Les données contenues dans l'IUD seront les suivantes :

- La quantité par unité d'emballage ;
- La manière dont la production du dispositif est contrôlée ;
- Le nom et l'adresse du fabricant ;
- Le code de la nomenclature ;
- La classe du dispositif médical ;
- La dénomination ;
- Les conditions de stockage et de manipulation ;
- Des informations complémentaires (dispositif à usage unique, nombre limité de stérilisations, la présence de latex, substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, des mises en garde ou contre-indications et le statut du dispositif (retiré du marché, rappelé...).(43)

L'IUD sera imprimé sur le conditionnement ou sur l'étiquetage du produit, par l'association d'un système de lecture automatisée et d'une représentation alphanumérique lisible par l'humain. L'attribution du code se fera par l'industriel, selon une structure de codification standardisée, qui pourra être gérée par l'un des trois organismes internationaux habilités : GS1, HIBCC et ICCBBA.

Le code et les informations associés au produit seront transférés vers la base de données centralisée, appelée Eudamed (EUropean DAtabase on MEDical Device).

Sa mise en place sera progressive, avec une obligation de marquage pour les dispositifs de classe III en 2021, puis ceux de classes IIb et IIa en 2023, et finalement ceux de classe I en 2025.

Conclusion

La mise en place de la sérialisation résulte d'une volonté de lutte contre la contrefaçon des médicaments. Ces menaces ont conduit la communauté internationale à promouvoir des réponses fortes et coordonnées. Ainsi, en Europe la réglementation offre un verrou de sécurité supplémentaire, grâce aux numéros de série, qui permet aux acteurs de la chaîne du médicament de contrôler l'identité des produits et d'un dispositif anti-effraction qui permet de s'assurer que la boîte de médicaments n'a pas été ouverte.

Comme nous l'avons vu, cette mesure a entraîné pour les laboratoires, une modification des lignes de production avec l'installation de nouveaux équipements complexes, présentant la particularité d'être interfacés avec un réseau informatique. Conformément aux BPF, cet ensemble a fait l'objet d'une qualification.

Quelques mois après le démarrage de la sérialisation, il est difficile de faire un bilan, étant donné que de nombreux acteurs de la chaîne du médicament ne sont toujours pas prêts, rendant ainsi le système non totalement fonctionnel. Néanmoins, on peut s'interroger sur cette mesure, qui a imposé des investissements importants et qui pour certains, reste d'un intérêt toute somme limité, car elle n'empêche ni la copie, ni la falsification même sur le circuit légal. En effet, si un identifiant a déjà été scanné par une autre pharmacie, à l'occasion d'une dispensation antérieure, le pharmacien en sera informé et ne pourra délivrer le médicament. Mais pour autant, rien ne précise lequel des deux conditionnements est contrefait.(44) Par ailleurs le contexte mondial, fait qu'aujourd'hui les médicaments contrefaits en Europe proviennent essentiellement d'internet, or la mesure n'offre aucune sécurité sur ce mode d'approvisionnement.

Bibliographie

1. Directives sur les médicaments falsifiés | WIPOTEC-OCS [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: https://www.wipotec-ocs.com/fr/serialisation-pharmaceutique/directive-medicaments-falsifies/?gclid=CjwKCAiAx4fhBRB6EiwA3cV4KsSn_1R7CDaXgTl2E-gehS_HaEdX0_psWW1e1pHtqg2VU7myFIB9AxoCROsQAvD_BwE
2. Face à la contrefaçon des médicaments, de nouvelles solutions dans lesquelles il est urgent d'investir | L'Usine Santé [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/face-a-la-contrefacon-des-medicaments-de-nouvelles-solutions-dans-lesquelles-il-est-urgent-d-investir.N721454>
3. La contrefaçon de médicaments tourne à l'épidémie – Economie | L'Opinion [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.lopinion.fr/edition/economie/contrefacon-medicaments-tourne-a-l-epidemie-126808>
4. Contrefaçon des médicaments : les pays les plus touchés et les pays les plus contrefacteurs [Internet]. Fondation Chirac. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.fondationchirac.eu/2015/03/contrefacon-medicaments-les-pays-les-touches-les-pays-les-contrefacteurs/>
5. Faux médicaments : quels types de médicaments concernés ? [Internet]. Fondation Chirac. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.fondationchirac.eu/2015/03/faux-medicaments-quels-types-medicaments-concernes/>
6. 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 [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/fra>
7. STP PHARMA pratiques [Magazine]. Août 2018;28(3 & 4).
8. A. Carpentier, Falsification des médicaments et application de la Directive communautaire [Présentation]. 2 mars 2016.
9. 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 [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=DA>
10. Supply Chain magazine [Magazine]. Jan - févr 2018;(5):66.

11. GS1 - Sérialisation des médicaments en Europe - Sa [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.gs1.fr/Nos-filieres/Sante/Les-actualites/Serialisation-des-medicaments-en-Europe-le-reglement-delegue-vient-de-paraitre>
12. Comment ? [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/comment/>
13. Sérialisation [Internet]. CIP. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cipclub.org/serialisation/>
14. Emvo - France MVO - Sérialisation [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/fmvo/emvo/>
15. Barcode-Coder: DATA MATRIX : SYMBOLOGIE, SPECIFICATIONS, EXPLICATIONS, CHECKSUM [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://barcode-coder.com/fr/specification-datamatrix-104.html>
16. Detection of tamper evident labels SICK [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sick.com/ag/en/industries/pharma-and-cosmetics/secondary-packaging/vertical-cartoning-machine/detection-of-tamper-evident-labels/c/p487547>
17. CIP-ACL cahier n°1 Data Matrix Traçabilité.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ucdcip.org/pdf/CIP-ACL%20cahier%20n%C2%B01%20Data%20Matrix%20Tra%C3%A7abilit%C3%A9.pdf>
18. GS1 DataMatrix ECC200 Recommandations pour la définition d'un standard d'application dans votre secteur d'activité | GS1 FRANCE. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://logiciel-gestion-stock.fr/gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview_fr.pdf
19. Jean-Marc LIBERSA, Michel RASCHAS, Impact de la sérialisation pour un fabricant de produits pharmaceutiques [Présentation].
20. Are you Prepared for EU Compliance? Tamper-Evident Pharmaceutical Packaging [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: http://vertassets.blob.core.windows.net/download/40166c6e/40166c6e-560c-44d0-9b8c-013aea21029b/howtoensuretamper_evidentpharmaceuticalpackaging.pdf#page=1&zoom=auto,-173,865
21. Les 5 niveaux de gestion de la sérialisation et des informations | TraceLink [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.tracelink.com/fr/insights/the-5-levels-of-serialization-and-information-management>
22. Le rôle crucial des applications de niveau 3 pour assurer la pérennité d'une solution de sérialisation [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://logistique-sante.com/media/Presentation/livre_blanc_l_importance_du_niveau_3_dans_une_solution_de_serialisation_764889.pdf

23. Pharmaceutical serialization compliance and beyond.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-pharmaceutical-serialization-compliance-and-beyond/%24FILE/ey-pharmaceutical-serialization-compliance-and-beyond.pdf>
24. D. BROSSART, P. AULGANET, Les conséquences pratiques sur les métiers de production [Présentation]. 10 novembre 2017.
25. Témoins d'intégrité pour l'industrie pharmaceutique [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.robatech.com/fr-fr/applications/temoins-d-integrite>
26. Détection de la position et de la présence de bandes de scellage [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.bannerengineering.com/fr/fr/solutions/part-quality-inspection/detecting-the-positioning-and-presence-of-tamper-evident-bands.html>
27. Voici le médicament 2.0 [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.droit-technologie.org/actualites/voici-le-medicament-2-0/>
28. La France connectée au Hub Européen, première étape vers la sécurisation de la chaîne de distribution des médicaments | L'Usine Santé [Internet]. [cité 16 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/tribune-la-france-connectee-au-hub-europeen-premiere-etape-vers-la-securisation-de-la-chaîne-de-distribution-des-medicaments.N754369>
29. Mathilde BREHIN, La sérialisation, une réponse à la contrefaçon [Thèse]. Caen, 2017.
30. Serilization deployment [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.achengineering.com/serialization-track-trace/>
31. Patrick KATZ, Validation et qualification dans un environnement régulé [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEw iJ37ynwOTkAhWSDxQKShPBsUQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fwww.binder-world.com%2Ffr%2Fcontent%2Fdownload%2F113912%2F3140503%2Ffile%2F2016_10_WP_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR.pdf&usg=AOvVaw0OFzvHO32Z4J9TsvhANw6x
32. Hugues PREVOST, La qualification rétrospective d'une ligne de reconditionnement : réglementation et activités associées [Thèse]. Université de Lorraine, 2017.
33. ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication [Référentiel]. 2017.
34. William ARNAUD, Software Design Specification [Documentation Actemium]. Actemium, décembre 2016.
35. William ARNAUD, Hardware Design Specification. [Documentation Actemium]. Actemium, janvier 2017.
36. La lutte contre les médicaments falsifiés vire au casse-tête pour les pharmacies [Internet]. Challenges. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/medicaments-falsifies-un-casse-tete-pour-les-pharmacies_641276

37. Sérialisation du médicament: un enjeu de modernisation informatique pour les PUI [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story/4460/serialisation-du-medicament-un-enjeu-de-modernisation-informatique-pour-les-pui.html>
38. Sérialisation autres industries [Internet]. Zetes. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.zetes.com/fr/solutions-didentification-industrielle/tracabilite-produits>
39. GAZZOLA I. La logistique santé enfin stratégique - page 2 [Internet]. Voxlog. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: http://www.voxlog.fr/dossier/8_2/securite-pharmaceutique-vers-une-serialisation-en-2017
40. Anne-Sophie ANTHONY, Sérialisation : contexte et enjeux [Thèse]. Strasbourg, 2015.
41. Sérialisation : Un problème international aux solutions variées [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/serialisation-un-probleme-international-aux-solutions-variees,48815>
42. Arielle BE EKEDI NGANDO, La sérialisation : contexte et enjeux pour le laboratoire pharmaceutique exploitant [Thèse]. Grenoble, 2018.
43. Réglementation des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/reglementation-des-dispositifs-medicaux>
44. Non   une sérialisation logistique - Oui à la traçabilité pour une dispensation de qualité ! [Internet]. FSPF. 2018 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/fspf-services/breves/non-serialisation-logistique-oui-tracabilite-dispensation-qualite>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : ACH
Prénom : Lionel

Titre de la thèse : La sérialisation : un fonctionnement sous maîtrise grâce à la qualification.

Mots-clés : Sérialisation / Contrefaçon / Dispositif antieffraction / Témoin d'inviolabilité / Numéro de série / Data Matrix / Qualification.

Résumé :

Afin de lutter contre le fléau de la contrefaçon des médicaments, l'Europe a adopté une nouvelle réglementation entrée en vigueur le 9 février 2019, qui impose notamment que les boîtes de médicaments possèdent un numéro de série unique et un témoin d'effraction.

Ces nouvelles exigences ont nécessité pour les industriels d'installer sur les lignes de conditionnement, de nouveaux équipements qui ont la particularité d'être interfacé avec un réseau informatique, indispensable aux échanges de données.

Les BPF imposent que cet ensemble soit qualifié. Cette pratique qui a pour objectif de démontrer l'aptitude des équipements et systèmes, se déroule classiquement en une succession d'étapes documentées. Les Laboratoires Chemineau ont donc préalablement à leur utilisation en production, procédé à la qualification de l'ensemble du processus de sérialisation.

La sérialisation a connu un retard au lancement notamment dans les officines et les hôpitaux. Néanmoins la majorité des industriels étaient prêts, certain ayant même déjà mis en place l'agrégation, qui est déjà obligatoire dans certains pays.

Membres du jury :

Président : GOOSSENS Jean-François, Professeurs des Universités en Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie (Lille).

Directeur, conseiller de thèse : ARRACHART Stéphanie, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle au Laboratoire Chemineau (Vouvray).

Assesseur(s) : LECOEUR Marie, Maître de Conférences en Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie (Lille).

NIQUE Clémentine, Pharmacien Responsable Assurance Qualité Centrale à Alloga (Chaponnay).