



LIÈGE université

**Center for Interdisciplinary
Research on Medicines**

ViBra-Santé Hub

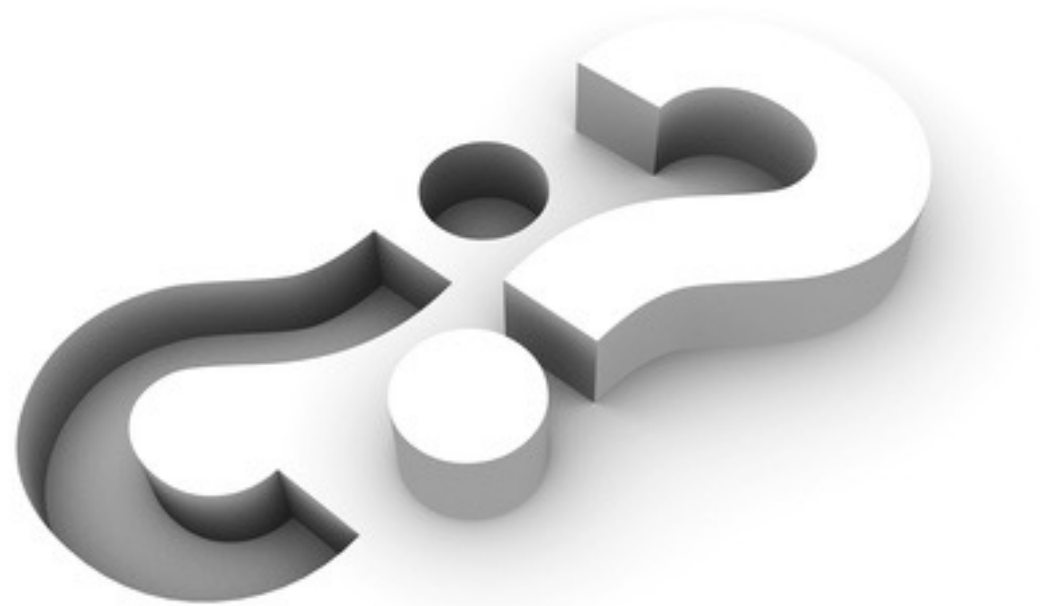
LES FAUX MÉDICAMENTS, UNE TRISTE RÉALITÉ AU NIVEAU MONDIAL

CIRM, Vibra-Santé Hub,
Laboratoire de Chimie Analytique Pharmaceutique

E. ZIEMONS, P.-Y. SACRÉ, PH.
HUBERT, R. MARINI

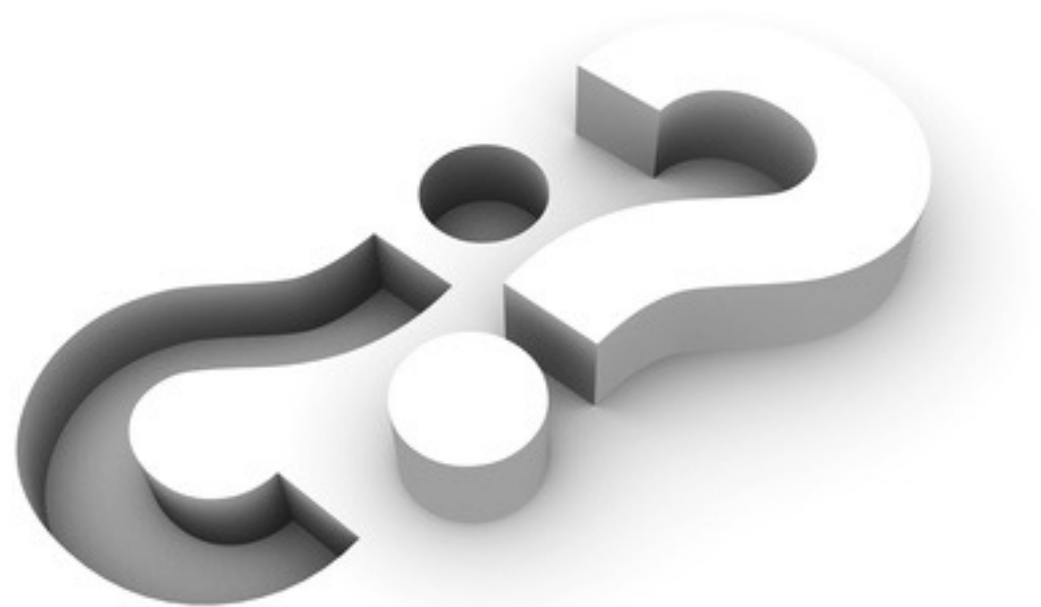
PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
- Causes
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



PRÉSENTATION

- **Définitions**
 - Médicament à usage humain
 - Médicament falsifié
 - Médicament sous-standard
- **Problèmes**
- **Statistiques**
- **Causes**
- **Marché internet**
- **Stratégies de contrôle**
- **Conclusion**



MÉDICAMENT

Médicament à usage humain :

- Toute substance ou composition **présentée** comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des **maladies humaines**;
- Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de **restaurer**, de **corriger** ou de **modifier** des **fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique**, soit d'établir un diagnostic médical.

Substance :

Toute matière quelle qu'en soit l'origine (précision du législateur)



Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments



MÉDICAMENT

Médicament falsifié:



Tout 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 l'actif; ou
- 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; ou
- son **historique**, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité **non intentionnels** et s'entend sans préjudice des violations des droits de **propriété intellectuelle**.



Loi du 20 juin 2013 (transposition partielle de la directive 2011/62/UE du 8 juin 2011

MÉDICAMENT



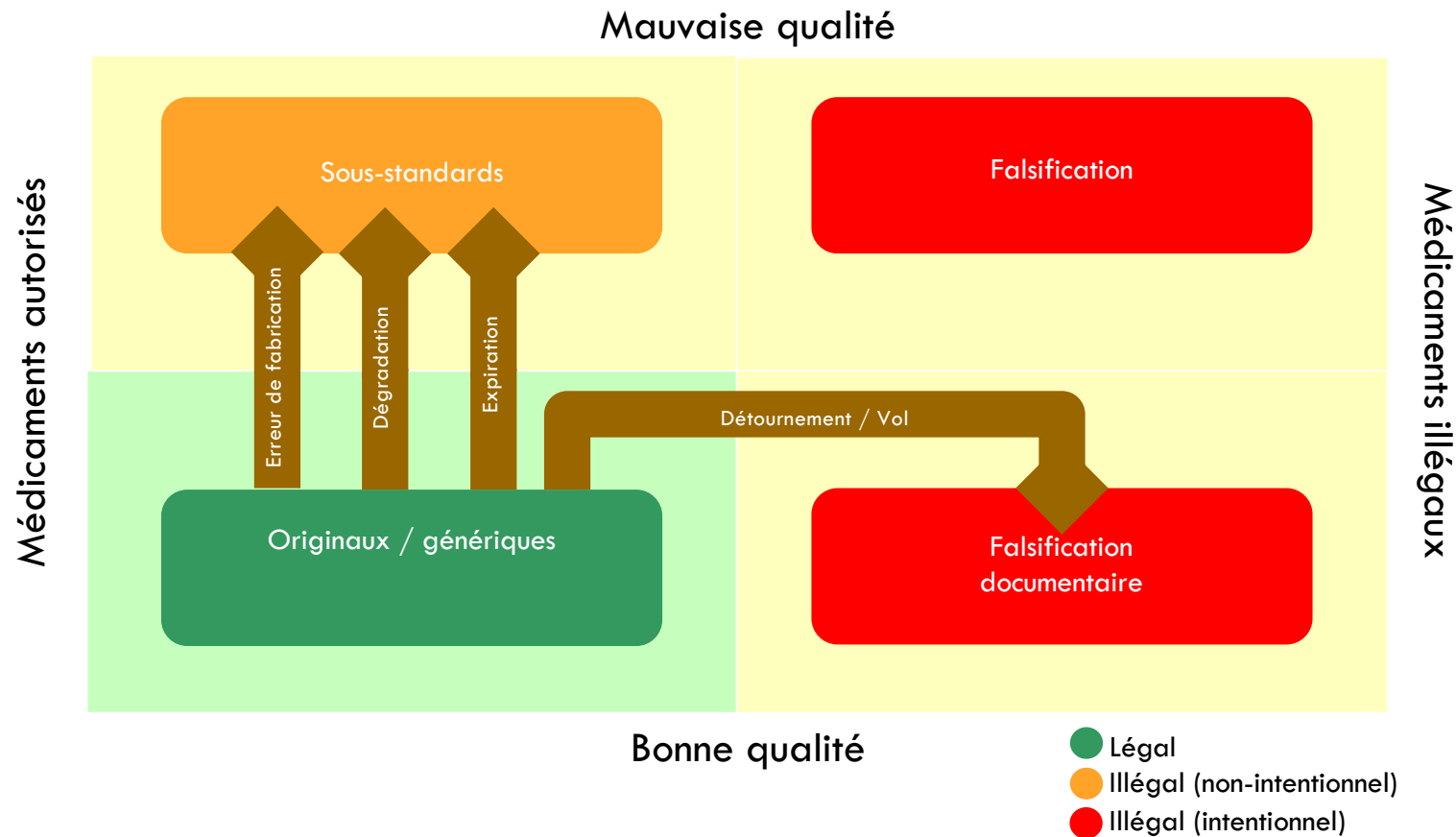
Médicament sous-standard:

- Aussi appelé « hors spécification ».
- Produit de santé **autorisé** qui ne rencontre pas les standards de qualités ou les spécifications ou les deux.

Médicament non enregistré:

- Produit de santé non autorisé/évalué par les autorités nationales pour le marché où il est vendu/distribué/utilisé





Adapté de: Attaran et al. 2012. How to achieve international action on falsified and substandard medicines. *British Medical Journal* 345.

PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
 - Santé publique
 - Socio-économiques
- Statistiques
- Causes
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



Santé publique



Impact au niveau de la santé publique:

- Echecs thérapeutiques
 - 10,5 % d'échecs thérapeutiques dans les pays à faible et moyen revenu (Organisation Mondiale de la Santé - OMS)

Pas de principe actif / autre principe actif

- Apparition de résistances (ex: antibiotiques, antipaludéens, antiviraux, ...)
- Augmentation de la mortalité et de la morbidité

Santé publique



Intoxication (exemples)

- Fentanyl à la place d'hydrocodone → 10 morts et 30 hospitalisations
- 60.000 sirops vendus au Panama avec du diéthylène glycol à la place de la glycérine → 219 morts connus
- Gel pour poussées dentaires contaminé avec du diéthylène glycol → 84 enfants morts
- Fausse héparine (20% de contaminant) → 5 morts et 350 hospitalisations

Non-traitement (exemples) → falsification rarement suspectée

- Injection de 60.000 doses de vaccin contre la méningite (seulement de l'eau) → 3000 morts évitables
- Faux tests de dépistage HIV vendus en sex-shop → résultats toujours négatifs
- Glucomètres défectueux

2010-2018:

Fake version of OxyContin linked to 19-year-old's death, Saskatoon police say

Canada

CBC News Posted: Jan 08, 2015 2:44 PM CT | Last Updated: Jan 08, 2015 2:44 PM CT

How Fake Cancer Drugs Entered U.S.

EMA warns of tampered, falsified Herceptin

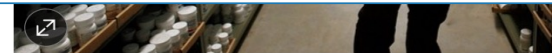
Vials of Roche's breast cancer drug Herceptin - stolen in Italy - have been falsified and re-introduced into the EU supply chain, according to the European Medicines Agency (EMA).



main » News » 2015 » January

Ukraine

■ SSU seizes over two million of dangerous counterfeit popular medicines



ESPAGNE : ALERTE CONTRE UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE AUTORISÉ ET POTENTIELLEMENT DANGEREUX

Publié le 8 janvier 2018

FDA Warns Consumers about Counterfeit Alli

Amérique

The counterfeit products contain controlled substance sibutramine



Counterfeit drugs for cancer, sold through pharmacy chain

2019-2022:

21 February 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 3/2019:
Falsified ICLUSIG (Asia and globally)**

17 April 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 6/2019:
Falsified hydrochlorothiazide**

20 August 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 9/2019:
Falsified Augmentin**

9 April 2020 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2020:
Falsified Chloroquine (Update)**

4 November 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°7/2021:
Falsified COVID-19 Vaccine
AstraZeneca**

4 November 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°6/2021:
Falsified Pfizer-BioNTech COVID-19
Vaccine**

31 August 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°5/2021:
Falsified COVISHIELD vaccine (Update)**

13 August 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2021:
Falsified remdesivir**

5 October 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°6/2022:
Substandard (contaminated) paediatric
medicines**

25 August 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°5/2022:
DIPRIVAN**

19 August 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2022:
Falsified DYSPORT**

27 May 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°3/2022:
Falsified Intratect (Human normal
immunoglobulin)**

9 March 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°2/2022:
Falsified DESREM (Remdesivir)**

2019-2022:

21 February 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 3/2019:
Falsified ICLUSIG (Asia and globally)**

17 April 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 6/2019:
Falsified hydrochlorothiazide**

20 August 2019 | Medical product alert

**Medical Product Alert N° 9/2019:
Falsified Augmentin**

9 April 2020 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2020:
Falsified Chloroquine (Update)**

4 November 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°7/2021:
Falsified COVID-19 Vaccine
AstraZeneca**

4 November

**Medical
Falsified
Vaccine**

31 August 2

**Medical
Falsified**

-19

(Update)

Afrique
Turquie
Brésil
Jordanie
Argentine
Angleterre
Pologne
...

13 August 2021 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2021:
Falsified remdesivir**

5 October 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°6/2022:
Substandard (contaminated) paediatric
medicines**

25 August 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°5/2022:
DIPRIVAN**

19 August 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°4/2022:
Falsified DYSPORT**

27 May 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°3/2022:
Falsified Intratect (Human normal
immunoglobulin)**

9 March 2022 | Medical product alert

**Medical Product Alert N°2/2022:
Falsified DESREM (Remdesivir)**

Santé publique



Echecs thérapeutiques (exemples)

- +/- 35% des anti-malariques sont des sous-standards en Asie du sud-est et en Afrique subsaharienne
 - Le + souvent sous-dosage
 - Faibles taux plasmatiques → sélection de souches résistantes
 - ~ 116.000 morts/an liées aux faux anti-malariques
 - ~ 120.000 morts/an liées aux faux antituberculeux
 - ~ 120.000 morts/an liées aux faux antibiotiques
- (OMS)

Socio-économiques

Coût au niveau de la sécurité sociale

- Remboursement de médicaments falsifiés
- Temps de traitement plus longs
- Tests supplémentaires à effectuer
- Effets indésirables
- Jours de maladie supplémentaires
- Impact sur productivité des entreprises



Coût societal



- ↗ résistances ↘ efficacité des traitements actuels
 - ➔ nécessité de recherche scientifique
 - ↗ des coûts de développement
- **Financement de la criminalité organisée**
 - ↘ Confiance dans le pouvoir politique dans les zones instables

PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
 - Données
 - En Belgique
- Causes
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



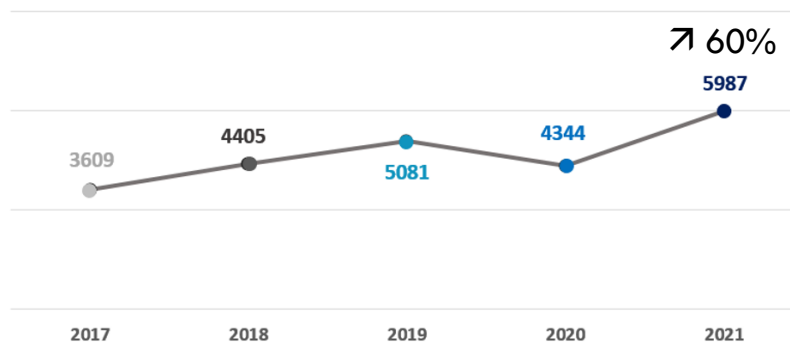
CHIFFRES



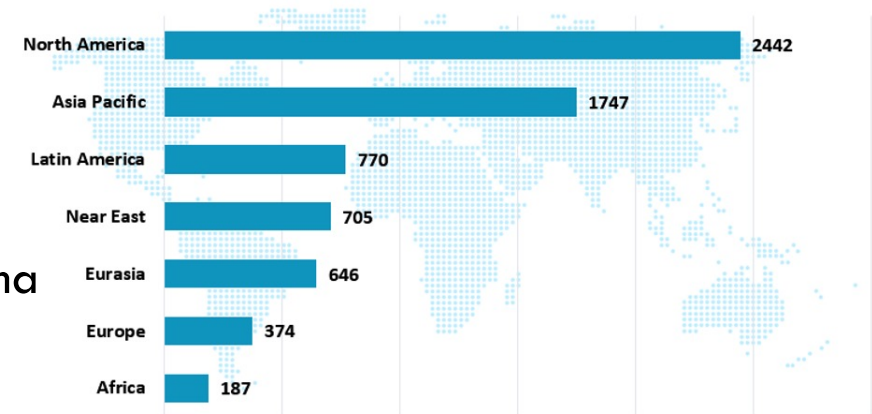
Données: Difficulté d'avoir des chiffres fiables

- Données gouvernementales et de l'industrie
 - Données des agences gouvernementales
 - Pharmaceutical Security Institute
 - Données collectées par les 25 majors pharma
- ➔ Biais vers les zones les plus contrôlées

Total Number of Incidents

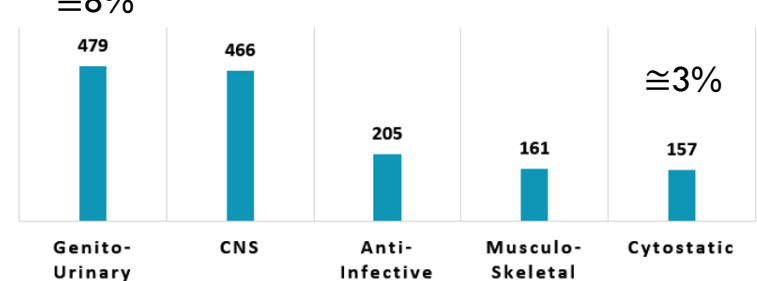


Incidents - Regions of the World



CF Incidents & Therapeutic Categories

Top Five - CY 2021



CHIFFRES



Données

- Actions internationales de police (Organisation internationale de police criminelle - Interpol)
 - **Actions territoriales**
 - Actions MAMBA → Afrique de l'Est
 - Actions COBRA et PORCUPINE → Afrique de l'Ouest
 - Actions GIBOIA → Sud de l'Afrique
 - Actions STORM → Asie du Sud-Est
 - **Actions PANGEA (14^{ème} édition en 2021)**
 - Vente en ligne de médicaments
- Etudes scientifiques
- OMS
- ...

CHIFFRES

Données

- Actions

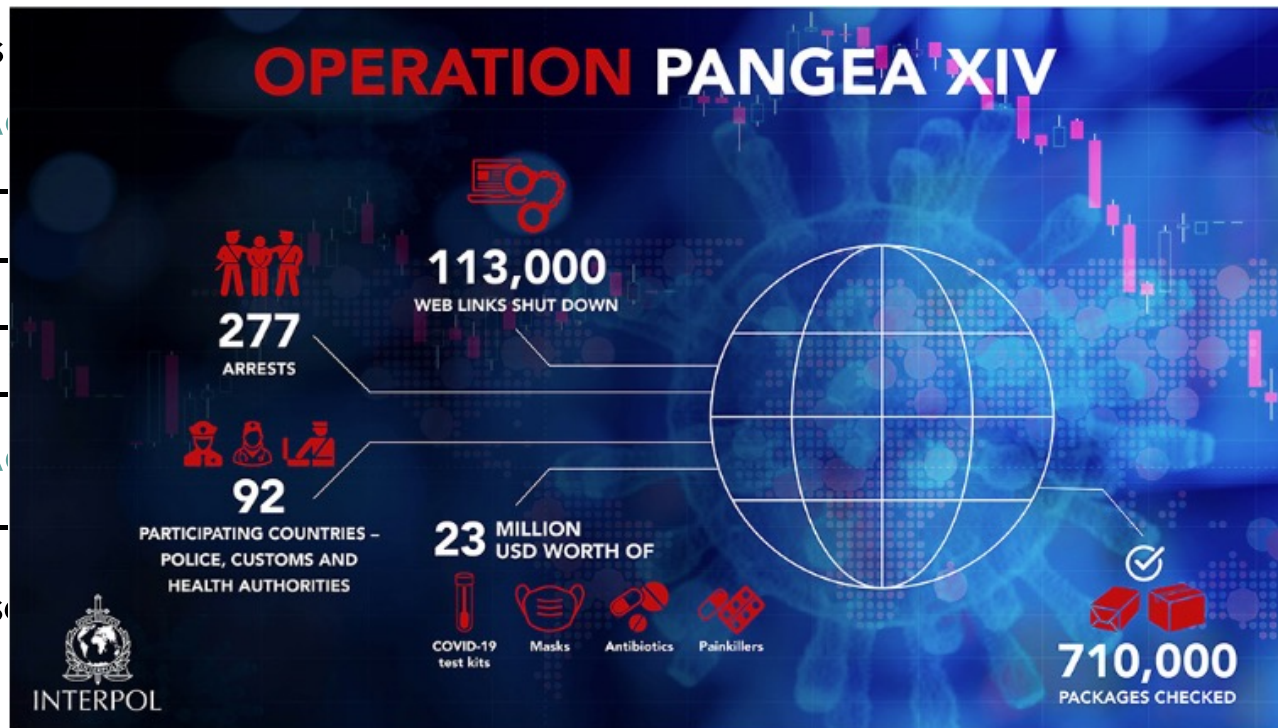
- A

- A

- Etudes s

- OMS

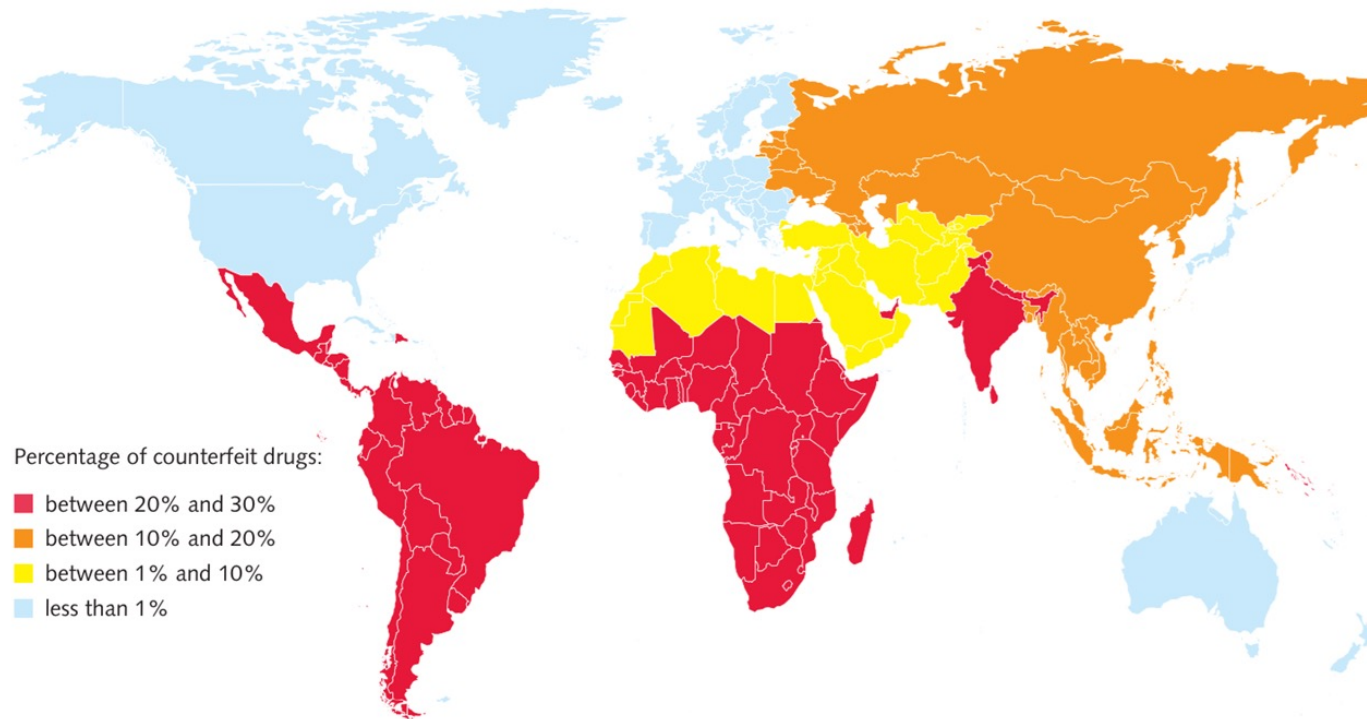
- ...



criminelle - Interpol)

CHIFFRES

Le monde de la falsification peut être divisé en quatre zones géographiques



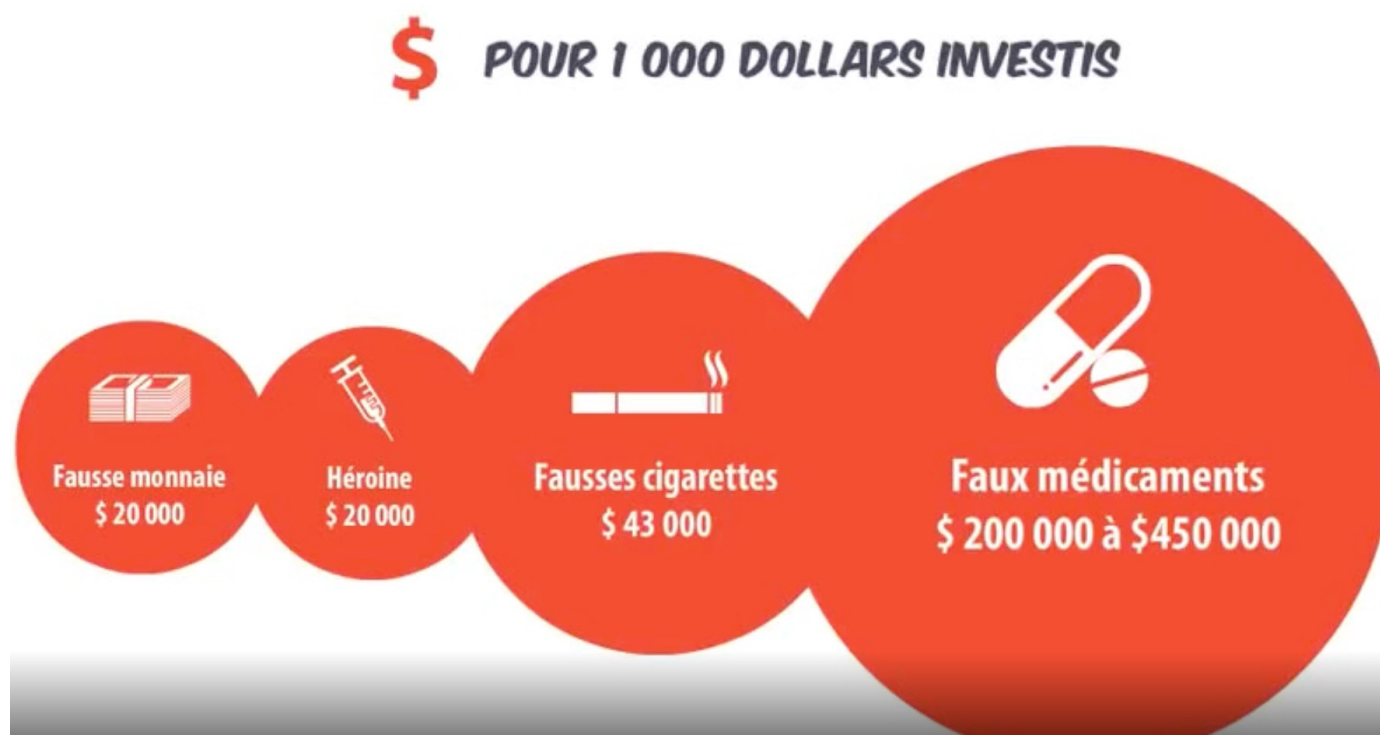
Global Repartition of Counterfeiting Medicines

Source: Sanofi-Aventis (2008): Drug Counterfeiting,

Available at http://ec.europa.eu/internal_market/indprop/docs/conf2008/wilfried_roge_en.pdf

CHIFFRES

Le **trafic des médicaments falsifiés** est **10 à 20 fois plus rentable** que le trafic d'héroïne.



*Institut de recherche anti-
contrefaçon de médicaments*

CHIFFRES



Exemples de revenus

- **Anabolisants:**
 - 1 kg de matière première (propionate de testostérone) ± 100 €
 - 1000 flacons de 100 mg/mL vendus 40-85€ / flacon
 - 40 000 – 85 000 € → x 400 – 850
- **Médicaments**
 - 1 kg de sildénafil (65 €) → 40 000 comprimés à 25 mg vendus 2€ / comprimé
 - 80 000€ → x 1230

Source: Cellule MultiDisciplinaire Hormones (CMDH) rapport 2014

CHIFFRES



- En 2010, la FDA estimait que le marché de la falsification des médicaments représentait entre **10-15%** du marché global.

→ **\$110 milliards en 2016** (FDA)

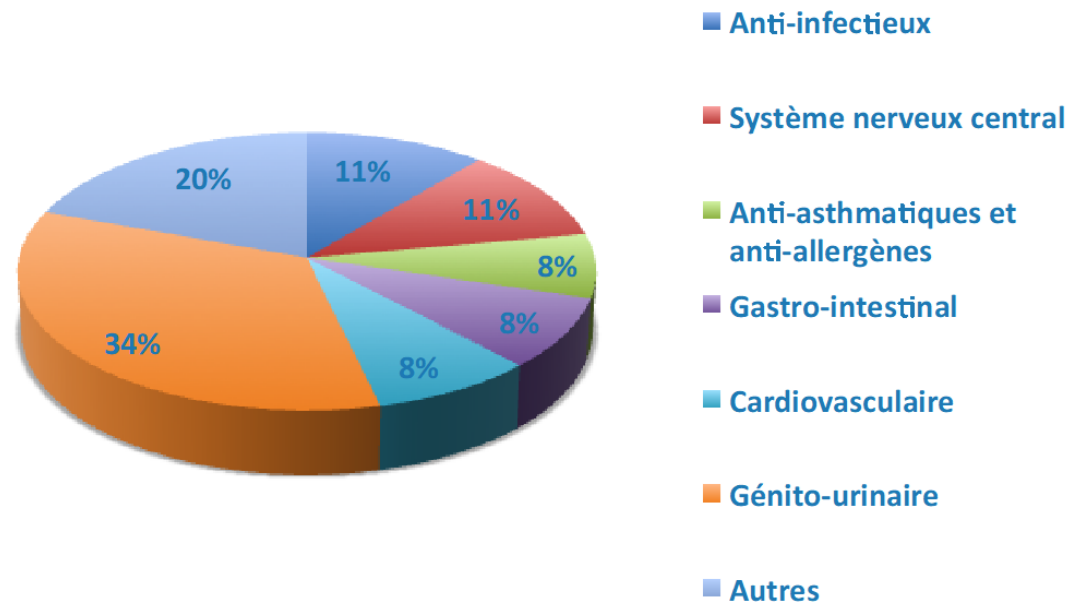
\$200 milliards en 2020 (IRACM)

- En 2017, l'OMS estimait que **1 produit médical sur 10** dans les pays à faible ou moyen revenu était de qualité inférieure ou falsifié

CHIFFRES



- **Classement thérapeutique des médicaments falsifiés (OMS - 2008)**

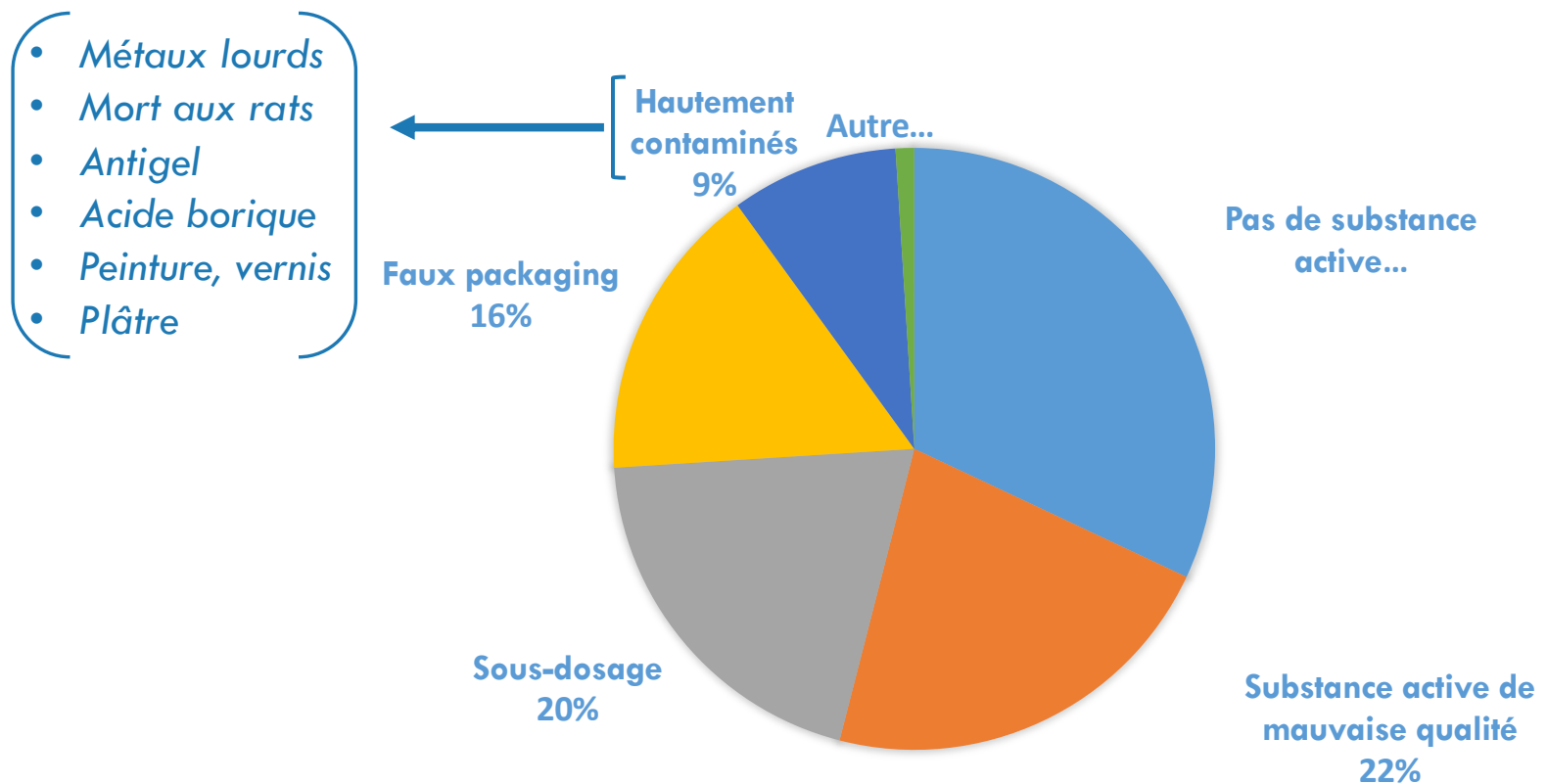


Critères

- Forte utilisation
- Forte prescription
- Prix assez élevé
- Facilité de falsification

CHIFFRES

- Nature de la falsification



CHIFFRES

- Pas que des médicaments

→ Dispositifs médicaux

- Lentilles de contact contrefaites → infections oculaires
- Faux tests HIV, COVID19 → résultats toujours négatifs
- Masques
- Matériel dentaire de fraisage → explosion dans la bouche d'un patient
- Oxymètre contrefait → mesures non fiables
- Prothèses mammaires PIP



Source: Cellule MultiDisciplinaire Hormones (CMDH) rapport 2014

CHIFFRES

- En Belgique



	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de dossiers avec infractions à la législation pharmaceutique en matière de médicaments (hors AR du 12/04/1974)	60	153	294	413	604
Nombre de dossiers avec infractions à l'AR du 12/04/1974 (trafic d'hormones)	67	132	282	302	103
Colis postaux saisis contenant des médicaments illégaux	1072	1989	3781	4277	4850
Nombre de colis interceptés et bloqués en transit à Bierse	118	252	176	147	212
Nombre de dossiers avec infractions à la législation pharmaceutique en matière de dispositifs médicaux	-	-	-	-	43
Assistance au procureur, à la police et aux douanes	-	-	-	-	284

Source: Unité Spéciale d'Enquêtes (AFMPS)

CHIFFRES

- En Belgique

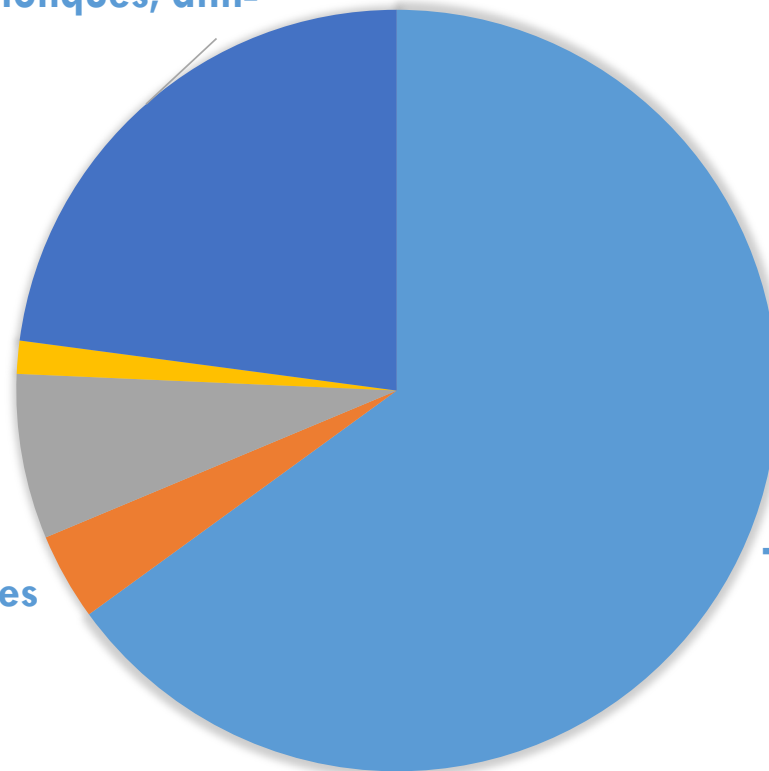
Divers (amincissants, antibiotiques, anti-douleurs, ...)
23%

Stimulants
1%

Hormones
7%

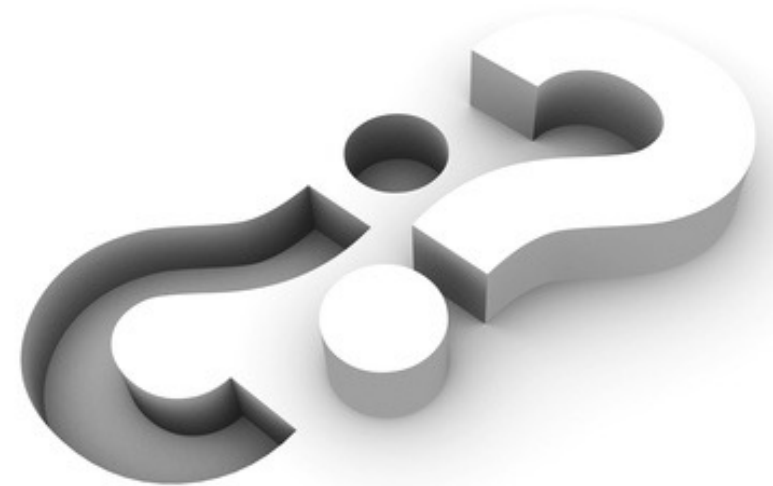
Somnifères
4%

Troubles de l'érection
65%



PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
- Causes
 - Médicaments sous-standards
 - Médicaments falsifiés
 - Médicaments sous-standards et falsifiés
 - Circuit légal
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



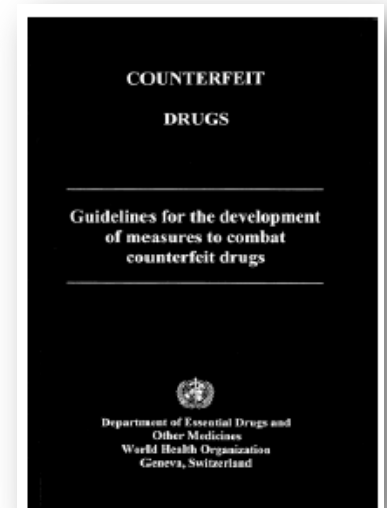
MÉDICAMENTS SOUS-STANDARDS

Qualité de fabrication insuffisante

- Coûts nécessaires (personnel, équipements, procédés)
 - ➔ Manque d'investissements
- Difficultés d'approvisionnement, dépannage, ...

Solution proposée :

- ➔ Normes GMP (Good Manufacturing Practices – Bonnes Pratiques de fabrication) de l'OMS



MÉDICAMENTS SOUS-STANDARDS

Fabricants sans scrupule :

- Production délibérée de sous-standards
- Vérifications peu fiables par les autorités (rares ou inexistantes)
- Peu/pas de poursuites

Solutions proposées :

➔ Pratiques d'approvisionnement contrôlées

OMS, Global Fund, Bill & Melinda Gates Foundation, USAID, MSF, ...

➔ Directives générales de OMS pour l'approvisionnement

MÉDICAMENTS SOUS-STANDARDS

Qualité de distribution

- Pas de respect des bonnes pratiques de distribution (Good Distribution Practice - GDP)
 - ➔ Dégradation, absence de traçabilité, ...



MÉDICAMENTS FALSIFIÉS

- Dans les **zones géographiques peu/pas contrôlées**
- La **corruption** favorise la fabrication, vente et distribution
- Vente à des **prix légèrement inférieurs** à ceux du marché
 - ➔ Peu de suspicion
 - ➔ Maintient des parts de marché
- Principalement **anti-infectieux bon marché**
 - ➔ Gros volumes et fréquence de ventes
- **Faibles punitions et gros gains**
 - ➔ En train d'évoluer vers des peines plus lourdes
 - 5 ans de prison ferme et 500 000 € de dommages à verser pour l'organisateur français d'un trafic de faux médicaments chinois

MÉDICAMENTS FALSIFIÉS

Solutions proposées :

➔ Cadre légal commun

- **Convention Medicrime** (adoptée en **2010**)
 - S'applique à **tous les produits médicaux**
 - Criminalise la falsification médicamenteuse et les infractions liées/similaires ➔ **Crime pharmaceutique**
 - Production intentionnelle
 - Distribution intentionnelle
 - Falsification intentionnelle de documents
 - Tentative ou assistance à la falsification
 - Prévoit des **sanctions effectives**, proportionnées et dissuasives (avec circonstances aggravantes)
 - **Amélioration de la coopération** nationale et internationale

MÉDICAMENTS FALSIFIÉS

Solutions proposées :

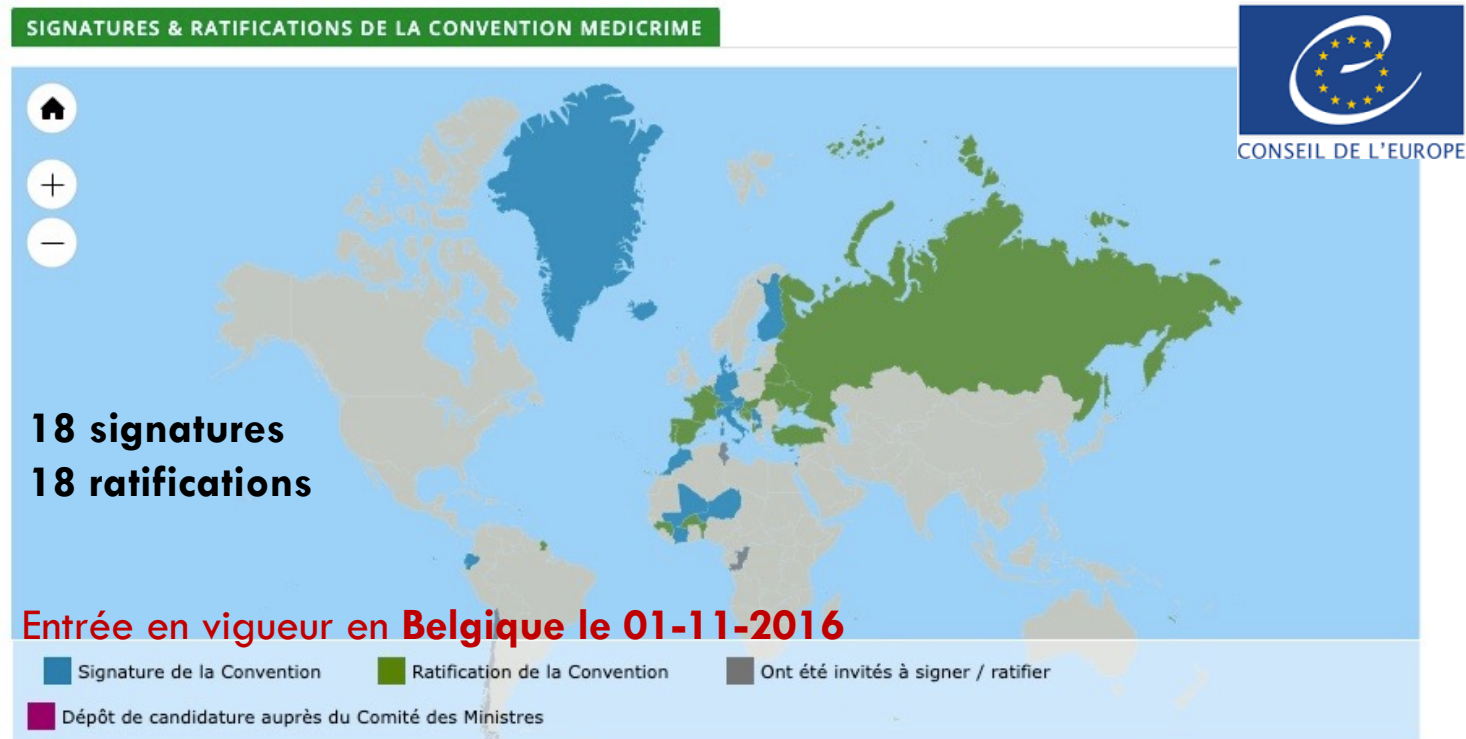
➔ Cadre légal commun

- Directive des médicaments falsifiés (**Directive 2011/62/EU**)
 - Introduction d'une **nouvelle définition** du médicament falsifié
 - Apposition de **dispositifs de sécurité et de traçabilité**
 - Renforcement des **contrôles de la chaîne de distribution**
 - Renforcement des contrôles et de la qualité de l'approvisionnement, de la fabrication et de la distribution des **matières premières**
 - Encadrement et harmonisation de la **vente en ligne** de médicaments

MÉDICAMENTS FALSIFIÉS

Solutions proposées :

Convention Médicrime



<http://www.coe.int/en/web/medicrime/the-medicrime-convention>

Grandes conférences – Module 1

CENTER FOR INTERDISCIPLINARY RESEARCH ON MEDICINES

MÉDICAMENTS SOUS-STANDARDS ET/OU FALSIFIÉS (CIRCUIT LÉGAL)

- **Approvisionnement officiel non constant** (quotas)
- **Prix des médicaments dans le circuit officiel**
 - ➔ Amélioré par la présence de génériques
 - ➔ Amélioré par un approvisionnement constant
- **Manque d'éducation/sensibilisation** de la population à la problématique
- **Faiblesses dans le contrôle du circuit légal**
 - Pays à faible revenu
 - Importation parallèle
 - Transport / Détournement

Importation parallèle:

- **Pratique légale** encadrée par les agences réglementaires
 - **Importation** d'un médicament commercialisé en Belgique à partir **d'un autre état membre** (!≠ exigences légales)
 - s'inscrit dans l'optique européenne de la libre circulation des biens
 - La **composition qualitative et quantitative** en substances actives **doit être la même** et le médicament importé doit avoir le **même effet thérapeutique** que le médicament de référence.
 - **Problème majeur:**
 - **Augmentation** artificielle des **intermédiaires** (traçabilité)
 - **Ré-emballage et étiquetage** du médicament pour se conformer aux prescrits légaux (!≠ entre pays)
- **Point d'entrée** possible pour les falsifications

Transport :

- Vols

Vols aux USA (2006-2011)	
	Nombre de vols
Vol d'un camion plein	167
Vol d'une partie du chargement d'un camion	4
détournement	12
Cambriolage d'une zone de stockage	9

- Détournement de médicaments
 - Médicaments périmés, non conformes, ...
 - Affaire Truvada®

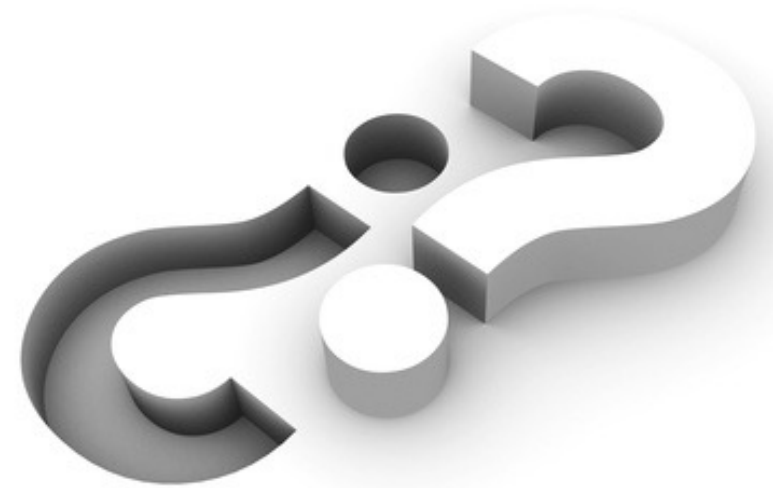
Affaire Truvada®

- Importation de Truvada® (anti HIV) d'Inde provenant du « Gilead Access Program » par ESAPHARMA (société belge)
- Médicaments à prix préférentiels pour les pays en voie de développement
- Achat à 30€ la boîte de traitement pour 1 mois
 - Revente à 560 € → 530 € de bénéfice
 - Au total vente de +/- 2000 boîtes → 1 060 000 € de bénéfice
 - **Jugement le 12/01/2015**
 - 18 mois de prison avec sursis
 - 3.000 € d'amende (mais 1 500 € payés effectivement)
 - 1.121.500 € de dommages à payer à Gilead

Source: Unité Spéciale d'Enquêtes (AFMPS)

PRÉSENTATION

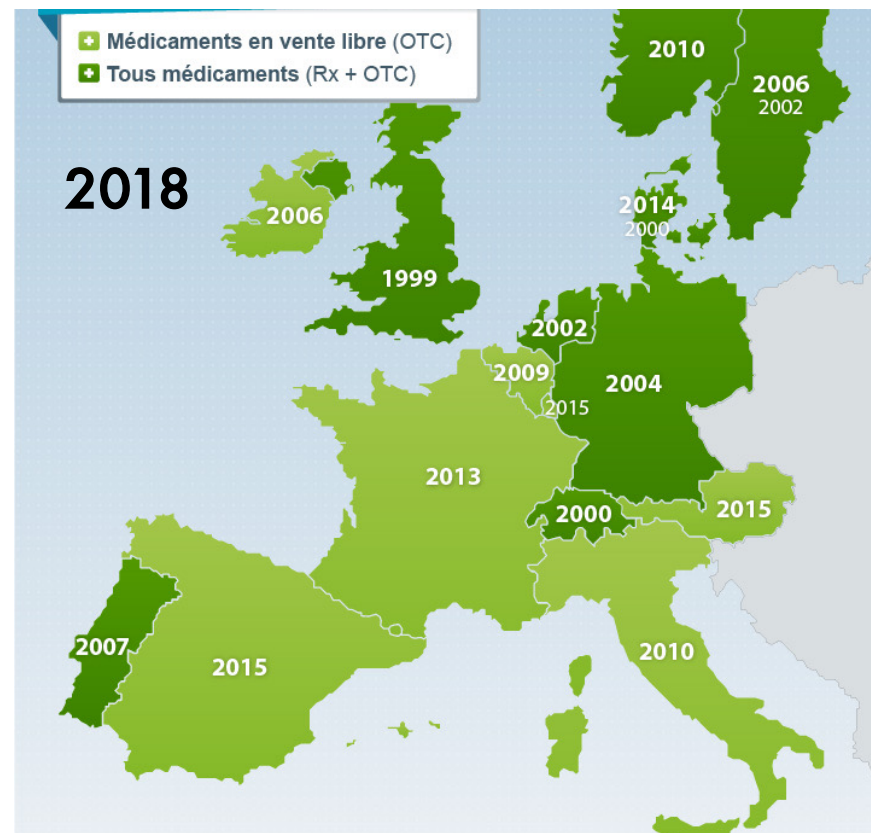
- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
- Causes
- Marché internet
 - Raisons des commandes
 - Nouveau chemin de santé
 - Législation
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



Raisons des commandes:

- **Vitesse et facilité**
- **Embarras** vis-à-vis du **professionnel de santé**
- **Confidentialité** vis-à-vis de leurs **proches** (famille, employeur, autorités)
- Peur que **le médecin ne veuille pas prescrire**
- Impression que **les prix sont plus bas**

Nouveau chemin de santé :



Arrêté Royal du 21 janvier 2009:

- **Uniquement** à partir d'une officine ouverte au public autorisée
- **Uniquement** des **médicaments sans prescription** (mais réservation possible) et certains **dispositifs médicaux** (préservatifs, ...)
- Pas de médicament à usage vétérinaire
- Pas de préparation officinale/magistrale
- **Uniquement** des **médicaments autorisés en Belgique**
- **Données de l'officine doivent être disponibles** (pharmacien titulaire, numéro d'enregistrement, adresse)

Arrêté Royal du 21 janvier 2009:

- Le site internet doit être **notifié auprès de l'AFMPS** (lien via un logo édité par la Commission Européenne)



Arrêté F

- Le Eur

nl fr en

Autres informations et services officiels : www.belgium.be .be

A propos de l'AFMPS Travailler à l'AFMPS Publications Presse Contact Plaintes Portail web

afmps
agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

Rechercher

Usage humain Usage vétérinaire Information pour le public Information pour le professionnel

Accueil ► Usage humain ► Médicaments ► Médicaments ► Distribution & Délivrance ► Pharmacies ouvertes au public ► Pharmacie sur internet ►
Liste_Pharmacies_internet

Pharmacies sur internet

Les adresses web des listes de vente de médicaments par internet des autres États membres se trouvent sur [le site de l'EMA](#).

PostCode - Code postal	Naam en adres apotheek - Nom et adresse de la pharmacie	Website - Site web
1000	BAPTISTE RENAUD RUE RAVENSTEIN 52 1000 Bruxelles	http://www.noveltypharma.be https://www.noveltypharma.pharmacollective.com
1000	BE-Pharma chaussée d'Etterbeek 55 1000 Bruxelles	http://www.be-pharma.be
1000	PHARMACIE UNIVERSELLE RUE ANTOINE DANSART 1 1000 Bruxelles	http://www.pharmacieuniverselle.be
1050	Pharmacie Darwin-MSM Pharma rue Franz Merjay 42 1050 Ixelles	https://pharmaciedarwin.pharmacollective.com

Arrêté F

- Le Eur

afmps
agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation

Rechercher

Usage humain Usage vétérinaire Information pour le public Information pour le professionnel

Accueil ► Usage humain ► Médicaments ► Médicaments ► Distribution & Délivrance ► Pharmacies ouvertes au public ► Pharmacie sur internet ►
Liste_Pharmacies_internet

Pharmacies sur internet

Les adresses web des listes de vente de médicaments par internet des autres États membres se trouvent sur [le site de l'EMA](#).

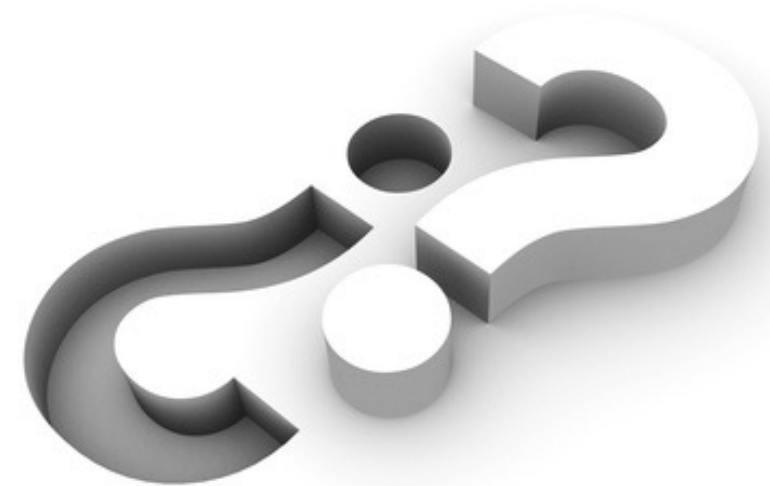
PostCode - Code postal	Nom ou adresse postale - Nom et adresse de la pharmacie	Website - Site web
1000	PHARMACIE UNIVERSELLE RUE ANTOINE D'ANSAERT 1 1000 Bruxelles	http://www.pharmacieuniverselle.be
1050	Pharmacie Darwin-MSM Pharma rue Franz Merjay 42 1050 Ixelles	https://pharmaciedarwin.pharmacollective.com

D'après l'OMS, plus de 50% des médicaments achetés illégalement sur internet seraient falsifiés.

Plus de 90% des pharmacies en ligne sont supposées illicites.

PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
- Causes
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
 - Inviolabilité
 - Identification
 - Traçabilité
 - Authentification
- Conclusion



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

Matières premières



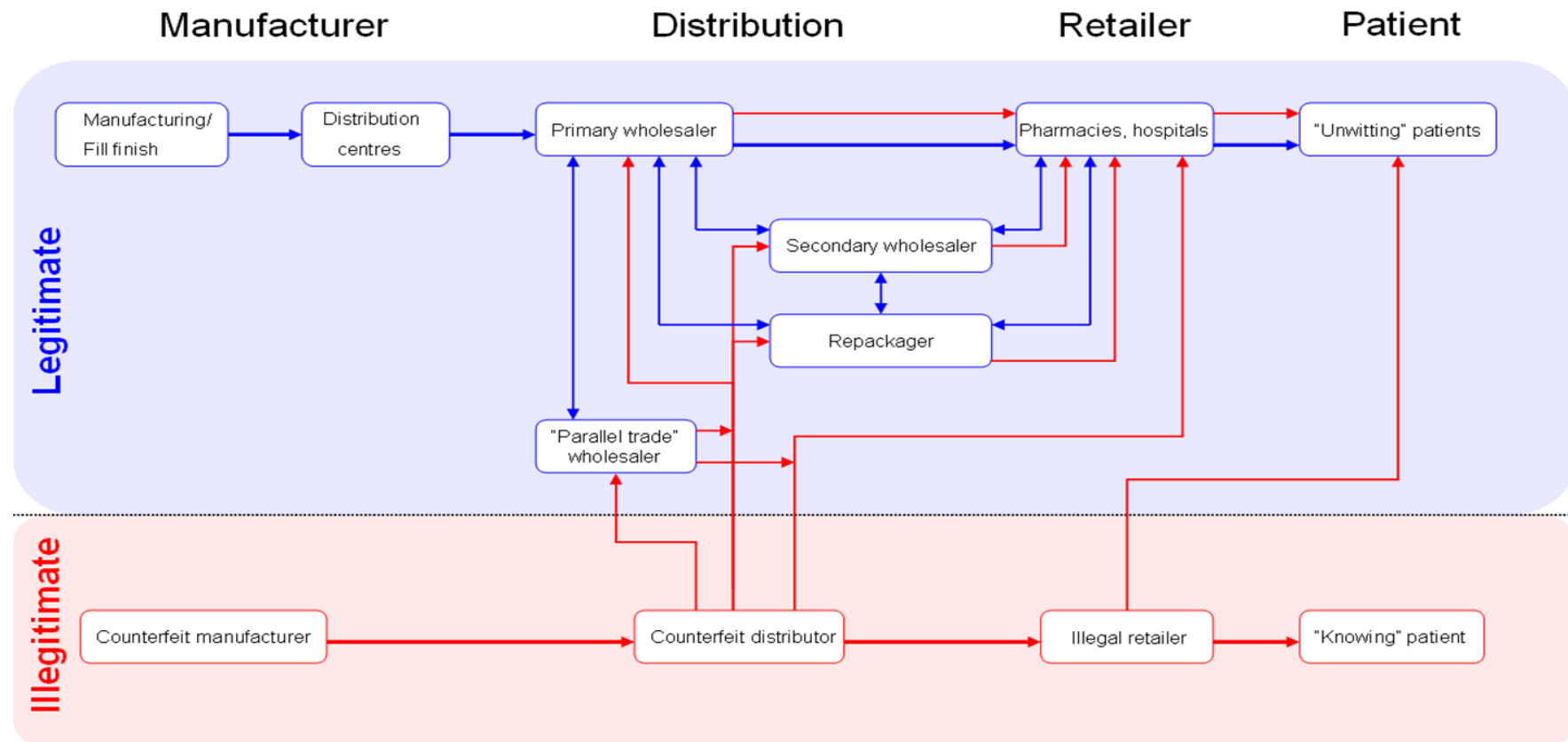
Spécialités pharmaceutiques



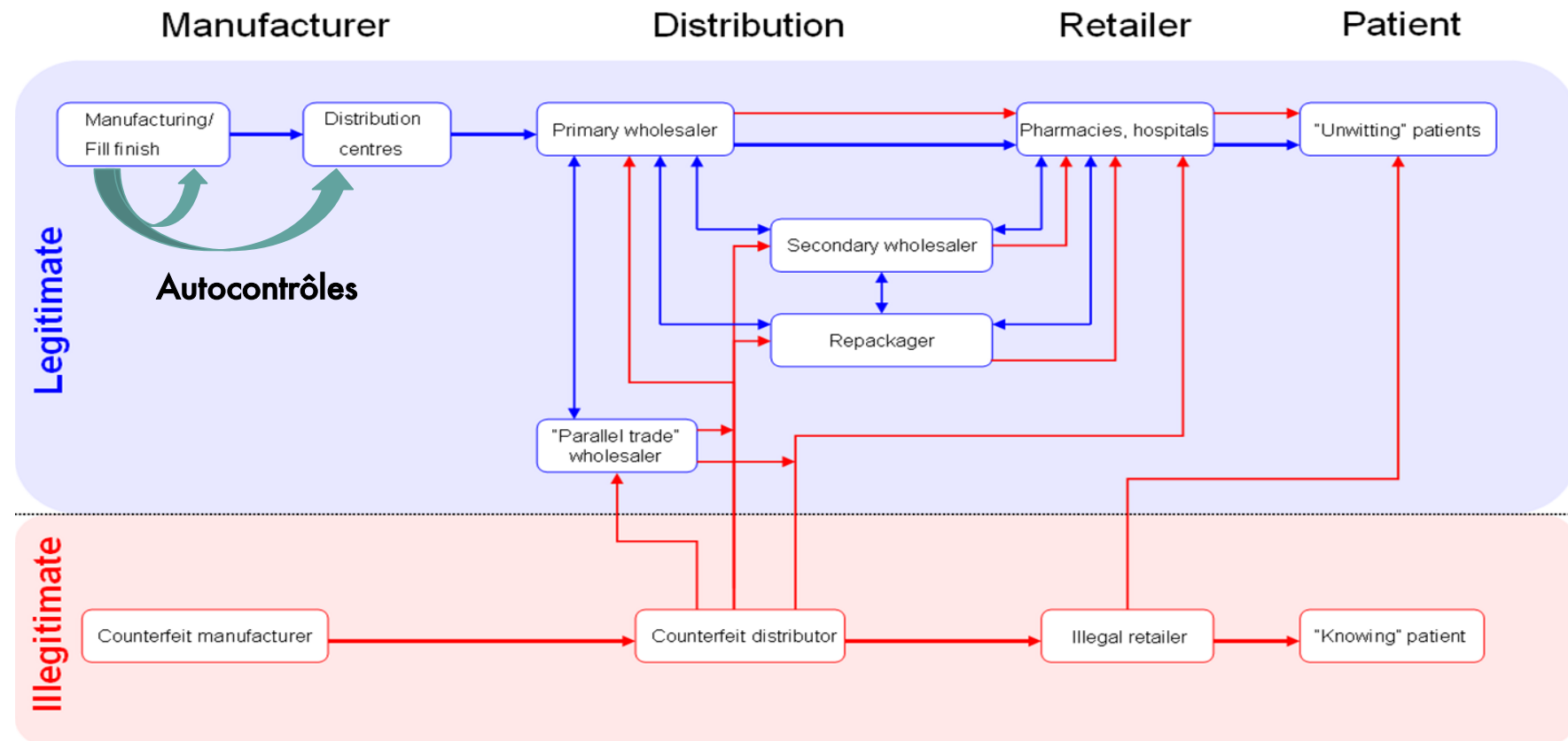
Qui contrôle en Belgique ?

- **Industrie pharmaceutique** qui produit
- **Douane**
- **AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé)**
- **APB (Association Pharmaceutique Belge)**

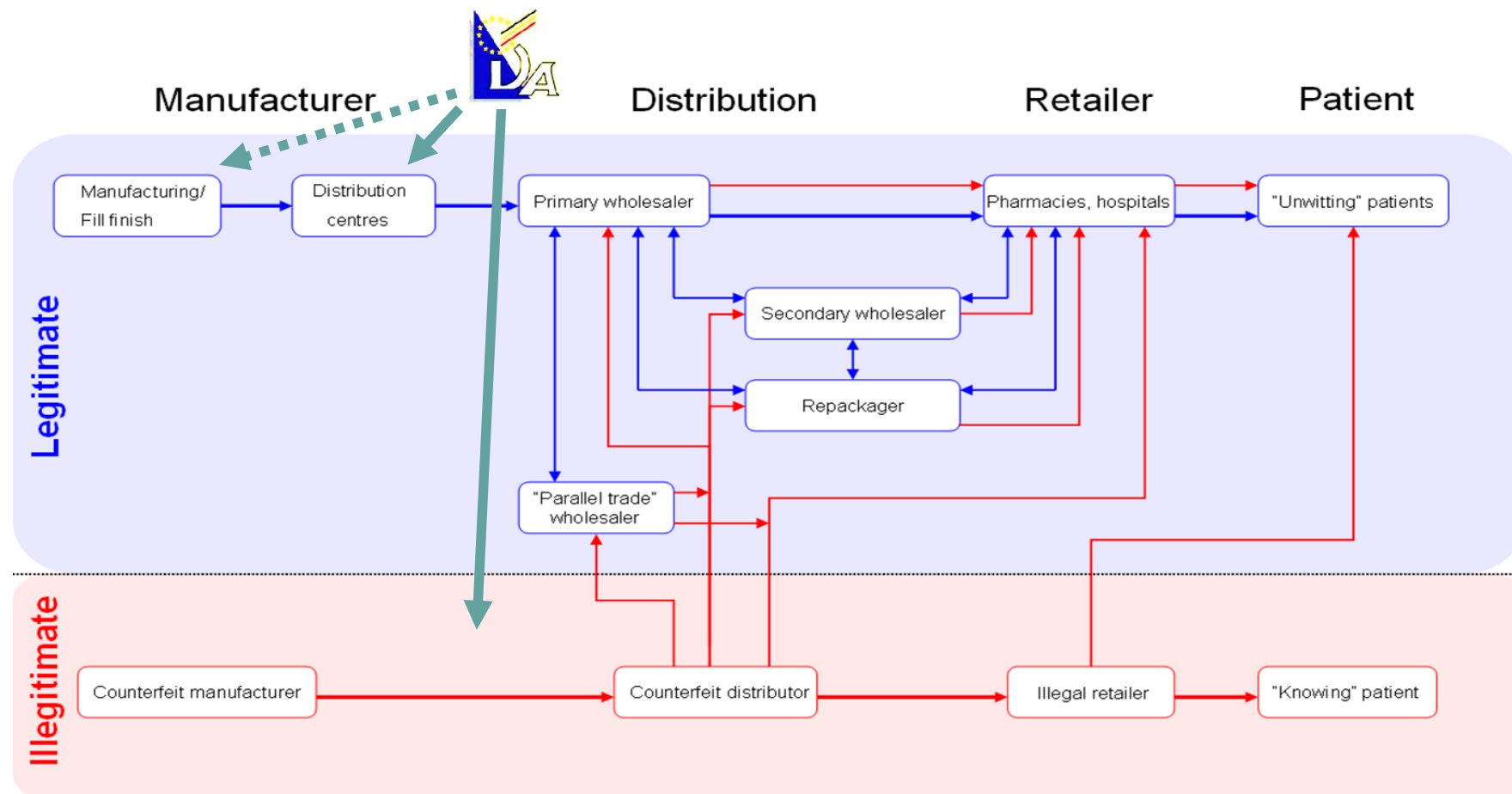
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



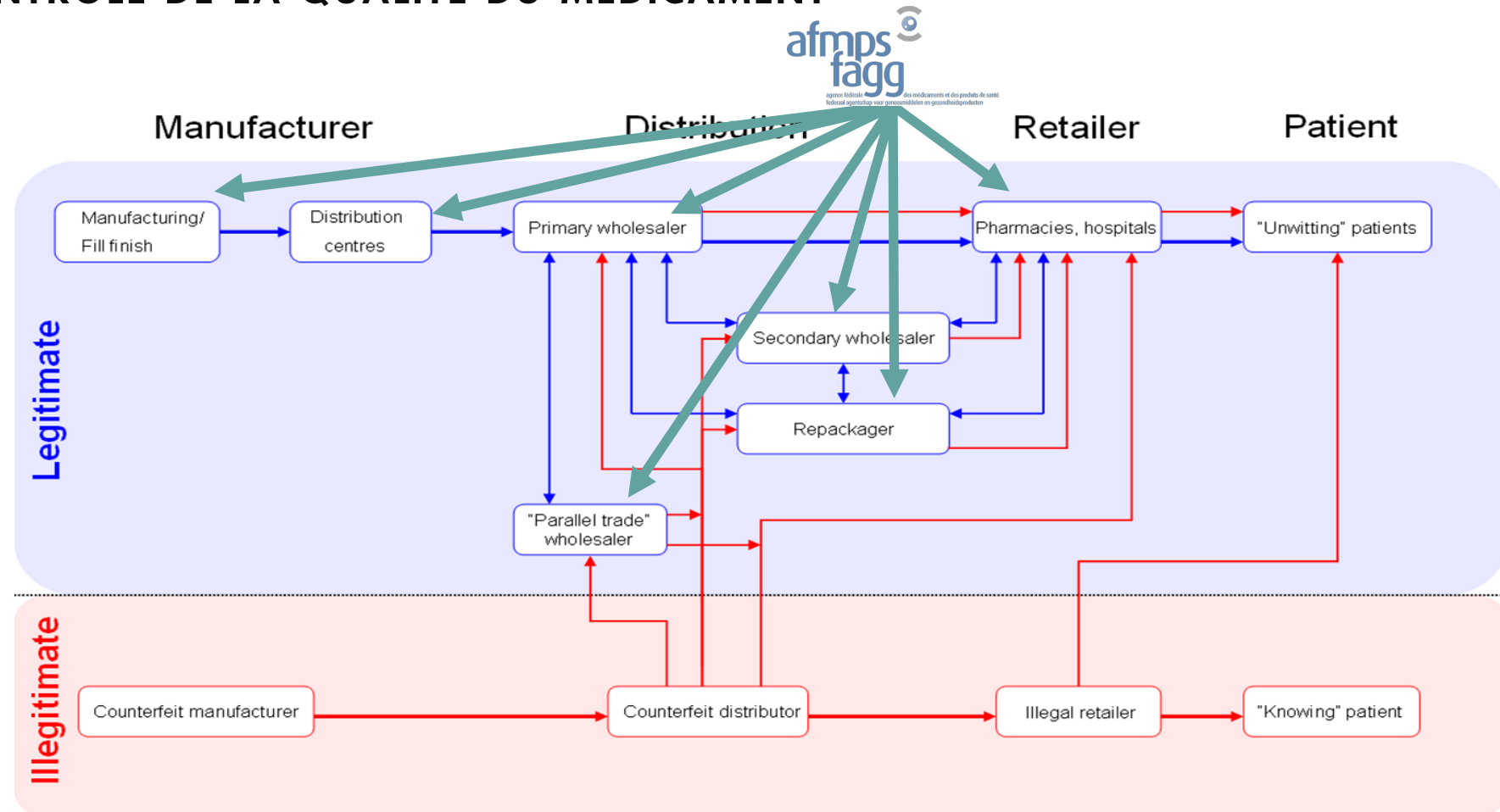
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



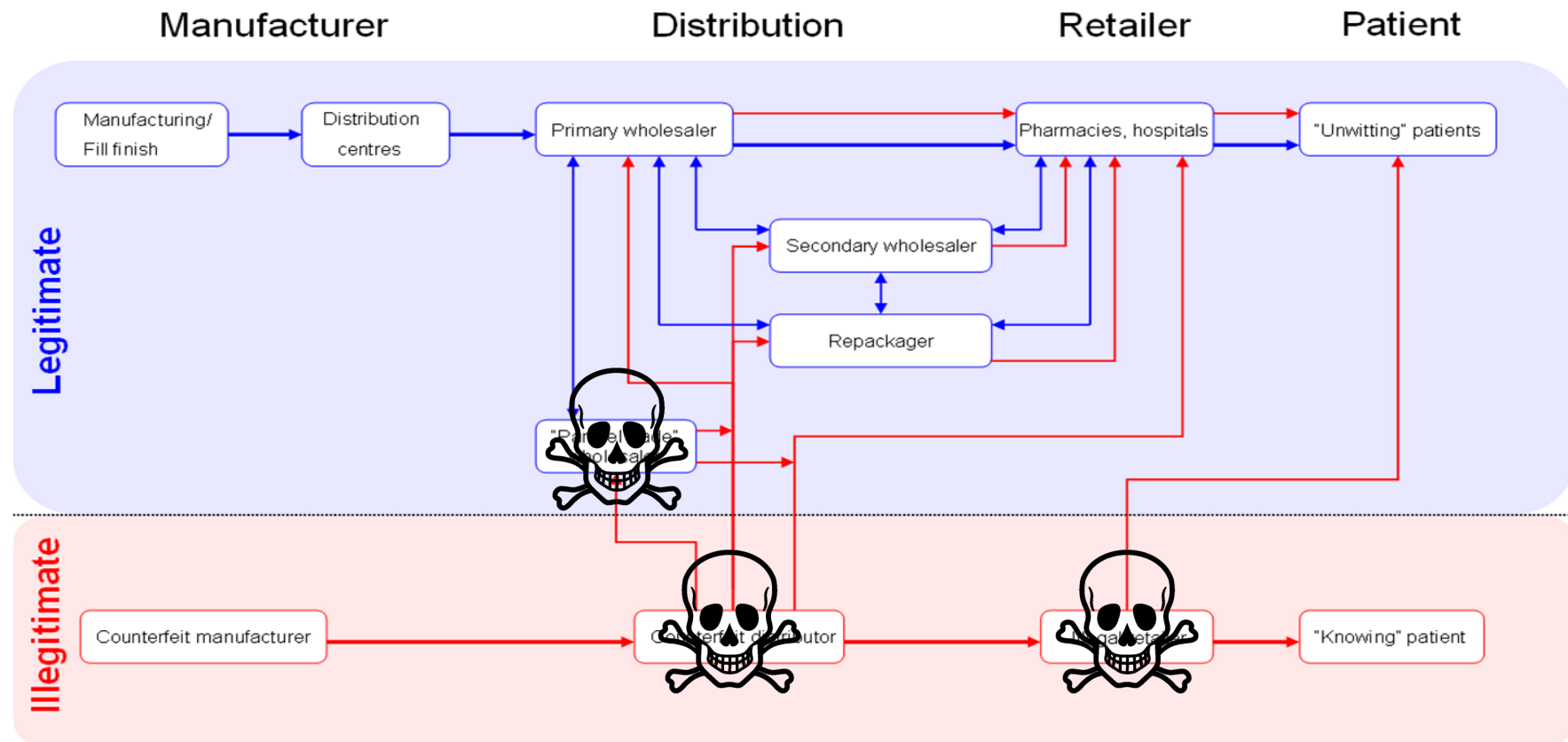
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

4 niveaux de protection:

– Inviolabilité

- Révéler toute tentative d'ouverture

– Identification

- Différencier parmi d'autres au sein d'un lot (au niveau de l'emballage)
- Préalable indispensable à la traçabilité d'un produit

– Traçabilité

- Capacité à être retrouvé tout au long de sa vie au sein du processus de production et de distribution
- Dans le temps (historique) et l'espace (localisation)

– Authentification

- Apporter la certitude que le produit est bien ce qu'il prétend être
- Caractère non-falsifiable (p.ex. empreinte chimique du produit)

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

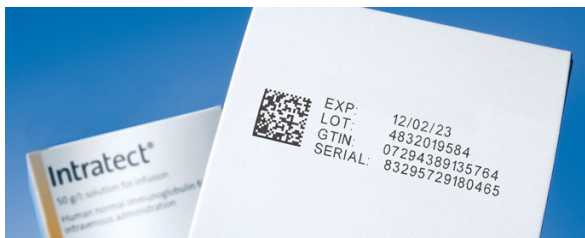
• Inviolabilité

- Blister
- Boîtes collées prédécoupées
- Etiquettes de sûreté
- ...



• Identification

- Codes barres



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- **Traçabilité (Requis de la directive européenne 2011/62/UE)**

- **Norme « Pedigree »**

- **Création d'un document, papier ou électronique** (e-pedigree), qui contient les informations (financières et logistiques) enregistrées à chaque mouvement d'un médicament;
 - Contient la dénomination, le dosage, la taille des boîtes, leurs nombres, le numéro de lot, le nom et l'adresse de l'opérateur ainsi que la date de chaque transaction;
 - **Nécessite une technologie associée** (ex: GS1 Datamatrix, RFID, ...).
 - Si réalisé **boîte par boîte** → **sérialisation**

- **RFID**

- Identification par radiofréquence

- **GS1 Datamatrix**

- Code à barres matricielles bidimensionnelles (2D) à haute densité

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

➤ Mise en place d'un système harmonisé d'identification

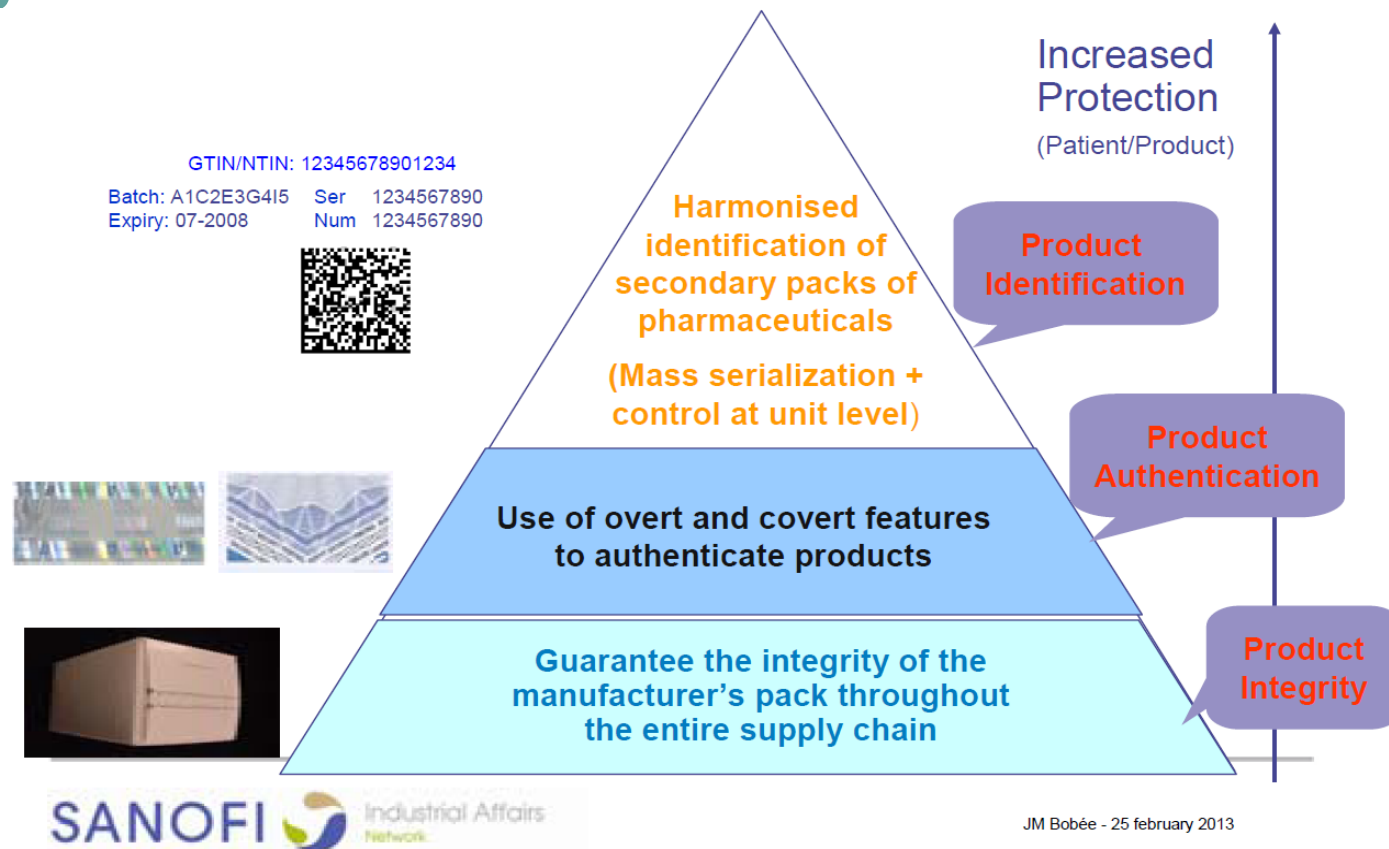
(coût à l'Europe $\approx$ 11,5 milliards d'euros)



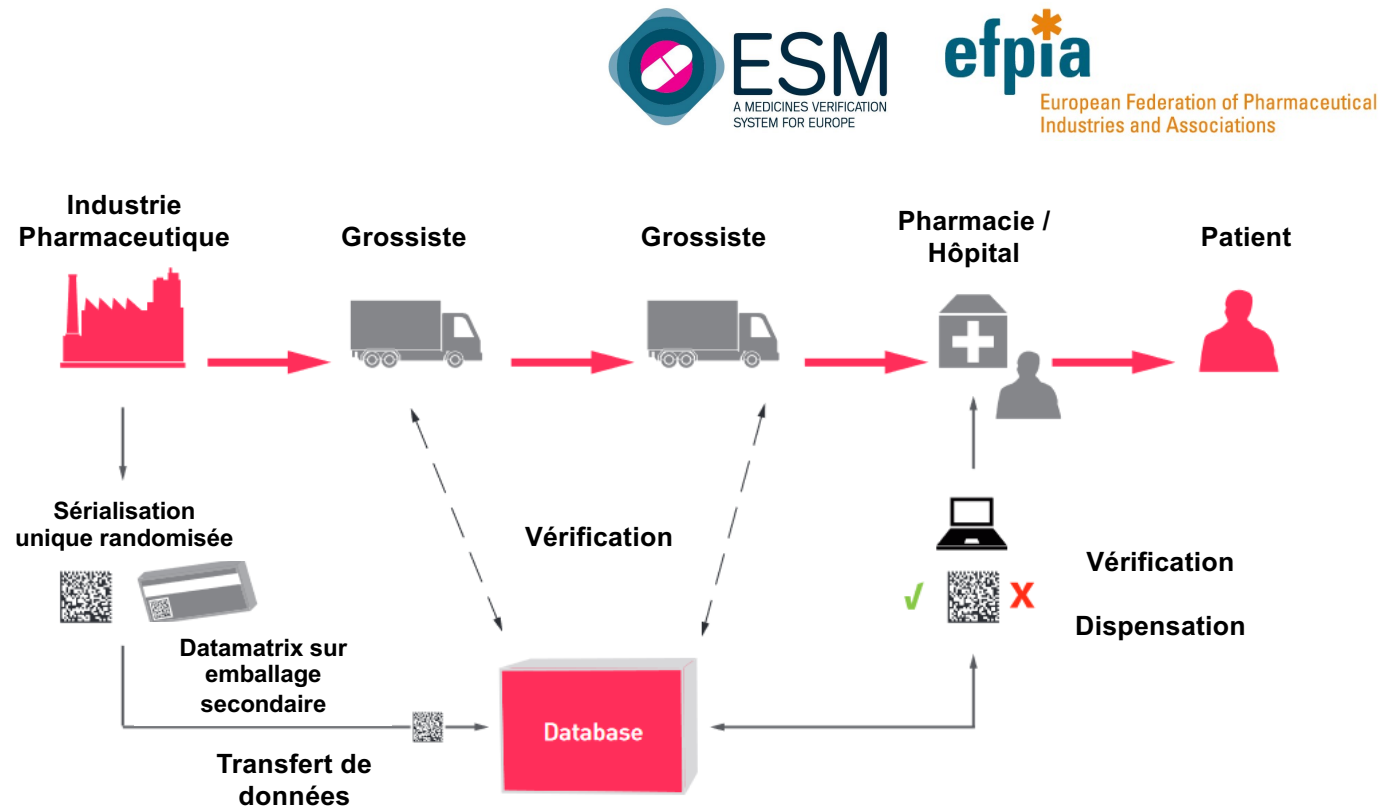
Datamatrix

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

Ex. Stratégie de Sanofi:



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



Source: European Stakeholder Model (ESM), EFPIA

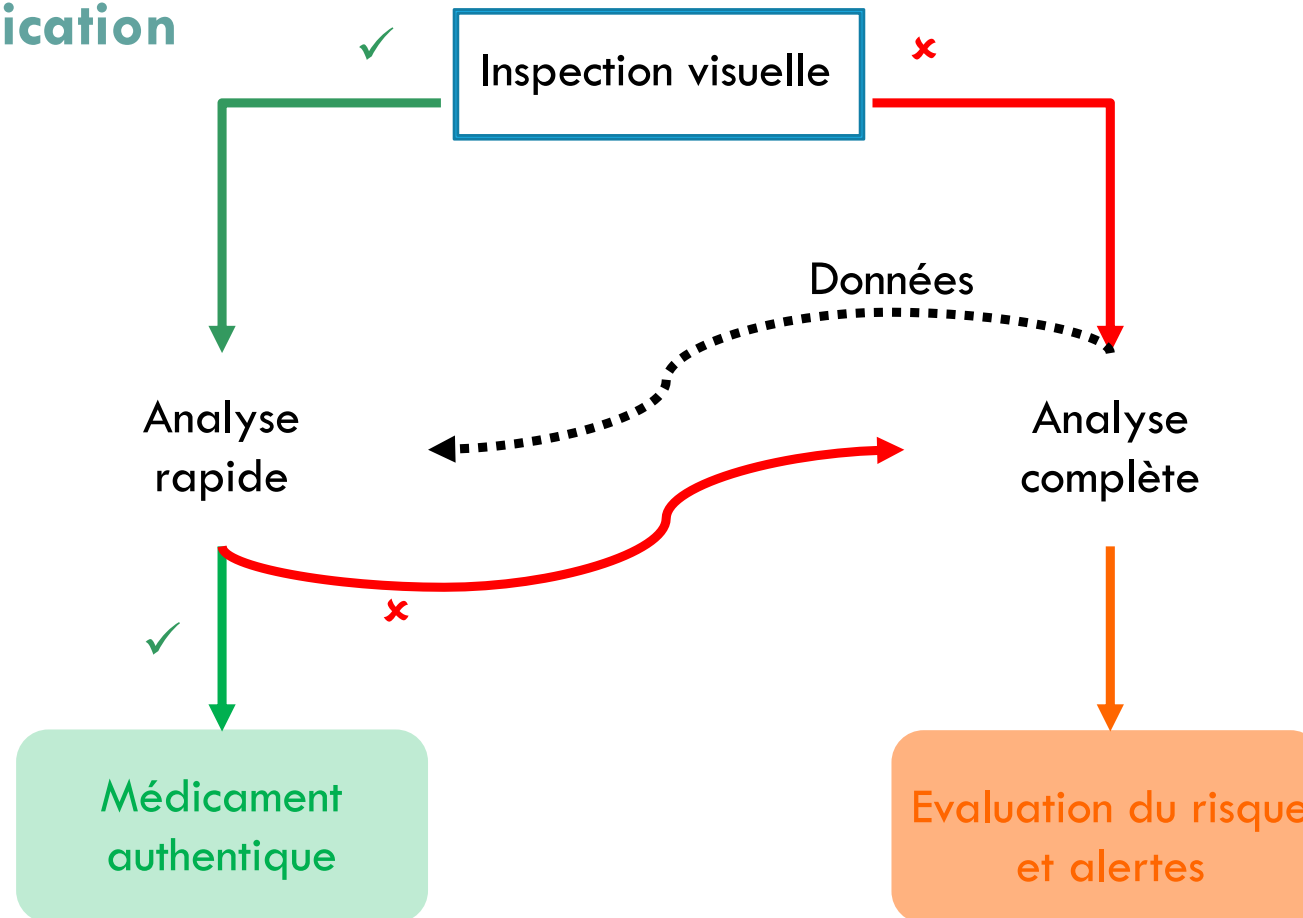
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- **Traçabilité** (Requis de la directive européenne 2011/62/UE)
 - Vérification de produits à l'aide de la téléphonie mobile
 - mPedigree, Sproxil, Aksantimed,...



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- Authentification



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- Inspection visuelle
 - Éléments d'authentification



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- Inspection visuelle

Lipitor

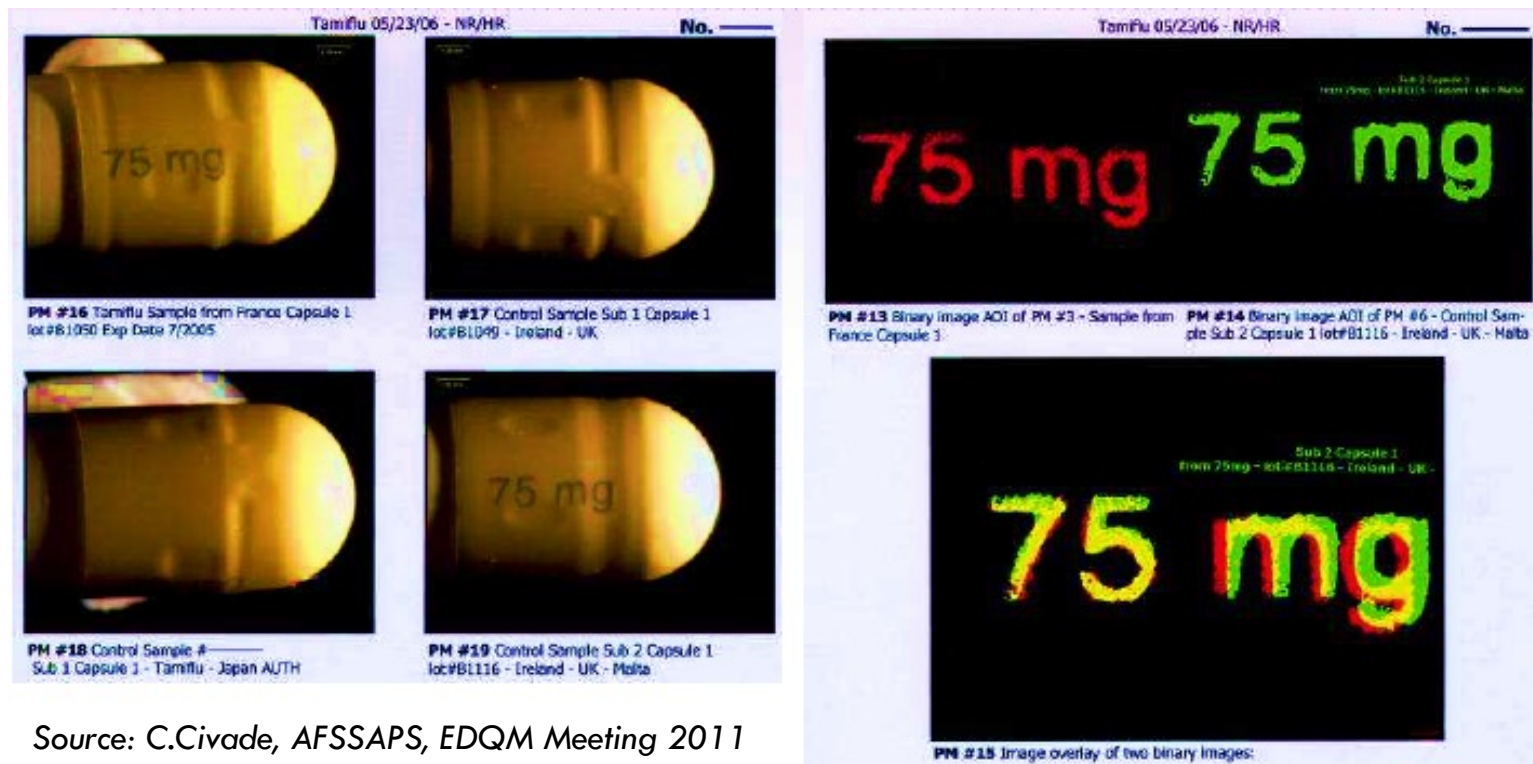


Viagra

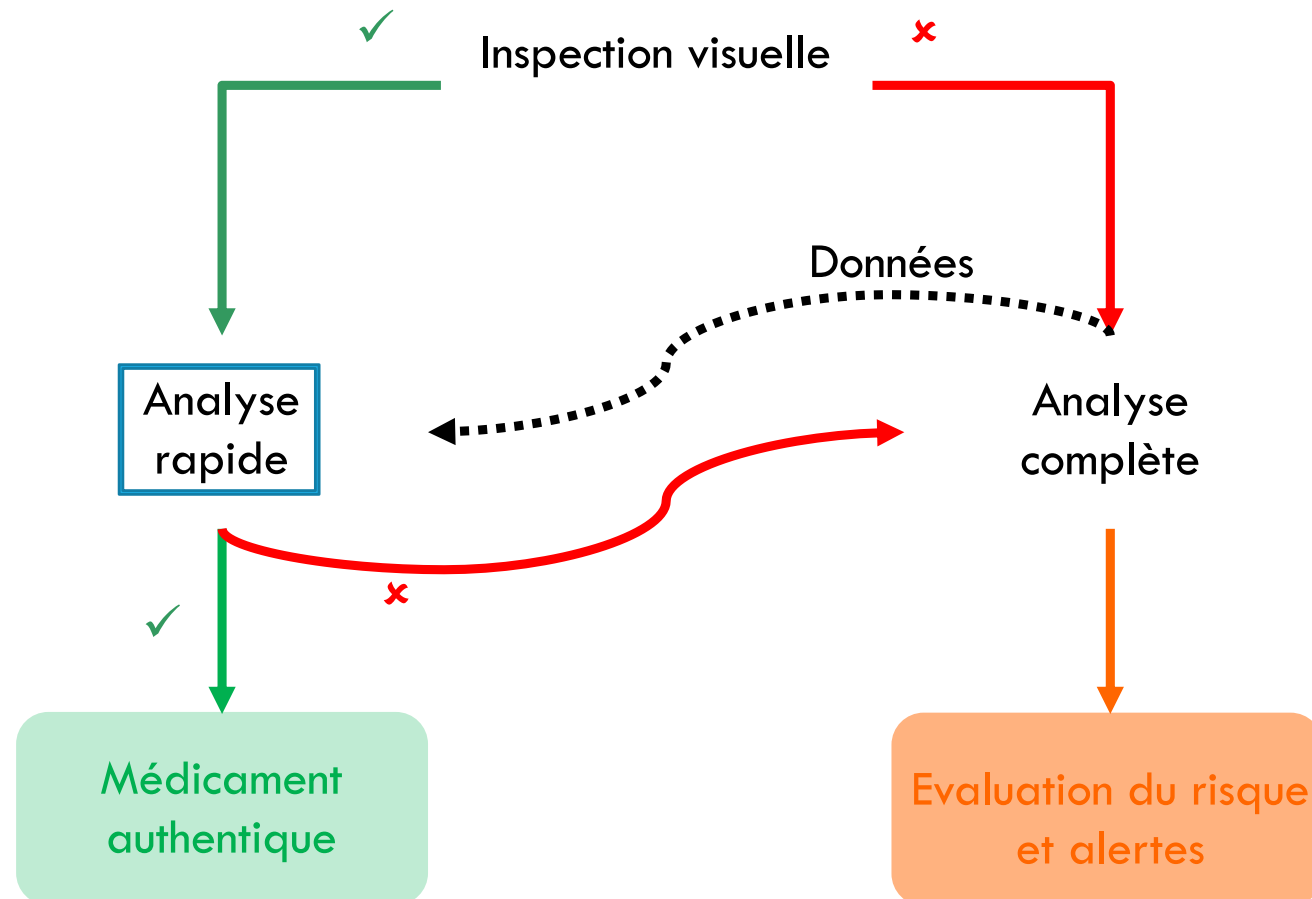


CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- Inspection visuelle
 - Tamiflu 75 mg contrefait



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT



CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

• Analyse rapide

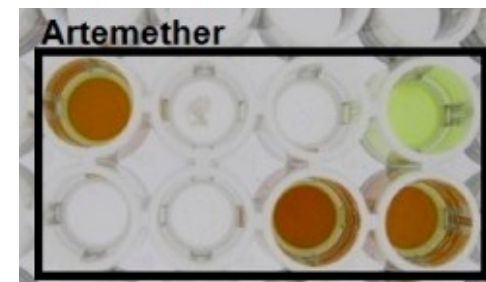
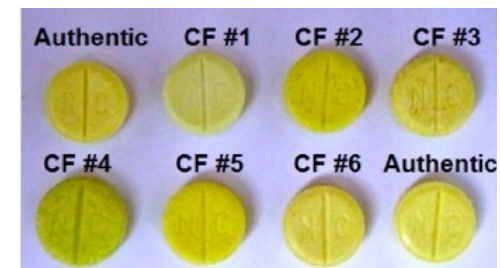
- **Méthode destructives**

- Chromatographie sur couche mince (CCM)
- Colorimétrie
- Titrimétrie
-

- **Bon marché**

- **Facile d'accès**

- **Utilisateurs peu qualifiés**



Green et al., Am J Trop Med Hyg. 2015; 92(Suppl 6): 8–16.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT

- **GPHF Minilab**

- Temps de désintégration
- Chromatographie sur couche mince
- Colorimétrie

Identification + semi-dosage

Produits de dégradation/impuretés

85 composés

5000 euros

Poids (50 kg)

Lent

Nombreux consommables

Formation nécessaire

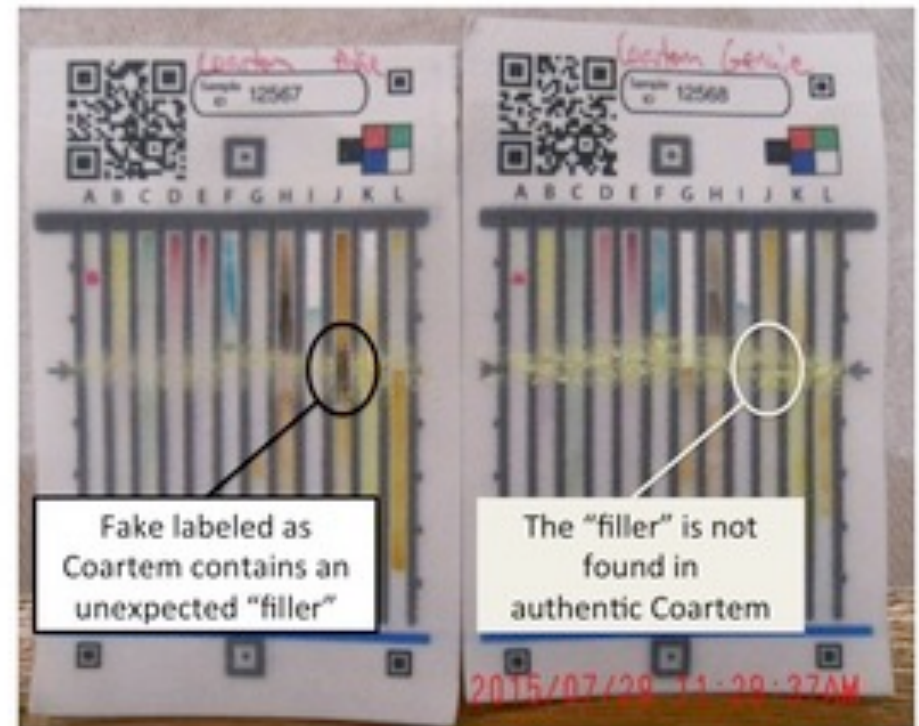


Stratégie de contrôle

- **Systèmes analytiques sur papier**
 - Colorimétrie
 - Identification (60 produits)

- 👍 3 €/carte
- 👍 Facile à utiliser
- 👍 Formation minimale
- 👍 Pas de consommable

- 🚫 Usage unique
- 🚫 destructif



Stratégie de contrôle

- **Immunoassays**

- **Identification**

- **Uniquement dérivés de l'artémisinine (à l'heure actuelle)**

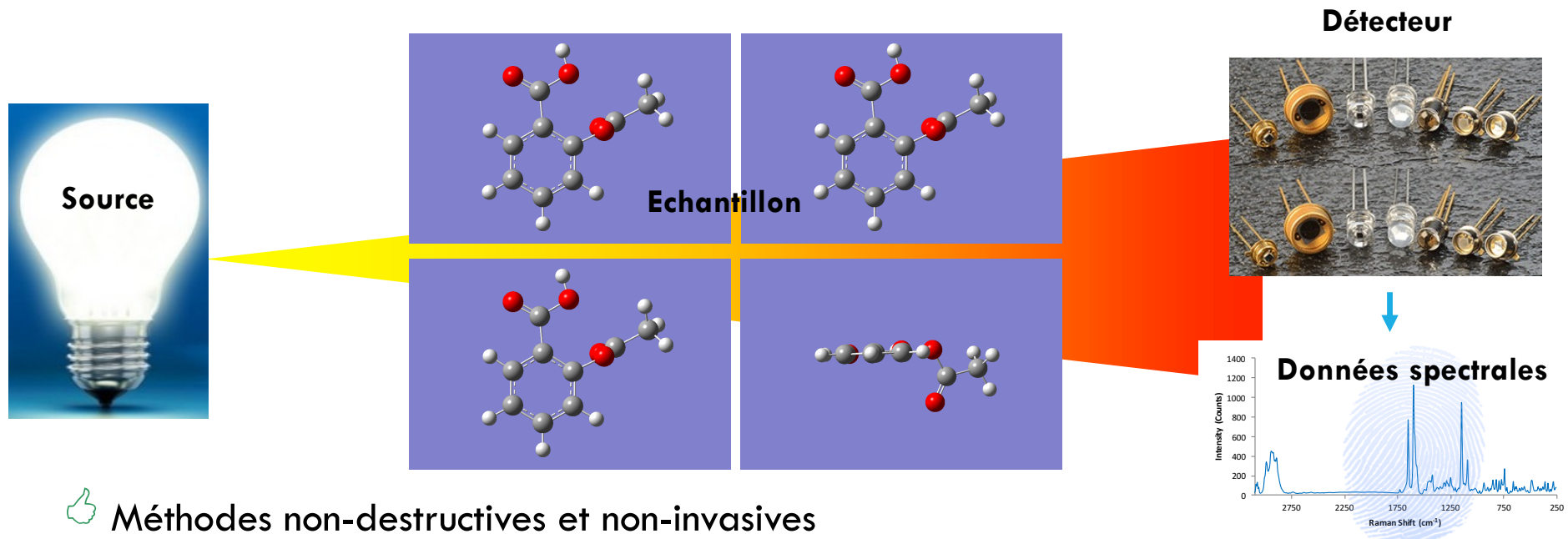
- 👍 1€/test
- 👍 Facile d'utilisation
- 👍 Formation minimale

- 👎 Usage unique
- 👎 Consommables (solvants)
- 👎 Destructif
- 👎 Stabilité en conditions tropicales ?



Stratégie de contrôle

- Analyse Rapide – Spectroscopie vibrationnelle (IR,NIR et Raman)



👍 Méthodes non-destructives et non-invasives

👎 Equipement coûteux

👎 Calibration par du personnel qualifié

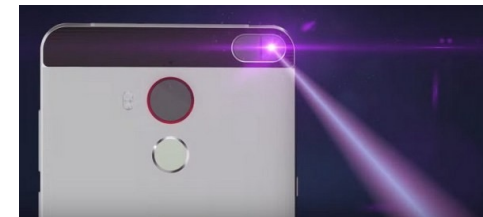
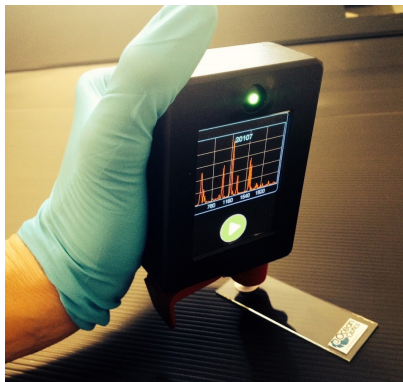
Stratégie de contrôle

- Equipements de laboratoire vs portables



Stratégie de contrôle

... Très portables



Stratégie de contrôle

- **Spectrophotomètres portables:**

- 👍 Robustes
- 👍 Faciles d'utilisation, formation minimale
- 👍 Pas de consommable
- 👍 Passe au travers de certains emballages
- 👍 Surtout pour de l'identification

- 👎 Prix (50 – 60 000 €, systèmes miniatures → 300 €)
- 👎 Poids (+/- 1 kg)
- 👎 Besoin d'une base de données
- 👎 Fluorescence (Raman)
- 👎 Changement d'humidité ambiante (NIR)
- 👎 Peu sensible (co-formulation)

Stratégie de contrôle

Signatures spectrales



Conditionnement secondaire:

boîte et notice (encres, carton, ...)

Conditionnement primaire:

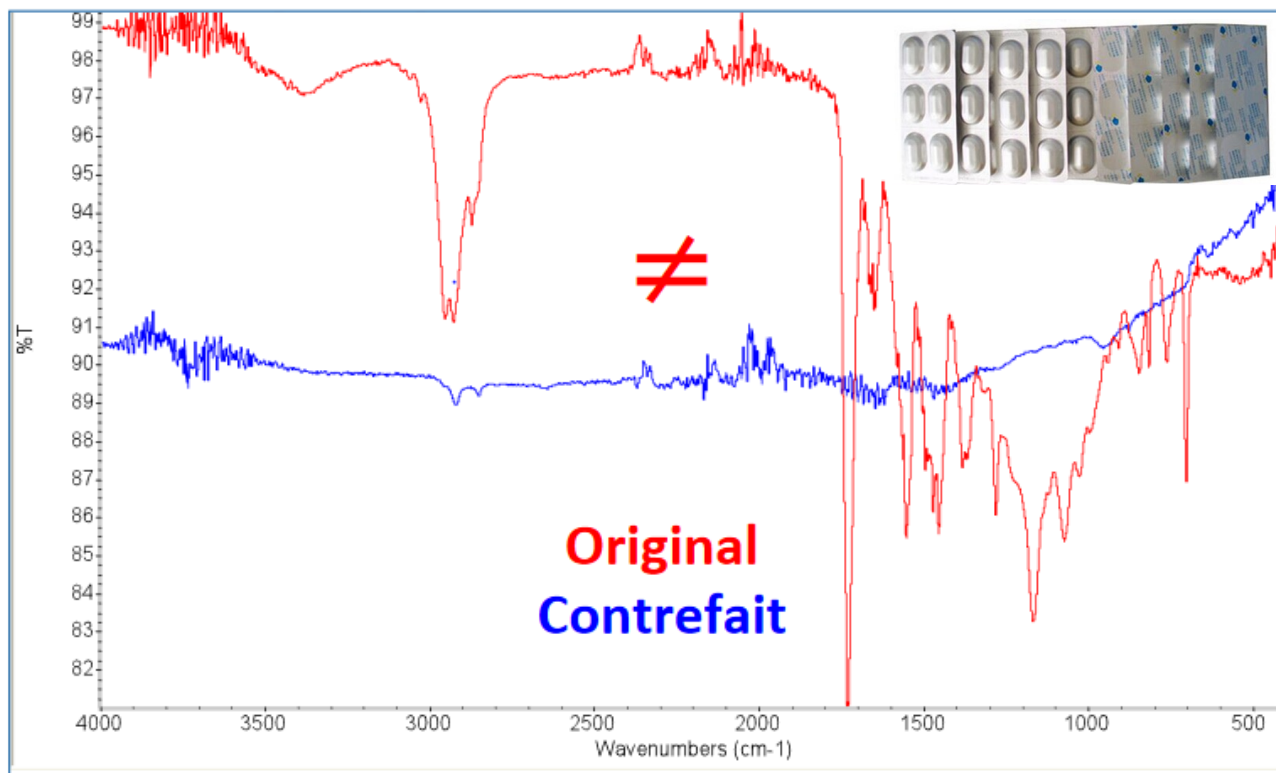
blister (PVC, aluminium, ...)

Forme pharmaceutique:

comprimé, gellule, ...

Stratégie de contrôle

- Analyse de la surface externe de la feuille d'aluminium d'un **blister** (ATR-IR).

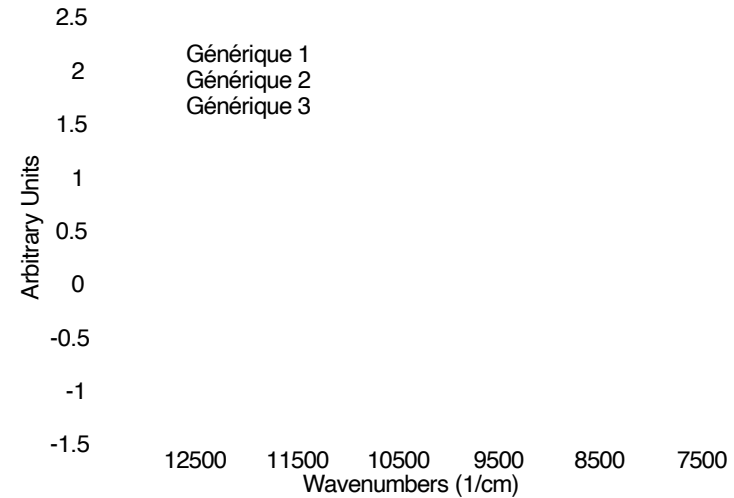
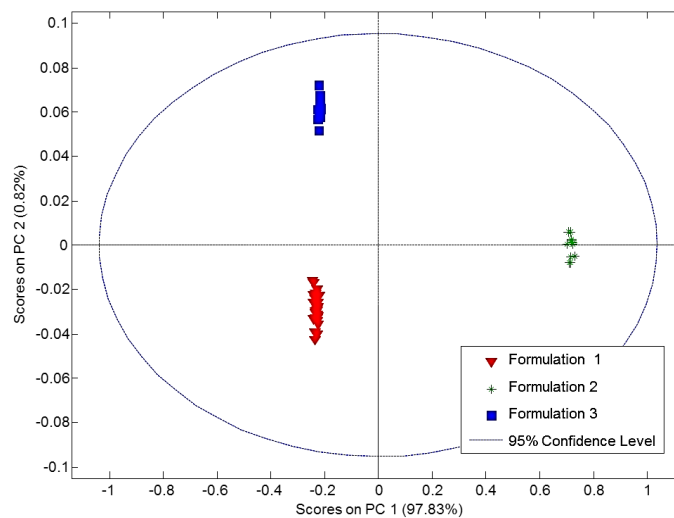


Stratégie de contrôle

- Analyse de trois formulations de **comprimés de paracétamol** par proche infrarouge



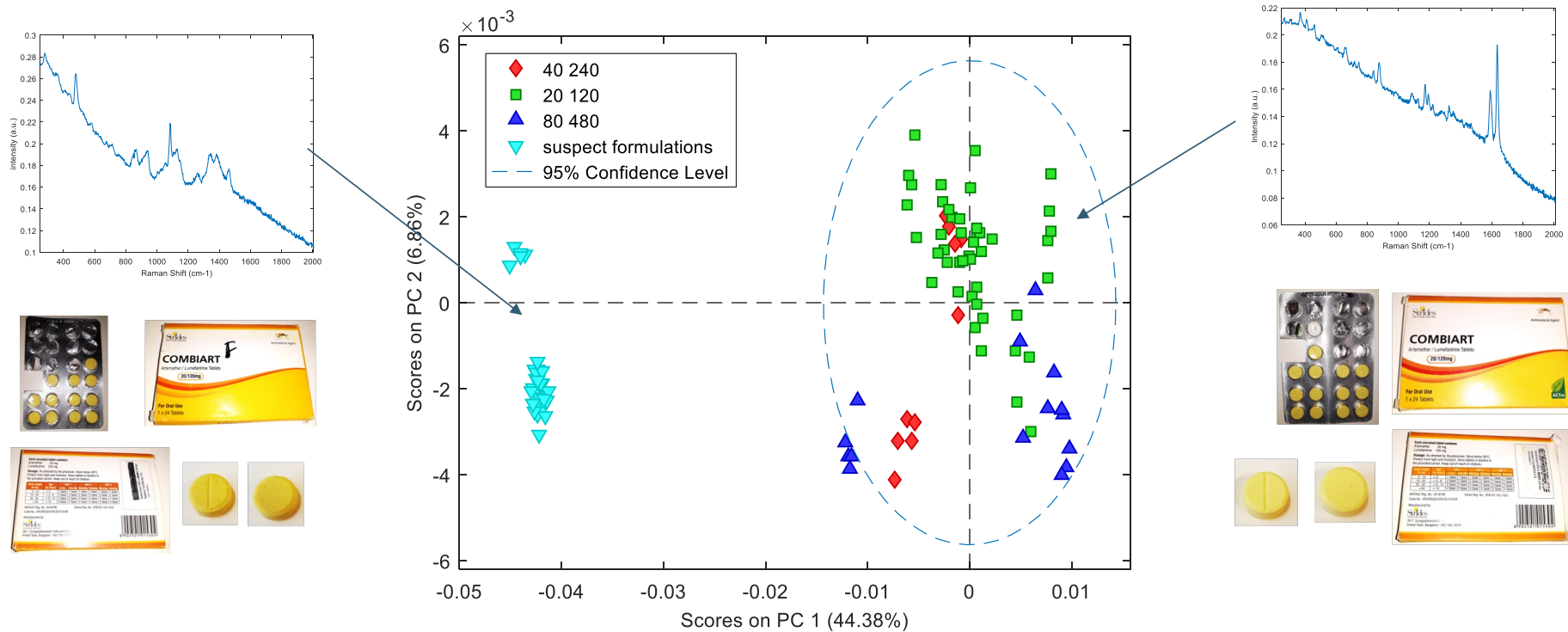
Score plot PCA



Traitement
des données

Stratégie de contrôle

- Analyse de deux échantillons par **spectroscopie Raman** (équipement **portable**)

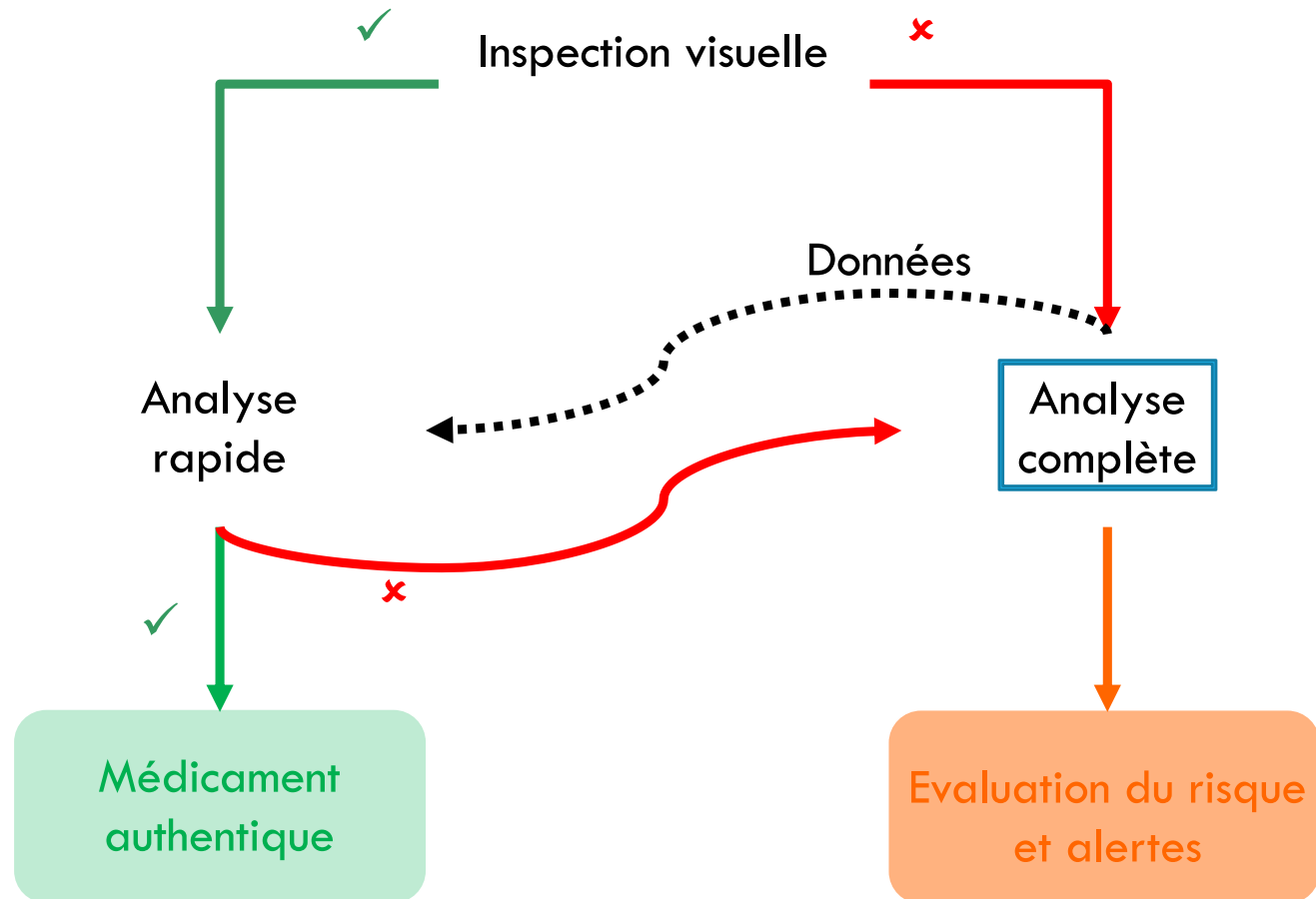


Stratégie de contrôle

- Perspectives systèmes portables: Utilisation du cloud



Stratégie de contrôle



Stratégie de contrôle

- Analyse complète
 - Tests analytiques
 - S'assurer que les bons composés sont présents
 - Identité
 - Dosage
 - Élucidation de structure
 - Élucidation de composition
 - Analyse d'impuretés (dont solvants résiduels, métaux lourds, produits de dégradation, ...)
 - HPLC, GC, MS, RMN, XRF, ICP, ...

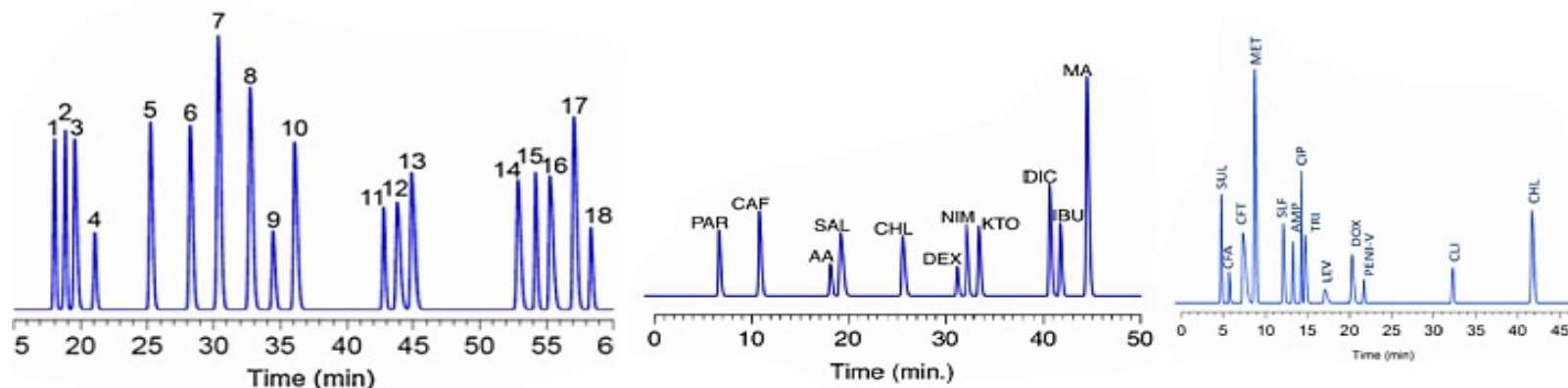
• Chromatographie liquide > Méthodes de screening

Chromatography

Antimalarial drugs (19 molecules)

NSAID (27 molecules)

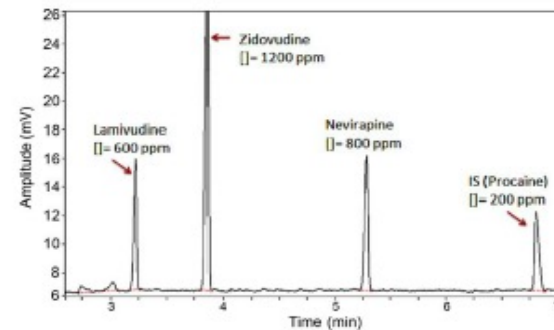
Antibiotics (19 molecules)



- B. Debrus, P. Lebrun, J. K. Mbinze et al, Innovative HPLC method development for the screening of 19 antimalarial drugs based on a generic approach, using design of experiments and design space, *Journal of Chromatography A*, 1218 (2011) 5205-5215
- J.K. Mbinze et al, Application of an innovative design space optimization strategy to the development of LC methods to combat potentially counterfeit NSAIDs , *Journal of Chromatography A*, 1263 (2012) 113-124
- J.K. Mbinze et al, Application of an innovative design space optimization strategy to the development of LC methods for the simultaneous screening of antibiotics to combat poor quality medicines, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 85 (2013) 83-92

- **Electrophorèse capillaire (Low-cost)**

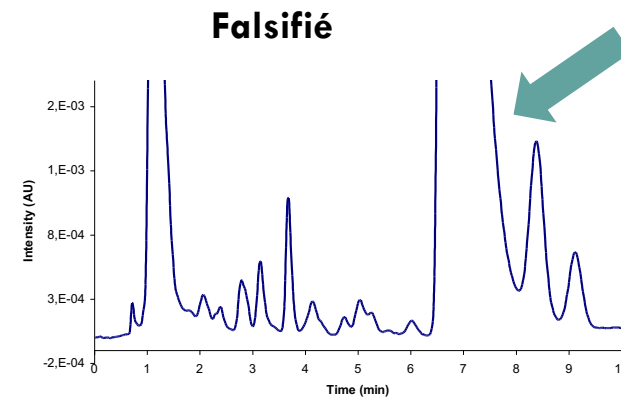
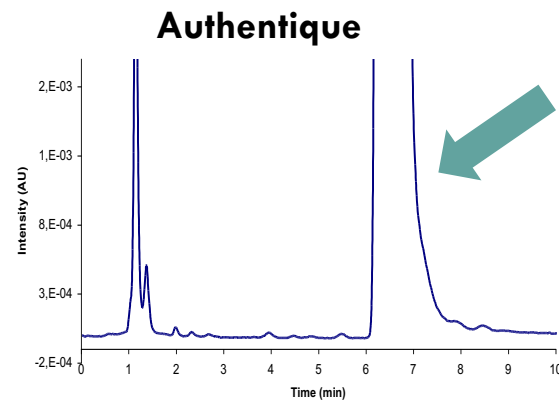
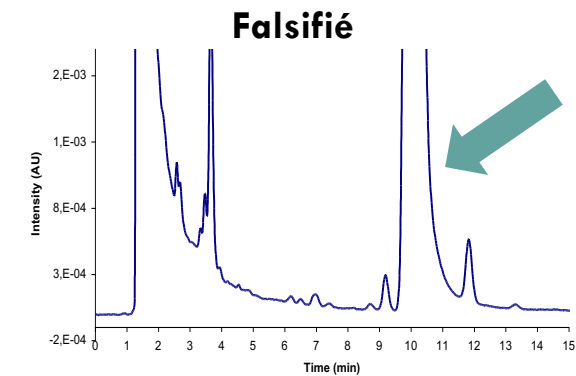
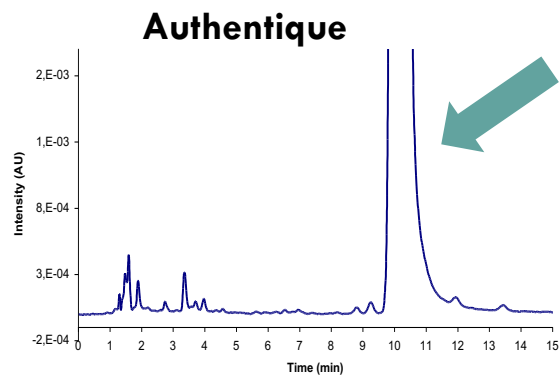
Low-cost capillary electrophoresis



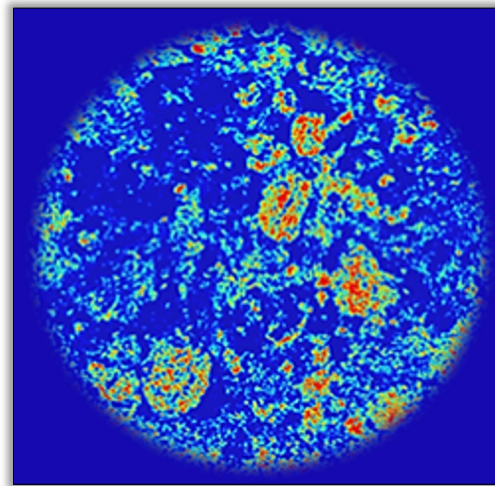
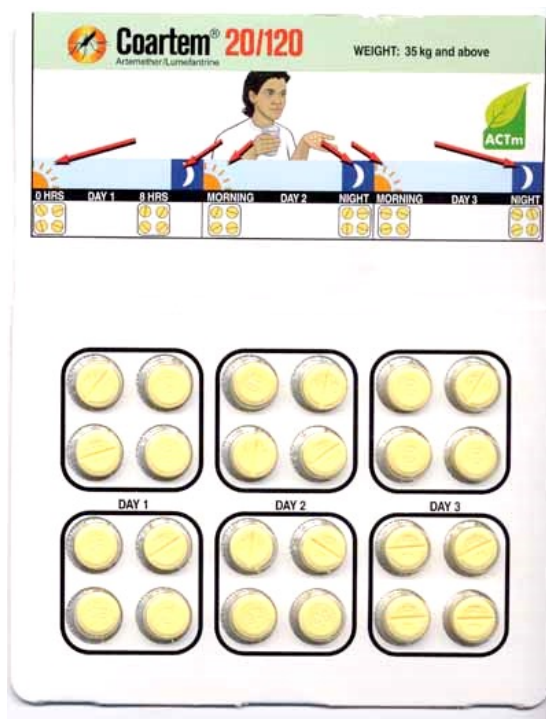
R.D. Marini et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 53 (2010) 1278–1287

R.D. Marini et al., Chemistry Today, 28 (2010), 10-14

- Profils d'impuretés (HPLC-UV)

Viagra®:**Cialis®:**

- Détection de falsification de comprimés par imagerie hyperspectrale



Amidon

Cacite (CaCO_3)

Talc

Mg Stearate

Ciprofloxacin HCl .H₂O (trace)

Sildénafil citrate (trace)

TiO₂ (rutile)

Tartrazine (E102)

Inconnu 1

Inconnu 2

Inconnu 3

- Analyse complète

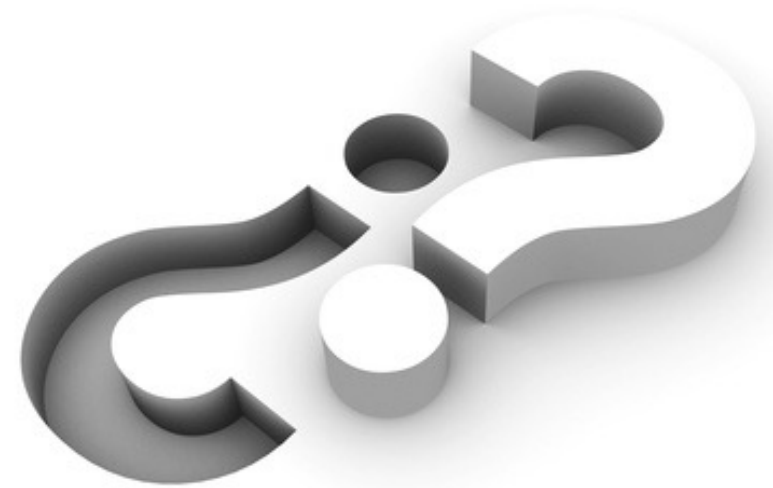
- Tests de pharmacotechnie

- S'assurer que les composés actifs soient assimilables par l'organisme (biodisponibilité)
 - Dissolution
 - Uniformité de masse
 - Friabilité
 - ...



PRÉSENTATION

- Définitions
- Problèmes
- Statistiques
- Causes
- Marché internet
- Stratégies de contrôle
- Conclusion



- La **falsification des médicaments** touche aussi bien les **pays émergents** que les **pays industrialisés** et constitue une menace pour la santé et la sécurité des patients et également au niveau socioéconomique.
- Elle ne concerne plus uniquement les médicaments dits « de confort » mais **tous les médicaments**.
- Les **causes sont multiples** suivant la zone géographique et le type de médicament concerné.

- **L'achat de médicaments sur internet nécessite la prise de précautions particulières de la part du patient.**
- **Différents niveaux de protection** existent pour lutter contre la falsification.
- **Seule la combinaison de ces moyens de protection peut permettre une lutte efficace.**



CIRM ULiège

