




Centre Interfacultaire
de Recherche du Médicament

Falsification des médicaments: Est-il possible d'améliorer la puissance des outils de détection ?

E. Ziemons, P.-Y. Sacré, R. Marini, Ph. Hubert

*Université de Liège (ULg), Département de Pharmacie, CIRM,
Laboratoire de Chimie Analytique*



LIEGE
CREATIVE
Forum
Innovier et Entreprendre



Falsification médicamenteuse

Tout médicament comportant une fausse présentation :

- de son identité, de sa dénomination ou de sa composition et du dosage de ses composants;
- De sa source, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché;
- de son historique (date, emballage, documents, circuits de distribution).

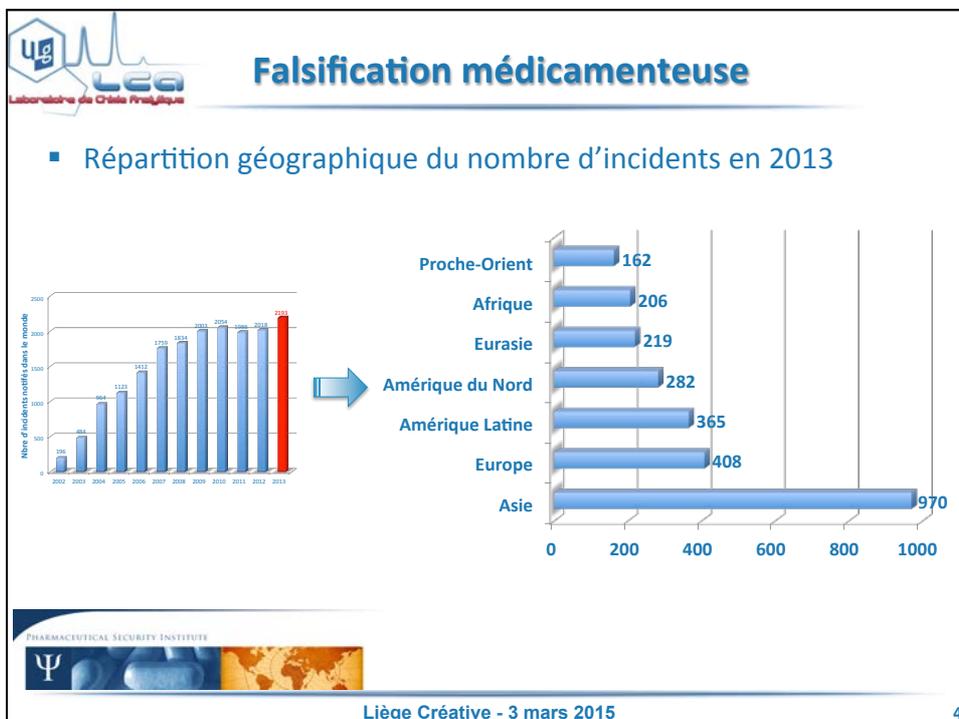
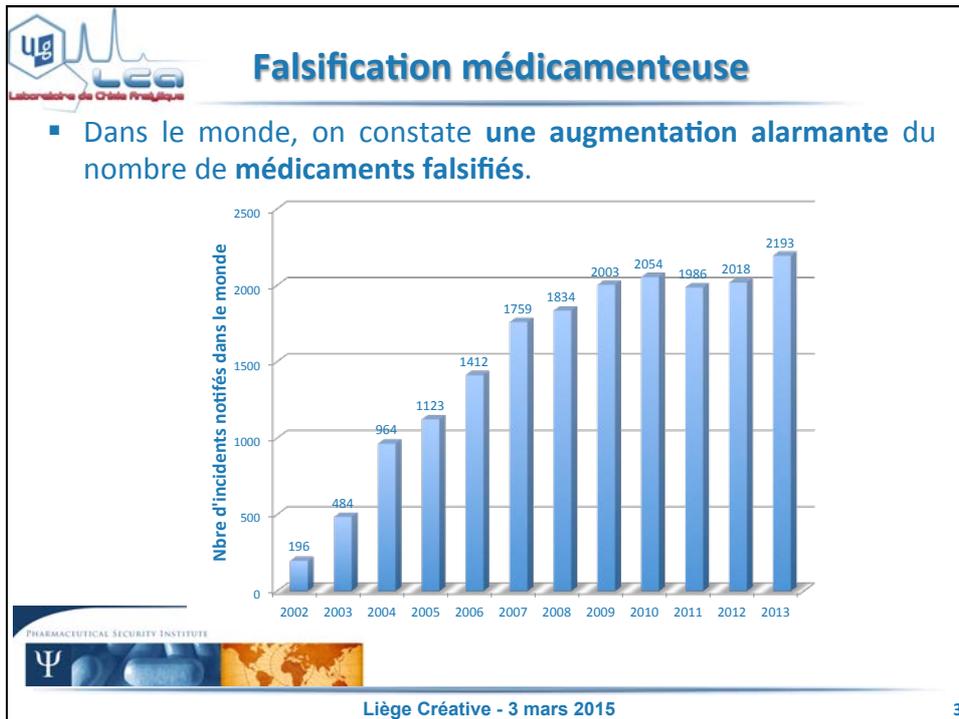
→ **Problématique plus vaste**

→ **Pas limitée à la contrefaçon (propriété intellectuelle)**



Directive 2011/62/UE du parlement européen et du conseil du 8 juin 2011,
Journal officiel de l'Union européenne, L 174/74 – 1.7.2011.

Liège Créative - 3 mars 2015 2




Falsification médicamenteuse

Impact au niveau de la santé publique :

- Echecs thérapeutiques
- Apparition de résistances (ex: antibiotiques, antipaludéens, antiviraux, ...)
- Augmentation de la mortalité et de la morbidité (700.000 morts par an liés à la falsification des médicaments contre la tuberculose/paludisme)

Impact au niveau socio-économique :

- Perte de compétitivité (marché mondial)
- Perte de crédibilité (industrie pharmaceutique)
- Perte d'emploi
- Appauvrissement de la population

Liège Créative - 3 mars 2015 5


Quelques chiffres

FDA

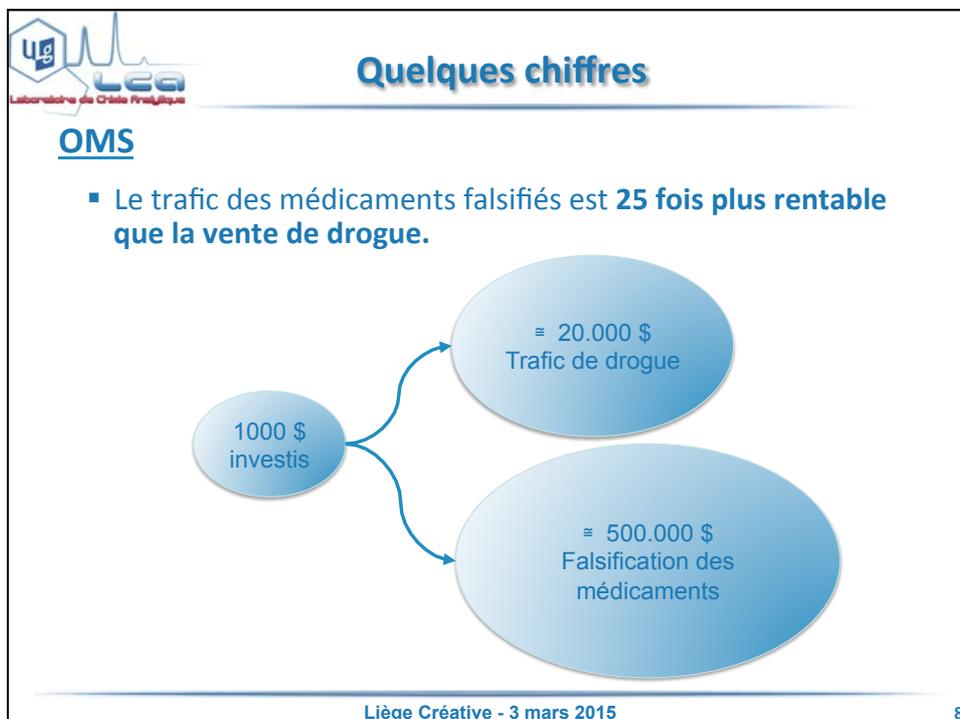
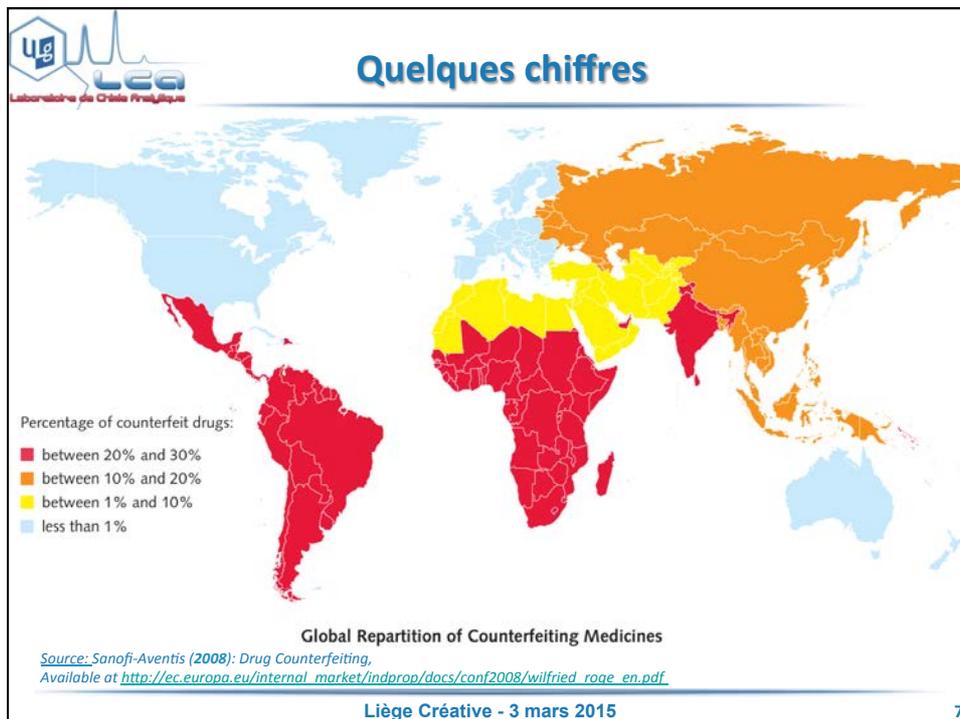
- Médicaments contrefaits \approx **10 - 15% du marché mondial** des médicaments.
 - **45 milliards \$** en 2006 et **75 milliards** en 2010 (↗).
- Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure **> 30 % des médicaments en Afrique centrale.**

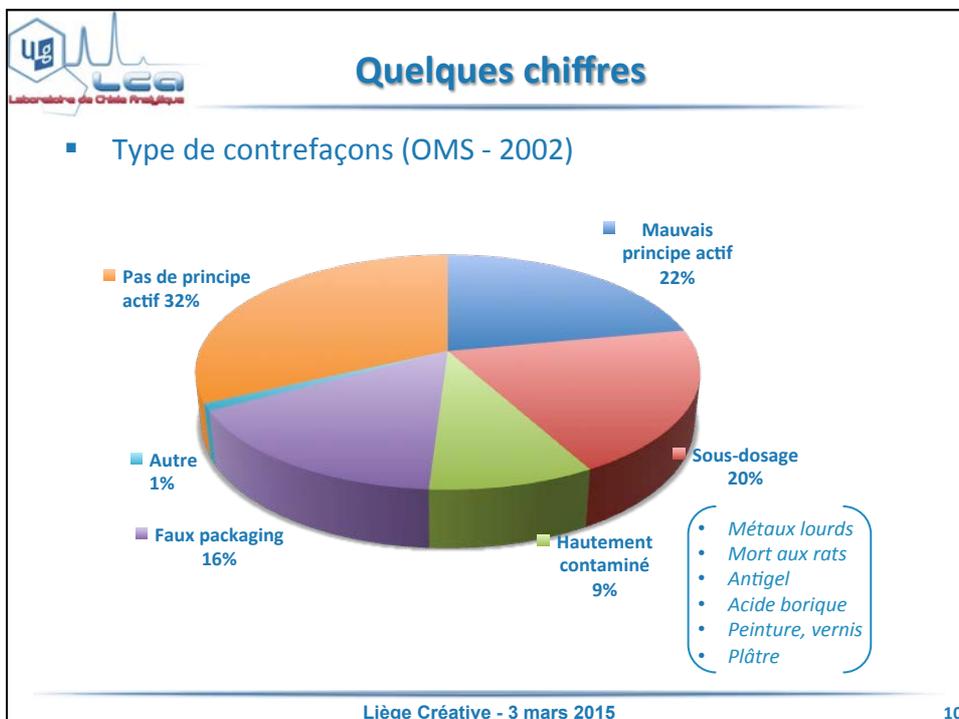
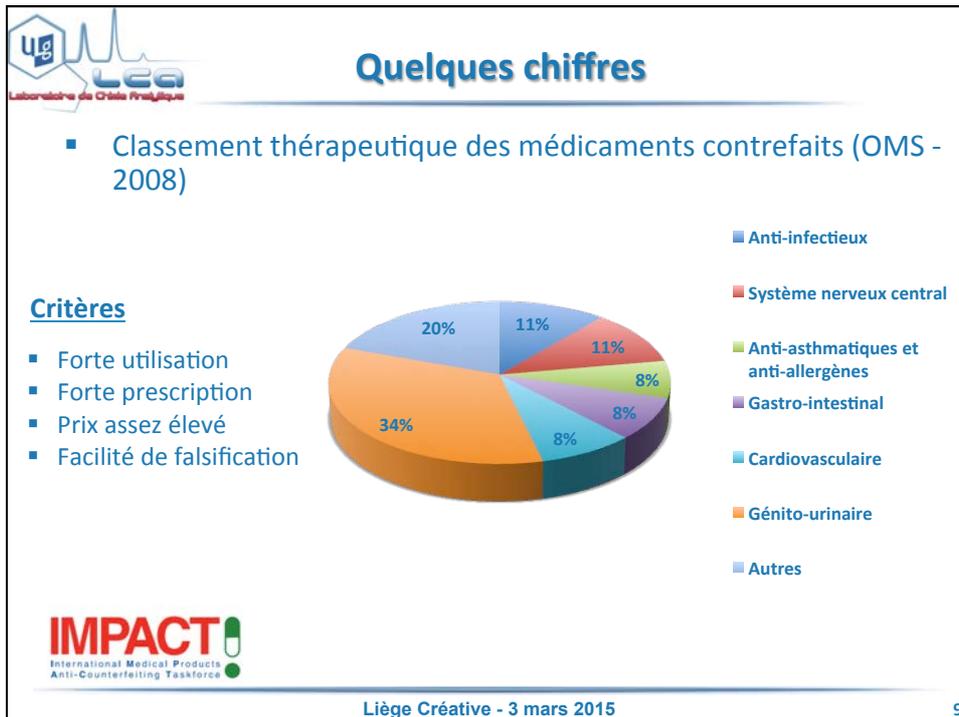




- Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure **> 50 % sur internet.**

Liège Créative - 3 mars 2015 6







Quelques exemples

2003: Afrique: 30-70% des antipaludiques sont faux [1].

2006: Panama: 300 morts (excipient contrefait) [2].

2007: OMS: plus de 4 cas de médicaments nocifs/jour, soit 20% en plus qu'en 2006 (10 fois plus qu'en 2000) [2].

2008: Nigéria: 100 bébés sont morts après la prise d'un faux sirop à base de paracétamol (70% des médicaments sont falsifiés) [3].

2009: Chine: 6 fois la dose normale d'un antidiabétique dans des médicaments utilisés en médecine traditionnelle [4].

[1] The Lancet 362, 2003, 169; [2] Rapport du secrétariat de l'OMS, 18 décembre 2008; [3] EAASM report, The counterfeiting superhighway, Surrey, 2008; [4] Deadly counterfeit diabetes drug found outside China's Xinjiang, China View, 5 February 2009

Liège Créative - 3 mars 2015 11



Quelques exemples

2010-2015: **Fake version of OxyContin linked to 19-year-old's death, Saskatoon police say** Canada

CBC News - Posted: Jan 06, 2015 2:44 PM CT | Last Updated: Jan 06, 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).

Roumanie
Allemagne
Danemark

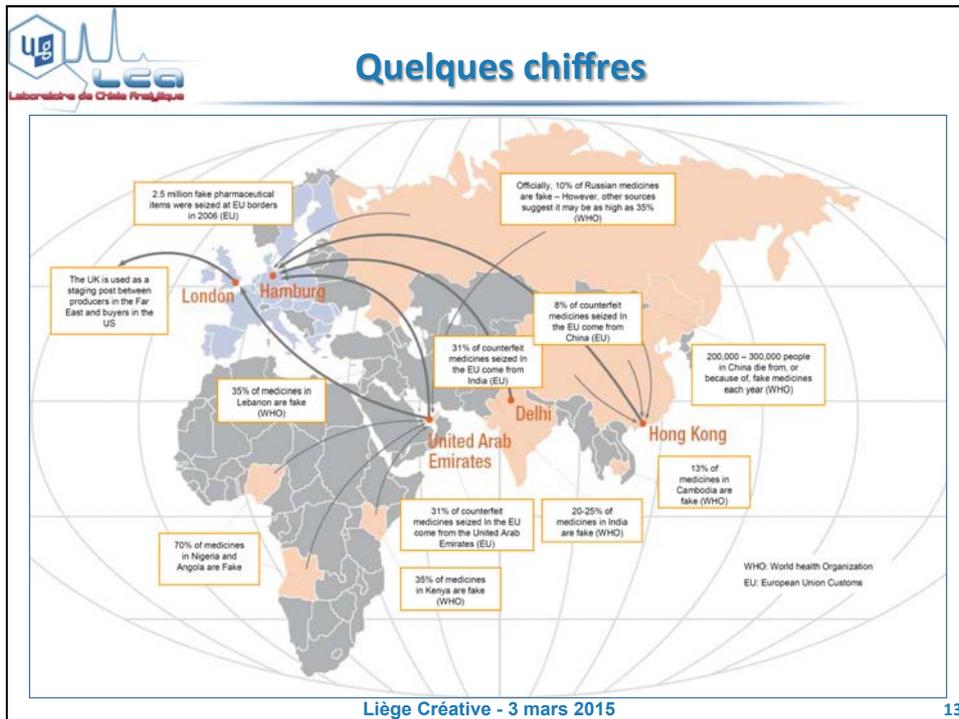
main » News » 2015 » January

Ukraine
■ **SSU seizes over two million of dangerous counterfeit popular medicines**

FDA Warns Consumers about Counterfeit Alli
The counterfeit products contain controlled substance sibutramine

Counterfeit drugs for cancer, sold through pharmacy chain

Liège Créative - 3 mars 2015 12



13



14

La Wallonie dans tout ça

- Zone de transit importante vers l'Amérique et l'Afrique
 - 13681 unités de médicaments saisis aux aéroports et 108 colis saisis par les douanes en 1 semaine (PANGEA VII, 2014)
- Produits pharmaceutiques = premières importation (12%) et exportation wallonnes (17%)

IWEPS, 2012

Liège Créative - 3 mars 2015 15

Circuit de distribution des médicaments

- Portes d'entrée: Importation parallèle et e-commerce des médicaments

Liège Créative - 3 mars 2015 16


Falsification médicamenteuse

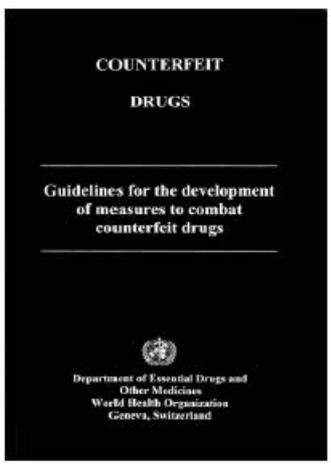


Lipitor


Viagra


Liège Créative - 3 mars 2015 17


Mesures générales pour combattre la falsification des médicaments



1. Renforcement de la volonté et de l'engagement politique
2. Législation appropriée
3. Etablir un DRA national
4. SOP et lignes directrices pour les inspecteurs
5. Renforcer les lois de contrôle des médicaments
6. Habilitier le pouvoir judiciaire
7. Favoriser le partenariat
8. Partager les responsabilités – Collaboration

Liège Créative - 3 mars 2015 18


Convention Medicrime

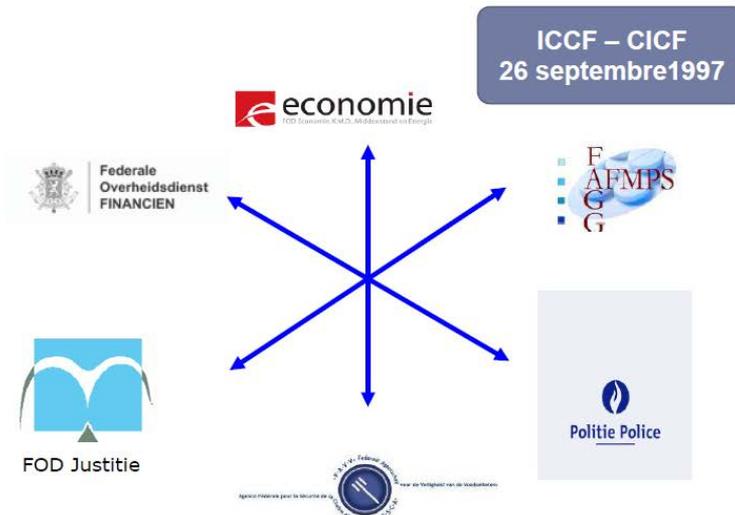


MEDICRIME CONVENTION
 Convention of the Council of Europe on counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health

- Mechanism – Criminal Law
- No food supplements
- No Cosmetic products
- **No IPR issues** – not an economic law instrument
- Regulatory breaches (dealt with by other laws and standards)

Liège Créative - 3 mars 2015 19


Plateforme de collaboration nationale



ICCF – CICF
 26 septembre 1997

Logos included in the diagram:

- economie (FOD Economie, K.M.O., Landbouwk. en Visserij)
- Federale Overheidsdienst FINANCIER
- FOD Justitie
- AFMPS (Fédération des Associations Médicales de Praticiens de la Région de Bruxelles-Capitale)
- Politie Police
- Logo of the National Collaboration Platform (ICCF - CICF)

Liège Créative - 3 mars 2015 20

Qui contrôle en Belgique ?

Matières premières



Spécialités pharmaceutiques




- **L'industrie** qui produit.
- **L'AFMPS** qui délègue les analyses à des laboratoires agréés indépendants (ISP, labo. universitaires agréés).
- **L'APB** (SCM=service de contrôle des médicaments).

Liège Créative - 3 mars 2015 21

Comment lutter ?

- **Mise en place d'un système harmonisé d'identification** (coûtera à l'Europe ≈ 11,5 milliards d'euros).





Liège Créative - 3 mars 2015 22

Comment lutter ?

Ex. stratégie de Sanofi:

GTIN/NTIN: 12345678901234
Batch: A1C2E3G4I5 Ser Num 1234567890
Expiry: 07-2008 Num 1234567890

Increased Protection (Patient/Product)

Product Identification

Product Authentication

Product Integrity

SANOFI Industrial Affairs Network

JM Bobée - 25 february 2013

Liège Créative - 3 mars 2015 23

Comment lutter ?

➤ **Peines renforcées** pour les criminels mettant sur le marché ce genre de contrefaçons.

Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique
STCE no. : 211

- **Nbre total de signatures non suivies de ratifications : 19 dont la Belgique**
- **Nbre total de ratification/adhésions: 4**

Degradés standard

Liège Créative - 3 mars 2015 24

 **Comment lutter ?**

➤ Améliorer et développer des **méthodes d'analyse** rapides et spécifiques permettant de **s'assurer de la qualité du médicament.**

3 jours

Conforme
Non conforme

Liège Créative - 3 mars 2015 25

 **Comment lutter ?**

➤ Améliorer et développer des **méthodes d'analyse** rapides et spécifiques permettant de **s'assurer de la qualité du médicament.**

- 1) Analyse visuelle
- 2) Analyse rapide non destructive (ex. Raman, NIR,...)
- 3) Analyse destructive (ex. techniques séparatives : HPLC, CE,...)

Liège Créative - 3 mars 2015 26

LEA
Laboratoire de Chimie Analytique

Technologies anti-falsification

■ Lutte contre la falsification

Authentification

- Visible (over)
 - Hologrammes
 - Étiquettes
 - Encres spéciales
 - RFID
 - GS-1 Datamatrix 2D
 - Pedigree
 - ...
- Cachée (covert)
 - Conditionnements
 - Colles spéciales
 - Encres spéciales
 - Médicament
 - Marqueurs
 - Chimiques (traceurs)
 - Biologiques (ADN)
 - Signatures spectrales



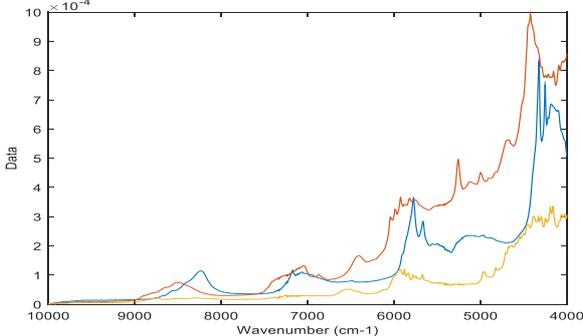
Liège Créative - 3 mars 2015 27

LEA
Laboratoire de Chimie Analytique

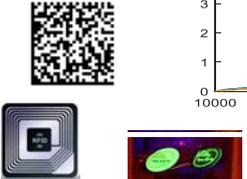
Technologies anti-falsification

■ Lutte contre la falsification

Signatures spectrales



traceurs
(ADN)
ale



Liège Créative - 3 mars 2015 28


Technologies anti-falsification

Signatures spectrales

	Conditionnements	Forme pharmaceutique
Médicament falsifié	✗	✗
	✓	✗
	✗	✓*

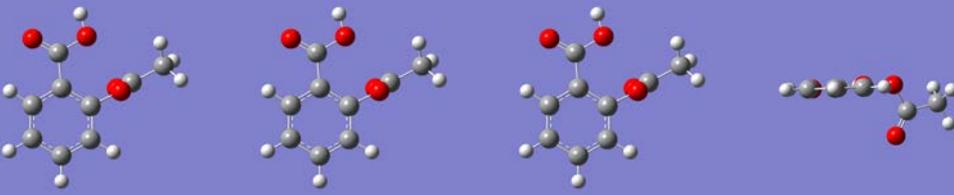
re:
n, ...)
re:
.)
comprimé, gélule, ...



Liège Créative - 3 mars 2015 29

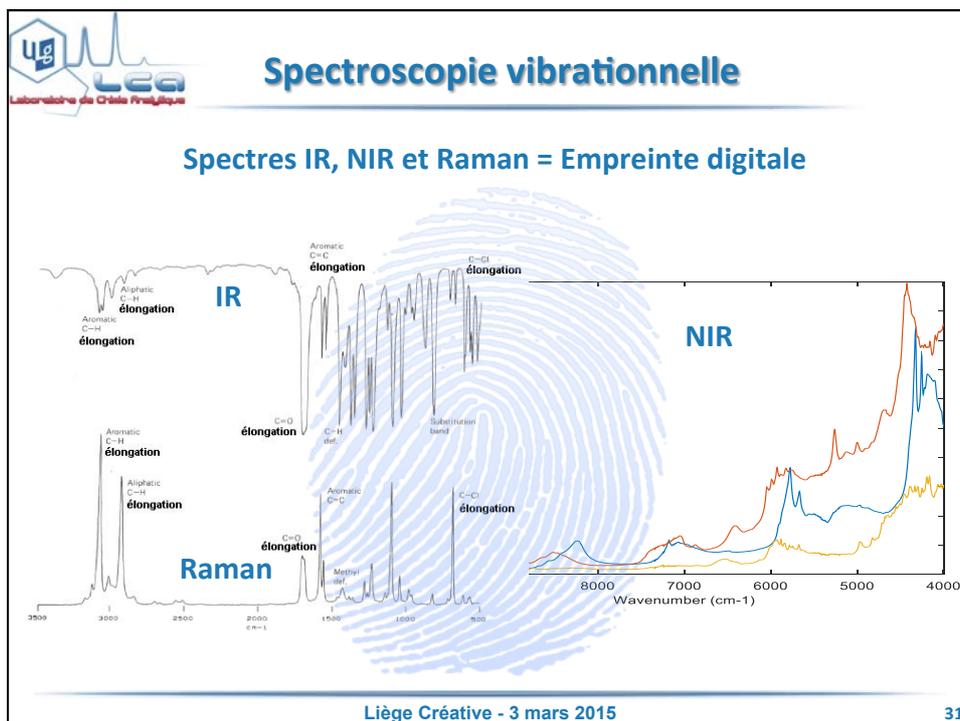

Spectroscopie vibrationnelle

Toute technique spectroscopique permettant d'obtenir des **informations** sur les **vibrations du milieu étudié**, souvent des molécules en solution ou à l'état solide.



- Spectroscopie **infrarouge** (IR) à transformée de Fourier,
- Spectroscopie **proche infrarouge** (NIR) à transformée de Fourier,
- Spectroscopie **Raman**.

Liège Créative - 3 mars 2015 30



LEA
Laboratoire de Chimie Analytique

Spectroscopie vibrationnelle

Avantages

- Technique non destructive et simple d'utilisation
- Acquisition rapide, non-invasive (à travers le conditionnement primaire: plastique, verre, ...) et peu coûteuse
- Absence de préparation des échantillons
- Information chimique et physique
- Utilisation de sondes de mesure et systèmes portables







Liège Créative - 3 mars 2015

32


Spectroscopie vibrationnelle

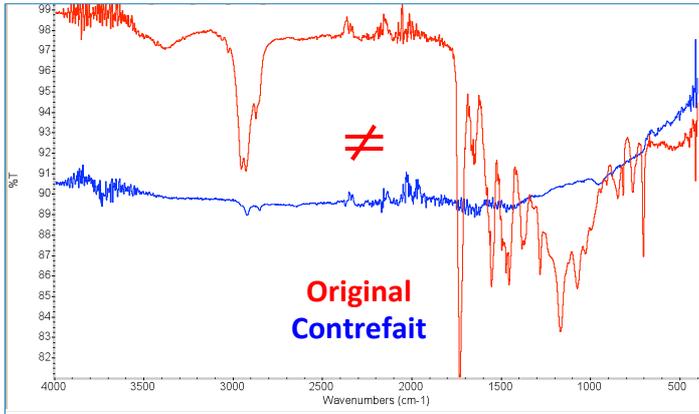
Inconvénients 

- Complexité du signal → Approches multivariées (chimiométrie)
- Développement complexe des modèles prédictifs (construction de la base de données, prétraitements mathématiques, outils chimiométriques, sélection du modèle, transfert, ...)
- Infrarouge: Eau et trajet optique court (μm)
- Proche infrarouge: Manque de sensibilité ($>2\%$), interprétation spectrale (recouvrement des bandes)
- Raman: Fluorescence, décomposition thermique et manque de sensibilité ($>2\%$)

Liège Créative - 3 mars 2015 33


Exemple 1: Conditionnements

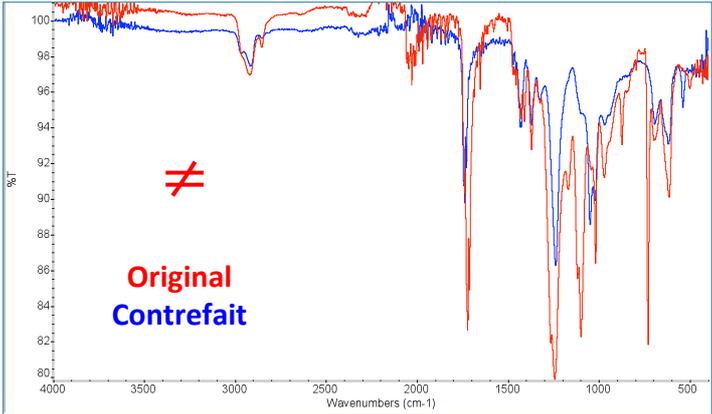
- Analyse de la **surface externe** de la feuille d'**aluminium** d'un blister (ATR-IR).



Liège Créative - 3 mars 2015 34

Exemple 1: Conditionnements

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



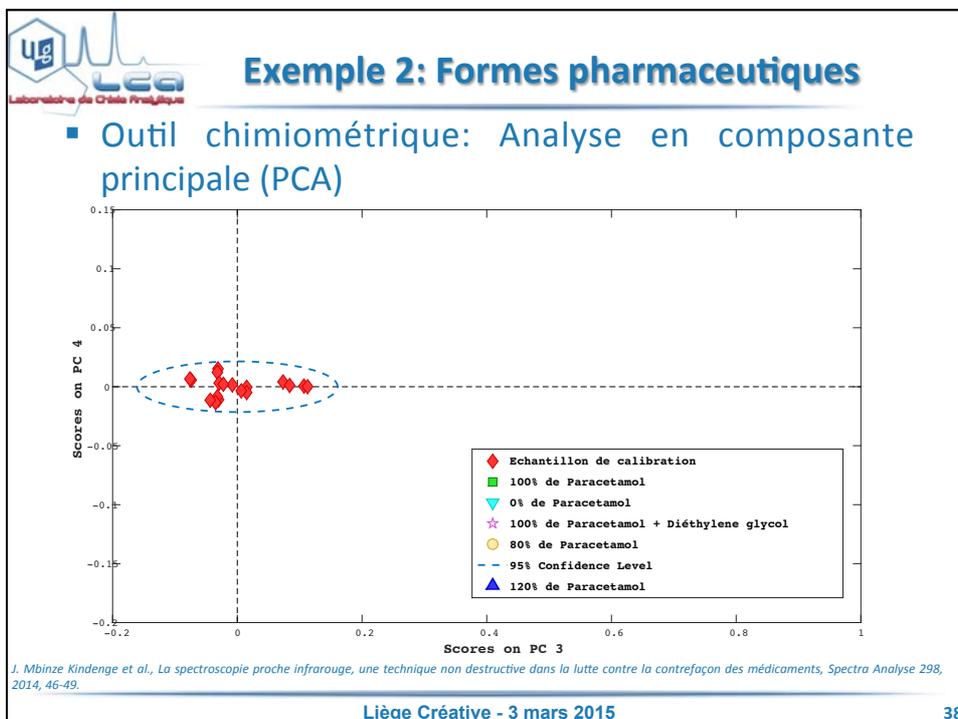
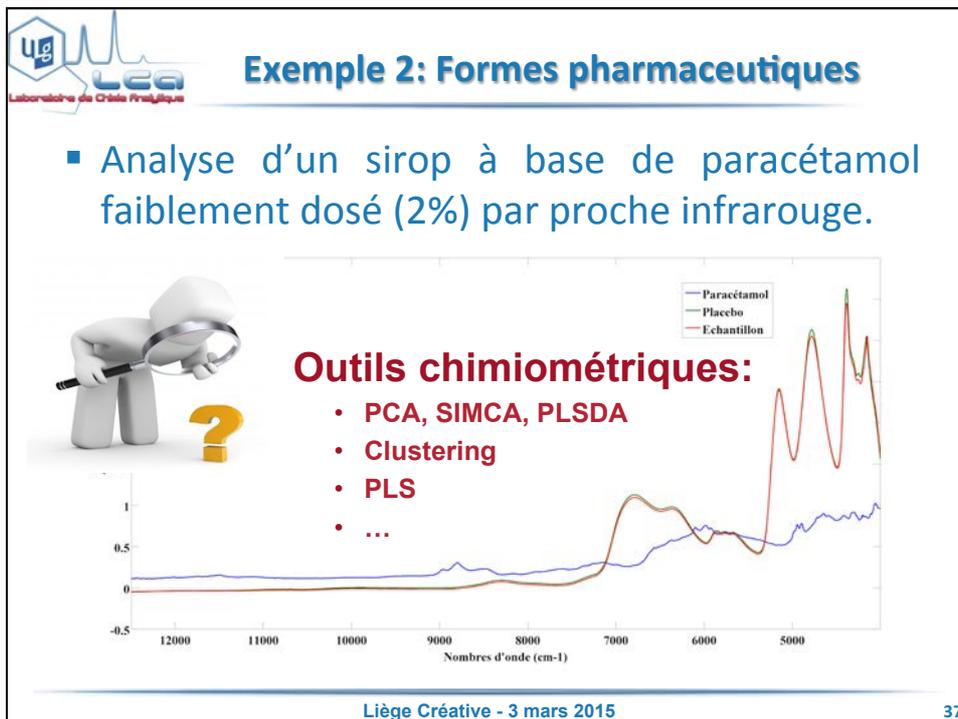
Original
Contrefait

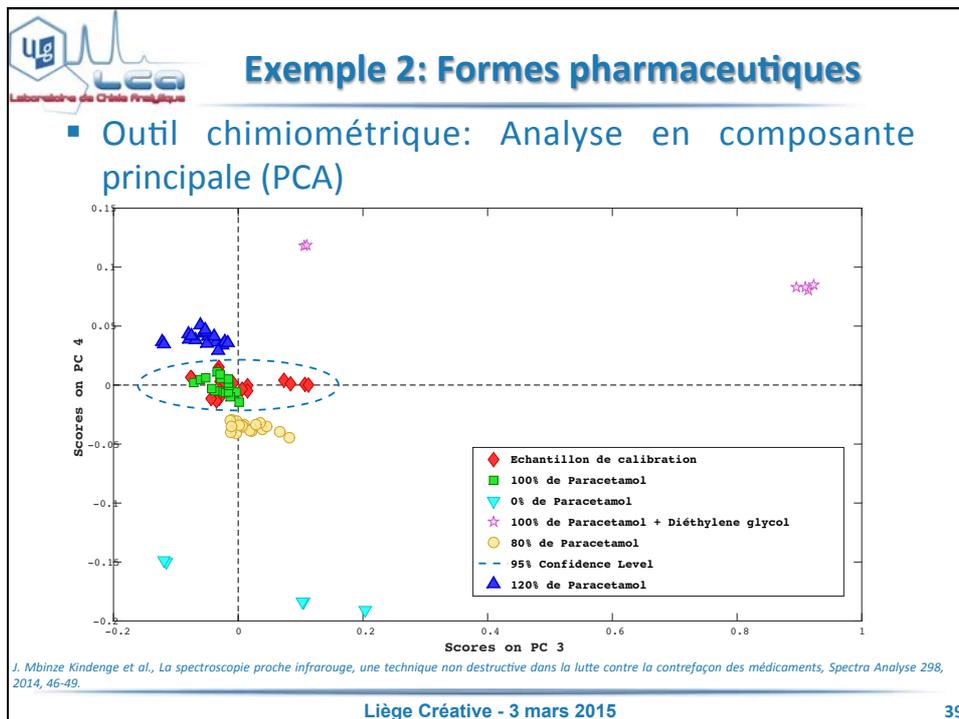
Liège Créative - 3 mars 2015 35

Exemple 1: Conditionnements

	Conditionnements	Contrefait
Original	Boîte: • Carton • Encres	× ×
	Forme pharmaceutique	Contrefait
Original	•HPLC	× (Pas de principe actif)

Liège Créative - 3 mars 2015 36





Exemple 3: Formes pharmaceutiques à travers le conditionnement primaire

■ Analyse de médicaments achetés sur internet par spectroscopie proche infrarouge: PCA

Santé - Médicament ☆

Vente de **viagra** sans ordonnance en ligne à **prix** discount, 1 pilule = 0,58 Euro **Meilleurs prix** garantis et **livraison rapide** vers la France, Belgique, ...
[categorie.francite.com/fr/index.asp?...](http://categorie.francite.com/fr/index.asp?) - En cache - Pages similaires



Pourquoi cette démarche chez les consommateurs?

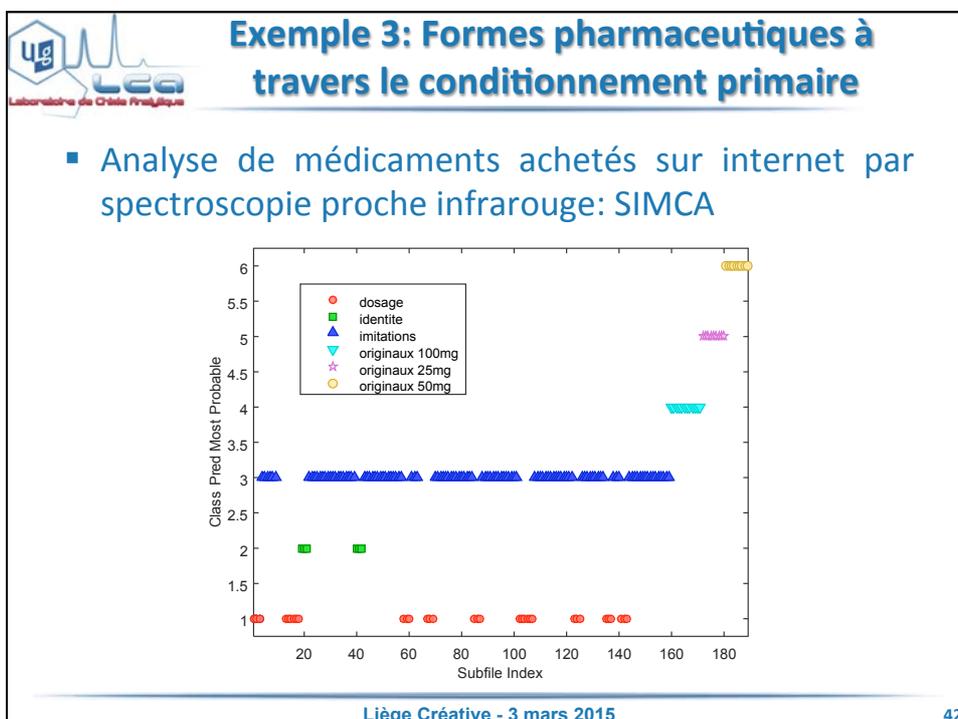
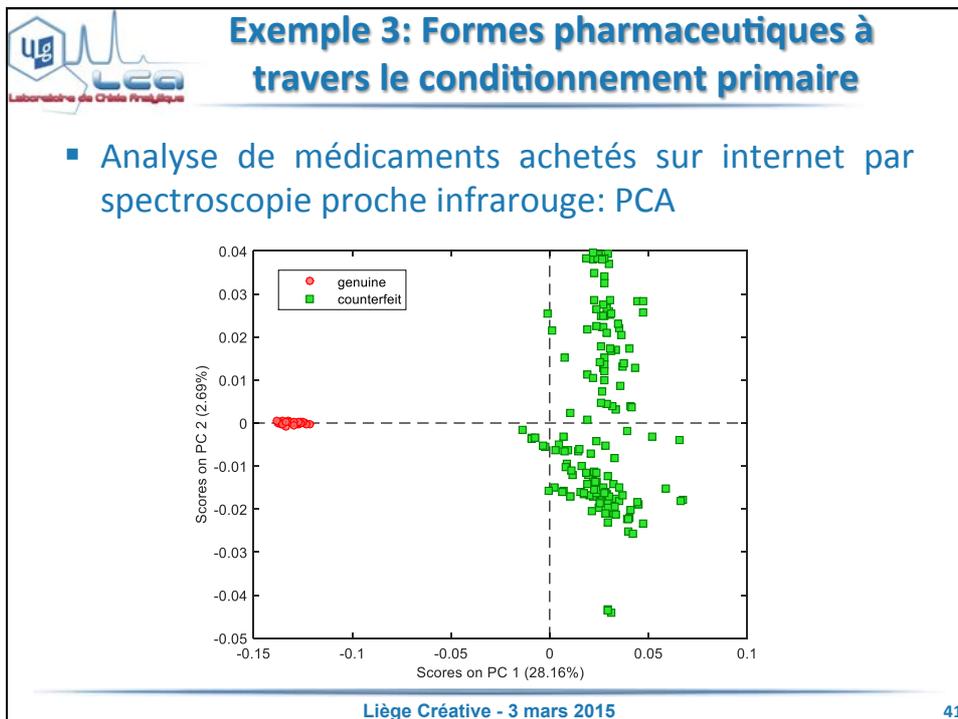
- Par soucis d'économie (32%)
- Par gain de temps (32%)
- Pour éviter la visite du médecin ou l'obtention d'une ordonnance (27%).

Pas de contrôle de la qualité effectué sur ces produits

⚠

- Risque de falsifications
- Risque de produits dégradés

Liège Créative - 3 mars 2015 40



Exemple 3: Formes pharmaceutiques à travers le conditionnement primaire

■ **Arbre décisionnel: classification complexe**

```

graph TD
    R1{Rule [1] < -0.1166} -- True --> R2{Rule [1] > 0.015}
    R1 -- False --> R3{Rule [1] > -0.0278}
    R2 -- True --> S1[String = "Viagra 100mg"]
    R2 -- False --> R4{Rule [1] < -0.025}
    R4 -- True --> S2[String = "Viagra 25mg"]
    R4 -- False --> S3[String = "Viagra 50mg"]
    R3 -- True --> S4[String = "dosage ok, api ok"]
    R3 -- False --> R5{Rule [2] > 0.042}
    R5 -- True --> S5[String = "mauvais api"]
    R5 -- False --> S6[String = "bon api mauvais dosage"]
  
```

Liège Créative - 3 mars 2015 43

Spectroscopie vibrationnelle portable

■ **Miniaturisation des composants permettant de réaliser des analyses sur le terrain à l'aide d'outils portables**

■ **Coût de l'équipement**

■ **Algorithmes décisionnels:**

- **Contrôle des matières premières**

Liège Créative - 3 mars 2015 44


Spectroscopie vibrationnelle portable

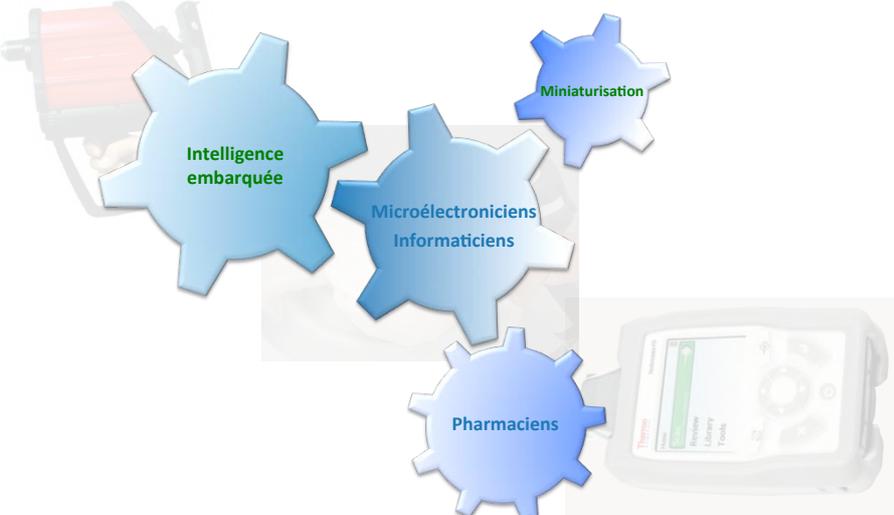
- Améliorer la puissance des outils de détection



Liège Créative - 3 mars 2015 47


Spectroscopie vibrationnelle portable

- Améliorer la puissance des outils de détection



Liège Créative - 3 mars 2015 48



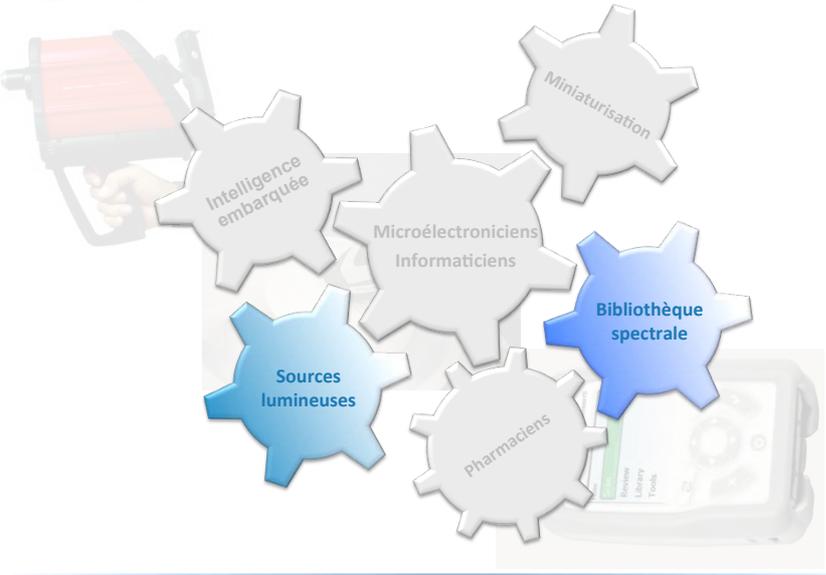
Conclusion

- 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 au niveau socio-économique.
- Elle ne concerne plus uniquement les médicaments dits « de confort » mais touche l'ensemble des médicaments.
- La spectroscopie vibrationnelle est un outil de lutte contre la falsification rapide, simple d'utilisation et efficace.
- Elle permet l'acquisition de signatures spectrales des différentes « parties » du médicament : conditionnements primaires/secondaires et de la forme pharmaceutique.
- Son caractère non destructif, non invasif ainsi que sa portabilité en font une technique analytique de première ligne.

Liège Créative - 3 mars 2015 49



Perspectives



Liège Créative - 3 mars 2015 50



Merci pour votre attention

