

EHESP

**Pharmacien inspecteur de santé
publique**

Promotion : **2007-2008**

Date du Jury : **Septembre 2008**

**Les importations parallèles de
médicaments à usage humain :
aspects réglementaires et enjeux
sanitaires**

Isabelle KOCH

Remerciements

Je tiens à remercier les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce mémoire, en particulier :

- les collègues pharmaciens inspecteurs de santé publique qui m'ont accordé des entretiens,
- Mesdames Nathalie Hédo, Béatrice Pétrini et Céline Rorive pour leur disponibilité et leur aide précieuse,
- Monsieur Stéphane Lange pour ses conseils avisés.

Sommaire

Introduction	1
1 Normes et jurisprudences européennes.....	5
1.1 L'Europe et le principe d'harmonisation des normes.....	5
1.1.1 Un marché intérieur commun	5
1.1.2 Le principe de libre-circulation des marchandises	5
1.1.3 L'harmonisation des normes relatives aux médicaments.....	6
1.1.4 L'harmonisation des normes relatives à la propriété industrielle	8
1.2 Les dérogations au principe de libre-circulation	9
1.2.1 Les dérogations au titre de la protection de la santé publique	9
1.2.2 Les dérogations liées à la propriété industrielle	10
1.3 L'encadrement des importations parallèles	11
1.3.1 Les textes fondateurs	11
1.3.2 Le régime d'autorisation des importations parallèles	11
1.3.3 Modification du conditionnement	12
2 Réglementation relative aux importations parallèles en France	13
2.1 Les textes constitutifs.....	13
2.1.1 Historique.....	13
2.1.2 Le décret du 23 janvier 2004	13
2.2 La description du régime des autorisations d'importation parallèle	14
2.2.1 Les conditions nécessaires	14
2.2.2 Le champ extérieur des importations parallèles.....	14
2.2.3 Les modalités d'octroi d'une autorisation d'importation parallèle	15
2.2.4 La procédure de délivrance d'une autorisation d'importation parallèle.....	17
2.2.5 Les motifs de suspension ou de suppression	18
2.3 Les statuts des établissements pharmaceutiques.....	19
2.3.1 L'importateur parallèle.....	19
2.3.2 Le fabricant en charge du reconditionnement.....	19
2.3.3 Le dépositaire.....	20
2.3.4 Le grossiste répartiteur.....	20

3	Enjeux des importations parallèles en matière d'examen, de surveillance et d'inspection	21
3.1	L'état des lieux des importations parallèles	21
3.1.1	Les importations parallèles en Europe	21
3.1.2	Les Importations parallèles en France	22
3.2	L'identification des risques liés aux importations parallèles	23
3.2.1	Les risques de contrefaçon	23
3.2.2	Les risques de perte de traçabilité	25
3.2.3	Les risques de perte de la qualité et de la sécurité.....	25
3.2.4	Les risques de ruptures de stock	26
3.3	Rôles des Autorités compétentes françaises dans la maîtrise des risques <i>partie fermée</i>	26
3.3.1	Lors de l'examen des demandes d'autorisation d'importation parallèle	26
3.3.2	Lors de chaque opération d'importation parallèle	26
3.3.3	Les Inspections périodiques des établissements pharmaceutiques	26
3.3.4	La surveillance du marché	26
3.4	Perspectives et préconisations	26
3.4.1	A l'échelle intra-communautaire	27
3.4.2	A l'échelle nationale <i>partie fermée</i>	28
3.4.3	Points de vue et rôles des PHISP des DRASS	28
	Conclusion	30
	Sources et bibliographie.....	31
	Liste des annexes.....	I

Liste des sigles utilisés

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIP :	Autorisation d'Importation Parallèle
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPDG :	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
CHMP :	<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>
CJCE :	Cour de Justice des Communautés Européennes
CNOM :	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CSP :	Code de la Santé Publique
DEMEB :	Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
DEPPCB :	Direction de l'Evaluation de la Publicité, des Produits Cosmétologiques et des Biocides
DGDDI :	Direction Générale des Douanes et Droits Intérieurs
DGS :	Direction Générale de la Santé
DIE :	Direction de l'Inspection et des Etablissements
DLC :	Direction des Laboratoires et des Contrôles
DRASS :	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
EAEPIC :	<i>European Association of Euro-Pharmaceutical Companies</i>
EFPIA :	<i>European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations</i>
EMA :	<i>European Medicines Agency</i>
INPI :	Institut National de la Propriété Industrielle
JOCE :	Journal Officiel des Communautés Européennes
JORF :	Journal Officiel de la République Française
LEEM :	Les Entreprises du Médicament
MDS :	Médicament Dérivé du Sang
MHRA :	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
NHS :	<i>National Health System</i>
OMCL :	<i>Official Medicines Control Laboratories</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PHIR :	Pharmacien Inspecteur Régional
PHISP :	Pharmacien Inspecteur de Santé Publique
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
UE :	Union Européenne

Introduction

Les importations parallèles de médicaments à usage humain sont une forme légale de commerce entre les Etats membres de l'Union Européenne (UE), en application de l'article 28 du Traité de Rome. Ce dernier pose le principe de libre-circulation des marchandises, sous réserve des dérogations concernant notamment la protection de la santé et de la vie ainsi que de la propriété industrielle et commerciale, prévues par l'article 30 du même Traité. Les importations parallèles définissent un système d'importation de médicaments à partir d'un Etat de provenance (où le prix de vente est généralement bas) dans le but de les commercialiser dans un autre Etat de destination où le prix est plus élevé, par des intermédiaires indépendants du fabricant d'origine ou de ses ayants droits (d'où la notion de « parallèle ») et sans leur accord préalable.

Bien que contribuant au développement du marché intérieur, le commerce parallèle suit un objectif essentiellement économique. Les écarts de prix au sein de l'UE variant pour un même médicament dans une proportion de 20 à 50 % (1), les importations parallèles sont considérées comme une manœuvre tout à fait légale de se procurer des médicaments à moindre coût, au bénéfice notamment des organismes d'assurance maladie.

Les importations parallèles ont débuté en Europe il y a 30 ans et se sont largement répandues dans les pays nord-européens (Royaume-Uni, Pays-Bas, Allemagne). Leur légalité a été reconnue par la Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE) dès 1976 et elles sont encadrées au niveau européen depuis le 30 avril 1992¹. La France a été longtemps réticente à l'introduction des importations parallèles sur son territoire, compte tenu des risques inhérents à leur distribution. Sous la pression européenne, une première réglementation a été publiée en janvier 2004. Les premières Autorisations d'Importation Parallèle (AIP) de médicaments à usage humain ont été délivrées en 2006 et leur mise sur le marché est effective depuis avril 2007. En Europe, le commerce parallèle des médicaments est évalué à 5 milliards d'euros par an (2), ce qui est autant de manque à gagner pour les laboratoires pharmaceutiques titulaires des marques et brevets. Bien que la France, essentiellement exportatrice, soit encore peu concernée en tant que pays importateur, l'*European Association of Euro-Pharmaceutical Companies* (EAEPC) prévoit que les ventes de médicaments issus des importations parallèles représenteront, d'ici 2009, 3 à 4 % des ventes de spécialités en France (3) et souligne par là même l'intérêt du sujet.

¹ Publication de la directive 92/25/CEE concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain et abrogée par la directive 2001/83/CE.

Le commerce parallèle pose pourtant deux difficultés : la première est d'ordre économique et commercial. En effet, le reconditionnement des médicaments, rendu nécessaire par l'adaptation du conditionnement au pays destinataire, interfère fortement avec le droit des marques. Dans ce sens, des règles ont été édictées par la jurisprudence, abondante dans ce domaine.

La seconde difficulté concerne les risques liés à la santé publique. Les importations parallèles présentent des risques de perte de traçabilité des produits pouvant gêner les opérations d'alerte et de rappel ainsi que d'introduction dans la chaîne pharmaceutique de spécialités contrefaites. Le reconditionnement peut aussi être défectueux ou erroné. La commercialisation de produits importés parallèlement est également susceptible d'induire une perte de confiance auprès des patients concernant la qualité et la provenance des médicaments. Enfin, les importations parallèles sont accusées de générer des problèmes de logistique allant jusqu'à des ruptures de stocks constatées chez certains pays exportateurs.

La question du commerce parallèle des médicaments est au cœur d'une réflexion entamée depuis plusieurs années par la Commission Européenne et au niveau national par les Autorités sanitaires françaises. Face aux risques de santé publique, quels sont les moyens mis œuvre pour assurer la qualité et la sécurité du médicament bénéficiant d'une AIP sur le territoire et quels sont les risques déjà potentiellement contrôlés ?

Afin d'effectuer un état des lieux clair sur les principes de mise sur le marché des médicaments importés parallèlement en France et de tenter de répondre aux interrogations qu'ils génèrent en termes de santé publique, la méthodologie retenue est la suivante² :

1/ Recueillir des données réglementaires et jurisprudentielles sur les importations parallèles en Europe et en France. Cette recherche bibliographique a pour objectif de faire le point sur les fondements juridiques qui régissent le système des importations parallèles sur le marché.

2/ Disposer de comparaisons internationales pertinentes dans les autres pays européens et rechercher des données sur l'état des lieux des importations parallèles en France.

3/ Rencontrer et conduire des entretiens semi-directifs auprès des Autorités concernées par la mise sur le marché des importations parallèles³, leur surveillance et leur contrôle, à savoir :

² La liste des personnes consultées dans le cadre de l'élaboration de ce travail est placée en annexe 1. Compte tenu de la spécificité du sujet, le choix a été fait de ne pas mentionner dans le développement du mémoire le nom des interlocuteurs, auteurs des sources d'information.

³ L'annexe 2 reprend la liste des informations sollicitées auprès de chacune d'elles.

- ◆ La Direction Générale de la Santé (DGS), sous-direction « Politique des pratiques et des produits de santé »,
- ◆ L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) :
 - unité « Autorisations d'importation » de la Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB),
 - unité « Inspection des médicaments chimiques » de la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE),
 - unité des « Enquêtes spéciales » de la DIE,
 - unité des « Etablissements pharmaceutiques » de la DIE,
 - unités « Logistique et scientifique » de la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) (sites de Lyon et de Montpellier-Vendargues),
- ◆ La Direction Générale des Douanes et Droits Intérieurs (DGDDI)⁴.

4/ Effectuer des enquêtes sous forme d'entretiens semi-directifs (téléphone, face-à-face) auprès de plusieurs Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique (PHISP) des Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) afin de mesurer l'impact du commerce des importations parallèles sur le terrain⁵. Des professionnels de la distribution pharmaceutique ainsi que l'Ordre national des pharmaciens ont également été interrogés.

Dans un souci de clarté, nous aborderons uniquement dans ce mémoire le cas des importations parallèles de médicaments à usage humain, les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une réglementation à part.

Dans une première partie, nous ferons le point sur les normes d'harmonisation européennes et leurs principes dérogatoires. L'encadrement jurisprudentiel et les textes d'application des importations parallèles en Europe seront également décrits.

Dans un second temps, nous développerons la réglementation des importations parallèles à l'échelle française. Le régime des AIP et les statuts des établissements pharmaceutiques concernés seront présentés.

La troisième partie portera sur un état des lieux des importations parallèles en Europe et en France, sur les risques identifiés et sur les moyens mis en place par les Autorités compétentes françaises pour diminuer ces risques. Les perspectives et préconisations européennes et nationales ainsi que la place des PHISP des DRASS dans ce domaine seront également explicitées.

⁴ La DGDDI n'ayant pas donné suite aux différentes demandes d'entretien, les informations obtenues relatives aux contrôles administratifs des douanes ont été communiquées par l'unité Autorisations d'importation de l'AFSSAPS.

⁵ Le guide utilisé pour ces entretiens figure en annexe 3.

1 Normes et jurisprudences européennes

1.1 L'Europe et le principe d'harmonisation des normes

1.1.1 Un marché intérieur commun

En 1957, le Traité de Rome (ou Traité CE), instituant la Communauté économique européenne, marque l'ouverture du processus d'intégration progressive des économies européennes pour créer un marché intérieur. L'objectif recherché est le rapprochement des peuples d'Europe par le biais des échanges économiques. Pour y parvenir, les pays européens entreprennent alors de supprimer une à une les barrières internes à la libre-circulation des biens, des services, des capitaux et des personnes.

Un accord d'association est signé en mai 1992 entre les États membres de la Communauté européenne (devenue l'UE en février 1992) et trois États membres de l'Association européenne du libre échange⁶, permettant ainsi la création de l'Espace économique européen et au sein duquel s'applique le fondement juridique du commerce parallèle. Dans un objectif de simplification, tous ces pays seront désignés dans ce mémoire en tant qu'Etats membres de l'UE.

1.1.2 Le principe de libre-circulation des marchandises

Le principe du Cassis de Dijon⁷ est le nom donné par les États membres de l'UE au principe de la reconnaissance mutuelle de leurs réglementations respectives, en l'absence d'harmonisation communautaire. Il découle de l'article 28 du Traité CE, relatif à la libre-circulation des marchandises et interdit des mesures protectionnistes et de discrimination. Le médicament, à l'instar des autres marchandises, ne peut échapper à ces ambitions communautaires. L'arrêt Cassis de Dijon conduit alors à considérer qu'un médicament légalement fabriqué, doté d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) reconnue et commercialisé dans un Etat membre doit être admis sur le marché des autres Etats membres. Ceci conduit au système dit « des importations parallèles ». Une importation parallèle de médicaments se traduit donc par l'introduction dans un Etat membre de l'UE d'une spécialité pharmaceutique provenant d'un autre Etat membre, sous couvert de l'AMM dont bénéficie cette même spécialité dans l'Etat de destination.

⁶ Islande, Norvège et Liechtenstein.

⁷ Arrêt Cassis de Dijon, C-120-78, CJCE, 20 février 1979, Rec.1979, p.649.

1.1.3 L'harmonisation des normes relatives aux médicaments

Le rapprochement des législations nationales, condition préalable au principe de libre-circulation, a été acté à l'Article 94 du Traité CE, qui spécifie la mise en place des directives communautaires. Le regroupement des réglementations relatives à l'autorisation et à la fabrication des médicaments, ainsi que l'harmonisation de la législation relative aux droits de propriété industrielle, ont ainsi contribué à la réalisation d'un marché pharmaceutique commun. L'harmonisation communautaire européenne dans le domaine du médicament a débuté dans les années 60, dès la publication de la directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965⁸. A l'heure actuelle, elle s'appuie sur deux textes :

- la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001⁹ (modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004¹⁰) instituant le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
- le règlement (CEE) n°2309/93 du 22 juillet 1993¹¹ (modifié par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004¹²) établissant les procédures communautaires et instituant l'*European Medicines Agency* (EMA).

A) Les différentes autorisations de mise sur le marché

Au sein de l'UE, les entreprises pharmaceutiques ne peuvent commercialiser un médicament qu'après l'obtention d'une AMM garantissant au patient l'efficacité, la sécurité et la qualité de cette spécialité. Plusieurs procédures peuvent être suivies pour l'obtention d'une AMM :

- la procédure centralisée, qui est une AMM octroyée par la Commission européenne, sur avis du *Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) siégeant à l'EMA et s'imposant dès lors à tous les Etats membres de l'UE,
- la procédure décentralisée, résultant d'une demande d'AMM effectuée auprès d'Autorités nationales simultanément, avec désignation d'un Etat de référence,
- la procédure de reconnaissance mutuelle, au cours de laquelle les différents Etats concernés par la commercialisation d'un médicament reconnaissent l'AMM déjà octroyée par un des Etats membres,
- la procédure nationale, qui est une AMM délivrée par l'Autorité sanitaire d'un Etat membre en vue de la mise sur le marché dans ce seul Etat membre ou en vue d'une procédure de reconnaissance mutuelle ultérieure.

⁸ Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE), 9 février 1965.

⁹ JOCE, 29 novembre 2001.

¹⁰ JOCE, 30 avril 2004.

¹¹ JOCE, 24 août 1993.

¹² JOCE, 30 avril 2004.

Un Etat peut, en cas de risque grave pour la santé publique, s'opposer à la reconnaissance de l'évaluation d'un autre Etat membre en vue de l'octroi d'une AMM. Cette décision doit cependant être motivée de manière détaillée afin de ne pas entraver la libre-circulation des marchandises.

B) Les réglementations relatives à la fabrication et à la distribution

◆ Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)¹³ :

Le respect des BPF s'impose pour la fabrication des médicaments. Cette obligation est rappelée à l'article 1 de la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003¹⁴. S'agissant des importations parallèles, la modification du conditionnement préalable à la mise sur le marché du médicament importé parallèlement doit être réalisée dans un établissement pharmaceutique autorisé, situé dans un Etat membre de l'UE. L'autorisation de fabrication est mentionnée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE modifiée. Conformément à l'article 77 de la présente directive, cette autorisation de fabrication inclut l'autorisation de distribution des médicaments fabriqués. Si l'importateur parallèle réalise lui-même la modification du conditionnement, il doit détenir une autorisation de fabrication (limitée ou non à l'activité de conditionnement extérieur) et respecter les BPF.

◆ Les bonnes pratiques de distribution¹⁵ :

L'article 77 de la directive 2001/83/CE modifiée souligne l'obligation des établissements assurant la distribution en gros des médicaments de posséder une autorisation de distribution délivrée par l'Autorité sanitaire nationale. Les exigences relatives à cette autorisation sont décrites dans les Articles 79 à 85 de la directive 2001/83/CE modifiée. Les activités pharmaceutiques de l'importateur parallèle doivent répondre aux bonnes pratiques de distribution élaborées par la Commission européenne¹⁶. Ainsi, il est demandé à l'importateur parallèle de disposer d'une personne qualifiée, de s'approvisionner en médicaments qu'auprès d'établissements de l'UE autorisés à les distribuer ou à les fabriquer¹⁷ et de ne distribuer les médicaments importés parallèlement qu'auprès d'établissement autorisés à la distribution ou la dispensation (fabricants, distributeurs, pharmacies d'officine et pharmacies à usage intérieur). Il doit également s'assurer du suivi des lots et mettre en place des procédures de rappels de lots.

¹³ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>

¹⁴ JOCE, 14 octobre 2003.

¹⁵ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2001/may/gdpguidelines1.pdf>

¹⁶ Article 84 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001.

¹⁷ Article 80 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001.

Ces obligations ont conduit la France à exiger un statut pharmaceutique particulier pour les importateurs parallèles autorisés sur son territoire, comme nous le verrons plus loin.

C) La pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. La directive 2001/83/CE modifiée souligne en introduction, que les titulaires d'AMM sont responsables du suivi de la pharmacovigilance concernant les médicaments qu'ils mettent sur le marché. La directive 2004/27/CE a introduit l'obligation pour les demandeurs d'AMM de fournir à l'appui de leur demande une description détaillée du système de pharmacovigilance. La réglementation européenne ne prévoit cependant pas le cas du commerce parallèle, où un tiers met sur le marché des médicaments sans l'accord du titulaire. Il semble donc, qu'en principe, le titulaire de l'AMM reste responsable de la pharmacovigilance des médicaments faisant l'objet d'un commerce parallèle. Ce rôle, en France, est en fait partagé entre l'importateur parallèle et le titulaire de l'AMM.

1.1.4 L'harmonisation des normes relatives à la propriété industrielle

Dans le secteur du médicament, les entreprises bénéficient d'une protection forte de l'innovation. Deux catégories de titres de propriété intellectuelle sont d'une importance majeure pour les entreprises du médicament : le brevet et la marque.

A) Le brevet

Le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire en contrepartie de la publication de l'innovation. Le brevet a une durée limitée de 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande. Le médicament peut aussi bénéficier d'un certificat complémentaire de protection qui prolonge la durée du brevet.

B) La marque

La marque est définie par le Code de la propriété industrielle comme un « *signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale* ». Dans le domaine pharmaceutique, le nom du médicament est traditionnellement considéré par le patient comme une garantie d'origine et de qualité du produit par rapport à ses concurrents. Au niveau national, la marque pharmaceutique fait l'objet d'un double examen : par l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) et par l'AFSSAPS. Une fois déposée, la protection par la marque peut être ensuite renouvelée.

En dehors de la procédure centralisée de mise sur le marché des médicaments, l'exigence d'un nom de marque unique n'est pas imposée. Ainsi, un même médicament peut avoir un nom différent d'un Etat membre à l'autre.

C) Le principe de l'épuisement des droits des marques

La libre-circulation à l'intérieur du marché commun aurait pu être entravée si le titulaire d'un brevet ou d'une marque avait eu la possibilité d'interdire la commercialisation parallèle de son médicament après mise sur le marché dans un Etat membre. C'est pour cette raison que les brevets et marques sont soumis au principe de l'épuisement communautaire des droits des marques comme mentionné à l'article 7 de la directive 89/104/CEE du 21 décembre 1988¹⁸. Ainsi, une fois que le propriétaire d'un brevet ou d'une marque a placé un lot de son produit sur le marché européen, les droits de propriété commerciale pour ce lot particulier sont épuisés. Le titulaire de la marque ne peut alors plus interdire une nouvelle transaction du médicament et donc, le commerce parallèle intra-communautaire de son produit (4). La règle de l'épuisement des droits des marques est également consacrée par l'article 13 du règlement (CE) n°40/94 en date du 20 décembre 1993¹⁹ sur la marque communautaire.

Du côté de la jurisprudence, la CJCE²⁰ a également défini l'objet spécifique du droit de marque comme étant « *d'assurer au titulaire le droit exclusif d'utiliser la marque pour la première mise en circulation d'un produit* » et a conclu que le droit par le titulaire de la marque d'interdire la commercialisation d'un produit sous cette même marque (avec ou sans son consentement) serait incompatible avec les règles du Traité CE.

Les limites à la règle de l'épuisement des droits des marques seront étudiées au paragraphe suivant.

1.2 Les dérogations au principe de libre-circulation

1.2.1 Les dérogations au titre de la protection de la santé publique

L'importation parallèle de médicaments est une forme légale de commerce dans l'UE sur le fondement de l'article 28 du Traité CE, sous réserve des dérogations concernant la protection de la vie et de la santé humaines ainsi que la protection de la propriété industrielle et commerciale prévues par l'article 30. Les Etats membres sont alors dans l'obligation de justifier auprès de la Commission européenne tout refus opposé

¹⁸ JOCE, 11 février 1989.

¹⁹ JOCE, n°L.11/1 du 14 janvier 1994.

²⁰ Arrêt Centrafarm BV, C-16-74, CJCE, 31 octobre 1974, Rec. p. 1183, point 8.

à l'entrée sur leur marché d'un produit venant d'un autre Etat membre. L'arrêt de la CJCE Adrian de Peijper²¹ souligne que les mesures de restriction aux importations parallèles doivent être « *proportionnées et nécessaires* ».

1.2.2 Les dérogations liées à la propriété industrielle

A) Les protections tirées du droit des brevets

La CJCE s'est efforcée de limiter le recours aux droits exclusifs des brevets au regard de la libre-circulation des marchandises. Une dérogation existe cependant pour les nouveaux pays ayant adhéré à l'UE au 1^{er} mai 2004²². L'objectif de cette manœuvre, appelée « mécanisme spécifique », est de limiter le commerce parallèle des médicaments provenant des nouveaux pays adhérents et auparavant non protégés par des brevets vers les autres Etats membres. L'importateur parallèle doit dans ce cas avertir le titulaire du brevet obtenu pour un médicament (à une date où une telle protection ne pouvait être obtenue dans l'un des nouveaux pays membres), au moins un mois avant le dépôt de la demande, de son intention d'importer un médicament en provenance d'un de ces pays. Le titulaire peut invoquer les droits conférés par son brevet pour empêcher l'importation.

B) Les protections tirées du droit des marques

L'article 7 de la directive 89/104/CEE précise que la théorie de l'épuisement des droits des marques « *n'est pas applicable lorsque des motifs légitimes justifient que le titulaire s'oppose à la commercialisation ultérieure des produits [...]* ». Or, l'article 63 de la directive 2001/83/CE modifiée souligne que les informations applicables au conditionnement et à la notice du médicament doivent être rédigées dans la ou les langue(s) officielle(s) de l'Etat membre destinataire. Afin de respecter cette obligation, l'importateur parallèle doit modifier les conditionnements et notices initialement déposés par les titulaires des marques. Ces derniers ont contesté ces opérations réalisées à plusieurs reprises sur la base de l'atteinte au droit des marques. La CJCE²³ a précisé que le titulaire de la marque ne peut s'opposer à la commercialisation ultérieure d'un produit pharmaceutique reconditionné si :

- ce refus contribue à cloisonner artificiellement les marchés entre États membres (*condition de nécessité*),
- le reconditionnement n'altère pas l'état originaire du produit contenu dans l'emballage (*condition d'affectation de l'état originaire du produit*),

²¹ Arrêt Adrian De Peijper, C-104/75, CJCE, 20 mai 1976.

²² République Tchèque, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Slovaque, Slovénie.

²³ Arrêt Bristol-Myers Squibb, C-427/93, C-429/93 et C-436/93, CJCE, 11 juillet 1996, confirmé par l'arrêt Boeringher II, C-348/04, CJCE, 26 avril 2007.

- il est indiqué clairement sur le nouvel emballage, l'auteur du reconditionnement du produit et le nom de son fabricant (*condition relative aux mentions obligatoires*),
- la présentation du produit reconditionné ne nuit pas à la réputation de la marque et à celle de son titulaire. Ainsi, l'emballage ne doit pas être défectueux, de mauvaise qualité ou de caractère brouillon (*condition de réputation*),
- l'importateur l'a préalablement averti de la mise en vente du produit reconditionné, et lui a fourni à sa demande, un spécimen du produit reconditionné (*condition d'avertissement*) (5).

1.3 L'encadrement des importations parallèles

La jurisprudence communautaire a permis l'élaboration de règles spécifiques encadrant les importations parallèles en Europe. Un projet de directive a été proposé par la Commission européenne en 1990. Ce dernier n'a cependant pas abouti.

1.3.1 Les textes fondateurs

Les communications de la Commission européenne de 1982 (6) puis de 2003 (7) (reprenant l'avis de la Commission européenne de 1982 modifié par la jurisprudence européenne) figurent parmi les seuls documents émis par les Instances européennes sur la question des importations parallèles. Ces communications décrivent les grandes lignes directrices en matière d'importations parallèles et orientent les Etats membres sur ce qu'ils peuvent mettre en place, dans le cadre, notamment, de la protection de la santé publique.

1.3.2 Le régime d'autorisation des importations parallèles

Selon la communication de la Commission européenne de 2003, un médicament peut faire l'objet d'une importation parallèle sur la base d'une AIP accordée par les Autorités sanitaires nationales conformément à une procédure simplifiée : le demandeur (l'importateur parallèle) fournit dans ce cas moins d'informations que cela n'est requis pour une demande d'AMM « classique » car :

- une AMM nationale du produit importé a déjà été accordée dans l'Etat membre d'origine,
- le médicament importé est essentiellement similaire au médicament qui a déjà reçu l'AMM dans l'Etat membre de destination.

A) Les critères de similitude

En ce qui concerne les critères de similitude, la réglementation pharmaceutique ne donne pas de définition officielle. Dans l'arrêt *Smith and Nephew*²⁴, la CJCE a établi que le médicament importé parallèlement était suffisamment similaire au produit de référence (c'est-à-dire de l'Etat destinataire) si ces médicaments « *ont été fabriqués suivant la même formule et en utilisant le même ingrédient actif et qu'ils ont en outre, le même effet thérapeutique [...]* ». Selon l'arrêt *Rhône-Poulenc Rorer*²⁵, un médicament fabriqué en utilisant des excipients différents peut également être suffisamment similaire au produit de référence, à condition que ces différences de composition n'aient pas d'incidence thérapeutique.

B) Cas du retrait du marché du médicament de référence

La communication de la Commission européenne de 2003 précise que l'importation parallèle d'un médicament reste possible même lorsque l'AMM du médicament de référence a été retirée ; l'AIP ne peut être révoquée à moins qu'une telle mesure soit motivée proprement par des raisons relatives à la protection de la santé publique²⁶.

1.3.3 Modification du conditionnement

Afin de satisfaire aux exigences réglementaires nationales, des opérations de reconditionnement peuvent être nécessaires. Elles ne doivent cependant pas permettre l'obtention d'avantages commerciaux pour l'importateur parallèle. De plus, ce reconditionnement ne doit pas altérer l'état du produit. Il est donc possible de modifier la couche externe du conditionnement primaire, laissant ainsi intacte la couche interne en contact avec le médicament. Les opérations de reconditionnement peuvent se limiter à l'ajout d'étiquettes sur les conditionnements primaire et secondaire (extérieur), afin de cacher certaines mentions existantes et d'en faire apparaître de nouvelles. Cependant, d'après la jurisprudence²⁷, un reconditionnement par changement complet de l'emballage (impression d'un nouvel étui) peut-être envisagé lorsqu'il existe une forte résistance vis-à-vis de patients des boîtes sur-étiquetées. Ce type de reconditionnement a été rendu obligatoire par certains Etats (Finlande, Pologne) (8).

Après cette description jurisprudentielle et normative des importations parallèles en Europe, nous allons aborder la réglementation mise en place au niveau national.

²⁴ Arrêt *Smith & Nephew*, C-201/94, CJCE, 12 novembre 1996, Rec. I-5819.

²⁵ Arrêt *Rhône-Poulenc Rorer* C-94/98, CJCE, 16 décembre 1999, Rec. I-08789.

²⁶ Arrêt *Ferring* C-172/00, CJCE, 10 septembre 2002, Rec. I-6891.

²⁷ Arrêt *Merk, Sharp & Dohme* C-443/99, CJCE, 23 avril 2002.

2 Réglementation relative aux importations parallèles en France

2.1 Les textes constitutifs

2.1.1 Historique

En 1998, une plainte a été déposée par un opérateur économique devant la Commission européenne, dénonçant l'absence d'une réglementation spécifique relative aux importations parallèles en France. Un recours en manquement contre la France a été dès lors introduit par la Commission européenne²⁸. Celle-ci a été condamnée en octobre 2004 pour entrave à la libre-circulation. C'est dans ce contexte qu'a été élaboré par la DGS le projet de décret français relatif aux importations parallèles. Ce dernier a été soumis au Conseil de la Concurrence en 2001 qui l'a jugé conforme au libre jeu de la concurrence et respectueux de la protection de la santé des personnes²⁹.

2.1.2 Le décret du 23 janvier 2004

La publication du décret 2004-83 du 23 janvier 2004³⁰ relatif aux importations de médicaments à usage humain a permis d'introduire pour la première fois le système des importations parallèles dans le Code de la Santé Publique (CSP) (articles R.5121-115 à R.5121-132) et de lui déterminer un régime juridique spécifique applicable sur le territoire français.

Ce texte a ensuite été modifié par le décret 2006-45 du 12 janvier 2006³¹, supprimant l'obligation de lien juridique entre les fabricants des spécialités des pays de provenance et françaises³².

La France figure ainsi parmi les derniers pays à avoir mis en place une réglementation en la matière, celle-ci existant depuis plusieurs dizaines d'années dans d'autres pays (1974 aux Pays-Bas).

²⁸ Affaire C-263/03 CJCE, ayant pour objet un recours en manquement au titre de l'Article 226 CE, introduit le 17 juin 2003.

²⁹ Avis du Conseil de la Concurrence n° 01-A-04 du 3 avril 2001 portant sur le projet de modification du décret relatif à l'importation de certains médicaments à usage humain, Journal Officiel de la République Française (JORF) du 27 janvier 2004.

³⁰ Décret n°2004-83 relatif aux importations parallèles de médicaments à usage humain et modifiant le CSP partie réglementaire, JORF du 27 janvier 2004.

³¹ Décret 2006-45 relatif aux importations parallèles de médicaments à usage humain et modifiant l'article R.5121-115 du CSP, JORF du 14 janvier 2006.

³² Arrêt Kohlpharma C-112/02 CJCE, 1^{er} avril 2004.

2.2 La description du régime des autorisations d'importation parallèle

2.2.1 Les conditions nécessaires

Un médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une AMM n'ait été délivrée par l'Autorité compétente de cet Etat³³. Pour les médicaments à usage humain, les autorisations sont données au niveau national (par la procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle) par le Directeur général de l'AFSSAPS. D'autres formes d'autorisations de commercialisation à titre exceptionnel et sous certaines conditions sont possibles par le biais des demandes d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ou de cohortes.

Les exigences de la communication de la Commission européenne de 2003 sont reprises : le médicament importé parallèlement doit préalablement à sa commercialisation, faire l'objet d'une AIP sur la base d'une procédure d'évaluation simplifiée. Selon l'article R.5121-115 du CSP deux conditions doivent être réunies pour que le médicament puisse faire l'objet d'une AIP :

- celui-ci doit provenir d'un autre Etat membre dans lequel il a déjà obtenu une AMM nationale,
- le médicament importé parallèlement doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients, la même forme pharmaceutique et les mêmes effets thérapeutiques que le médicament bénéficiant d'une AMM délivrée par l'AFSSAPS.

2.2.2 Le champ extérieur des importations parallèles

L'importation parallèle ne concerne pas la mise sur le marché de spécialités en provenance de pays membres qui répondraient à la définition du médicament générique et ne permet pas non plus la commercialisation d'un médicament qui aurait été refusé dans le cadre normal d'une demande d'AMM en France. Par ailleurs, les médicaments mis sur le marché selon la procédure centralisée ne nécessitent pas l'obtention d'une AIP préalable à leur commercialisation d'un Etat membre à l'autre dans la mesure où la procédure centralisée couvre leur distribution dans tous les pays membres. On parlera dans ce cas de distribution parallèle.

³³ Directive 2001/83/CE modifiée, Article 6.1.

2.2.3 Les modalités d'octroi d'une autorisation d'importation parallèle

Selon l'article R.5121-116 du CSP et reprenant les obligations de la directive 2001/83/CE modifiée, l'AIP ne peut être accordée qu'à une spécialité obtenue auprès d'un établissement pharmaceutique autorisé à distribuer des médicaments, dont les lots ont été libérés au sens de l'article 51 de cette directive.

A) Les exigences de similitude avec l'AMM nationale

L'article R.5121-116 du CSP précise que :

- le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise,
 - le classement dans les catégories mentionnées à l'article R.5121-36³⁴ du CSP,
 - les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée,
- doivent être identiques à ceux de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France.

B) Les différences possibles avec l'AMM nationale

La spécialité peut différer de celle ayant obtenu l'AMM française concernant (article R.5121-117 du CSP) :

- la durée de stabilité (date de péremption),
- les précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France,
- la taille, la forme, la couleur, la gravure, l'impression ou tout autre marquage des unités médicamenteuses (comprimés...),
- la composition en excipients,
- la date de la dernière révision de la notice.

En ce qui concerne la dénomination de la spécialité, l'importateur parallèle peut proposer soit de reprendre le nom de la spécialité bénéficiant de l'AMM française, soit de conserver la dénomination du produit de l'Etat membre de provenance, soit encore une nouvelle dénomination. Pour des motifs de santé publique, l'AFSSAPS peut toutefois subordonner l'AIP à une modification de la dénomination initialement proposée.

³⁴ *L'autorisation de mise sur le marché est accordée par le Directeur général de l'AFSSAPS. Elle indique, le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories suivantes : 1° Médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur l'une des listes définies à l'article L.5132-6 ; 2° Médicament soumis à prescription spéciale du fait de son classement comme stupéfiant ou de l'application des dispositions des articles R.5132-23 ou R.5132-39 ; 3° Médicament soumis à prescription restreinte en application des dispositions de l'article R.5121-77 du CSP [...].*

C) Notice et étiquetage

Comme vu précédemment, la notice du médicament faisant l'objet d'une AIP doit correspondre à celle de la spécialité bénéficiant de l'AMM française, à l'exception de certaines différences précisées à l'article R.5121-119 du CSP. Elles concernent :

- les précautions particulières de conservation (si celles-ci sont plus strictes pour la spécialité importée),
- la composition qualitative complète en excipients si celle-ci est différente de la spécialité bénéficiant de l'AMM française,
- le nom et l'adresse de l'établissement pharmaceutique en charge du reconditionnement,
- la date de révision de la notice en lieu et place de la date figurant sur la notice de la spécialité bénéficiant d'une AMM française.

De plus, le code CIP de la spécialité importée parallèlement est répertorié en 490 000.

L'étiquetage de la spécialité importée doit également faire apparaître des informations supplémentaires par rapport à l'étiquetage de la spécialité française :

- ◆ sur le conditionnement primaire (blister...) et d'après l'article R.5121-141 du CSP :
 - la nouvelle dénomination du médicament (si l'ancienne dénomination a été modifiée),
 - le nom du titulaire de l'AIP,
 - la nouvelle date de péremption (si celle-ci est plus restrictive que la date de péremption de la spécialité importée),
 - éventuellement, les mentions obligatoires concernant la réglementation des substances vénéneuses (« uniquement sur ordonnance, respect des doses prescrites »...) et décrites aux articles R.5132-15, R.5132-18 et R.5132-25 du CSP.

- ◆ sur le conditionnement secondaire (emballage extérieur) et selon l'article R.5121-118 du CSP :
 - la nouvelle dénomination du médicament (si l'ancienne dénomination a été modifiée),
 - le nom et l'adresse du titulaire de l'AIP,
 - le nom et l'adresse de l'établissement en charge du reconditionnement,
 - la nouvelle date de péremption (si celle-ci est plus restrictive que la date de péremption de la spécialité importée),

- les précautions particulières de conservation (si celles-ci sont plus strictes pour la spécialité importée),
- les différences de taille, de forme, de couleur, gravure et d'impression des unités médicamenteuses (comprimés...),
- la composition qualitative complète en excipients si celle-ci est différente de la spécialité bénéficiant de l'AMM française,
- le numéro de l'AIP et le numéro de l'AMM de l'Etat de provenance,
- éventuellement, les mentions obligatoires concernant la réglementation des substances vénéneuses et les pictogrammes d'informations lorsque ces derniers figurent sur la spécialité française.

Le décret n°2008-435 du 6 mai 2008 récemment publié au JORF³⁵ et relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain apporte des modifications substantielles aux mentions réglementaires devant figurer sur les conditionnements.

D) Reconditionnement de la spécialité importée

Le CSP ne prévoit pas de dispositions spécifiques quant aux modalités de modification du conditionnement, qui peut être alors réalisée soit par l'apposition d'étiquettes, soit par un changement total du conditionnement extérieur.

2.2.4 La procédure de délivrance d'une autorisation d'importation parallèle

La demande d'AIP est formulée par l'importateur parallèle et envoyée au Directeur général de l'AFSSAPS. Les informations nécessaires à l'examen de la demande figurent à l'article R.5121-120 du CSP. Cet article est complété d'un « avis aux demandeurs d'importations parallèles en France de spécialités pharmaceutiques à usage humain » disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS (9). Par ailleurs, un formulaire doit être rempli par le demandeur et envoyé à l'AFSSAPS conjointement à la demande (annexe 4). Il établit une comparaison des deux spécialités sur la base des données accessibles à l'importateur parallèle et qui sera complétée par l'AFSSAPS. Le formulaire contient également des renseignements concernant les noms des grossistes du pays exportateur auprès desquels le demandeur se procurera la spécialité et des établissements en charge de la modification du conditionnement.

³⁵ JORF, 7 mai 2008.

◆ Sont ajoutés au dossier de demande d'AIP :

- les projets de conditionnement et de notice du médicament tel qu'il sera commercialisé en France,
- un échantillon du médicament de l'Etat de provenance et de France,
- une copie des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques en charge de la modification du conditionnement,
- la description des opérations de reconditionnement,
- la déclaration du demandeur indiquant que l'état originaire du produit ne sera pas altéré lors ou par la suite de la modification du conditionnement³⁶.

Le demandeur doit par ailleurs fournir une déclaration établissant qu'il a informé le titulaire de l'AMM délivrée pour la spécialité en France de son intention de déposer une demande d'AIP.

L'ensemble des pièces de la demande d'AIP est réceptionné et examiné par l'unité Autorisations d'importation de la DEMEB ; à sa demande, les inspecteurs de l'unité Inspection des médicaments chimiques de la DIE étudient le circuit d'approvisionnement et de distribution de la spécialité ainsi que le projet de modification du conditionnement, conformément aux BPF et aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG). Ce circuit peut d'ailleurs s'avérer complexe lorsque l'importateur parallèle fait appel à des sociétés intermédiaires entre les grossistes étrangers et les établissements en charge du reconditionnement³⁷.

Après examen, l'AIP est accordée pour 5 ans et est renouvelable. Une copie de l'AIP est adressée au titulaire de l'AMM française. Lorsque ce dernier le souhaite, l'importateur parallèle lui fournit un échantillon de la spécialité telle qu'elle sera commercialisée en France.

Le silence gardé par le Directeur général de l'AFSSAPS dans un délai de 45 jours à compter de la date de réception du dossier de demande complet vaut refus d'AIP.

2.2.5 Les motifs de suspension ou de suppression

L'AIP peut être suspendue ou supprimée lorsqu'il apparaît que la spécialité ne satisfait plus aux conditions d'octroi de l'AIP ou présente un risque pour la santé publique. Il en est également de même lorsque l'AMM française fait l'objet d'une suppression ou d'une suspension pour des motifs qui s'appliquent également à la spécialité bénéficiant de l'AIP.

³⁶ Article R.5121-121 du CSP.

³⁷ Une illustration d'un circuit de distribution figure en annexe 5.

2.3 Les statuts des établissements pharmaceutiques

2.3.1 L'importateur parallèle

Le titulaire d'une AIP est obligatoirement un importateur parallèle. Celui-ci assure également l'exploitation des spécialités importées comme prévue à l'article R.5124-2 alinéa 3 du CSP. L'importateur parallèle doit être donc autorisé en tant qu'exploitant. L'autorisation d'ouverture est délivrée par le Directeur général de l'AFSSAPS. Cette exigence n'est valable que si l'importateur parallèle est situé sur le territoire français (dans les autres Etats membres, l'importateur parallèle a une autorisation d'ouverture en tant que distributeur). L'activité d'exploitation comprend la vente en gros ou la cession à titre gratuit, la publicité et l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots ainsi que le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

Le statut d'exploitant est particulier à la réglementation française : il ne lui permet notamment pas de procéder à des opérations de reconditionnement. L'importateur parallèle n'est pas non plus un établissement importateur au sens de l'article R.5124-2 alinéa 2 du CSP car il ne procède pas à la libération de médicaments en provenance de pays tiers à l'UE.

A) Obligations de pharmacovigilance

L'importateur parallèle, soumis aux obligations de pharmacovigilance, est tenu de se conformer aux dispositions des articles R.5121-150 à R.5121-180 du CSP. S'il a connaissance d'effets indésirables concernant la spécialité importée parallèlement, il en informe le titulaire de l'AMM de l'Etat de provenance, le titulaire de l'AMM française et le Directeur général de l'AFSSAPS.

B) Modification de l'autorisation de mise sur le marché

Si des modifications interviennent dans l'AMM française, l'AFSSAPS doit informer l'importateur parallèle afin qu'il reporte les mêmes modifications au niveau de la spécialité bénéficiant de l'AIP. Par ailleurs, lorsque l'importateur parallèle a connaissance de modifications sur la spécialité de l'Etat de provenance, il en informe l'AFSSAPS et reporte le cas échéant ces modifications sur la spécialité bénéficiant d'une AIP.

2.3.2 Le fabricant en charge du reconditionnement

Le responsable de la modification du conditionnement de la spécialité importée est un établissement pharmaceutique fabricant au sens de l'article R.5124-2 alinéa 1 du CSP lorsqu'il est situé sur le territoire français. L'autorisation de fabrication peut être limitée à l'activité de conditionnement secondaire.

A chaque opération, le fabricant doit établir un certificat d'acceptation du lot reconditionné et conserver un échantillon modèle conformément à l'annexe 19 des BPF européennes.

2.3.3 Le dépositaire

Le cas échéant, l'importateur parallèle peut faire appel à un dépositaire pour le stockage et la distribution des spécialités bénéficiant d'une AIP conformément à l'article R.5124-2 alinéa 4 du CSP. Le dépositaire n'est cependant pas propriétaire des produits qu'il stocke et distribue. Par ailleurs, selon l'article R.5124-62 du CSP, l'établissement dépositaire doit signer un contrat écrit avec l'exploitant.

2.3.4 Le grossiste répartiteur

Au sens de l'article R.5124-2 alinéa 5 du CSP, le grossiste répartiteur se livre à l'achat et au stockage de médicaments, en vue de leur distribution en gros et en l'état. Ces établissements pharmaceutiques sont donc propriétaires de ce qu'ils distribuent et doivent respecter les obligations de santé publique mentionnées à l'article R.5124-59 du CSP.

Les réglementations établies en France ayant été développées, décrivons maintenant les enjeux liés aux importations parallèles.

3 Enjeux des importations parallèles en matière d'examen, de surveillance et d'inspection

3.1 L'état des lieux des importations parallèles

3.1.1 Les importations parallèles en Europe

A) La marche en avant des importations parallèles

Le commerce parallèle provenant des pays de l'UE représente 4 à 5 % du total des ventes de médicaments (10). Pourtant, le taux de pénétration des importations parallèles en Europe est variable : les Etats membres les plus touchés par les importations parallèles sont les pays du nord de l'Europe, où les prix des médicaments sont les plus élevés (Royaume-Uni, Danemark, Pays-Bas et Allemagne) (11). Des mesures destinées à promouvoir la vente de médicaments importés parallèlement existent dans plusieurs Etats membres (annexe 6) (12).

En Allemagne, le commerce parallèle s'est beaucoup développé suite à l'application d'une loi qui impose aux pharmaciens de remplacer les médicaments de référence par des spécialités importées parallèlement équivalentes, lorsque ces dernières sont 10 % moins chères. Il leur est par ailleurs imposé d'atteindre un seuil de vente de 5 % de médicaments importés parallèlement sous peine de pénalités. A ce jour, les importations parallèles représentent 7 % du marché allemand et ce chiffre tend à se stabiliser (13).

Au Royaume-Uni, environ 12 % des médicaments vendus dans les pharmacies seraient issus des importations parallèles. Dans le cadre de la régulation des dépenses de santé, le gouvernement anglais a introduit le système des « *claw-back* » : chaque pharmacie reverse 9 % de son revenu au *National Health System* (NHS) et les médicaments ne sont remboursés que sur la base du prix de la spécialité la moins chère (14). Pour réaliser des profits, les pharmaciens ont tout intérêt à vendre les médicaments les moins chers et notamment ceux issus des importations parallèles.

B) Les tentatives d'entrave aux importations parallèles

Les importateurs parallèles s'approvisionnent auprès des grossistes étrangers de l'UE en tentant d'acquérir les médicaments au meilleur prix. Les conséquences de ce marché parallèle pour l'industrie pharmaceutique s'évaluent à une perte nette de 5 milliards d'euros de chiffre d'affaires par an (15). Les fabricants ont tenté d'entraver ce marché particulier en limitant les quantités disponibles livrées aux grossistes afin qu'ils ne soient plus en mesure de fournir les importateurs parallèles ou encore, en instaurant un système de prix double (« *dual pricing* »). Après avoir fait une estimation de la

consommation d'un médicament dans un pays donné et considéré qu'au-delà d'un certain seuil, toute commande est réputée exportée, le laboratoire fixe des prix de vente différents de sa spécialité en fonction de la destination (16).

Dans le premier cas, la CJCE a reconnu le droit aux laboratoires de limiter les quantités livrées aux grossistes³⁸. Dans le second cas, la CJCE a condamné Glaxo Wellcome, qui avait imposé aux grossistes espagnols ce système de prix double. Le Tribunal de première instance des Communautés européennes a annulé partiellement cette décision considérant que le système de prix double ne limite pas le commerce parallèle car les prix sont fixés ou contrôlés par les Etats membres et ne répondent donc pas au jeu de l'offre et de la demande³⁹.

3.1.2 Les Importations parallèles en France

A) Un premier bilan

La première AIP a été délivrée par l'AFSSAPS en avril 2006. A ce jour, 12 AIP ont été octroyées (annexe 7) et 8 spécialités sont actuellement sur le marché. Deux refus ont été notifiés. Les importateurs parallèles titulaires des autorisations sont :

- Mediwin Limited (Littlehampton, UK), distributeur et titulaire de 6 AIP,
- Pharma Lab (Paris), établissement pharmaceutique exploitant, filiale de Pharma Cerp et détenteur de 6 AIP.

Les premiers lots reconditionnés de spécialités importées parallèlement ont été mis sur le marché en avril 2007. Aucun rappel de médicaments n'a été effectué à ce jour.

B) La prise en charge et prix

Les procédures de prise en charge des AIP sont identiques à celles des médicaments bénéficiant d'une AMM. Elles font l'objet d'un arrêté d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et d'un avis de prix publié au JORF ainsi que sur le site Internet de l'assurance maladie⁴⁰. L'ensemble des AIP octroyées par l'AFSSAPS a fait l'objet d'une inscription sur les listes de remboursement (de 35 % à 100 %) au même titre que les AMM françaises correspondantes.

Une recherche comparative des prix des spécialités bénéficiant d'une AIP et de celles bénéficiant d'une AMM française sur Internet a permis de constater l'absence d'écart significatif. Les laboratoires concernés ont tous baissé les prix des spécialités bénéficiant d'une AMM française, après l'octroi de l'AIP correspondante. Par exemple, le

³⁸ Arrêt Syfait, CJCE C-53/03, 31 mai 2005, reprenant les motivations de l'arrêt précurseur Bayer (CJCE du 6 janvier 2004, affaires C-2/01 P et C-3/01 P).

³⁹ Arrêt du Tribunal de première instance dans l'affaire T-168/01, 27 septembre 2006.

⁴⁰ <http://www.ameli.fr>

prix de la spécialité Arimidex[®] 1 mg, comprimés pelliculés, est passé de 149,40 euros à 127,79 euros en juillet 2007 (prix de la spécialité bénéficiant d'une AIP : 127,19 euros). Quant au prix de la spécialité Ogast[®] 30 mg, gélules, celui-ci est passé de 46,58 euros à 34,26 euros en décembre 2007 (prix de la spécialité bénéficiant d'une AIP : 33,61 euros). Ainsi, si les économies directes sont peu probantes, des économies indirectes sont générées par la baisse volontaire des prix par les fabricants des spécialités « attaquées » ; la Cour des comptes prône d'ailleurs le développement des importations parallèles, dans un objectif d'économie pour la sécurité sociale (17).

C) Substitution ou égalité ?

Pour les actes de dispensation, le principe de l'égalité est retenu. Le pharmacien peut délivrer indifféremment pour un médicament prescrit, la spécialité bénéficiant de l'AMM française ou le produit importé parallèlement. Toutefois, l'AFSSAPS et la DGS ont souligné la nécessité de dispenser un médicament bénéficiant d'une AIP par une information spécifique au patient, compte tenu des différences de présentation entre la spécialité française et celle provenant des importations parallèles. Cette information doit viser à réduire au maximum le risque de confusion pour les malades et à maintenir l'observance du traitement (18).

3.2 L'identification des risques liés aux importations parallèles

Fin décembre 2006, la Commission européenne a initié une étude sur le commerce parallèle en Europe, limitant son champ d'investigation aux médicaments importés parallèlement et aux contrefaçons médicamenteuses. Les premiers résultats de l'enquête, publiée en janvier 2008, indiquent que les importations parallèles génèrent un risque considérable pour la sécurité des patients (19). Ces risques concernent les problèmes de conditionnement et d'étiquetage, les rappels de produits, ainsi que la complexité des canaux de distribution et d'achat.

3.2.1 Les risques de contrefaçon

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1992, un médicament contrefait est un produit qui est délibérément et frauduleusement étiqueté pour dissimuler sa nature ou sa source et rendre impossible son identification et/ou son origine. Les produits de contrefaçon peuvent inclure des médicaments comportant des ingrédients nocifs ou non, sans principe actif, avec un principe actif insuffisant ou avec un emballage contrefait (20). Sur le plan mondial, la contrefaçon concerne 10 % du commerce de médicaments pour des ventes atteignant 26 milliards d'euros (21).

Dans ce contexte, le commerce parallèle est particulièrement critiqué puisqu'il multiplie les acteurs de la chaîne de distribution par la présence d'intermédiaires. En outre, la Commission européenne a considéré que l'importateur parallèle n'est pas tenu de se procurer les documents de libération des lots de produits finis achetés auprès des fabricants ou des titulaires d'AMM. L'existence de cette obligation aurait eu pour conséquence d'empêcher les importations parallèles par le simple refus du fabricant ou du titulaire de délivrer ces documents. Ces dispositions peuvent faciliter cependant l'introduction de produits contrefaits. Les manipulations sur l'emballage d'origine sont également susceptibles de favoriser l'immixtion de contrefaçons en rendant perméable la chaîne de distribution.

Au niveau européen, des médicaments contrefaits issus des importations parallèles ont été découverts ces dernières années (22). En juin 2007, c'est un lot de produits contrefaits de la spécialité Casodex[®] 50 mg, comprimés, importé parallèlement au Royaume-Uni, qui a été notifié à la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (23).

Un sondage effectué sur un échantillon de 133 officines en avril 2007 (13) a révélé que 86 % des pharmaciens estiment que les importations parallèles en Europe présentent un risque d'introduction de contrefaçons. A la publication des premières AIP en France, un responsable d'un centre de répartition pharmaceutique a d'ailleurs déclaré au cours d'un entretien anonyme que plusieurs pharmaciens d'officine l'avaient contacté, inquiets des risques élevés de contrefaçons liés à ce commerce.

A ce jour, aucun cas avéré de contrefaçon de médicaments (hors circuit illicite par Internet) n'a été signalé dans le circuit de distribution autorisé en France. Ce constat s'explique notamment par :

- un prix du médicament parmi les plus bas en Europe, ce qui rend la vente des produits contrefaits moins intéressante pour les contrefacteurs,
- une prise en charge des médicaments par les assurances sociales, ce qui incite moins les consommateurs à se les procurer par des circuits illicites,
- une chaîne de distribution des médicaments sous contrôle pharmaceutique.

Des risques de contrefaçon doivent cependant être pris en considération dans :

- les pays limitrophes à l'UE dont la réglementation pharmaceutique n'est pas harmonisée avec l'Europe,
- les circuits de distribution des pays européens qui n'imposent pas le contrôle des opérations de transaction par un pharmacien,
- les Etats membres qui effectuent des contrôles limités des produits importés en dehors de l'UE.

3.2.2 Les risques de perte de traçabilité

Les opérations de reconditionnement rendues nécessaires par les exigences réglementaires ont amené certains importateurs parallèles à modifier le numéro de lot de l'emballage des spécialités reconditionnées. Ces pratiques conduisent à la présence de numéros de lots différents entre les conditionnements primaires et secondaires. Les risques identifiés sont alors une perte de traçabilité et des difficultés de rappel de produits dans la chaîne de distribution. Par ailleurs, afin de satisfaire à l'AMM de l'Etat de provenance, d'autres ont procédé ponctuellement au découpage des blisters dans les étuis de spécialités. Cette pratique, refusée par l'AFSSAPS mais justifiée dans d'autres pays par l'obligation de faire correspondre le nombre d'unités de prise à celui de la spécialité bénéficiant d'une AMM nationale, pose l'énorme risque d'une perte de stabilité et de traçabilité des produits. Elle introduit également une banalisation de la contrefaçon.

Enfin, le commerce parallèle met en jeu un grand nombre d'intervenants dans le circuit de distribution, par le biais des achats et du reconditionnement des produits, ce qui peut rendre difficile *in fine* l'identification de la source d'approvisionnement initiale.

3.2.3 Les risques de perte de la qualité et de la sécurité

Les diverses opérations de reconditionnement peuvent porter atteinte à la qualité et à l'intégrité des produits. Elles sont en effet susceptibles d'altérer la qualité des médicaments lorsque par exemple, les conditions de conservation ne sont pas respectées (humidité, température, lumière, chaîne du froid..) lors des manipulations. Ces risques ont conduit l'Ordre national des pharmaciens à se prononcer en défaveur de la poursuite des activités d'importations parallèles en Europe. D'autres risques sont également identifiés :

- sur le conditionnement primaire :

La sur-blistérisation (collage d'étiquettes sur les blisters) peut provoquer des modifications de la stabilité des produits et poser des difficultés pour le patient à extraire les unités médicamenteuses. Par ailleurs, la colle utilisée peut migrer et interagir avec le produit.

- sur le conditionnement secondaire et de la notice (24) :

Des risques d'erreurs ou d'omission de mentions particulières peuvent apparaître. Le sur-étiquetage peut être également une source de risque par une perte de lisibilité et un masquage des informations. Enfin, une mauvaise traduction dans la langue locale peut entraîner des risques de confusion ou de mauvaise interprétation pour le patient.

3.2.4 Les risques de ruptures de stock

Les pays d'Europe où les prix des médicaments sont les plus bas sont la cible privilégiée d'exportations parallèles vers les Etats membres. En Grèce, un certain nombre de ruptures de stock de médicaments ont été signalées (12). La France est exportatrice d'une grande quantité de vaccins à destination de l'Allemagne ; ces mouvements n'ont toutefois pas conduit pour l'instant à des ruptures de stocks en France mais restent sous surveillance étroite de l'AFSSAPS. En l'absence d'alternative thérapeutique, les ruptures de stock de certains médicaments peuvent être la cause de problèmes de santé publique non négligeables pour les populations locales.

3.3 Rôles des Autorités compétentes françaises dans la maîtrise des risques partie fermée

3.3.1 Lors de l'examen des demandes d'autorisation d'importation parallèle

3.3.2 Lors de chaque opération d'importation parallèle

3.3.3 Les Inspections périodiques des établissements pharmaceutiques

3.3.4 La surveillance du marché

3.4 Perspectives et préconisations

Les importations parallèles sont encore peu présentes en France. Ce constat est dû aux prix peu élevés des spécialités françaises. Si les risques concernant la santé publique sont déjà bien identifiés, les problématiques techniques posées par les demandes d'AIP s'évaluent à l'heure actuelle au cas par cas.

Il apparaît toutefois que le régime réglementaire des AIP en France, les obligations des établissements concernés liées à leur statut pharmaceutique et les modalités d'octroi des AIP constituent un excellent premier verrou aux risques de perte de traçabilité, de qualité et de sécurité du médicament importé parallèlement. A ceci s'ajoutent les opérations de contrôle et de surveillance des spécialités importées ainsi que les inspections régulières réalisées dans les établissements pharmaceutiques concernés.

Par ailleurs, une loi anti-contrefaçon, promulguée en octobre 2007⁴¹, aggrave les sanctions pénales encourues lorsque les infractions portent sur des marchandises dangereuses pour la santé humaine. Elle devrait être une arme supplémentaire de lutte contre la contrefaçon médicamenteuse.

3.4.1 A l'échelle intra-communautaire

Suite aux travaux réalisés par la Commission européenne sur le commerce parallèle et la contrefaçon médicamenteuse, dont les conclusions semblent tourner en défaveur des importations parallèles (cf. introduction du chapitre 3.2) et alertent sur les notifications croissantes de cas de contrefaçon, des mesures écrites visant à lutter contre les médicaments contrefaits ont été envoyées par la Commission européenne aux Etats membres pour consultation (25). Ce texte suggère :

- de soumettre au statut d'établissement pharmaceutique les sociétés se livrant à l'achat et la revente de médicaments sans opération pharmaceutique (courtiers),
- de mettre en place un système de traçabilité des médicaments au niveau européen (« *track and trace* ») par lot, voire par unité (sérialisation),
- d'établir un répertoire commun des fabricants et distributeurs autorisés en Europe et certifiés selon les BPDG,
- d'interdire la modification du conditionnement secondaire et de mettre en place des dispositifs d'inviolabilités (pastilles) sur les emballages ; seul le détenteur de l'AMM et l'utilisateur final seraient autorisés à déconditionner.

Cette dernière proposition remettrait cependant en cause l'existence même des importations parallèles dans la mesure où le reconditionnement des spécialités est nécessaire afin de se conformer à la réglementation du pays importateur et à l'AMM nationale. A l'heure de la rédaction de ce mémoire, la position de la DGS et de l'AFSSAPS n'est pas connue. Les réponses des professionnels de la santé ont été mises en ligne le 6 juin 2008 sur le site Internet de la Direction générale « Entreprise et industrie » de la Commission européenne⁴². En France, Les Entreprises du Médicament (LEEM) et l'Ordre national des pharmaciens soutiennent les propositions de la Commission européenne, préconisant dans le même sens la limitation voire l'interdiction des importations parallèles (26, 27). L'Ordre national des pharmaciens propose en outre d'imposer un pharmacien en tant que personne qualifiée au sein des établissements distributeurs de tous les pays européens afin d'améliorer la sécurisation du circuit du médicament. L'*European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations*

⁴¹ Loi 2007-1544 du 29 octobre 2007 de lutte contre la contrefaçon, publiée au JORF le 30 octobre 2007.

⁴² http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/counterf_par_trade/counterfeit_consult_2008.htm#c

(EFPIA) suggère plus largement d'interdire le reconditionnement de toutes les spécialités à l'exception de celles destinées aux essais cliniques (28). La synthèse des réponses obtenues pourrait conduire à légiférer au niveau européen dans le domaine de la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse.

3.4.2 A l'échelle nationale partie fermée

3.4.3 Points de vue et rôles des PHISP des DRASS

Les PHISP des inspections régionales de la pharmacie sont en charge des inspections des officines de pharmacie, des distributeurs et des PUI. Dans le cadre de leur mission sanitaire, les PHISP sont susceptibles d'être confrontés à la problématique des importations parallèles, soit par le questionnement des patients ou des professionnels de santé, soit lors des inspections réalisées.

Une série d'entretiens sur les importations parallèles a été réalisée auprès de 8 PHISP de DRASS. Les conclusions tirées de ces interviews (annexe 8) témoignent tout d'abord d'une volonté d'approfondissement et d'actualisation des connaissances sur ce sujet. Par ailleurs, les PHISP interrogés s'accordent sur le fait qu'une mise au point sur les procédures d'autorisation et d'examen des médicaments importés parallèlement pourrait être réalisée par la DGS et l'AFSSAPS lors des réunions des Pharmaciens Inspecteurs Régionaux (PHIR) ou lors du stage statutaire des PHISP. En ce qui concerne les risques liés aux importations parallèles, ces derniers sont principalement pour les personnes consultées, la perte de traçabilité et l'introduction de produits contrefaits dans la chaîne de distribution pharmaceutique. Ces réponses rejoignent les risques déjà identifiés au chapitre 3.2 de ce mémoire.

Enfin, à l'heure actuelle, aucune des personnes interrogées n'a été contactée par des patients ou des professionnels de santé pour des questions relatives à des spécialités importées parallèlement, ce qui confirme que les importations parallèles sont peu répandues en France. Issue des entretiens, une série de préconisations peut toutefois être portée à la connaissance des PHISP :

- ◆ dans le domaine de la prévention, les PHISP pourraient :
 - informer les professionnels de santé du statut particulier des spécialités importées parallèlement et de leurs spécificités,
 - sensibiliser les professionnels de santé qui délivrent des spécialités bénéficiant d'une AIP sur les différences éventuelles existantes par rapport à la spécialité bénéficiant d'une AMM française,

- promouvoir une information spécifique des patients par leur pharmacien d'officine délivrant des spécialités provenant d'importations parallèles. Celle-ci doit viser à réduire au maximum le risque de confusion pour le patient et à maintenir l'observance du traitement,
 - dans leur rôle de sentinelle, faire remonter à l'AFSSAPS toutes les anomalies détectées provenant de la chaîne de distribution des spécialités importées parallèlement et les éventuels cas de contrefaçon.
- ◆ dans le cadre de leur mission d'inspection, les PHISP doivent s'appuyer sur la procédure nationale d'inspection des établissements distributeurs afin de :
- vérifier le statut et la traçabilité des médicaments achetés et vendus par les grossistes répartiteurs,
 - s'assurer que les grossistes répartiteurs s'approvisionnent auprès de fournisseurs autorisés (fabricant, dépositaire, importateur...),
 - vérifier que les produits achetés ont bien été libérés par une personne qualifiée (en France, le pharmacien responsable) et disposent d'un numéro d'AIP délivré par le Directeur général de l'AFSSAPS.

Enfin, à l'instar de la communication qui a été réalisée auprès du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) par l'AFSSAPS et la DGS sur les importations parallèles⁴³, un état des lieux réglementaire et sanitaire décrivant notamment les modalités d'autorisation, de surveillance et de contrôle de ces spécialités en France pourrait être réalisé auprès des PHISP.

⁴³ Courrier d'information envoyé au CNOP et au CNOM en 2007.

Conclusion

Les importations parallèles de médicaments à usage humain sont une forme légale de commerce dans le cadre du marché intérieur, en application des dispositions du Traité de Rome. En l'absence de directive communautaire, la communication de la Commission européenne de 2003 offre une référence spécifique à l'abondante jurisprudence de la CJCE sur ce sujet.

C'est en 2004 que les importations parallèles ont été légalement autorisées en France par voie de décret en Conseil d'Etat. Bien qu'encore peu présentes sur le territoire (12 autorisations délivrées à ce jour), les importations parallèles sont étroitement surveillées par l'AFSSAPS et leur modalité de mise sur le marché fait l'objet d'un certain nombre d'obligations. Ainsi, en France l'importateur parallèle est un établissement pharmaceutique exploitant autorisé, responsable notamment de la pharmacovigilance, des suivis et des rappels de lots. Chaque demande d'AIP fait l'objet d'une étude par différentes directions de l'AFSSAPS, coordonnées par l'unité Autorisations d'importation de la DEMEB. Les données réglementaires, pharmaceutiques, les modalités de reconditionnement et le circuit pharmaceutique sont détaillés dans chaque demande d'AIP et examinés. Les établissements pharmaceutiques concernés (grossistes répartiteurs, dépositaires, importateurs parallèles, fabricants en charge du reconditionnement) sont périodiquement inspectés.

Parmi les risques de santé publique identifiés, ceux liés à la contrefaçon médicamenteuse sont les plus importants. Ils ont conduit la Commission européenne à proposer différentes mesures visant à lutter contre ce fléau. Parmi ces propositions, figure l'interdiction de modifier les conditionnements extérieurs, ce qui pourrait remettre en cause l'existence même des importations parallèles. En France, les risques identifiés paraissent cependant bien maîtrisés grâce aux mesures d'examen, de contrôle et d'inspection mises en place par l'AFSSAPS en collaboration avec les douanes. Ces mesures seront complétées par la modification prochaine de l'article R.5124-58 du CSP et par l'amélioration de l'organisation des évaluations des demandes et de la surveillance sur le marché des importations parallèles (doctrines, bases de données...). Dans ce sens, la collaboration des PHISP des DRASS paraît indispensable.

Dans le futur, un des paramètres limitant le développement des importations parallèles en France pourrait bien provenir de l'accueil de ces produits par les patients, les prescripteurs et les pharmaciens et qui semblerait ne pas être aussi favorable que dans certains autres pays européens.

Sources et bibliographie

Articles et publications :

- 1) SENAT, 5 mai 2007, Sénat, séance du 9 février 1999, disponible sur Internet : <http://www.senat.fr/seance/s199902/s19990209/sc19990209005.html>
- 2) INTERCONTINENTAL MARKETING SERVICES, « *Understanding Complex Markets, Parallel Trade* », date de consultation 26 décembre 2007, disponible sur Internet : http://www.imshealth.com/web/channel/0,3147,64576068_63872702_78968815,00.html
- 3) 1^{er} décembre 2006, « Importation parallèle/France/Europe/Pharma Lab/CEPS », *Agence Presse Médicale Internationale*, n°161893, disponible sur Internet : <http://infos.apmnews.com/idepecheinfo.php?Numero=161893>
- 4) PASSA J., 8 et 9 décembre 2006, Université René-Descartes Paris 5, « Importations parallèles de médicaments et propriété intellectuelle », *Gazette du Palais*, n°342-343
- 5) MAMOU Y., 29 avril 2007, « La justice européenne encadre le commerce parallèle de médicaments », *Le Monde.fr*
- 6) COMMISSION EUROPEENNE, Communication de la Commission du 6 mai 1982, concernant les importations parallèles de produits pharmaceutiques, C-115, JOCE du 6 mai 1982
- 7) COMMISSION EUROPEENNE, Communication de la Commission, du 30 décembre 2003, concernant les importations parallèles de spécialités pharmaceutiques dont la mise sur le marché a déjà été autorisée, C-839, non publié au JOCE
- 8) EAEPIC, 30 octobre 2007, « *Repackaging of medicines in Europe* », disponible sur Internet : http://www.eaepic.org/admin/files/re-packaging_of_medicines.pdf
- 9) AFSSAPS, avis aux demandeurs d'autorisations d'importation parallèle en France de spécialités pharmaceutiques à usage humain, mai 2004, disponible sur Internet : <http://afssaps.sante.fr/pdf/3/impparal.pdf>

- 10) CONSEIL DE LA CONCURRENCE, Décision n° 05-D-72 du 20 décembre 2005 relative à des pratiques mises en œuvre par divers laboratoires dans le secteur des exportations parallèles de médicaments
- 11) COLLEN V., 8 décembre 2006, « Les premières importations parallèles de médicaments arrivent en France », *Les Echos, rubrique industrie*, p.20
- 12) KANAVOS P., COSTA-I-FRONT J., MERKUS S., GEMMIL L., janvier 2004, « *The economic impact of pharmaceutical parallel trade in UE member states: a stakeholder Analysis* », London School of Economics & Political Science (LSE), Department of Health and Social Care
- 13) LUGINSLAND M., 5 mai 2007, « Importations parallèles, le nouvel eldorado », *Le Moniteur des Pharmacies*, n°2676 p.34-38
- 14) SCHEURMANN A., Mai 2006, « *Parallel import of pharmaceuticals in the UE* », Master of European affairs program, Faculty of law, University of Lund
- 15) 16 juin 2005, « Santé : Alerte aux faux médicaments », *Le Point*, n°1709, disponible sur Internet :
<http://www.lepoint.fr/actualites-société/alerte-aux-faux-médicaments/920/0/19408>
- 16) GADHOUM F., 13 décembre 2006, « L'importation parallèle de médicaments touche la France », *Le Figaro en PDF*
- 17) COUR DES COMPTES, septembre 2004, rapport de la Cour des comptes sur la sécurité sociale, disponible sur Internet :
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/044000453/000.pdf>
- 18) 14 juin 2007, « Importations parallèles annoncées sur le marché français », *Les Nouvelles Pharmaceutiques*, n°341 p.8-9
- 19) SILVERMAN E., 21 janvier 2008, « *Black Propaganda ? Parallel Trade and contereits* », *Pharmalot*, disponible sur Internet :
<http://www.pharmalot.com/2008/01/black-propaganda-parallel-trade-and-counterfeits/>
- 20) AFSSAPS & ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, 8 mai 2005, « Guide à l'usage des pharmaciens, médicaments et contrefaçon »

- 21) Février 2006, « Contrefaçon : la fracture », *Pharmaceutiques*, p.46-51
- 22) EAEPC, 30 avril 2007, « *EAEPC submission DG Entreprise consultation on combating counterfeit medicines* », disponible sur Internet :
http://www.eaepc.org/admin/files/eaepc_submission_on_counterfeit_medicines-fin.pdf
- 23) MHRA, 1er juin 2007, « *Press release: Recall of Counterfeit Casodex batch* », disponible sur Internet :
<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON2031323>
- 24) ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE, 12 novembre 2007, « Position académique sur l'importation parallèle de médicaments »
- 25) COMMISSION EUROPEENNE, DIRECTION GENERALE ENTREPRISE ET INDUSTRIE, 11 mars 2008, « *Public consultation in preparation of a legal proposal to combat counterfeit medicines for human use* »
- 26) LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT, 28 avril 2008, « Consultation de la commission sur la lutte contre la contrefaçon des médicaments », disponible sur Internet :
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/counterf_par_trade/doc_publ_consult_200803/15_entreprises_de_medicaments.pdf
- 27) ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, 5 mai 2008, « Réponse de l'Ordre national des pharmaciens à la consultation publique de la Commission européenne au sujet de la contrefaçon des médicaments », disponible sur Internet :
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/counterf_par_trade/doc_publ_consult_200803/21_ordre_national_des_pharmaciens_de_france.pdf
- 28) EFPIA, 9 mai 2008, « *EFPIA response to the European Commission Public Consultation in preparation of a legal proposal to combat counterfeit medicines for human use* », disponible sur Internet :
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/counterf_par_trade/doc_publ_consult_200803/114_efpia.pdf

29) MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, Avis aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R.5124-2 CSP, 21 février 2007, JORF du 16 mars 2007

30) EAEPC, 20 septembre 2005, « *Good parallel distribution practice guidelines for medicinal products* », disponible sur Internet :

http://www.eaepc.org/admin/files/eaepc_good_parallel_distribution_practice_guidelines.pdf

Séminaires et journées-débats :

SOCIETE FRANÇAISE DES SCIENCES ET TECHNIQUES PHARMACEUTIQUES (SFSTP), journée-débat, *distribution en Europe des médicaments*, 27 septembre 2007, Paris

INSTITUT DE FORMATION DES INDUSTRIES DE SANTE (IFIS), séminaire, *importation parallèle de médicaments*, 9 mars 2004, Paris

ATELIERS NATIONAUX DE LA QUALITE (ANQ), *atelier concernant la qualité de la distribution du médicament*, 25 et 26 juin 2007, Tours

Principaux sites Internet consultés :

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm, Rubrique « *News and media/Latest news on Pharmaceuticals* »

<http://afssaps.sante.fr>, Rubrique « *Infos pratiques/formulaires/certificats/médicaments* »

<http://www.emea.europa.eu/>, Rubrique « *Inspection* »

<http://www.mhra.gov.uk/index.htm>, Rubrique « *Safety information* »

<http://www.eaepc.org/welcome/index.php>, Rubrique « *parallel trade* »

<http://curia.europa.eu/fr/transitpage.htm>, Rubrique « *Jurisprudence* »

Liste des annexes

- Annexe 1 Liste alphabétique des personnes rencontrées ou contactées
- Annexe 2 Informations sollicitées auprès des Autorités compétentes
- Annexe 3 Guide d'entretien des PHISP des DRASS
- Annexe 4 Formulaire de « demande d'autorisation d'importation parallèle d'une spécialité pharmaceutique à usage humain », projet AFSSAPS 2008
- Annexe 5 Illustration d'un circuit de distribution de médicaments importés parallèlement
- Annexe 6 Différentes mesures des Etats membres pour favoriser le commerce parallèle
- Annexe 7 Liste des AIP délivrées par l'AFSSAPS, mise à jour le 27 mai 2008
- Annexe 8 Résultats des entretiens effectués auprès des PHISP des DRASS

Annexe 1

Liste alphabétique des personnes rencontrées ou contactées

Madame Angela Groscolas	Ordre national des pharmaciens, membre du Conseil central de la section C et Pharmacien responsable intérimaire, OCP Répartition
Monsieur Daniel Vion	Doyen de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

◆ Personnes des Autorités compétentes contactées et/ou rencontrées :

Monsieur Jean-Philippe Allard	Chef d'unité Logistique et scientifique, DLC site de Lyon, AFSSAPS
Monsieur François Bruneaux	Chef d'unité Inspection des produits chimiques, DIE, AFSSAPS
Monsieur Denis Chauvay	Unité Physico-chimie 1, DLC, AFSSAPS
Madame Saliha Cherrad	Juriste, bureau du Médicament, sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé, DGS
Madame Nathalie Hédo	Chef d'unité Autorisations d'importation, DEMEB, AFSSAPS
Madame Séverine-Fleur Jay	Adjointe au chef de bureau du Médicament, sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé, DGS
Madame Anne Jeanjean	Chef d'unité Logistique et scientifique, DLC site de Montpellier-Vendargues, AFSSAPS
Monsieur Stéphane Lange	Chef d'unité des Enquêtes spéciales, DIE, AFSSAPS
Madame Béatrice Pétrini	Evaluateur, unité Autorisations d'importation, DEMEB, AFSSAPS
Madame Virginie Ribeiro	Chef d'unité des Etablissements pharmaceutiques, DIE, AFSSAPS
Madame Céline Rorive	Inspecteur, unité Inspection des produits chimiques, DIE, AFSSAPS
Madame France Rousselle	Chef du département des Affaires réglementaires et de la gestion des procédures d'AMM, DEMEB, AFSSAPS

◆ PHISP des DRASS contactés lors des enquêtes « terrain » :

Madame Emmanuelle Bardet	PHISP, DRASS Picardie
Monsieur Daniel Chevalier	PHIR, DRASS Limousin
Madame Sophie Cottin	PHISP, DRASS Midi-Pyrénées
Monsieur Jean-Maurice Delpech	PHISP, DRASS Alsace
Madame Hélène Dupont	PHIR, DRASS Champagne-Ardenne
Monsieur Alain Henry	PHISP, DRASS Basse Normandie
Madame Catherine Ogé	PHIR, DRASS Pays de la Loire
Madame Corinne Vassort	PHISP, DRASS Rhône-Alpes

Annexe 2

Informations sollicitées auprès des Autorités compétentes

Organisme contacté	Informations demandées
DGS sous direction Politique des pratiques et des produits de santé	Modalités d'élaboration du décret 2004-83 Positions de la France par rapport à la Commission européenne, traitement des contentieux
AFSSAPS, DEMEB unité Autorisations d'importation	Modalités d'autorisation et d'examen des médicaments importés parallèlement en Europe et en France Surveillance des spécialités bénéficiant d'une AIP une fois mise sur le marché
AFSSAPS, DIE unité Inspection des médicaments chimiques	Modalités d'examen des demandes d'AIP au regard du circuit pharmaceutique et des procédés de reconditionnement Point sur les inspections des établissements pharmaceutiques
AFSSAPS, DIE unité des Enquêtes spéciales	Point de vue sur les risques liés aux importations parallèles, notamment dans le cadre de la contrefaçon et perspectives envisagées sur le plan européen et national
AFSSAPS, DIE unité des Etablissements pharmaceutiques	Organisation des procédures d'autorisation et des statuts des établissements pharmaceutiques en Europe et en France
AFSSAPS, DLC unité Logistique et scientifique	Organisation des contrôles de la qualité des produits importés parallèlement, surveillance des spécialités mises sur le marché, libérations des vaccins importés
DGDDI	Contrôle administratif des produits importés parallèlement lors de leur entrée sur le territoire
PHISP des DRASS	Point de vue sur la vision des importations parallèles (activité à risque ? à quel niveau ? demande d'informations par des tiers ?) Connaissance de la réglementation relative aux importations parallèles, pistes d'action et de formation

Annexe 3

Guide d'entretien des PHISP des DRASS

Dans le cadre de mon mémoire professionnel ayant trait aux importations parallèles de médicaments à usage humain, j'ai choisi d'orienter une partie de mon enquête vers des PHISP des DRASS afin de recueillir et d'apprécier la vision de cette pratique au sein des services déconcentrés.

1/ Présentation de la personne rencontrée & de son contexte de travail

- Depuis combien d'années exercez-vous le métier de PHISP ?
- Quel a été votre parcours professionnel antérieur (officine, industrie, hôpital, répartition pharmaceutique..) Expériences en lien avec les importations parallèles par ailleurs ?
- Présentez en quelques mots l'inspection régionale de la pharmacie : personnels, volume de travail... Quelles sont les priorités du service d'inspection ? Pourquoi ? Place des importations parallèles dans ces priorités ?

2/ La vision des importations parallèles

- Estimez-vous que les importations parallèles soient des activités à risque sanitaire important ? Exemples concrets, données chiffrées, évolution...
- Si oui, quel sont pour vous ces risques (par ordre d'importance) ?
- A quel niveau du circuit de distribution les situeriez-vous ?
- Des professionnels de la pharmacie (hôpital, officine..) ou des patients ont-ils déjà contacté la DRASS de votre région pour des questions ou des signalements relatifs à des médicaments importés parallèlement ?

3/ Réglementation relative aux importations parallèles

- Connaissez-vous la réglementation relative aux importations parallèles de médicament en France (régime d'autorisation, décret relatif aux importations parallèles, avis aux fabricants, avis de la Commission européenne ou encore jurisprudences dans le domaine) ?
- Evolution récente de cette réglementation en France : qu'est ce que cela change dans vos pratiques professionnelles ? Connaissance de la réglementation des autres pays européens dans le domaine ?
- Si oui, comment en avez-vous eu connaissance (formation, recherche sur Internet, lectures spécialisées, pratique professionnelle antérieure..) ?

4/ Pistes d'actions et de formation

- Estimez-vous que les PHISP des DRASS doivent être mieux informés quant à la réglementation et l'évolution des importations parallèles en France ?
- Si oui, quel serait le meilleur interlocuteur (AFSSAPS, DGS, Ordre des pharmaciens, importateurs parallèles ?)
- Quels autres moyens mettre en œuvre dans l'amélioration de la connaissance des importations parallèles ?

Ajout éventuel d'autres commentaires...

Je tiens à vous remercier de m'avoir accordé cet entretien.

Annexe 4

Formulaire de « demande d'autorisation d'importation parallèle d'une spécialité pharmaceutique à usage humain », projet AFSSAPS 2008

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle		Spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France	Observations
	Dans l'état de provenance	Telle qu'elle sera commercialisée en France		
Nom				
Forme pharmaceutique				
Voie d'administration				
Composition : - en principe(s) actif(s) (qualitative et quantitative) - en excipients (qualitative et, si le demandeur en a connaissance, quantitative)				

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle		Spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France	Observations
	Dans l'état de provenance	Telle qu'elle sera commercialisée en France		
Nom ou dénomination sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché				
Nom ou dénomination sociale et adresse du fabricant				
Numéro d'autorisation de mise sur le marché				
Contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise				

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle		Spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France	Observations
	Dans l'état de provenance	Telle qu'elle sera commercialisée en France		
Description détaillée de la spécialité pharmaceutique, y compris le cas échéant : <ul style="list-style-type: none"> - sa taille - sa forme - sa couleur - sa gravure - son impression - tout autre marquage 				
Précautions particulières de conservation				
Durée de stabilité				

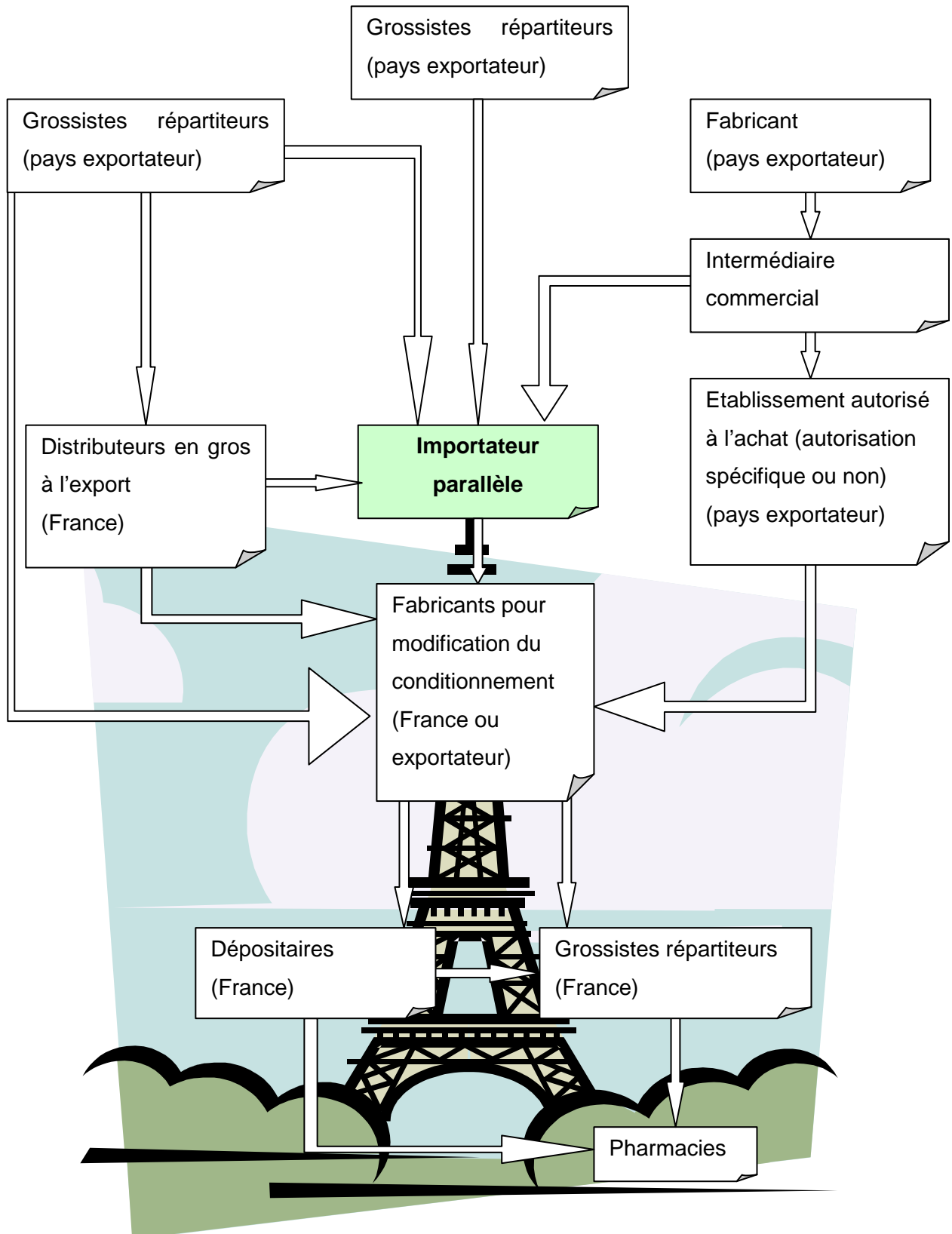
	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle	Observations
<p>Nom ou dénomination sociale et adresse de la ou des <u>entreprises</u> situées dans l'Etat de provenance <u>auprès desquelles le demandeur s'est procuré la spécialité</u> et autorisée(s) au sens de l'article 77 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 06/11/2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain</p>		
<p>Nom ou dénomination sociale et adresse de <u>l'établissement</u> autorisé chargé d'effectuer la <u>modification du conditionnement</u> et autorisé au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 06/11/2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain</p>		
<p>Le cas échéant, Nom ou dénomination sociale et adresse du <u>dépositaire</u> au sens du 4° de l'article R. 5124-2, <u>chargé du stockage</u></p>		

Informations et pièces accompagnant le formulaire de demande :

- ❑ Un échantillon de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France,
- ❑ Un échantillon de la spécialité pharmaceutique commercialisée dans l'Etat de provenance, faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle,
- ❑ Une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique chargé d'effectuer la modification du conditionnement et autorisé au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 06/11/2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
- ❑ Une déclaration du demandeur indiquant que l'état originaire du médicament ne sera pas altéré lors ou par suite de la modification du conditionnement,
- ❑ La description précise du procédé de modification du conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France (comprenant notamment les contrôles effectués en cours d'opération, les bilans comparatifs de fin de conditionnement et les résultats de la réconciliation des articles de conditionnement ainsi qu'un modèle de certificat d'acceptation des lots reconditionnés),
- ❑ La description précise du système de pharmacovigilance qui sera mis en place pour les médicaments importés parallèlement,
- ❑ La description précise du système de suivi et de rappel de lots qui sera mis en place pour les médicaments importés parallèlement,
- ❑ Le projet de conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France,
- ❑ Le projet de notice de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France,
- ❑ La déclaration établie par le demandeur (selon le format figurant page 9 du présent avis) si le mécanisme spécifique s'applique.

Annexe 5

Illustration d'un circuit de distribution de médicaments importés parallèlement



Annexe 6

Différentes mesures des Etats membres pour favoriser le commerce parallèle

Etat Membre	Mesures encourageant le commerce parallèle	Intérêts financiers pour les pharmacies et les organismes de sécurité sociale
Danemark	<p>Campagnes d'informations</p> <p>Les médicaments importés parallèlement entrent dans le champ de la substitution</p> <p>Obligation pour les pharmaciens d'informer les patients si un médicament moins cher est disponible</p>	<p>Pas d'intérêt financier pour les pharmacies</p> <p>Economies pour les organismes de sécurité sociale basées sur les différences de prix entre les médicaments à AMM nationales et ceux importés parallèlement</p>
Allemagne	<p>Quotas de ventes imposés aux pharmacies sous peine de sanctions financières</p>	<p>Pas d'intérêt financier pour les pharmacies malgré les obligations légales</p> <p>Economies pour les organismes de sécurité sociale basées sur les différences de prix entre les médicaments à AMM nationales et ceux importés parallèlement</p>
Pays-Bas	<p>Partage des économies réalisées entre les pharmacies et les organismes de sécurité sociale</p>	<p>Les pharmacies récupèrent 1/3 de la différence de prix entre le prix de l'AIP et le prix de l'AMM nationale</p> <p>Les organismes de sécurité sociale récupèrent les 2/3 restants</p> <p>Les pharmacies reversent aux organismes de sécurité sociale un <i>clawback</i> plafonné par prescription</p>
Suède	<p>Les médicaments importés parallèlement entrent dans le champ de la substitution</p>	<p>Pas d'intérêt financier pour les pharmacies</p>
Royaume-Uni	<p>Remise des grossistes aux pharmacies</p>	<p>Intérêt pour les organismes de sécurité sociale par le biais du système des <i>clawback</i>, remboursement des médicaments sur la base du prix du médicament le moins cher</p>
Norvège		<p>Partage égal des économies réalisées entre les pharmacies et les organismes de sécurité sociale</p>

Annexe 7

Liste des AIP délivrées par l'AFSSAPS, mise à jour le 27 mai 2008

Date octroi de l'AIP	Titulaire de l'AIP	Médicament importé parallèlement					Médicament bénéficiant d'une AMM en France	
		Dénomination	Code CIP	Présentation	Substance active	Pays de provenance	Dénomination	Titulaire de l'AMM
6 avril 2006	Mediwin Limited (UK)	ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé	490 000-2	28 comprimés	Anastrozole	Espagne	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	Astra-Zeneca
2 août 2006	Pharma Lab	PERMIXON 160 mg, gélule	490 001-9	60 gélules	Extrait lipidostérolique de Serenoa repens	Portugal	PERMIXON 160 mg, gélule	Pierre Fabre Médicament
2 août 2006	Pharma Lab	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	490 002-5	30 comprimés	Perindopril sous forme de Perindopril tert-butylamine	Espagne	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	Les laboratoires Servier
13 novembre 2006	Mediwin Limited (UK)	ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé	490 004-8	28 comprimés	Anastrozole	Royaume-Uni	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	Astra-Zeneca
15 novembre 2006	Pharma Lab	TADENAN 50 mg, capsule molle	490 005-4	60 capsules	Extrait de Prunier d'Afrique	Grèce	TADENAN 50 mg, capsule molle	Fournier
22 janvier 2007	Pharma Lab	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	490 008-3	28 gélules	Lansoprazole	Portugal	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	Takeda

16 juillet 2007	Pharma Lab	DIAMICRON 30 mg, comprimé à libération modifiée	490 010-8	60 comprimés	Glicazide	Italie	DIAMICRON 30 mg, comprimé à libération modifiée	Les laboratoires Servier
25 octobre 2007	Mediwin Limited (UK)	PERMIXON, 160 mg, gélule	490 013-7	60 gélules	Extrait lipidostérolique de Serenoa repens	Portugal	PERMIXON 160 mg, gélule	Pierre Fabre Médicament
25 octobre 2007	Mediwin Limited (UK)	COVERSYL, 4 mg, comprimé sécable	490 014-3	30 comprimés	Perindopril sous forme de Perindopril tert-butylamine	Espagne	COVERSYL 4 mg, comprimé sécable	Les laboratoires Servier
2 avril 2008	Mediwin Limited (UK)	MONO TILDIEM 200mg, gélule à libération prolongée	490 017-2	28 gélules	Chlorhydrate de Diltiazem	Royaume-Uni	MONO TILDIEM 200mg, gélule à libération prolongée	Sanofi Aventis France
2 avril 2008	Mediwin Limited (UK)	XATRAL LP 10mg, comprimé à libération prolongée	490 018-9	30 comprimés	Chlorhydrate d'Alfuzosine	Royaume-Uni	XATRAL LP 10mg, comprimé à libération prolongée	Sanofi Aventis France
11 avril 2008	Pharma Lab	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	490 019-5	28 comprimés	Anastrozole	Royaume-Uni	ARIMIDEX 1mg, comprimé pelliculé	Astra-Zeneca

Annexe 8

Résultats des entretiens effectués auprès des PHISP des DRASS

PHISP interrogés	La vision des importations parallèles : - pratique à risque ? - contact par des patients ou des professionnels ? *	Réglementation relative aux importations parallèles (état des lieux des connaissances)	Pistes d'actions et de formation qui pourrait informer les PHISP ?
PHISP A	Risques sur la qualité des médicaments importés	Pas de connaissance spécifique	Information lors du stage statutaire
PHISP B	Risques liés à la perte de la traçabilité, le stockage et le reconditionnement	Pas de connaissance spécifique	Information lors du stage statutaire
PHISP C **	Risques liés aux contrefaçons, à la traçabilité et à la pharmacovigilance	Connaissances personnelles sur le sujet	Information par l'AFSSAPS
PHISP D	Risques liés aux contrefaçons, à la perte de traçabilité et à la méconnaissance du statut des médicaments par les grossistes répartiteurs	Connaissances personnelles par le biais du portail Internet d'échanges des PHISP	Information par l'AFSSAPS
PHISP E	Risques liés aux contrefaçons et aux circuits illicites dans les officines	Connaissances par les réunions du CNOP (section C)	Information lors des réunions des PHIR par la DGS et l'AFSSAPS
PHISP F	Risques liés à l'introduction de médicaments illégaux ne bénéficiant pas d'AIP	Pas de connaissance spécifique	Information lors du stage statutaire ou par l'AFSSAPS
PHISP G	Risques liés aux contrefaçons, à la perte de traçabilité, à la complexité des chaînes de distribution et à l'introduction de produits non conformes	Pas de connaissance actualisée	Information lors du stage statutaire
PHISP H	Risques liés aux opérations de reconditionnement (erreur d'étiquetage...)	Connaissances personnelles par la veille réglementaire	Information lors du stage statutaire

* aucun des PHISP n'a été contacté par des patients ou des professionnels

** Commentaires : les grossistes doivent assurer la traçabilité des produits et s'assurer de l'origine des produits importés parallèlement notamment auprès des fabricants ou des importateurs.