

NOTE A LA COMMISSION EUROPEENE

OBJET : Acte délégué portant sur les modalités d'un « identifiant unique » permettant de vérifier l'authenticité des médicaments à usage humain

Une présentation liminaire du système français de traçabilité nous semble utile avant que des éléments de réponses ne soient apportés à la présente consultation de la Commission européenne.

La France après discussion avec les industriels, a retenu un identifiant par codage 13 caractères EAN 128 associé au marquage datamatrix ECC 200 selon le système EAN.UCC en vue d'une traçabilité des lots de médicaments. Les autorités françaises ont jugé nécessaire de mettre en place, dans un premier temps, une traçabilité au lot effective *via* cette nouvelle codification, seule traçabilité pouvant être développée dans un délai raisonnable. Pour l'instant, la sérialisation est optionnelle en France et laissée à l'appréciation des industriels concernant des spécialités pharmaceutiques jugées à haut risque de détournement ou de falsification. Seule la traçabilité au lot est, à l'heure actuelle, une exigence réglementaire en France.

La traçabilité demeure l'élément essentiel pour la mise en œuvre d'un système de rappel de lots rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit pharmaceutique. Cette donnée réglementairement opposable est formalisée dans les guides de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain.

De manière générale, l'obligation de traçabilité au lot s'applique à l'ensemble des spécialités pharmaceutiques (quelle que soit l'obligation ou non d'une prescription médicale ou leur caractère remboursable) pour les différents opérateurs industriels intervenant dans le circuit du médicament. C'est la raison pour laquelle une application trop restreinte, aux seuls médicaments sous prescription obligatoire, des éléments assurant une traçabilité des médicaments, pourrait être en contradiction avec le dispositif français existant.

Thème de la consultation n°1 : *Characteristics and technical specifications of the unique identifier*

Options de principe 1/1 et 1/2 : *Leaving the choice of the technical specification to the individual manufacturer or Harmonisation through regulation*

Les dispositifs de sécurité font l'objet d'une définition de type téléologique dans la directive puisqu'ils doivent permettre aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de vérifier l'authenticité du médicament **et** d'identifier les boîtes individuelles ainsi que de permettre de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction. Cette rédaction ne rend pas obligatoire la vérification de ces dispositifs de sécurité, hormis pour les distributeurs en gros pour lesquels l'article 80 de la directive 2011/62/CE prévoit cette obligation de vérification. (Cf. « les médicaments reçus n'ont pas été falsifiés en contrôlant les dispositifs de sécurité sur l'emballage extérieur »).

La Commission indique, d'une part, que les spécifications techniques du système d'inviolabilité seront laissées à l'appréciation du fabricant et, d'autre part, que le numéro de série de chaque conditionnement (« *serialisation number* ») porté par un support approprié (« *carrier, i.e bar code or other* ») sera de type aléatoire. En parallèle, conformément au point 2. e) de l'article 54 bis, une gestion (entrée, interrogation, etc) par système de répertoires sera développée.

L'option de principe 1/1 ne recueille pas le soutien des autorités françaises.

Cette option consiste à laisser la spécification technique à la discrétion du fabricant du médicament. Or, cette proposition dite « flexible » limiterait l'acte délégué à définir un cadre général en laissant le

choix du support technique qui porterait le numéro de série et laisserait se développer, voire ferait la promotion, d'une approche industrielle ou nationale fragmentée de la codification, **ce qui segmenterait la chaîne pharmaceutique de distribution et serait contraire à l'objectif d'harmonisation** des législations nationales destinées à la réalisation et au bon fonctionnement du marché intérieur prévues par les Traités européens.

En effet, l'existence de nombreuses solutions techniques de traçabilité rendrait **plus difficile le pistage** et le suivi des médicaments à usage humain **tout en induisant des coûts substantiels**. D'un point de vue technique, l'existence de différents supports incluant un numéro unique rendrait impossible un contrôle efficace, rapide tant au niveau de la distribution en gros qu'au niveau de la dispensation, et ne permettrait pas d'effectuer une vérification à distance *via* une base de données. Cette politique reviendrait également à créer des barrières au commerce transfrontalier de médicaments.

Les autorités françaises soutiennent la seconde option 1/ 2 d'harmonisation réglementaire qui verrait la Commission réglementer en détail le numéro de série. En effet, de multiples systèmes de numéro de série, utilisant différents modes de communication et standards de codification, seraient difficilement interopérables.

La mise en œuvre de ces technologies sur les chaînes de fabrication et de distribution pour des produits multi-sites et pour des marchés non uniformisés deviendrait insurmontable et économiquement non viable.

- ⇒ **La traçabilité, pour être performante, doit être standardisée avec une application la plus large possible. La sécurisation découlera d'une application globale, de la mise en place d'une base de données interrogeable à distance et d'une implication de chaque acteur et notamment du contrôle au point de dispensation.**

■ Point de la consultation n°2 : Regulation of the composition of the serialisation number

La codification basée sur des standards industriels internationaux et les développements réglementaires au niveau mondial consiste, au vu des documents fournis, en une identification incrémentale à « n » chiffres à laquelle on ajoute un préfixe du pays et une clef de contrôle.

- ⇒ **L'utilisation d'un code unique** conforme à la standardisation et à la codification GS1 qui incorporerait un numéro de série unique avec identifiant du produit (par exemple, le GTIN ou *Global Trade Identification Number*, EAN.UCC14 pour une identification à l'unité de vente) **faciliterait les fonctions d'identification et d'authentification.**

■ Point de la consultation n°3 : Additional product information

Les autorités françaises soutiennent l'approche qui consiste à inclure dans le numéro de série les informations suivantes :

- **le numéro de lot** du médicament que le distributeur en gros et le broker doivent conserver, au moins pour les médicaments portant un dispositif de sécurité, pour toute transaction d'entrée, de sortie ou de courtage, conformément au point e) de l'article 80 ;
- **la date de péremption** afin de faciliter la gestion de stocks et la vérification des dates.

La lecture automatisée du numéro de lot et de la date de péremption améliorerait globalement le système de retrait / rappel de lots jusqu'au point de dispensation. Il paraît opportun d'utiliser un code unique en vue d'une ségrégation d'informations qui devraient être lisibles par des moyens électroniques.

■ Point de la consultation n°4 : National Reimbursement number

Parmi les options proposées, l'option 1 consistant à abandonner nos identifiants nationaux au profit d'identifiants européens n'est pas acceptable car conduirait à ce que toute modification européenne de cette réglementation occasionne des surcoûts de mise en conformité des systèmes d'information des caisses de sécurité sociale; en conséquence, nous préférons nettement l'option 2 qui permet d'intégrer les n° nationaux d'identification en vue du remboursement au code défini au niveau européen.

■ Point de la consultation n°5 : Regulation of the technical characteristics of the carrier

La mise en œuvre de la technologie de codification par code à barres à deux dimensions « datamatrix », opérationnelle en France depuis le 1^{er} janvier 2011, a démontré, l'intérêt de cette technologie mature dont le rapport coût / efficacité est intéressant.

1 - La codification par datamatrix est la plus petite qui puisse apporter autant d'informations. Elle peut être imprimée à l'aide des technologies d'impression déjà utilisées dans le milieu industriel (laser ou transfert thermique). Ainsi, les avantages de cette technologie sont les suivants :

- la taille de ce marquage réduite ;
- une lecture dans toutes les directions ;
- une redondance de l'information (même lorsque le codage sera partiellement effacé, il sera exploitable) ;
- un marquage et une lecture possible sur divers supports (carton, verre, plastique) ;
- une lecture qui introduit des opportunités comme la lecture à l'aide de téléphones portables, ce qui contribue à son utilisation sur le terrain.

Cette technologie aura un impact conséquent sur la chaîne logistique et les lignes de conditionnement de l'ensemble des Etats membres en termes d'ingénierie et d'informatique, impact encore plus grand dans l'hypothèse d'une sérialisation non généralisée à l'ensemble des médicaments.

Dans cette perspective, il a fallu aux fabricants français, sur toutes leurs lignes de conditionnement, ajouter des modules d'impression, de lecture et d'éjection en cas de non-conformité. Les firmes ont développé plusieurs modèles en vue de contrôler le système jusqu'au point de dispensation avec une prédominance des structures en réseau (pays par pays) et communication via le web entre, d'une part, les officines et pharmacies hospitalières avec un serveur plate-forme dit *Hub*. Les architectures ne sont cependant pas arrêtées avec des options encore possibles entre soit des bases de données nationales soit une base de données communes paneuropéenne. Ce projet comporte manifestement une dimension organisationnelle. Les modèles économiques amènent à envisager un coût global par conditionnement, avec prise en compte des coûts indirects d'infrastructure, bien inférieur au RFID.

Le nouveau mode d'organisation nécessitera une coopération étroite entre fabricants, titulaires d'autorisation de mise sur le marché (ainsi que les exploitants dans le système français) et sites de dispensation (pharmacies d'officine et des établissements de santé). Il faut également prendre en compte, outre l'absence d'obligation, au niveau communautaire, du contrôle au point de dispensation, le coût pour la distribution en gros et la vente en détail d'un équipement de contrôle des dispositifs de sécurité.

2 - Le *RFID tagging* ou marquage par technologie RFID authentifiée est une autre voie en ce qui concerne la traçabilité appliquée aux produits de santé dans un objectif de lutte contre la falsification. Cette technologie, après avoir constitué une perspective d'harmonisation des outils anti-falsification, n'a pas apporté les résultats escomptés du fait de la diversité paramétrique, de ses nombreuses difficultés applicatives et de l'absence de sécurisation des données consultables à distance qui n'est pas sans poser des problèmes de confidentialité. Le coût plus élevé que celui qui s'applique au marquage datamatrix est un inconvénient majeur pour le développement de cette technologie.

Plusieurs difficultés techniques limitent le déploiement du RFID dans une optique de traçabilité. L'attribution et la convergence des fréquences pour la RFID est un frein à l'interopérabilité des systèmes RFID entre eux au même titre que la technique de communication choisie entre l'étiquette

intelligente et le lecteur. Pour l'instant, une lecture universelle nécessaire n'est pas réalisée. Les projets pilotes au sein de l'industrie pharmaceutique n'ont pas démontré un caractère assez universel pour être pour l'instant considérés comme applicables sur une plus grande échelle et ceci malgré les avantages de la technologie RFID comme le stockage d'informations qui évoluera avec les progrès des marqueurs RFID. Il ressort que le coût de la puce RFID est plus élevé que celui du marquage par datamatrix, et que cette technologie révèle des inconvénients de confidentialité et de standardisation.

En raison des difficultés actuellement rencontrées avec la technologie RFID (interférence avec les liquides et les métaux, interaction avec les produits biologiques non évaluée, coûts élevés, problèmes de standardisation et de confidentialité), le RFID ne peut toujours pas être considéré comme un outil de traçabilité performant pour l'industrie pharmaceutique. L'immaturité de la technologie RFID limite son déploiement mais lui fait conserver un intérêt pour des développements futurs. Dans ce contexte, une actualisation des données techniques sera nécessaire.

- ⇒ En conclusion, **les autorités françaises soutiennent le système de codes à barres bidimensionnels** « datamatrix » qui constitue une solution pragmatique et abordable pour une mise en œuvre à moyen terme (le système est déjà fonctionnel en France depuis 2011 pour la traçabilité au lot).

Thème de la consultation n°2 : Modalities for verifying the safety features

Les autorités françaises partagent l'avis de la Commission quant à la nécessité de mettre en place un système interactif de vérification parallèlement au principe de l'identifiant unique. Ce système de vérification est la clé de voûte de l'ensemble du dispositif de sécurisation de la chaîne pharmaceutique. Ce système, sous la forme d'une base de données centralisée ou de systèmes décentralisés interoperables, devra pour être fonctionnel être ouvert à tous les acteurs, avec des modes d'entrée et d'interrogation différentes en fonction du rôle de chacun, d'être techniquement facilement consultable, et de bénéficier de protection des données.

Tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique doivent être impliqués dans la vérification ou la libération du numéro de séries, en fonction de leur action : les fabricants, en lien avec les titulaires d'AMM, les « reconditionneurs » en qualité de fabricants à part entière, les distributeurs en gros, et, au premier titre, les personnes autorisées ou habilitées à dispenser des médicaments, sous le contrôle des autorités de régulation. De ce fait, la Commission doit prendre en compte les caractéristiques particulières des chaînes d'approvisionnement de chaque Etat membre.

Options de principe 2/1, 2/2 et 2/3 : Systematic check-out of the serialisation number at the dispensing point with or without additional random / systematic verifications at the level of wholesale distributors

■ Point de la consultation n°6 : Points of dispensation

En France, **la vente au détail de médicaments est soumise au monopole pharmaceutique.** Plus généralement toute dispensation au public de médicaments est réservée aux pharmaciens exerçant au sein d'établissements affectés à cette dispensation au détail (officines de pharmacie et pharmacies à usage intérieur des établissements de santé). Par conséquent, les points de dispensation qui doivent être considérés sont, en effet, les « vendeurs au détail » (« *retailer* »), les pharmacies d'officine et hospitalières.

Il est indiqué qu'un contrôle serait effectué au bout de la chaîne d'approvisionnement (« *the end of the supply chain* »).

- ⇒ **La réalisation d'un contrôle *in fine* par les pharmaciens d'officine ou par les pharmaciens hospitaliers est nécessaire pour que le système de traçabilité ait un sens**

mais non suffisante car elle doit être couplée à un contrôle transversal au niveau de la chaîne de distribution pharmaceutique.

⇒ **Les autorités françaises sont favorables à la systématisation, c'est-à-dire à un contrôle systématique des médicaments aux points de dispensation.**

Cette systématisation doit intervenir dès que possible et en cohérence avec le calendrier de mise en place des différents éléments de codification sur les conditionnements, de la voie informatique pour les transactions entre les différents opérateurs depuis la mise sur le marché jusqu'à la livraison aux destinataires autorisés tout en considérant que ces informations peuvent être enregistrées sur tout support. Ce système permettrait également de faciliter les opérations de retrait de lots de médicaments au niveau des points de délivrance et de rappel de médicament au niveau des patients.

■ Point de la consultation n°7 : *Comments of the three policy options*

Il est proposé une vérification par le distributeur en gros, sans libération du numéro de série. Cette vérification qui recouvre un intérêt préventif et dissuasif est une obligation prévue par l'article 80 de la directive 2001/83/CE. Un acte délégué, de portée générale, ne peut que compléter mais non pas modifier un élément essentiel prévu par un acte législatif. Or, la vérification des dispositifs de sécurité constitue, selon l'interprétation des autorités françaises, un élément essentiel de la directive 2011/62/UE afin de lutter contre la falsification de médicaments dans la chaîne.

Par conséquent, en dépit des investissements qui seront rendus nécessaires pour que les distributeurs en gros s'équipent de matériel en vue du contrôle des dispositifs de sécurité et des contraintes logistiques induites notamment sur la préparation des commandes (sur ce point, le retour d'expérience français démontre la faisabilité de la mise en place d'un marquage datamatrix sur le conditionnement extérieur au niveau des chaînes des conditionnement des fabricants), **les autorités françaises soutiennent l'approche selon laquelle un contrôle doit être effectué sur l'ensemble de la chaîne de distribution de manière *a minima* aléatoire** afin d'assurer une traçabilité sur l'ensemble de la chaîne pharmaceutique **au lot** (pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques) **avec des contrôles ponctuels, selon une fréquence appropriée, en fonction du risque** sous la responsabilité du distributeur en gros pour permettre notamment de retrouver l'origine des flux commerciaux et physiques et assurer un retrait / rappel de lots efficace pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques.

⇒ **La France soutient une approche incrémentale fondée sur le risque avec un délai de mise en œuvre raisonnable.**

D'un point de vue économique, nous nous basons sur l'évaluation réalisée par la Commission européenne quant au coût de la mise en œuvre de la sérialisation *via* des dispositifs de sécurité pour les catégories de médicaments sur lesquels devront être apposées ces dispositifs. L'évaluation d'impact publiée par la Commission le 10 décembre 2008 faisait état d'un coût ponctuel approximatif compris entre 400 millions et 1 milliard d'euros pour le développement d'un dispositif de sécurité et 3 et 9 milliards d'euros pour la sérialisation et le système informatique de vérification à distance, et des coûts annuels respectifs de 200 à 500 millions d'euros pour les dispositifs de sécurité et 60 à 200 millions pour la sérialisation.

En ce qui concerne le réseau pharmaceutique français, il est composé de plus de 1 000 sites de fabrication, d'environ 330 sites de distributeurs en gros, 22 800 pharmacies d'officine, 2 500 pharmacies à usage intérieur (au sein des établissements de santé des secteurs public et privé) et environ 10 000 présentations correspondant à environ 8 000 dossiers d'AMM¹ actifs (médicaments commercialisés en officine en 2008).

¹ Ce dénombrement prend en compte les gaz médicaux et les produits à usage professionnel (150 présentations), les génériques du répertoire (2 800 présentations)

Thème de la consultation n°3 : Provisions on the establishment, management and accessibility of the repositories system

Options de principe 3/1, 3/2 et 3/3 : stakeholder governance, EU governance or national governance

■ Point de la consultation n°8, 9 et 10 : Comments on the three policy options and other issues related to the repositories system

Une contribution ultérieure, séparée, répondra prochainement à ce thème de la consultation.

Thème de la consultation n°4 : Lists containing the medicinal products

Il est indiqué que les listes « blanches ou noires » sont établies pour l'ensemble du marché communautaire sans distinction entre les territoires nationaux au sein du marché intérieur. Il est pris acte que pour établir si un médicament est soumis ou non à prescription, c'est la législation de l'Etat membre où le médicament doit être mis à disposition de l'utilisateur final qui l'emporte.

■ Point de la consultation n°11 et 12 : Identification criteria and classification

L'élaboration de la liste des médicaments sur lesquels un dispositif de sécurité va être apposé, appelle la remarque suivante : au vu des inconvénients énumérés dans la consultation publique pour établir les critères d'identification des médicaments sur lesquels les dispositifs de sécurité seront apposés, **les autorités françaises privilégient une identification double** qui prendrait en compte, d'une part, le **nom du principe actif ou le code ATC de l'OMS** (jusqu'au cinquième niveau pour lequel le code indique la substance chimique), et d'autre part, **le nom de marque (et les différentes présentations autorisées** à être mises sur le marché). Cette classification paraît suffisante au regard des critères de classification des médicaments (prix du médicament, volume de ventes, fréquence des cas de falsification, caractéristiques spécifiques, gravité des affections, autres risques potentiels) en gardant à l'esprit, comme rappelé, que **la possibilité de dérogation au principe général de classification en fonction de la soumission du médicament à prescription doit être interprétée de façon restrictive.**

L'approche quantitative présentée revient, de manière générale, à faire apposer sur un médicament non soumis à prescription un dispositif de sécurité à partir du moment où deux des six critères de classification sont jugés plus ou moins élevés (prix fabricant brut supérieur à deux euros, volume de vente élevé par rapport au volume de ventes annuel type, fréquence de cas de falsification, caractéristiques, gravité et autres risques en considérant une attribution de 0 point pour une absence d'autres risques) ainsi qu'à exempter d'un dispositif de sécurité un médicament de prescription médicale obligatoire si tous les critères de classification sont jugés faibles.

⇒ **Les autorités françaises soutiennent cette approche quantitative conforme à l'esprit de la directive 2011/62/UE.**

Thème de la consultation n°5 : Other issues

Pas de commentaire particulier.