

Annexe 1

Traçabilité des médicaments : état des lieux et perspectives. *Pharmactuel* 2017;50(3):155-159.

Profil chronologique des événements clés liés à l'histoire de la traçabilité du médicament

Année	Pays	Événements
1974	États-Unis	Développement du code-barres 1D et utilisation sur un paquet de gommes Wrigley's ¹
1987	États-Unis	Adoption du Prescription Drug Marketing Act obligeant un fabricant à la tenue d'un pedigree pour chaque vente de médicaments ²
1997	Monde	Conférence internationale en harmonisation – bonnes pratiques cliniques ³
2001	Europe	Adoption de la directive 2001/83/UE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁴ soit une exigence réglementaire en matière d'étiquetage des médicaments
2004	États-Unis	Adoption du concept de E-Pedigree permettant la traçabilité complète des transactions entourant le médicament en Californie d'ici 2017 ⁵
2006	États-Unis	Adoption d'un pedigree pour chaque médicament incluant le nom du médicament, la quantité, la dose, la forme, le numéro de lot, le nom et l'adresse des détenteurs de licence, les informations de ventes et expéditions et la certification de chaque détenteur de licence ⁶
2006	Panama	Décès de 12 enfants suite à l'ingestion d'un sirop contre la toux contrefait contenant du solvant diéthylène glycol ⁶
2007	France	Arrêté du 16 mars 2007 obligeant l'utilisation de codes-barres 2D data matrix intégrant le code produit CIP, le numéro de lot et la date de péremption. La traçabilité des médicaments au numéro de lot et à la date de péremption tout au long de la chaîne de distribution, du fabricant à la pharmacie en passant par les distributeurs devient une obligation légale sans identifiant unique ⁷
2008	Canada	Santé Canada émet un avis de sécurité concernant des lots d'héparine contenant une quantité anormalement élevée de chondroïtine, causant des réactions allergiques graves ⁸ ; l'inquiétude croît vis-à-vis les médicaments contrefaits
2009	États-Unis	Un camion contenant plus de 120 000 fioles d'insuline est volé; les médicaments sont revendus dans le circuit régulier du médicament en passant par les grossistes ⁹
2009-2010	Suède	Projet pilote de sérialisation proposé par l'European Federation of Pharmaceutical Industries and associations permettant une identification à la boîte par l'association d'un code 2D Data Matrix avec un numéro de série aléatoire unique à la boîte de médicament. Ce code-barres, appliqué par les fabricants, contient le code produit, le numéro de série, la date d'expiration et le numéro de lot. Toutes les informations sont envoyées dans une base de données centrale ¹⁰
2011	Europe	Adoption de la directive 2011/62/UE et réflexions entourant l'adoption d'un identifiant unique pour chaque format de vente de médicaments à l'échelle de l'Europe ¹¹
2012	États-Unis	Un procureur de New York découvre un réseau criminel de contrefaçon et d'étiquetage de médicaments; les clients ayant reçu ces médicaments étaient exposés à des produits possiblement contaminés, mal étiquetés ou expirés. Les coûts de cet événement au système de santé américain sont estimés à plus de 500 millions de dollars américains ¹² .
2012	États-Unis	Épidémie de méningite fongique causée par des préparations magistrales stériles d'acétate de médroxyprogestérone contaminées causant 64 décès au sein de 20 états américains; il est essentiel de rehausser les exigences de traçabilité pour endiguer rapidement de telles tragédies ¹³
2013	États-Unis	Adoption du DSCSA ¹⁴
2015	Monde	Opération Pangea VII – plus de 20 millions de médicaments faux ou illicites pour une valeur totale estimée de 81 millions USD dans 115 pays et 236 agences ciblées ¹⁵
2016	Europe	Adoption de l'Acte délégué 2016/161 – cet acte exige une base de données européennes, un système de vérification de l'identifiant unique, l'utilisation de codes-barres 2D (Data Matrix ECC200) apposé sur chaque format de vente par le fabricant. L'identifiant unique doit contenir un code produit (< 50 caractères), un numéro de série unique sérialisé, un identifiant national pour le remboursement (optionnel), la date d'expiration et le numéro de lot
2017	États-Unis	Tous les fabricants doivent se conformer au DSCSA ¹⁶
2019	Europe	Tous les pays européens doivent se conformer à l'Acte délégué européen 2016/161 à l'exception de la Belgique, de la Grèce et de l'Italie qui utilise déjà un code-barre 1D ¹⁷
2023	Europe	Tous les pays européens doivent se conformer à l'Acte délégué européen 2016/161
2023	États-Unis	Tous les intervenants incluant les pharmaciens d'officine et d'établissements de santé doivent se conformer au DSCSA ¹⁶

Abréviations : CIP : Code d'identification du produit; DSCSA : Drug Supply Chain Security Act; EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations; ÉUA = États-Unis d'Amérique; ISO : International Organization for Standardization; USD : dollars américains; 1D : 1 dimension; 2D : 2 dimensions

Références

1. Chicago Tribune. 40 years ago today: Wrigley gum the first product to have its bar code scanned. [en ligne] <http://www.chicagotribune.com/business/chi-bar-code40-years-old-wrigley-gum-20140626-story.html> (site visité le 31 mars 2016).
2. U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health & Human Services. Prescription Drug Marketing Act of 1987. [en ligne] <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/PrescriptionDrugMarketingActof1987/ucm201702.htm> (site visité le 31 mars 2016).
3. International Conference on Harmonisation. E6 Good clinical practice. [en ligne] <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html> (site visité le 31 mars 2016).
4. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [en ligne] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:32001L0083> (site visité le 31 mars 2016).
5. Daigle LA. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Policy Analysis – Following pharmaceutical products through the supply chain. [en ligne] <https://www.ashp.org/DocLibrary/Advocacy/AnalysisPaper/Following-Pharmaceutical-Products.aspx> (site visité le 31 mars 2016).
6. World Health Organization. Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. [en ligne] <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/10/07-049965/en/> (site visité le 31 mars 2016).
7. Legifrance. 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. [en ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000275479> (site visité le 31 mars 2016).
8. Government of Canada. Notice to Hospitals – Health Canada issued important safety information on heparin. [en ligne] <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/14506a-eng.php> (site visité le 31 mars 2016).
9. U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health & Human Services. Update to FDA alert about stolen insulin. [en ligne] <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm180320.htm> (site visité le 31 mars 2016).
10. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Coding & Identification of products: towards safer medicines supply. [en ligne] <http://www.efpia.eu/documents/36/85/Coding-amp-Identification-of-Products-towards-safer-medicines-supply> (site visité le 31 mars 2016).
11. European Commission. Delegated act on the detailed rules for a unique identifier for medicinal products for human use, and its verification. Concept paper submitted for public consultation. [en ligne] http://ec.europa.eu/health/files/counterf_par_trade/safety_2011-11.pdf (site visité le 31 mars 2016).
12. The Federal Bureau of Investigation, New York Field Office. Manhattan U.S. attorney announces charges against 48 individuals in massive medicaid fraud scheme involving the diversion and trafficking of prescription drugs. [en ligne] <https://www.fbi.gov/newyork/press-releases/2012/manhattan-u.s.-attorney-announces-charges-against-48-individuals-in-massive-medicaid-fraud-scheme-involving-the-diversion-and-trafficking-of-prescription-drugs> (site visité le 31 mars 2016).
13. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections [en ligne] <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html> (site visité le 31 mars 2016).
14. Food and Drug Administration. Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) (2013). [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugIntegrityandSupplyChainSecurity/DrugSupplyChainSecurityAct/> (site visité le 31 mars 2016).
15. Interpol. Operations – Operation Pangea (2015). [en ligne] <http://www.interpol.int/fr/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/Operations/Operation-Pangea> (site visité le 31 mars 2016).
16. Jungman E. PEW – Drug quality and security act : meeting supply chain responsibilities (2014). [en ligne] http://www.fdl.org/docs/dqsa-2014/e-jungman_fdl-dqsa-2-20-14.pdf?sfvrsn=0 (site visité le 31 mars 2016).
17. European Commission. Falsified medicines [en ligne]. http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines/index_en.htm (site visité le 31 mars 2016).

Annexe 2

Traçabilité des médicaments : état des lieux et perspectives. *Pharmactuel* 2017;50(3):155-159.

Principales exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament aux États-Unis et en Europe

Variables	États-Unis	Europe
Texte de loi	Drug Supply Chain Security Act (27 novembre 2013) ¹	Acte délégué européen 2016/161 (2 octobre 2015) ²
Principaux délais d'application	27 novembre 2017 : application d'un code-barres 2D sur les emballages de médicaments par le fabricant (sérialisation) 27 novembre 2018 : application d'un code-barres 2D sur les emballages de médicaments par les emballeurs (sérialisation) 27 novembre 2019 : les grossistes peuvent seulement effectuer des achats/ventes de produits ayant un identifiant unique (traçabilité) 27 novembre 2020 : les dispensateurs peuvent seulement effectuer des achats/ventes de produits ayant un identifiant unique (traçabilité) 27 novembre 2023 : possibilité de tracer les produits jusqu'à l'unité de distribution au patient	9 février 2019 : date limite de mise en place de l'identifiant unique pour les pays européens dotés d'un régime compatible pré-existant (exclusion Belgique, la Grèce et l'Italie) ³ 2023 : date limite pour la Belgique, la Grèce et l'Italie
Applicabilité	Fabricants, emballeurs, grossistes, dispensateurs	Fabricants, grossistes, pharmacies (officines, établissements de santé)
Niveaux applicables pour la sérialisation	Unité d'administration au patient Les unités de ventes (c.-à-d. palettes, caisses, etc.) ne requièrent pas une sérialisation, mais un GTIN conforme/complet	Unité de format de vente usuelle Les unités de ventes (i.e. palettes, cartons, etc.) ne requièrent pas une sérialisation, mais un GTIN conforme/complet ⁴
Produits visés par la sérialisation	Les médicaments sur ordonnance, de forme finale pour l'administration à un patient, sans besoin d'une intervention supplémentaire du fabricant (comme les capsules, les comprimés et les produits lyophilisés) Exceptions : Sang/produits du sang servant à la transfusion, médicaments et médicaments biologiques radioactifs (défini dans 21 CFR 600.3(ee) régulé par la « Nuclear Regulatory Commission » selon la section 274 du « Atomic Energy Act » de 1954 (42 U.S.C. 2021)), médicaments servant à l'imagerie, les médicaments intraveineux décrits à la clause (xiv), (xv) ou (xvi) du paragraphe (24)(B) de la section 581 du « Food, Drug, and Cosmetic Act », produits homéopathiques commercialisés en concordance avec les directives applicables du « Food, Drug, and Cosmetic Act » ou tout médicament issu d'un mélange répondant à la section 503A ou 503B du « Food, Drug, and Cosmetic Act » ⁵	Produits pharmaceutiques sur ordonnance excepté ceux inclus dans l'annexe 1 de l'acte délégué 2016/161 (p. ex. produits homéopathiques, médicaments radiopharmaceutiques, kits, gaz médicaux, certaines solutions de nutrition parentérale, tests allergiques) Produits pharmaceutiques non soumis à ordonnance inclus dans l'annexe 2 de l'acte délégué 2016/161 (i.e. capsules gastro-résistantes d'oméprazole 20 et 40 mg) Produits pharmaceutiques pour lesquels les États-membres ont étendu le champ d'application de l'identifiant unique en accord avec l'Article 54a(5) de la Directive 2001/83/EC ⁴
Constitution de la base de données	Pas encore de base de données nationales; divers scénarios sont étudiés par l'industrie et la FDA N/A	Bases de données nationales/supranationales dans lesquelles sont enregistrés tous les identifiants uniques Ces bases de données sont interconnectées à un routeur européen (hub) Physiquement localisé dans l'union Européenne Réponse de la base de données en 300 millisecondes
Qui gère la base de données ?	N/A	Mis en place et établissement des bases de données nationales par les fabricants ou titulaires de l'autorisation de mise sur le marché Supervision par les autorités compétentes des États membres
Accès à la base de données	L'historique de transaction est accessible à chaque étape du circuit d'un médicament et il doit être fourni à la FDA dans un délai de 24-48 h si demandé ⁶	Autorité compétente de chaque pays, fabricants, grossistes, pharmaciens

Variables	États-Unis	Europe
Étapes auxquelles il y a vérification de la base de données	<p>Apposition du code-barres 2D par le fabricant et transmission des documents contenant l'historique des transactions (« Transaction History », « Transaction Information » et « Transaction Statement »)</p> <p>Lors de changement de détenteur de licence, les documents contenant l'historique des transactions doivent être transmis au prochain détenteur et chaque partie doit garder les traces de la transaction</p> <p>À partir de novembre 2020, les dispensateurs devront s'assurer de vérifier l'historique des transactions et l'identification du produit avant de pouvoir le dispenser aux patients⁶</p>	<p>« End-to-end verification system + risk based verifications »⁷</p> <p>Fabricants : apposition du code-barres 2D, enregistrement de l'identifiant unique dans la base de donnée</p> <p>Grossistes : vérification optionnelle et non obligatoire; elle est toutefois requise pour les produits pharmaceutiques à haut risque de contrefaçon, ou ceux provenant d'un autre grossiste ou d'une pharmacie</p> <p>Pharmacies (officines, établissements de santé) : vérification obligatoire de l'identifiant unique via la base de données avec contrôle systématique au point de dispensation avant l'administration au patient</p>
Type de code-barres utilisé	<p>Pour l'unité d'administration : code-barres 2D de type Data Matrix</p> <p>Pour les emballages supérieurs : utilisation d'un code-barres 1D contenant le GTIN, le numéro de série du produit, le lot et la date d'expiration</p> <p>Identification développée selon les standards de GS1, les lignes directrices de la FDA et les recommandations de l'Healthcare distribution management association⁸</p>	<p>Identifiant unique porté par un code 2D Data Matrix ECC200 (standard GS1)</p> <p>Identifiant unique conforme aux normes ISO 15418 et 15434</p> <p>Jusqu'à 2335 caractères alphanumériques ou 3116 chiffres</p> <p>Taille minimale : code carré de 22 x 22 points</p>
Lecture du code-barres	<p>Les informations contenues dans le code-barres doivent apparaître de façon à être lisible par la machine et par l'humain¹</p>	<p>Les informations contenues dans le code-barres doivent apparaître de façon à être lisible par la machine et par l'humain</p> <p>Lecture exacte du code-barres imprimé sur un support au moins 1 an après la date de péremption du produit ou cinq ans après sa distribution ou vente</p>
Informations contenues dans le code-barres	<p>GTIN</p> <p>Numéro de série</p> <p>Expiration</p> <p>Lot ⁸</p>	<p>Code produit (conforme à la norme ISO 15459, < 50 caractères)</p> <p>Numéro de série unique randomisé (maximum 20 caractères)</p> <p>Numéro de lot</p> <p>Date d'expiration</p> <p>Numéro national pour le remboursement optionnel</p>

Abréviations : CFR : Code of Federal Regulations; FDA : US Food and Drug Administration; GTIN : Global Trade Item Number; ISO : International Organization for Standardization; N/A : Non-applicable

^a Article 54a(5) : Un État membre peut, à des fins de remboursement ou de pharmacovigilance, élargir le champ d'application de l'identifiant unique visé à l'article 54, point o), à tout médicament soumis à prescription ou faisant l'objet d'un remboursement.

Références

1. Food and Drug Administration. Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) (2013). [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugIntegrityandSupplyChainSecurity/DrugSupplyChainSecurityAct/> (site visité le 31 mars 2016).
2. Official Journal of the European Union. Commission delegated regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015 supplementing Directive 2011/83/Ec of the European Parliament and the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use. [en ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_en.pdf (site visité le 31 mars 2016).
3. European Commission. Falsified medicines. [en ligne] http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines/index_en.htm (site visité le 31 mars 2016).
4. GS1 Healthcare-Règles d'attribution des GTIN pour les produits de santé [en ligne] http://www.dilec.fr/document/guide_GS1standards_sante.pdf (site visité le 31 mars 2016).
5. Food and Drug Administration. Draft Guidance – Drug Supply Chain Security Act standards for the interoperable exchange of information for tracing of certain human, finished, prescription drugs: how to exchange product tracing information. [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM424895.pdf> (site visité le 31 mars 2016).
6. Food and Drug Administration. The Drug Supply Chain Security Act : readiness and implementation update. [en ligne] http://www.gs1.org/sites/default/files/dscsa_usfda.pdf (site visité le 31 mars 2016).
7. European Commission. Medicines verification in Europe : what to expect in 2019 [en ligne] http://ec.europa.eu/health/files/falsified_medicines/201602_stakeholders_workshop_final.pdf (site visité le 31 mars 2016).
8. Johnson & Johnson. How to comply with the U.S. Drug Supply Chain Security Act rule using GS1® standards (2014). [en ligne] http://www.gs1.org/sites/default/files/creed_jj.pdf (site visité le 31 mars 2016).