

## Introduction

- ◆ L'émergence de la contrefaçon et la mise à jour des exigences en recherche clinique contribuent à une révision du cadre normatif entourant la traçabilité des médicaments.
- ◆ La traçabilité est la possibilité de retracer l'historique des échanges de chaque dose du médicament à chaque étape du circuit.

## Objectifs

- ◆ Situer les exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament en Europe, aux États-Unis et au Canada.
- ◆ Illustrer différents moments importants de la traçabilité du médicament
- ◆ Illustrer les mesures de traçabilité au sein d'un CHU québécois

## Méthode

- ◆ Revue de la littérature (anglais, français) avec recherche Google Scholar et Google
- ◆ Sites web réglementaires consultés : European Medicine Agency, Food and Drug Administration, Santé Canada
- ◆ La sérialisation est interprétée comme l'utilisation d'un identifiant unique
- ◆ Mots utilisés pour la stratégie de recherche sur les sites réglementaires :
  - ◆ [traçabilité, traceability, numéro de lot, lot number, lot, date de péremption, expiration date, chaîne d'approvisionnement du médicament, drug supply chain, suivi, retrait, recall, étiquetage, labelling, codes-barres, barcode, GTIN, global trade item number]
- ◆ Articles en anglais et en français
- ◆ Variables étudiées : année des événements, descriptif des éléments clés de la traçabilité au fil du temps, étapes du circuit du médicament, exigences réglementaires
- ◆ Les pratiques ont été observées au CHU Sainte-Justine
- ◆ Aucune analyse statistique n'a été réalisée

## Résultats

- ◆ Au Canada, les dispositions relatives à la traçabilité des médicaments reposent sur la *Loi sur les aliments et drogues*, sa réglementation et ses lignes directrices (p.ex. Bonnes pratiques cliniques, bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de pharmacovigilance).
- ◆ En ce qui concerne la recherche clinique et la fabrication, les éléments exigés en termes de traçabilité incluent le nom du fabricant, le nom du médicament, le numéro de lot et la date péremption. Aucune sérialisation par format ou par dose n'est exigée bien qu'elle soit offerte par certains promoteurs en recherche clinique.
- ◆ En ce qui concerne l'étiquetage d'un médicament, il doit inclure notamment le nom du fabricant, le nom du médicament, la quantité, le numéro de lot et la date de péremption. Aucune sérialisation n'est exigée. Un code-barres peut être apposé sur l'étiquette s'il ne nuit pas à la conformité de celle-ci. Si le fabricant est tenu de tenir un registre de vente incluant les lots et les dates péremptions, cette obligation n'est pas applicable aux pharmaciens d'établissements et d'officine. Ainsi, un fabricant doit être en mesure de procéder à un retrait de marché en avisant les pharmaciens du numéro de lot et de la date de péremption concernés. Toutefois, le pharmacien qui procède à ce retrait doit faire un examen visuel des stocks résiduels sans égard aux stocks dispensés.

Date	Pays	Événements
1974	ÉUA	Développement du code-barres 1D et utilisation sur un paquet de gommes Wrigley's
1987	ÉUA	Adoption du Prescription Drug Marketing Act qui oblige un fabricant à la tenue d'un pedigree pour chaque vente de médicaments
1997	Monde	Conférence internationale en harmonisation – bonnes pratiques cliniques
2001	Europe	Adoption de la directive 2001/83/UE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
2004	ÉUA	Adoption du concept de E-Pedigree permettant la traçabilité complète des transactions entourant le médicament en Californie d'ici 2017
2006	ÉUA	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
2006	Panama	Mort de 12 enfants suite à l'ingestion d'un sirop contre la toux contrefait contenant du solvant diéthylène glycol
2007	Europe	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
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; l'inquiétude croît vis-à-vis les médicaments contrefaits
2009	ÉUA	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
2009-2010	Suède	Projet pilote de sérialisation proposé par l'EFPIA 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 barre, 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
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
2012	ÉUA	Un procureur de New York découvre un réseau criminel de contrefaçon et d'étiquetage de médicaments; les clients ayant reçus 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 million USD.
2012	ÉUA	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
2013	ÉUA	Adoption du DSCSA
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
2016	Europe	Adoption de l'Acte délégué européen 2016/161 – cet acte exige une base de données européennes, un système de vérification 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'IU doit contenir un code produit conforme à la norme ISO 15459 (< 50 caractères), un numéro de série unique sérialisé (maximum de 20 caractères aléatoires), un identifiant national pour le remboursement (optionnel), la date d'expiration et le numéro de lot et doit être conforme à la norme ISO 15418, 15434
2017	ÉUA	Tous les fabricants doivent se conformer au DSCSA
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 codes-barres 1D
2023	Europe	Tous les pays européens doivent se conformer à l'Acte délégué européen 2016/161
2023	ÉUA	Tous les intervenants incluant les pharmaciens d'officine et d'établissements de santé doivent se conformer au DSCSA

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

Documents utilisés dans le circuit du médicament	Médicaments utilisés pour les soins usuels aux patients					Médicaments utilisés dans le cadre d'un protocole de recherche clinique				
	Fabricant	Nom du produit et quantité	Lot	Péremption	Sérialisation	Fabricant	Nom du produit et quantité	Lot	Péremption	Sérialisation
Bon de commande	T	T	A	A	A	T	T	CP	CP	CP
Bon de réception	T	T	CP	CP	A	T	T	T	T	CP
Reconditionnement (p.ex. ensachage)	T	T	T	T	A	T	T	T	T	CP
Préparation magistrale non stérile	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Préparation magistrale stérile	T	T	T	T	CP	T	T	T	T	T
Étiquette de dispensation pour le personnel soignant ou le patient	A	T	A	CP	A	CP	T	T	T	CP
Mention à la FADM si administration à un patient hospitalisé	A	T	A	CP	A	A	T	A	CP	CP
Documentation du retour à la pharmacie	A	A	A	A	A	T	T	T	T	CP
Documentation du retour au fabricant	A	A	A	A	A	T	T	T	T	CP
Nombre total de documents comportant une traçabilité de l'élément applicable (T ou CP)	5/9	7/9	4/9	6/9	2/9	7/9	9/9	7/9	7/9	7/9

Légende : T = tous les produits; CP = certains produits; A = aucun produit ; FADM = Feuille d'administration des médicaments

Variables	États-Unis	Europe
	<b>Textes de loi principaux</b>	Drug Supply Chain Security Act (27 novembre 2013)
<b>Principaux délais d'application à partir de maintenant</b>	27 novembre 2017 : application d'un code barre 2D sur les emballages de médicaments par le fabricant (sérialisation). 27 novembre 2018 : application d'un code barre 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).	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 la Belgique, la Grèce et l'Italie)  2023 : date limite pour la Belgique, la Grèce et l'Italie
<b>Applicables à qui?</b>	Fabricants, emballeurs, grossistes, dispensateurs	Fabricants, grossistes, pharmacies (officines, établissements de santé)
<b>Niveau (x) applicable (s) pour la sérialisation</b>	Unité d'administration au patient Les unités de ventes (i.e. palettes, boîtes, etc.) ne requièrent pas une sérialisation mais un GTIN conforme/complet	Unité de format de vente usuelle Les unités de ventes (i.e. palettes, boîtes, etc.) ne requièrent pas une sérialisation mais un GTIN conforme/complet
<b>Produits visés par la sérialisation</b>	Les médicaments sous 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, médicaments servant à l'imagerie, certains médicaments intraveineux, des produits homéopathiques commercialisés ou certains médicaments issus d'un mélange	Produits pharmaceutiques sur ordonnance excepté ceux inclus dans l'annexe 1 (p.ex. produits homéopathiques, médicaments radiopharmaceutiques, kits, gaz médicaux, certaines solutions de nutrition parentérale, tests allergiques)  Produits pharmaceutiques non soumis à ordonnance (c.-à-d. 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
<b>Étapes auxquelles il y a vérification de la base de données</b>	Pas encore de base de données nationales; divers scénarios sont étudiés par l'industrie et la FDA Apposition du code barre 2D par le fabricant et transmission des documents contenant l'historique des transactions (« Transaction History », « Transaction Information » et « Transaction Statement »)  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 patients	« End-to-end verification system + risk based verifications » <b>Fabricants</b> : apposition du code barre 2D, enregistrement de l'identifiant unique dans la base de données. <b>Grossistes</b> : 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 <b>Pharmacies (officines, établissements de santé)</b> : vérification obligatoire de l'identifiant unique via la base de données avec contrôle systématique au point de dispensation avant l'administration au patient.
<b>Accès à la base de données</b>	Pas encore de base de données nationales; divers scénarios sont étudiés par l'industrie et la FDA. 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 -48h si demandé.	Autorité compétente de chaque pays, fabricants, grossistes, pharmaciens
<b>Qui gère la base de données</b>	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
<b>Constitution de la base de données</b>	N/A	Bases de données nationales/supranationales dans lesquelles sont enregistrés tous les identifiants uniques Bases de données interconnectées à un routeur européen (hub) Physiquement localisé dans l'union Européenne
<b>Type de code-barres utilisé</b>	Pour l'unité d'administration: code-barres 2D de type Data Matrix. Pour les emballages supérieurs : utilisation d'un code barre 1D contenant le GTIN, le numéro de série du produit, le lot et la date d'expiration (standard GS1)	Identifiant unique porté par un code 2D Data Matrix ECC200 (standard GS1) Identifiant unique conforme aux normes ISO 15418 et 15434
<b>Lecture du code barre</b>	Les informations contenues dans le code barre doivent apparaître de façon à être lisible par la machine et par l'humain	Lecture par une machine Data-Matrix et par l'humain.
<b>Informations contenues dans le code barre</b>	GTIN Numéro de série Expiration Lot	Le code produit (conforme à la norme ISO 15459, < 50 caractères), numéro de série unique randomisé (max 20 caractères), numéro de lot, date d'expiration et un numéro national pour le remboursement optionnel

Légende : GTIN = Global Trade Item Number ; FDA = US Food and Drug Administration ; N/A = Non-applicable ; ISO = International Organization for Standardization

## Conclusion

- ◆ La sérialisation est adoptée aux États-Unis et en Europe pour sécuriser le circuit du médicament; la sérialisation est à la dose aux États-Unis alors qu'elle est au format en Europe
- ◆ Le Canada accuse un retard sur l'Europe/États-Unis en maintenant l'utilisation d'un codes-barres 1D avec GTIN seulement
- ◆ Cette étude démontre les efforts de traçabilité effectués au CHU Sainte-Justine avec davantage de mesures de documentation en recherche clinique
- ◆ Afin d'accroître les objectifs de traçabilité, l'utilisation de la radio-identification (RFID) est actuellement envisagée.