



Santé  
Canada Health  
Canada

Direction des médicaments  
Pré Tunney  
Localisateur Postal # 0702A  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0L2

le 5 décembre 1995

Voir liste de distribution

Monsieur/madame,

Objet: Produit de Référence Canadien

Vous trouverez ci-joint la politique de la Direction des médicaments, au sujet de l'utilisation du produit de référence non-Canadien relative à la section C.08.002.1(c) du *Règlements sur les aliments et drogues*.

Les commentaires reçus en réponse à ma lettre du 15 mars 1995 ont été évalués et plusieurs des suggestions sont incorporées dans la politique actuel. Pour votre information, un sommaire des autres commentaires reçus, avec nos réponses est aussi joint à l'annexe I. J'espère que ces renseignements vous seront utiles.

Cette politique est effective immédiatement. Si vous avez des questions ou des commentaires, n'hésitez pas à communiquer avec le Dr. Norman Pound, Chef, Division de l'évaluation biopharmaceutique, Direction des médicaments au (613) 941-9522.

Veillez agréer, Monsieur Morin, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

Originale signée par/

Dann M. Michols

Pièce jointe

M. Pierre Morin  
Directeur général  
Groupement provincial de l'industrie  
du médicament  
360, rue Saint-Jacques, Bureau 615  
Montréal (Québec)  
H2Y 1P5

Mme. Hélène Beaulieu  
Pharmacienne  
Ministère de la Santé et des  
Services sociaux  
1075, chemin Ste-Foy  
12ième étage  
Québec (Québec)  
G1S 2M1

## Produit de Référence Canadien: Annexe I - Consultation

Nous avons sollicité des commentaires sur l'ébauche de politique et nous avons reçu treize réponses : 7 des gouvernements provinciaux, 1 d'un professionnel de la santé et 5 de fabricants de produits pharmaceutiques. Trois des répondants jugent que le document est acceptable tel quel. Les autres ont proposé des modifications précises qui ont été intégrées à la politique révisée. Par ailleurs, voici les réponses données aux autres points soulevés :

1. *Certains répondants ont dit craindre qu'il y ait des différences sur le plan thérapeutique entre les produits innovateurs commercialisés au Canada et dans d'autres pays.*

*Réponse :*

La politique exige que les produits de référence canadiens et non canadiens soient absolument équivalents du point de vue des caractéristiques pharmaceutiques. À notre avis, dans les catégories de médicaments visés par la politique, s'il y avait des différences, elles n'auraient pas de conséquence thérapeutique importante.

2. *La politique va à l'encontre de la réticence de la Direction des médicaments à accepter les examens de produits innovateurs de pays étrangers. Elle est avantageuse pour le secteur générique seulement.*

*Réponse :*

La politique ne vise à pas avantager un secteur de l'industrie plutôt qu'un autre. De plus, elle s'applique aux changements des formulations innovatrices nécessitant une étude de bioéquivalence.

3. *Certains répondants se sont dits en désaccord avec les points b) et c) de la section Objet parce qu'on tient pour acquis que la démonstration de bioéquivalence à l'égard des produits innovateurs commercialisés au Canada est l'exception et non la règle. Il a également été mentionné que le point c) de la même section permet de comparer un générique à un autre générique ou à une forme posologique similaire.*

*Réponse :*

Les points b) et c) de la section Objet sont tirés de l'article C.08.002.1 du Règlement relevant de la Loi sur les aliments et drogues. La politique établit les critères d'approbation de l'utilisation d'un produit de référence non canadien, conformément à l'alinéa c) du

Règlement. Seuls les produits commercialisés dans d'autres pays par l'innovateur canadien sont admissibles.

4. *Le critère 2 pourrait être utilisé pour refuser la bioéquivalence de tout médicament.*

*Réponse :*

Le critère 2 a pour but d'exclure les formes posologiques ou les ingrédients dont il a été démontré qu'ils posent des problèmes de biodisponibilité. Les points a), b) et c) du critère 6 précisent les conditions fixées au critère 2.

5. *Le critère 6 c) i) devrait inclure les associations simples de produits.*

*Réponse :*

Il est difficile de définir les associations simples. À l'heure actuelle, toutes les associations de médicaments sont considérées comme complexes selon le rapport C du comité consultatif d'experts sur la biodisponibilité. Comme on l'indique à l'alinéa 6 b), cette politique est limitée aux médicaments simples pour l'instant.

6. *Le terme «même» à l'alinéa 6 c) ii) est en contradiction avec le préambule.*

*Réponse :*

Ce critère impose la pleine équivalence pharmaceutique en ce qui a trait à la quantité d'ingrédients médicinaux.

7. *Les mêmes données cliniques sont utilisées pour l'homologation du produit de référence partout dans le monde, par conséquent, l'endroit où le produit de référence est acheté importe peu.*

*Réponse :*

Cette question est complexe, l'expérience et l'évaluation cliniques, ainsi que l'interprétation réglementaire des données cliniques peuvent différer d'un pays à l'autre. Ce qui nous intéresse, c'est la bioéquivalence des produits génériques et de la formulation du produit innovateur commercialisé au Canada.

8. *La politique est justifiée, que le médicament soit simple ou conventionnel. Le critère 1 devrait s'élargir au delà des formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate.*

Réponse :

Le risque de problèmes pouvant découler des différences de composition est plus élevé dans le cas des médicaments complexes et des formes pharmaceutiques à libération modifiée. C'est pourquoi la politique a été limitée, pour le moment, aux médicaments simples à libération immédiate.

9. *L'exclusion des produits liquides à administration orale et injectables n'est pas justifiée. Il faudrait inclure ces produits ainsi que les suspensions, les solutions et les produits topiques.*

Réponse :

L'inclusion de ces produits dans la politique sera envisagée ultérieurement.

10. *La Direction des médicaments devrait exiger des documents permettant de garantir que les produits de référence canadiens et étrangers sont fabriqués de la même façon.*

Réponse :

En règle générale, ces documents ne sont pas accessibles aux promoteurs de la présentation. À notre avis, si les médicaments respectent les critères énoncés dans la politique, il est peu probable qu'il y ait des différences importantes du point de vue des procédés de fabrication entre les échantillons du produit innovateur utilisé comme produit de référence et le produit vendu au Canada.

11. *La règle de proportionnalité s'applique-t-elle sinon, chaque concentration doit-elle faire l'objet d'un test in vitro?*

Réponse :

La règle de proportionnalité s'applique pour une ligne de produit, mais ne s'applique pas aux comparaisons entre les concentrations du même produit innovateur commercialisés dans deux pays différents.

12. *Critère 6c) iii) - l'innovateur peut modifier la couleur, la forme, la taille pour exclure un générique.*

Réponse :

Si la couleur est différente, il est vraisemblable que certains ingrédients soient bien différents. Une différence de forme et de taille peuvent causer des problèmes biopharmaceutiques, par conséquent, cette exigence a été retenue dans la politique.

13. *Dans les critères 4 et 6 c) i), il devrait être clair que les produits doivent être liés au même sel et (lorsque cela est important) avoir la même forme polymorphique que l'ingrédient médicinal pour être acceptés comme produits de référence.*

*Réponse :*

Les produits doivent contenir les mêmes ingrédients, notamment être liés au même sel. Il est peu probable que deux échantillons du produit innovateur présentent différentes formes polymorphiques. Cependant, si le polymorphisme était un sujet de préoccupation, il faudrait se reporter au critère 2.

12 octobre 1995

# Question de politique de la Direction des médicaments

## PRODUIT DE RÉFÉRENCE CANADIEN

### OBJET

Les modifications à l'article C.08.002.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* permettent de donner une définition d'un produit de référence canadien pour les présentations abrégées de drogues nouvelles. Selon le règlement, un «produit de référence canadien» signifie :

- «a) une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur;
- b) une drogue jugée acceptable par le Ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, lorsqu'une drogue pour laquelle un avis de conformité a été délivré aux termes de l'article C.08.004 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada;
- c) une drogue jugée acceptable par le Ministre qui peut être utilisée pour la détermination de la bioéquivalence d'après les caractéristiques pharmaceutiques et, le cas échéant, les caractéristiques en matière de biodisponibilité, par comparaison à une drogue visée à l'alinéa a)».

Cette politique établit les critères d'approbation de l'utilisation d'un produit de référence non canadien, conformément à l'alinéa c) du présent règlement.

### CONTEXTE

En démontrant qu'un produit est équivalent au produit d'un innovateur canadien, on veut prouver que les profils d'innocuité et d'efficacité du produit générique seront comparables à ceux du produit innovateur qui est commercialisé au Canada et pour lequel l'innocuité et l'efficacité ont été cliniquement démontrées.

Toutefois, en raison de la mondialisation de l'industrie des médicaments, on fabrique de nombreux produits selon la même composition et dans les mêmes conditions afin de favoriser les économies d'étapes et de faciliter leur enregistrement auprès des divers organismes de réglementation. Il arrive que des produits ne soient fabriqués qu'en un seul endroit mais distribués dans le monde entier.

Dans de tels cas, pour limiter les coûts et éviter une exposition inutile des sujets aux médicaments, la Direction des médicaments prendra en considération les données comparatives sur la biodisponibilité qui ont été obtenues à partir d'un échantillon du produit innovateur acheté à l'extérieur du Canada. On reconnaît qu'on ne peut établir sans équivoque que le produit commercialisé au Canada et le produit de référence «étranger» sont identiques; cependant, nous sommes d'avis que, même s'il devait exister de légères différences entre des produits qui satisfont aux critères mentionnés ci-dessous, ces différences n'auraient aucune conséquence thérapeutique.

#### **CRITÈRES**

Pour qu'on accepte qu'un produit acheté dans un autre pays soit utilisé comme produit de référence canadien, le produit en question doit satisfaire aux critères suivants :

1. Il doit s'agir d'un produit conventionnel, de présentation solide, à prendre par voie orale et à libération immédiate (c.-à-d. comprimés ou capsules).
2. Il n'existe pas de preuve appuyée scientifiquement de problèmes de biodisponibilité reliés à l'ingrédient actif ou au produit pharmaceutique, ou encore à des produits ayant une composition chimique ou des formes pharmaceutiques similaires.
3. Il faut fournir des données prouvant que la commercialisation du produit pharmaceutique est autorisée par les autorités de la santé d'un pays qui applique des critères d'évaluation des médicaments comparables à ceux du Canada, conformément au Titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* et selon l'interprétation donnée dans les directives et politiques de la Direction des médicaments.

4. Il faut prouver au moyen de documents que le produit pharmaceutique est commercialisé dans le pays d'origine par l'entreprise innovatrice ou la société qui commercialise actuellement cet ingrédient actif sous la même forme posologique au Canada, ou qu'il est commercialisé dans le pays d'origine en vertu d'une licence accordée à l'entreprise innovatrice ou à la société qui commercialise actuellement le produit au Canada.
5. Il faut fournir des copies de l'étiquette du produit pharmaceutique et du produit innovateur commercialisé au Canada, ainsi que des certificats d'analyse pour les deux produits, analysés selon les caractéristiques proposées dans la présentation du produit générique.
6. L'ingrédient médicinal et le produit pharmaceutique doivent satisfaire aux critères suivants :
  - a) l'ingrédient actif possède une solubilité aqueuse de plus de 1 p. 100.
  - b) l'ingrédient médicinal est «simple» selon la définition donnée dans la Directive de la Direction des médicaments intitulée **Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence; Partie A : formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques**. Par ex., il ne présente pas :
    - i) de marge thérapeutique ou sécuritaire étroite et ainsi ne requiert pas de dosage soigneux ni de surveillance du patient;
    - ii) une relation dose-effet montrant un effet très marqué;
    - iii) de risque d'effets indésirables graves;
    - iv) de pharmacocinétique complexe ou variable, par exemple :
      - pharmacocinétique non linéaire;
      - absorption variable ou incomplète;
      - fenêtre d'absorption, c.-à-d. absorption localisée;
      - effet important de la première étape du métabolisme (supérieur à 40 p. 100);

- demi-vie efficace de plus de 24 heures.

- c) le produit pharmaceutique:
- i) contient un seul ingrédient actif;
  - ii) contient la même quantité d'ingrédient actif que le produit innovateur commercialisé au Canada;
  - iii) a la même couleur, la même forme, la même grosseur et le même type d'enrobage (ex., non enrobé, enrobé d'une pellicule ou enrobé de sucre,) que le produit pharmaceutique commercialisé au Canada;
  - iv) doit révéler des valeurs individuelles ou moyennes des profils de dissolution qui sont comparables à celles du produit commercialisé au Canada.

Les profils de dissolution doivent être déterminés dans au moins trois (3) milieux qui se situent à l'intérieur des paramètres physiologiques (pH de 1 à 7,5), par ex. eau, HCl 0,1N et milieux tampons normalisés ayant un pH de 4,5, 6,5 et 7,5. L'un des milieux de dissolution devrait être celui qui est décrit dans la monographie de l'*USP* ou de la *BP*, à condition qu'il existe une telle description. Il faut choisir les milieux de façon à faire ressortir les différences possibles entre les produits, par ex. un milieu dans lequel la vitesse de dissolution est relativement lente (par ex., le pH du milieu se rapproche de la valeur  $pK_2$  du médicament) peut présenter certains avantages.

Il faut mesurer la quantité de médicament libérée à des intervalles appropriés, par ex. toutes les 10, 20 ou 30 minutes, et continuer de la mesurer jusqu'à dissolution presque complète du produit. Il faudrait analyser au moins six doses unitaires dans chaque lot, au moyen du même appareil et, dans la mesure du possible, le même jour.

Si l'une des conditions susmentionnées n'est pas remplie, le fabricant doit démontrer que le produit générique est équivalent au produit de l'innovateur, commercialisé au Canada, au moyen d'une ou plusieurs d'études in vivo comparatives appropriées.

12 octobre 1995