

Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »

Questions et réponses

(daté du 2003/07/09)

L'ébauche de la politique intitulée *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »* a été affichée sur le site Web de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) le 13 janvier 2003 pour que les intervenants puissent la consulter. Le présent document renferme une compilation des commentaires transmis par les répondants, une analyse de ceux-ci ainsi que des recommandations en vue de la révision (s'il y a lieu). Les extraits présentés sont tirés des commentaires reçus.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
1. Généraux		
1.1	La politique s'applique-t-elle aux produits biologiques? Plus précisément, s'applique-t-elle à la possibilité d'interchanger l'albumine, c.-à-d. de remplacer de l'albumine sérique humaine par de l'albumine recombinante humaine.	L'ébauche de la politique ne vise que les présentations de drogue de type chimique. Elle exclut les produits biologiques et les produits radiopharmaceutiques. La portée de la politique a été modifiée pour que ce point soit éclairci.
1.2	Les « principes directeurs » de la politique indiquent que les considérations énumérées ne se veulent pas exhaustives et pourraient être modifiées pour inclure d'autres classes d'ingrédients médicaux. Rien n'indique dans cette déclaration si un autre avis public serait diffusé si de telles modifications étaient apportées. Étant donné les conséquences nombreuses de la politique pour l'industrie pharmaceutique, on encourage fortement Santé Canada à consulter les intervenants en ce qui concerne tout changement à la politique ou à sa mise en œuvre.	Il est entendu que les révisions se feraient à la suite de consultations.
1.3	Les questions liées à « l'équivalence pharmaceutique » d'une nouvelle drogue avec un produit de référence canadien pourraient dépasser le contexte de l'ingrédient médicinal. Plus précisément, la politique exclut des considérations liées à la formulation du produit de référence canadien (p. ex. excipient, enrobage) et aux caractéristiques physiques (p. ex. forme, taille) qui pourraient être importantes pour l'établissement de « l'équivalence pharmaceutique ». Si Santé Canada a pris des positions internes à cet égard, nous présumons qu'elles seraient abordées dans une politique distincte.	Cette question n'est pas de la portée de la politique.
1.4	Au Canada, lorsque la DPT a exprimé ses préoccupations concernant le pertinence d'une PDNA, elle a revu chaque présentation au cas par cas et, dans la plupart des cas, a demandé au requérant ayant fait une présentation relative à un produit générique de soumettre une PDN complète. Il en a résulté une certaine confusion au sein de l'industrie quant à la voie à prendre par le requérant. Par exemple, dans la cause <i>Reddy-Cheminor Inc c. Le ministre de la Santé</i> , 2001 CFPI 1065, le requérant, Reddy-Cheminor Inc. (« Reddy-Cheminor »), a présenté une requête en révision judiciaire à la suite du refus du ministre de considérer son produit comme un équivalent pharmaceutique du produit de marque et de la demande qui lui a été faite de soumettre un PDN plutôt qu'une PDNA.	Santé Canada est au fait de la cause (<i>Reddy -Cheminor Inc. c. Le procureur général du Canada (ministre de la Santé)</i> 2003 CFPI 542). La politique apporte des précisions concernant les exigences et aide la Direction à définir le type de présentation qui s'impose.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
1.5	Existe-t-il des distinctions nettes entre les termes solvat, clathrate et complexe? Si les molécules du solvant sont fortement liées à l'état solide ou ont une grande affinité avec la fraction active en solution, la conclusion « d'identité chimique » doit-elle être remise en cause pour différents solvats.	Des définitions ont maintenant été ajoutées au glossaire.
1.6	Au départ, en ce qui concerne l'identité chimique et la détermination de l'équivalence pharmaceutique, un nouveau médicament devrait contenir la même quantité d'ingrédients médicinaux identiques que le produit de l'innovateur pendant toute la durée de conservation approuvée, et ce, pour tous les lots mis sur le marché. [...] Le profil d'impureté des deux produits devrait aussi être « équivalent » avant qu'on détermine qu'un ingrédient actif est identique. Il en va de même pour les profils de stabilité.	Le promoteur d'un produit générique doit respecter les limites acceptables pour chaque type d'impureté. Au besoin, des études de stabilité sont exigées pour montrer que la forme de la substance médicamenteuse est acceptable tout au long de la durée de conservation du produit. Toute modification en un polymorphe est préoccupante et fait l'objet d'une analyse au cas par cas.
2. Polymorphes et pseudopolymorphes (p. ex. hydrates, solvats) de la substance médicamenteuse		
2.1	Des chercheurs de la FDA ont examiné la littérature concernant les différents polymorphes d'une substance médicamenteuse, et selon eux, il est prouvé scientifiquement que les différences concernant la composition en polymorphes des substances médicamenteuses dans les médicaments génériques et les produits de référence inscrits ne sont pas directement pertinentes pour la détermination du caractère identique d'une substance médicamenteuse dans les présentations de drogue nouvelle abrégées. (L.X. Yu et al. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in ANDAs, avril 2003, Pharmaceutical Research). [...] Les différents polymorphes à l'état cristallin ou anhydre et les différents solvats peuvent avoir des taux de solubilité et de dissolution différents qui peuvent influencer sur la biodisponibilité et la stabilité. Cependant, les tests requis pour l'approbation d'une PDNA démontreront tout écart inacceptable.	Ce commentaire vient appuyer la position de Santé Canada. La référence citée par le répondant comprend une analyse détaillée de l'importance à accorder aux polymorphes, notamment les solvats, les hydrates et les formes anhydres pour la détermination de l'identité des substances médicamenteuses dans les PDNA.
2.2	Les différences dans les propriétés [à l'état solide] peuvent influencer sur la possibilité de formuler un ingrédient médicinal en une forme posologique qui soit efficace. Malgré ces différences, la biodisponibilité des formes à l'état solide est habituellement assez semblable. [...] Cependant, on reconnaît dans la littérature que lorsqu'on compare une forme solide à une autre, les différences observées dans les propriétés physiques peuvent être plus marquées. Le document qui fait autorité est intitulé <i>Pharmaceutical Dosage Forms</i> (2nd Ed., Marcel Dekker, New York and Basel). [...] Dans certains cas, les différences dans les propriétés des diverses formes à l'état solide peuvent se traduire par des différences au chapitre de la biodisponibilité. [...] Étant donné les différences possibles dans les profils d'innocuité et d'efficacité des diverses formes à l'état solide, il importe que Santé Canada maintienne ses exigences en ce qui concerne les tests in vivo ou in vitro adéquats pour confirmer l'innocuité et l'efficacité d'un produit de commercialisation subséquente.	Santé Canada désire attirer l'attention sur les principes directeurs de la politique. Comme le mentionne la politique, Santé Canada continuera à exiger que des études in vivo ou in vitro soient menées pour démontrer l'équivalence des produits pharmaceutiques. Ces études montreraient que les différences dans les pseudopolymorphes ne devraient pas influencer sur l'innocuité et l'efficacité.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
2.3	<p>Dans les cas où la fraction active n'est pas identique sur les plans physique et chimique, les études de bioéquivalence pourraient ne pas permettre de connaître tous les effets sur l'organisme des changements dans les constituants chimiques. [...] Par conséquent, il est recommandé qu'une mention soit ajoutée à la section Principes directeurs de l'ébauche de la politique pour en tenir compte. La mention devrait simplement indiquer que :</p> <p>« Lorsque la formulation contenant « l'ingrédient médicinal identique » n'est pas pareille sur les plans chimique et physique au produit original, il faut en évaluer les conséquences au moyen d'études in vivo ou vitro appropriées. »</p>	
2.4	<p>Il est important de se rappeler que la biodisponibilité peut varier parmi les diverses formes à l'état solide. Par conséquent, il importe que la DPT continue d'exiger que des analyses in vivo et in vitro soient effectuées pour s'assurer qu'il n'existe aucune différence majeure dans les profils d'innocuité et d'efficacité des produits pharmaceutiques contenant différentes formes à l'état solide d'un ingrédient médicinal.</p>	
2.5	<p>Les diverses formes physiques peuvent posséder des propriétés différentes pouvant avoir un effet sur l'hygroscopicité, les caractéristiques de séchage, la densité, la capacité de dispersion, la filtrabilité, la facilité de manipulation, les propriétés mécaniques, la stabilité (chimique et physique), la solubilité, la cristallinité, la facilité de préparation, la pureté, les quantités produites et les profils uniques relativement au spectre et à la diffraction. Ces propriétés varient selon l'agencement des molécules à l'état solide et sont analysées dans le document ci-joint. Par conséquent, la Direction ne devrait pas appliquer sa définition de l'expression « ingrédient médicinal identique » aux différentes formes physiques de la même drogue. Autrement dit, il est incorrect de classer différentes formes physiques comme des équivalents pharmaceutiques ou comme des ingrédients médicinaux identiques. [...] Selon les arguments cités dans le document ci-joint et la littérature, les différentes formes physiques ne sont pas des équivalents pharmaceutiques, et il est incorrect de les définir comme des ingrédients médicinaux identiques.</p>	
2.6	<p>« a) Les formes anhydres et les diverses formes hydratées de la même fraction active sont généralement considérées comme identiques. » < Nom du répondant > convient qu'il est correct d'indiquer que le principe est « général ». Il est très raisonnable de procéder à un examen pour les différents hydrates, c.-à-d. que ce principe ne peut pas s'appliquer sans distinction. Pour rendre ce principe clair, nous suggérons d'ajouter l'énoncé suivant : <i>les résultats d'études adéquates du produit doivent être disponibles.</i></p>	
2.7	<p>Dans l'ébauche de sa politique, Santé Canada suggère que les hydrates et les solvats soient considérés comme des ingrédients médicinaux identiques et, par le fait même, des équivalents pharmaceutiques. Si la nouvelle politique entre en vigueur, il sera essentiel pour Santé Canada de maintenir ses exigences relativement aux tests in vitro et in vivo afin d'apaiser les inquiétudes concernant les différences de propriétés physiques des ingrédients médicinaux.</p>	

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
2.8	[...] Cependant, lorsque l'ingrédient médicinal n'est pas exactement le même à tous points de vue [c.-à-d. identique sur les plans physique et chimique], il importe d'examiner soigneusement les effets des ingrédients non médicinaux sur la forme de l'ingrédient médicinal du produit original qu'on cherche à remplacer. Cette question semble être abordée par la Direction lorsqu'elle écrit que « toute inquiétude soulevée par ces différences de propriétés physiques est généralement dissipée par des études in vivo ou vitro appropriées »; cependant, ce commentaire s'applique aux propriétés physiques de la fraction active et, sauf votre respect, ne semble pas prendre en considération le milieu physique dans lequel se trouve la fraction active.	Les études in vivo et in vitro portent sur le produit formulé et prendraient en compte les effets de la formulation proposée.
2.9	Selon la directive Q6A de l'ICH, le polymorphisme comprend les produits de solvation ou d'hydratation (ou pseudopolymorphes). Dans son document intitulé <i>Draft Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs)</i> , Santé Canada indique que le polymorphisme peut aussi comprendre les produits de solvation ou d'hydratation (ou pseudopolymorphes). Les solvats d'ingrédients médicinaux sont donc considérés comme des polymorphes, c.-à-d. la même substance avec différentes propriétés physiques. Au sens strict, les polymorphes sont des formes cristallines différentes <u>de la même substance pure</u> (réf. : David J.W. Grant. <i>Theory and Origin of Polymorphism</i> . In H.G. Brittain [eds.]. <i>Polymorphism in Pharmaceutical Solids</i> . Marcel Dekker, 1999) et sont par conséquent identiques. Il s'ensuit que parce l'ébauche de la politique définit le terme selon les <u>propriétés chimiques</u> , la référence aux formes solvatées d'ingrédients médicinaux au point b) des principes directeurs pourrait ne pas être pertinente.	Le répondant semble être d'accord avec la politique. La politique précise la signification de l'expression « ingrédient médicinal identique ». Les principes directeurs de la politique ont été modifiés pour décrire les « formes de la même fraction active » plutôt que les « formes du même ingrédient médicinal ».
2.10	Dans l'ébauche de la politique, la DPT suggère de modifier sa définition d'un « ingrédient médicinal identique » de façon que les formes anhydres et les diverses formes hydratées d'un composé, de même que les formes non solvatées et les diverses formes solvatées d'un composé, qui, auparavant, étaient considérées comme des ingrédients médicinaux différents, soient considérées comme le même ingrédient médicinal.	Dans le passé, Santé Canada a considéré différentes formes hydratées comme identiques. La politique clarifie notre position concernant les pseudopolymorphes.
2.11	Nous sommes d'accord avec le point a) des principes directeurs qui indique ce qui suit : « Les formes anhydres et les diverses formes hydratées du même ingrédient médicinal sont généralement considérées comme identiques. »	Ce commentaire va dans le sens de la politique.
2.12	Nous sommes d'accord avec le point b) des lignes directrices qui indique ce qui suit : « Les formes non solvatées et les diverses formes solvatées du même ingrédient actif sont généralement considérées comme identiques, pourvu que la quantité de solvat soit dans les limites acceptables. »	
2.13	< Nom du répondant > est d'accord avec l'ébauche de la politique en ce qui concerne l'énoncé voulant que les formes non solvatées et les diverses formes solvatées du même ingrédient médicinal sont généralement considérées comme identiques, pourvu que la quantité de solvat soit dans les limites acceptables.	

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
2.14	De plus, si une norme officinale (p. ex. USP) reconnaît une forme hydratée ou solvatée particulière d'un ingrédient médicinal, les autres formes ne devraient pas être considérées comme identiques.	En vertu de l'article C.01.011(4) du <i>Règlement</i> , la substance médicamenteuse doit être conforme aux normes officinales de pureté et d'activité. Cependant, rien n'obligerait à respecter une norme officinale, si elle existait. Le promoteur ne pourrait pas invoquer une norme officinale si celle-ci reconnaissait une forme particulière.
2.15	< Nom du répondant > est d'accord avec l'énoncé de l'ébauche de la politique voulant que les formes anhydres et les diverses formes hydratées du même ingrédient médicinal soient généralement considérées comme identiques. [...] Nous présumons que lorsque l'ébauche de la politique parle des formes anhydres, elle inclut les formes anhydres. Dans la forme anhydre, aucune quantité importante d'eau n'est présente dans le composé (ni faiblement liée ni liée à l'intérieur du réseau cristallin) alors que dans la forme anhydrate, aucune molécule d'eau n'est liée à l'intérieur du réseau cristallin, mais une quantité importante d'eau (de l'ordre de 0,1 % à 2 %) pourrait être faiblement liée au composé solide.	Des définitions ont été ajoutées au glossaire. La politique a été révisée pour tenir compte des formes anhydres et anhydres.
2.16	< Nom du répondant > propose que les hydrates et les solvats ne soient pas traités séparément et que la politique soit formulée ainsi : les formes non solvatées (y compris les formes anhydres) et les diverses formes solvatées (y compris les hydrates) du même ingrédient médicinal sont généralement considérées comme identiques, pourvu que la quantité de solvat soit dans les limites acceptables. [...] Les « limites acceptables » de concentration de solvat correspondraient soit aux limites déjà approuvées du solvant d'un produit pharmaceutique homologué, soit aux directives de l'ICH concernant la dose journalière admissible de ce solvant.	Nous avons traité ces sections séparément pour clarifier notre position sur les hydrates et les solvats.
2.17	[...] La PDNA a été rejetée sans être évaluée après qu'on a décidé qu'il n'existait pas d'identité qualitative. [...] En vertu de l'ébauche de la politique récente, le nouveau solvat ne serait-il pas acceptable?	Le nouveau solvat serait considéré comme identique, mais comme la toxicité du solvat n'était pas connue, des données sur l'innocuité devraient être fournies en vertu de la présente politique pour démontrer que la quantité de solvat se situe dans les limites acceptables.
2.18	Comme c'est le cas avec les différences de propriétés physiques, si le fabricant peut démontrer de façon satisfaisante qu'une forme hydratée ou solvatée particulière d'un ingrédient médicinal aurait des effets sur le profil d'innocuité ou d'efficacité d'un produit de référence canadien, la politique devrait indiquer que les autres formes ne seraient pas considérées comme identiques.	Au moment de l'examen, on tiendrait compte d'une différence démontrée scientifiquement et ayant fait l'objet d'une publication concernant l'innocuité ou l'efficacité d'un pseudopolymorphe d'une substance médicamenteuse.
3. Limites acceptables de solvat		
3.1	Il faut préciser en quoi consisteraient les quantités acceptables de solvats. Il est indiqué dans la directive Q3C de l'ICH que celle-ci ne s'applique pas aux solvats. De plus, les limites de solvats dépassent généralement celles indiquées dans la directive. [...] Il est évident que la directive Q3C de l'ICH ne convient pas aux solvats. [...] Il faudrait élaborer une directive concernant la teneur en solvat.	La politique a été modifiée de façon à inclure une référence à la directive Q3C de l'ICH ainsi que d'autres directives concernant la qualification.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
3.2	En ce qui concerne les solvats, il est important de souligner que les solvants organiques liés à la structure cristalline des solvats peuvent être toxiques même à des concentrations relativement faibles. Aussi, est-il essentiel que les quantités de solvant lié soient conformes aux exigences en matière d'impuretés et de quantité de solvants du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> .	
3.3	[...] L'élément le plus important est de savoir en quoi consistent des « limites acceptables ».	
3.4	Dans la section 4, point b), on n'indique pas clairement quel critère sera utilisé pour déterminer que la teneur en solvat est acceptable.	
3.5	À la suite de nos commentaires précédents, < Nom du répondant > est également d'accord avec le deuxième principe directeur énoncé dans l'ébauche de la politique, soit que : « b) les formes non solvatées et les diverses formes solvatées du même ingrédient médicinal sont généralement considérées comme identiques, pourvu que la quantité de solvat soit dans les limites acceptables. » Cependant, comme il a déjà été mentionné, il faudrait préciser en quoi consistent les « limites acceptables ».	
3.6	Compte tenu de l'analyse en 1), le terme « dans les limites acceptables » doit être défini plus clairement. [...] Nous proposons que la DPT précise la signification du terme « dans les limites acceptables » de façon que le promoteur satisfasse aux exigences de l'ébauche de la politique. De plus, nous affirmons que des limites aussi basses que celles autorisées dans la directive Q3C de l'ICH seraient déraisonnables.	
4. Différents sels, complexes ou esters de la substance médicamenteuse		
4.1	Nous convenons que les différents complexes, esters ou sels de la même fraction active devraient être considérés comme non identiques.	Ce commentaire va dans le sens de la politique.
4.2	< Nom du répondant > est également d'accord avec le point indiquant que la troisième catégorie est constituée d'ingrédients médicinaux non identiques, soit : « c) Les différents complexes, esters et sels d'une même fraction active sont considérés comme non identiques. »	
4.3	Nous ne sommes pas d'accord avec le point c) des principes directeurs qui indique que « les différents complexes, esters et sels d'une même fraction active sont considérés comme non identiques. » Il semble qu'on devrait plutôt se demander s'il s'agit de la même fraction active. Les substances tels que les sels, qui ne contiennent aucune liaison covalente et qui se dissolvent dans la fraction active, devraient être considérées comme identiques. En revanche, les esters, dans lesquels la liaison est brisée, ne seraient pas considérés comme identiques. Les complexes, s'ils peuvent se dissocier en la fraction active, devraient être classés comme identiques, au même titre que les sels. [...] Il faut mentionner que la Communauté européenne admet que les sels d'un ingrédient médicinal sont considérés comme similaires. L'extrait suivant est tiré du Journal officiel des Communautés européennes - Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission – Article 3.	La politique européenne mentionnée concerne les exigences en matière de traitements de substitution. Cependant, le <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> ne contient que des dispositions visant à établir l'équivalence pharmaceutique.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
4.4	Nous sommes en désaccord avec le principe directeur c) de l'ébauche de la politique : « Les différents complexes, esters et sels d'une même fraction active sont considérés comme non identiques. » [...] Nous proposons que la détermination de l'identité des différents complexes, esters ou sels d'un ingrédient médicinal se fasse au cas par cas. Les résultats de l'étude in vivo détermineront si deux produits pharmaceutiques sont bioéquivalents et mettront fin aux discussions concernant l'identité des deux ingrédients médicinaux.	La position de Santé Canada est décrite séparément pour les complexes, les esters et les sels dans les sections qui suivent.
5. Sels		
5.1	La proposition de la DGPSA de traiter les sels comme des ingrédients non identiques n'est pas compatible avec les données scientifiques, selon lesquelles il est justifié de considérer les hydrates, les solvats et les formulations avec différents excipients comme des ingrédients médicinaux identiques. [...] Si on peut démontrer qu'un produit générique est bioéquivalent à la fraction active et qu'il est assez stable, il n'existe aucune raison, scientifique ou juridique, qui puisse justifier qu'il ne soit pas considéré équivalent aux fins d'une PDNA. Selon l'étude menée par des chercheurs de la FDA, si le requérant démontre que le produit pharmaceutique proposé satisfait aux normes concernant l'identité, est bioéquivalent au produit de référence et est assez stable, il n'est pas nécessaire que la substance médicamenteuse contenue dans un produit générique proposé ait la même forme physique (taille des particules, forme, polymorphe) que celle contenue dans le produit de référence.	Santé Canada a justifié l'exclusion des sels en vertu du fait que les sels ne sont pas similaires sur le plan chimique aux formes non ionisées de la fraction active et qu'il existe une possibilité que la nature de l'ion contraire ait un effet sur l'innocuité ou l'efficacité du produit. Cette position est conforme aux pratiques réglementaires de différentes régions en ce qui concerne la détermination de l'équivalence. La possibilité de synergie ou de différences dans la toxicité est mentionnée dans « Biological Effects of the Drug Salt Form », dans le Handbook of Pharmaceutical Salts (2002) Eds P.H. Stahl, C.G. Wermuth.
5.2	L'organisme [Santé Canada] permet que les formulations d'un produit proposé renferment des excipients différents comparativement à un produit homologué, étant donné que les excipients se dissocient du principe actif dans le tractus gastro-intestinal. Le <i>Règlement</i> oblige la réalisation d'études in vivo pour démontrer que les concentrations d'excipients n'ont aucun effet sur la biodisponibilité (c.-à-d. entre 80 à 125 pour 100). Santé Canada ne devrait donc avoir aucune difficulté à appliquer cette logique aux sels.	
5.3	Santé Canada a déjà admis dans sa définition d'une nouvelle substance active, ci-dessus, qu'un isomère, un dérivé ou un sel différents du produit homologué ne sont pas nécessairement considérés comme une « nouvelle substance active » lorsque leurs propriétés n'entraînent pas de modifications de l'innocuité et de l'efficacité [politique de SC intitulée « Nouvelle substance active », 1991]	La politique concernant les ingrédients médicinaux identiques représente le point de vue actuel de Santé Canada.
5.4	La proposition de la Commission européenne sur le sujet repose sur l'argument suivant : « Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé [sic] à un complexe/dérivé de sels/d'esters [différent], il y a lieu de démontrer la preuve qu'il n'y pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'était pas le cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active. » [Modifications de la directive 2001/83/CE, annexe 1, section 2.3]	La politique européenne mentionnée concerne les exigences en matière de traitements de substitution. Cependant, le <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> ne contient que des dispositions visant à établir l'équivalence pharmaceutique.

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
5.5	<p>Nous apprécierons beaucoup obtenir des éclaircissements sur l'ébauche de la politique concernant l'interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique ». L'énoncé suivant (tiré de l'ébauche) s'applique-t-il aux produits injectables?</p> <p><i>c) « Les différents complexes, esters et sels d'une même fraction active sont considérés comme non identiques. »</i></p> <p>Par exemple, pouvons-nous utiliser le chlorhydrate de ciprofloxacine comme ingrédient actif d'un médicament générique pouvant remplacer Cipro IV (ciprofloxacine injectable), ou le sel de ciprofloxacine est-il considéré comme non identique dans ce cas?</p>	En ce qui concerne les solutions, la forme ou la base du sel in situ serait prise en considération dans l'évaluation de l'ingrédient médicinal.
6. Complexes		
6.1	<p>< Nom du répondant > prétend que le refus global de la DGPSA de traiter tous les complexes comme non identiques n'est pas conforme à sa position sur le caractère identique des polymorphes. Selon le raisonnement scientifique déjà avancé pour les hydrates, les solvats et les sels, lorsqu'il se produit une dissociation des complexes dans le tractus gastro-intestinal, certains complexes acceptables pourraient être considérés comme des ingrédients médicinaux identiques. Les complexes dont la partie qui ne constitue pas la fraction active a déjà été utilisée dans un produit pharmaceutique homologué et est conforme aux directives concernant les impuretés seraient jugés acceptables.</p>	Comme les complexes peuvent persister en solution, on ne peut garantir que l'effet du complexe sur l'innocuité et l'efficacité sera la même que celle des composants dissociés. Il est donc injustifié de traiter les différents complexes comme des ingrédients médicinaux identiques. Avant de soumettre sa présentation, le promoteur peut discuter avec les représentants de Santé Canada lorsqu'il se demande si deux ingrédients médicinaux sont identiques.
7. Esters		
7.1	<p>< Nom du répondant > convient que la DGPSA doit traiter les esters comme des ingrédients médicinaux non identiques. Contrairement aux hydrates, aux solvats, aux sels et aux complexes, les esters renferment des liaisons covalentes qui ne se dissocient pas au moment de la dissolution dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, la fraction active qui atteint la circulation sanguine n'est pas identique au produit de référence.</p>	Ce commentaire va dans le sens de la politique.
8. Substances médicamenteuses qui ne possèdent pas une structure chimique unique		
8.1	<p>L'ébauche de la politique actuelle n'aborde pas l'un des aspects de l'« identité » les plus difficiles et les plus controversés, c.-à-d. les médicaments qui ne possèdent pas une structure chimique unique, mais sont plutôt constitués d'un mélange de molécules ayant habituellement des poids moléculaires variés; les dextrans et les amidons en sont des exemples. La politique actuelle (non écrite) de la DGPSA pour cette catégorie semble être que les médicaments de ce type doivent provenir d'une source unique. L'implication pratique de cette exigence est que les concurrents génériques sont effectivement écartés, étant donné que la source approuvée possède presque toujours des droits de propriété sur le produit et que si l'entreprise qui veut fabriquer le produit générique doit répéter toutes les études d'innocuité et d'efficacité, il ne s'agit plus vraiment d'un produit générique. [...] Nous recommandons que vous précisiez votre position actuelle sur les médicaments qui ne possèdent pas une structure chimique unique et que vous incitez les parties intéressées à prendre part à un débat scientifique et réglementaire sur la question.</p>	<p>Il n'est pas prévu que la politique renferme une liste exhaustive. D'autres situations peuvent se produire où l'innocuité et l'efficacité des produits seraient prises en compte.</p> <p>Nous avons modifié la politique de façon à indiquer qu'elle ne s'applique pas aux ingrédients qui ne possèdent pas une structure chimique unique.</p>

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
9. Isomères		
9.1	<p>Enfin, < Nom du répondant > recommande l'ajout d'une quatrième catégorie qui reconnaîtrait la non-identité des différents stéréoisomères chimiques. La non-identité de tels ingrédients médicinaux chimiquement équivalents « dans les formules seulement » a été reconnue dans les lignes directrices stratégiques publiées par Santé Canada et intitulées <i>Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréoisométrie</i>.</p>	<p>Santé Canada a revu sa politique pour clarifier sa position sur les isomères. (Les différents isomères ou mélanges d'isomères dans des proportions différentes sont considérés comme non identiques.) Cette position est conforme au document d'orientation de Santé Canada intitulé <i>Développement des médicaments chiraux, questions reliées à la stéréoisométrie</i>.</p>
9.2	<p>[...] De plus, les molécules chirales sont des formes physiquement différentes de la même entité chimique qui ont souvent des effets pharmacologiques différents [...]. Les racémates peuvent différer des énantiomères simples en ce qui concerne la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et les caractéristiques de toxicité. Dans de telles situations, il serait impossible de conclure que de tels ingrédients médicinaux sont identiques. [...]</p>	
10. Liens avec le Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)		
10.1	<p>Enfin, une autre préoccupation importante soulevée par l'ébauche de la politique concerne les implications lourdes de conséquences qu'elle pourrait avoir sur les brevets. En vertu du <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>, règlement promulgué en vertu de la <i>Loi sur les brevets</i> et conçu pour empêcher la contrefaçon de brevets, un promoteur qui effectue une PDNA pourrait éviter de respecter la protection accordée à un brevet couvrant la structure et la formulation spécifiques d'un produit de référence canadien : il pourrait miser sur la définition large de l'« équivalence pharmaceutique » pour soumettre une PDNA tout en prétendant que son produit n'est pas identique à des fins de contrefaçon. [...] La création et l'application d'une politique visant à déterminer l'« équivalence pharmaceutique » devrait par conséquent non seulement s'aligner sur la <i>Loi sur les brevets</i> et, plus particulièrement, le <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>, mais également en préciser les objectifs.</p>	<p>Les commentaires reçus des répondants ayant trait aux effets possibles de la mise à jour de la politique relative aux ingrédients médicinaux identiques sur l'administration du <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i> ont été transmis au Bureau des médicaments brevetés et liaison. La DPT reconnaît l'importance de maintenir la cohérence du concept d'ingrédient médicinal identique dans la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> et le <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>.</p> <p>Il faut communiquer avec le Bureau des médicaments brevetés et liaison concernant les liens avec le <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>.</p>
10.2	<p>Santé Canada doit se rappeler des liens entre les fabricants de produits de commercialisation subséquente et la protection des brevets garantie par le <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i> (aussi connu sous le nom de « règlement de liaison »). [...] À cet égard, il est capital que l'interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique » faite par Santé Canada dans le <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> soit semblable à son interprétation d'un médicament et d'un médicament similaire contenus dans le règlement de liaison.</p>	

	Commentaires reçus	Analyse et recommandations
10.3	<p>Si l'on considère l'expression « ingrédient médicinal identique » dans le contexte de l'approbation de produits de commercialisation subséquente, Santé Canada ne peut ignorer le lien avec la protection des brevets conférée par le règlement de liaison. [...] À la lumière de ce qui précède, il est essentiel que les descriptions d'un médicament, à l'article 4 et au paragraphe 5(1), et d'un médicament similaire, au paragraphe 5(1.1) du règlement de liaison, concordent avec celle d'un « ingrédient médicinal identique » du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i>.</p>	
10.4	<p>Par ailleurs, la politique devrait mentionner que le <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> doit être lu de pair avec le <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>. Donc, le terme « ingrédient médicinal » devrait continuer à avoir la même signification que le mot « médicament » aux paragraphes 5(1) et 5(1.1) du <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>. [...] Ce point de vue concorde avec le but du <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i> et les décisions judiciaires récentes comme celle dans la cause <i>Eli Lilly Canada Inc. c. Le ministre de la Santé</i> datée du 22 janvier 2003. [...] Finalement, nous recommandons également que la politique indique que cette même définition de médicament soit conforme à l'utilisation du mot dans l'article 4 du <i>Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)</i>, article permettant la soumission d'une liste de brevets.</p>	
10.5	<p>Un effet important découle de l'interprétation proposée qui fait des différents hydrates et solvats des ingrédients médicinaux identiques : les fabricants de produits génériques pourraient tenter de contrefaire un brevet en utilisant un hydrate différent, et ce, peut-être aux dépens de l'innocuité et de l'efficacité.</p>	