



LIGNE DIRECTRICE

Propriétés de résistance à l'altération de produits pharmaceutiques opioïdes

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé

Date d'approbation	2016/03/10
Date mise en vigueur	2016/03/30

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée de la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximalisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2016

Also available in English under the title: Guidance Document: Tamper-Resistance Formulations of Opioid Drug Products

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur **la façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles aident également le personnel à appliquer les mandats et objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient** être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Il faudrait examiner ces autres approches au préalable en consultation avec le programme touché pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le document d'orientation, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à étayer clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

Table des matières

1	INTRODUCTION	1
1.1	Énoncé de politique	1
1.2	Portée et application	3
1.3	Définitions	3
2	DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE.....	4
2.1	Règlements et exigences s'appliquant aux Présentations de drogue nouvelle, aux Suppléments à une présentation de drogue nouvelle, aux Présentations abrégées de drogue nouvelle et aux Suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle	4
2.2	Études préalables à la mise en marché : critères et exigences en matière de données	7
2.2.1	Études in vitro en laboratoire	8
2.2.2	Études pharmacocinétiques.....	11
2.2.3	Études cliniques sur le risque d'abus pour la propriété de résistance à l'altération	12
2.2.4	Innocuité et efficacité des propriétés de résistance à l'altération	15
2.3	Monographies de produit	16
3	POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS :	18
4	DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE	18

1 INTRODUCTION

Les opioïdes, qui sont réglementés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances (LRC DAS)*, représentent un type de médicament utilisé pour traiter la douleur, et ils forment une composante importante de la prise en charge de la douleur à la disposition des patients.

La présente ligne directrice porte précisément sur les propriétés de résistance à l'altération de produits pharmaceutiques opioïdes à libération contrôlée. Elle est destinée à l'examen préalable à la mise en marché des présentations de drogue, lorsque les promoteurs cherchent à faire approuver des préparations de médicaments opioïdes à libération contrôlée ayant des propriétés de résistance à l'altération et lorsqu'ils souhaitent inclure dans la monographie de produit des énoncés scientifiques et des allégations sur ces propriétés. Par conséquent, l'ensemble des lignes directrices et politiques de Santé Canada destinées à aider les promoteurs à préparer et à déposer des présentations de drogue s'applique, notamment en ce qui concerne la gestion des présentations de drogue et l'évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central.

Aucune norme n'a encore été mise au point quant aux critères et aux exigences en matière de données applicables aux différentes approches possibles en matière de prévention des abus, mais on s'attend que la démonstration des propriétés de résistance à l'altération reposera sur des méthodes scientifiques et des études produisant des preuves de qualité suffisante. Santé Canada tiendra compte de la *totalité des données probantes* au moment d'évaluer les allégations de propriétés de résistance à l'altération. Santé Canada utilisera ces données pour examiner l'ajout d'énoncés scientifiques et d'allégations concernant les propriétés de résistance à l'altération dans les monographies de produit. De plus, Santé Canada pourra modifier sa position et ses pratiques (décrites aux présentes) concernant les allégations sur les propriétés de résistance à l'altération à mesure que de nouvelles données émergeront sur l'incidence des préparations d'opioïdes relatives à des propriétés de résistance à l'altération.

En cas de présentation de drogue relative à un produit pharmaceutique assortie d'une allégation de propriété de résistance à l'altération, Santé Canada souhaite que le promoteur communique avec lui dès le début du processus, durant les étapes préalables à la présentation. En demandant l'avis du Ministère dès le départ, on ouvre le dialogue sur les plans et le langage à employer en matière d'étiquetage, l'exhaustivité de la présentation, les plans de gestion des risques (PGR) et les mesures de surveillance et d'atténuation des risques, y compris la conception d'études de support.

1.1 Énoncé de politique

- Les lignes directrices et exigences actuelles restent en vigueur pour l'ensemble des produits pharmaceutiques opioïdes ayant des propriétés de résistance à l'altération, conformément au

Règlement sur les aliments et drogues. Il incombe aux promoteurs d'apporter les preuves nécessaires pour étayer tous les aspects de leur demande d'autorisation.

- Une autorisation en vue d'ajouter des énoncés ou des allégations concernant les propriétés de résistance à l'altération dans les monographies de produits des opioïdes à libération contrôlée sera fondée sur les données probantes fournies par le promoteur et sur l'information disponible au moment de l'examen de la présentation.
- La délivrance d'un avis de conformité relatif à un produit pharmaceutique opioïde, fabriqué avec des propriétés de résistance à l'altération, repose sur les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement connexe* pour les conditions d'emploi recommandées.
- Les présentations de drogue portant sur une préparation d'opioïde ayant des propriétés de résistance à l'altération qui comprennent une comparaison directe ou indirecte du produit pharmaceutique à un médicament de référence sont assujetties à la loi, ainsi qu'aux principes relatifs aux brevets et à la propriété intellectuelle énoncés dans le *Règlement sur les aliments et drogues (protection des données)* et le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*.
- Pour les nouveaux opioïdes ayant des propriétés de résistance à l'altération qui sont comparés à des produits opioïdes ayant des propriétés de résistance à l'altération déjà commercialisés, les données cliniques et non cliniques visant à appuyer une demande relative à une préparation de propriétés de résistance à l'altération peuvent varier, et elles sont acceptées s'il est démontré que l'innocuité et l'efficacité du produit sont semblables à celles du médicament de référence approprié.
- Quand des changements sont proposés à une préparation de propriété de résistance à l'altération, le promoteur doit démontrer que la préparation de propriété de résistance à l'altération ne modifie pas le profil avantages/risques pour le patient lorsqu'elle est utilisée selon les conditions d'emploi recommandées.
- Des études supplémentaires sur l'efficacité ou l'innocuité clinique peuvent être requises pour les préparations ayant des propriétés de résistance à l'altération qui sont novatrices ou uniques en leur genre et qui sont susceptibles de créer de nouveaux risques cliniques ou non cliniques relatifs au produit pour la population ciblée.
- La monographie de produit d'un produit opioïde ayant des propriétés de résistance à l'altération a pour but d'offrir les renseignements nécessaires pour assurer l'innocuité et l'efficacité du recours à des drogues et d'agir également à titre de document de référence auquel seront comparés tous les documents promotionnels ou publicitaires distribués ou commandités par le promoteur au sujet du médicament en question.
- Les promoteurs qui demandent l'ajout, dans la monographie de produit, d'énoncés scientifiques et d'allégations concernant la préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération d'un produit opioïde doivent fournir des études à l'appui de bonne conception.
- Santé Canada reconnaît qu'il pourrait être nécessaire d'envisager d'autres critères ou d'exiger des données supplémentaires pour les préparations ayant des propriétés de résistance à l'altération de produits pharmaceutiques opioïdes à mesure que l'on acquerra de l'expérience avec les nouvelles approches.

1.2 Portée et application

Cette ligne directrice s'applique à toutes les présentations de drogue pour les promoteurs qui cherchent à obtenir une autorisation en vue d'ajouter des énoncés concernant la résistance à l'altération dans les monographies de produits de produits opioïdes à libération contrôlée. Conformément à la partie C, titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour obtenir un avis de conformité relatif à un produit, un promoteur doit présenter une demande auprès de Santé Canada pour l'examen de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité de l'opioïde à libération contrôlée lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'emploi recommandées.

La ligne directrice définit les critères et les exigences en matière de données à respecter pour démontrer les propriétés de résistance à l'altération d'un produit pharmaceutique destiné à l'usage humain¹ dans le but de réduire la probabilité d'abus d'opioïdes sur ordonnance.

Les études épidémiologiques ne correspondent pas à la portée de la présente ligne directrice, et elles ne sont pas examinées dans les présentations visant à obtenir un avis de conformité. Cette approche est conforme à l'examen préalable à la mise en marché des produits pharmaceutiques.

Cette ligne directrice devrait être appliquée conjointement avec le document « Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central », publié par Santé Canada.

1.3 Définitions

Propriétés de résistance à l'altération: Produit dont la préparation ou la fabrication englobe des mesures qui visent à réduire la probabilité d'abus par différentes voies d'administration, tel que démontré au cours d'études in vitro et d'études cliniques appropriées. De telles préparations peuvent présenter les caractéristiques suivantes :

- des barrières physiques/chimiques rendant le produit plus difficile à manipuler ou moins satisfaisant s'il est administré;
- un antagoniste opioïde ajouté qui devient actif si le produit est manipulé (altéré), entraînant l'annulation ou la réduction de l'effet euphorisant associé à l'abus;
- un agent aversif ajouté qui entraîne un effet désagréable si le produit a été altéré;
- un système de libération avec lequel les profils de libération du médicament ou la méthode de libération du médicament peuvent offrir une résistance à l'abus;
- une combinaison des types de préparations notées ci-dessus.

La liste ci-dessus n'est aucunement exhaustive; par conséquent, les préparations ayant des propriétés de résistance à l'altération peuvent comprendre des approches ou des technologies

¹ Pour l'application de la présente ligne directrice, les médicaments vétérinaires sont exclus.

novatrices et uniques qui n'ont pas été décrites ci-dessus, comme de nouvelles entités moléculaires ayant des propriétés différentes ou des promédicaments.

Abus : Pour les produits pharmaceutiques psychoactifs ayant des propriétés de renforcement à action centrale, on définit l'abus comme une utilisation liée à un risque accru de nocivité caractérisée par l'obtention illégitimes de médicaments, par des modes d'utilisation à risque (excluant la sous-utilisation) qui s'écartent de la pratique médicale ou des connaissances scientifiques acceptées, ou par la prise de drogues à des fins non thérapeutiques.

Accoutumance : Trouble chronique caractérisé par des rechutes ainsi que des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux influençant son apparition et ses manifestations. Elle se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants : perte de contrôle à l'égard d'une substance, comportement compulsif de recherche de drogues, poursuite de l'usage malgré les effets nocifs et l'état de besoin. L'accoutumance inclut parfois une dépendance physique, mais pas nécessairement.

2 DIRECTIVES SUR LA MISE EN ŒUVRE

2.1 Règlements et exigences s'appliquant aux Présentations de drogue nouvelle, aux Suppléments à une présentation de drogue nouvelle, aux Présentations abrégées de drogue nouvelle et aux Suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle

Pour obtenir un avis de conformité, les promoteurs qui demandent l'approbation de produits ayant des propriétés de résistance à l'altération doivent déposer une Présentation de drogue nouvelle (PDN), une Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN), un Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN) ou un Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN) et, conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*, un promoteur doit satisfaire aux exigences de la partie C, titre 8. Santé Canada exhorte les promoteurs à aller de l'avant avec des présentations potentielles pour de nouvelles technologies, et ce, tôt au cours du cycle de développement.

Un changement sur le plan de la préparation, en vue d'ajouter une propriété de résistance à l'altération à un produit déjà approuvé, nécessite le dépôt d'un SPDN ou d'un SPADN conformément à la ligne directrice de Santé Canada intitulée « Changements survenus après l'avis de conformité (AC) ». Cependant, il convient de noter qu'une PDN peut être requise pour des changements survenus après l'avis de conformité, comme dans le cas de présentations pour des produits dans lesquels un agent aversif a été ajouté à la préparation du produit.

Quel que soit le type de présentation de drogue, des études supplémentaires sur l'efficacité ou l'innocuité cliniques peuvent être requises, selon la démarche employée par le fabricant en vue d'ajouter les propriétés de résistance à l'altération à son produit, pour les technologies nouvelles ou uniques en leur genre. En outre, des études d'innocuité ou une surveillance supplémentaires

peuvent être exigées pour les caractéristiques de produit qui risquent d'entraîner une modification des conditions d'utilisation ou des questions d'innocuité pour les patients, de manière à ce que l'ajout de ces propriétés ne nuise pas à la sécurité des patients.

Les promoteurs de produits peuvent choisir d'établir les propriétés de résistance à l'altération de leur produit en faisant ou non une comparaison avec un produit pharmaceutique commercialisé. Puisque la technologie est en constante évolution dans ce domaine, les données présentées en vue de démontrer les propriétés de résistance à l'altération seront évaluées au cas par cas.

Les propriétés de résistance à l'altération peuvent être établies par une comparaison avec des produits témoins et d'autres produits appropriés. Cependant, l'autorisation de mise en marché d'un produit pharmaceutique est assujettie au *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* et à l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les promoteurs devraient consulter les documents d'orientation connexes intitulés « Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* » et « Ligne directrice : *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* ».

Les promoteurs qui souhaitent faire approuver l'ajout d'énoncés scientifiques et d'allégations concernant les propriétés de résistance à l'altération dans une MP doivent fournir des études appropriées à l'appui, notamment des études d'altération et d'extraction *in vitro*, des études pharmacocinétiques et des résultats d'essais cliniques montrant une réduction de « l'attirance envers le médicament », conformément au paragraphe 2.2 ci-dessous, Études préalables à la mise en marché : critères et exigences en matière de données.

Présentation de drogue nouvelle (PDN)

Comme pour toute PDN, le promoteur doit fournir des preuves pour appuyer chaque aspect de sa demande d'autorisation, c'est-à-dire des données sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit en vue de l'usage prévu. De plus, les promoteurs qui désirent ajouter sur l'étiquette des énoncés ou des allégations concernant la propriété de résistance à l'altération doivent présenter des données probantes provenant d'une analyse de laboratoire *in vitro*, d'études pharmacocinétiques et d'études cliniques sur le risque d'abus. L'exclusion de certaines données cliniques et non cliniques pourrait être envisagée pour les produits qui présentent de nouvelles allégations concernant la propriété de résistance à l'altération, s'il est démontré que l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit sont équivalentes à celles d'un produit de référence approprié. Cependant, une telle procédure devrait faire l'objet de discussions au cours des réunions préalables à la soumission avec les représentants de Santé Canada.

Présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN)

Une PADN peut être soumise pour un produit opioïde générique ayant des propriétés résistant à l'altération qui démontre une équivalence sur le plan des propriétés de résistance à l'altération et

du rendement par rapport au produit de référence canadien² (PRC). Tel que requis pour toute PADN, les critères à respecter comprennent la démonstration d'équivalence pharmaceutique et la bioéquivalence avec le PRC, la voie d'administration doit être la même que celle du PRC et les conditions d'utilisation doivent correspondre à celles du PRC. Des données additionnelles doivent être fournies pour démontrer l'équivalence en ce qui a trait aux propriétés de résistance à l'altération et au rendement par rapport au PRC. Une démonstration d'équivalence par rapport au PRC signifie que l'on peut s'attendre à ce que le produit proposé ait les mêmes effets thérapeutiques et le même profil d'innocuité que le PRC lorsqu'il est administré tel qu'indiqué sur l'étiquette; une telle démonstration d'équivalence permettrait aussi l'utilisation d'un étiquetage semblable à celui du PRC en ce qui a trait aux allégations sur les propriétés de résistance à l'altération.

Les études comparatives présentées à l'appui des propriétés de résistance à l'altération doivent fournir suffisamment de données probantes pour démontrer le rendement équivalent du produit proposé par rapport au PRC en ce qui a trait aux propriétés de résistance à l'altération. Selon la conception du produit, des études d'altération et d'extraction *in vitro* menées en laboratoire ou des études pharmacocinétiques peuvent être requises. De plus, une étude clinique comparative sur le risque d'abus serait requise pour un produit générique employant un agent aversif différent de celui du PRC.

Drogues nouvelles commercialisées existantes

Supplément à une présentation de drogue nouvelle (SPDN)

L'ajout de caractéristiques de résistance à l'altération à un produit pharmaceutique existant peut avoir une incidence sur l'innocuité et l'efficacité du médicament. Une modification de la formulation ou du procédé de fabrication risque d'altérer l'identité, la concentration, la qualité, la pureté, la puissance ou la performance du produit. Les promoteurs doivent donc parfois soumettre des données cliniques ou des renseignements supplémentaires sur la qualité pour appuyer les modifications proposées dans un SPDN.

² Produit de référence canadien (PRC) : Conformément au *Règlement sur les aliments et drogues* : a) une drogue à l'égard de laquelle un avis de conformité a été délivré en application des articles C.08.004 ou C.08.004.01 et qui est commercialisée au Canada par son innovateur; b) une drogue jugée acceptable par le ministre et 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 en application des articles C.08.004 ou C.08.004.01 ne peut être utilisée à cette fin parce qu'elle n'est plus commercialisée au Canada; ou 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). Veuillez consulter la politique de Santé Canada : Produit de référence canadien, pour obtenir de l'information sur les critères d'acceptation pour l'emploi d'un produit autre qu'un produit de référence canadien, conformément à l'alinéa c) de ce règlement.

Les demandes présentées avec des données pour appuyer des révisions dans la section Mode d'action et pharmacologie clinique d'une monographie de produit existante nécessitent un examen des données cliniques et un examen des données sur la chimie et la fabrication.

Supplément à une présentation abrégée de drogue nouvelle (SPADN)

Les promoteurs dont le produit commercialisé a été autorisé par l'entremise d'une PADN et pour lequel le PRC ajoute des propriétés de résistance à l'altération peuvent présenter un SPADN afin d'ajouter des propriétés de résistance à l'altération équivalentes à leur produit. Des données probantes doivent être présentées pour démontrer clairement l'équivalence du rendement des propriétés de résistance à l'altération par rapport à celles du PRC.

2.2 Études préalables à la mise en marché : critères et exigences en matière de données

Les critères et les exigences en matière de données visant la démonstration des propriétés de résistance à l'altération évoluent à mesure qu'on acquiert de l'expérience dans le développement pharmaceutique et la mise à l'essai de nouvelles préparations, ainsi que dans la commercialisation des produits.

L'abus d'opioïdes peut s'effectuer par différentes voies d'administration, comme les voies orale, intraveineuse et intranasale ainsi que par inhalation. La conception des études *in vitro*, des études pharmacocinétiques et des études cliniques sur le risque d'abus devrait dépendre du type d'abus auquel on s'attend. Les études devraient être axées sur la voie d'administration par laquelle le produit est principalement associé à des abus afin de démontrer une réduction cliniquement significative de l'abus. Par exemple, si l'on pense qu'un médicament fera l'objet d'un usage abusif important par voie intraveineuse, les études devraient être axées sur cette voie d'utilisation abusive. Toutes les voies d'administration qui sont soupçonnées d'être observées dans les situations d'abus doivent être étudiées pour évaluer le potentiel global d'inviolabilité du produit. On déterminera au cas par cas l'ampleur de la diminution du risque d'altération ou d'abus jugée pertinente sur le plan clinique. Un résumé des résultats provenant des études réalisées doit être inclus dans la monographie de produit, dans la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** de la partie I.

Utilisation d'agents de comparaison

La capacité d'un essai comparatif à détecter une différence entre des traitements doit être établie, quand une telle différence existe, car un essai incapable de faire la distinction entre des traitements différents n'est pas en mesure de fournir de l'information utile. Les préparations qui visent à diminuer le risque d'abus (par exemple [p. ex.], altération de la vitesse d'absorption, demi-vie prolongée, résistance à l'altération, produits d'association) doivent être étudiées pour déterminer leur risque relatif d'abus au moyen d'études pharmacologiques au cours desquelles la nouvelle préparation est comparée directement à une préparation classique du même composé.

Pour démontrer les propriétés de résistance à l'altération, l'agent de comparaison approprié doit être un produit résistant à l'altération commercialisé qui utilise le même ingrédient actif, si possible. Si le même ingrédient actif n'est pas disponible, un agent de comparaison approprié doit être utilisé, et celui-ci peut ou non présenter des propriétés de résistance à l'altération. Dans le cas des produits génériques, ils doivent être comparés au PRC ayant des propriétés de résistance à l'altération afin de comparer son niveau de résistance à l'altération. Un témoin positif doit être utilisé pour mettre en place des conditions discriminatoires pour les comparaisons.

La liste suivante correspond aux renseignements que doivent fournir les études destinées à démontrer les caractéristiques de la préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération. Les études comprennent : études *in vitro* en laboratoire, études pharmacocinétiques et études cliniques sur le risque d'abus. Les résultats d'une étude peuvent avoir une incidence sur la méthodologie ou sur la pertinence des études subséquentes. Santé Canada pourra adapter son approche actuelle en fonction des nouvelles données qui apparaissent.

2.2.1 Études in vitro en laboratoire

Les études *in vitro* représentent la première étape de l'évaluation des propriétés de résistance à l'altération d'un produit conçu comme tel.

L'objectif des études de laboratoire est de caractériser complètement la résistance d'un produit à des méthodes d'altérations représentant celles qui sont possiblement observées en situation réelle. L'objectif des études *in vitro* est de démontrer que les propriétés de résistance à l'altération d'un produit permettent de déjouer efficacement les méthodes d'altération les plus probables. La justification de la méthodologie de l'étude doit être clairement énoncée. Les études *in vitro* doivent être axées sur les méthodes d'altération les plus susceptibles d'entraîner une libération importante et rapide de l'opioïde, et elles peuvent fournir de l'information pertinente en vue de l'élaboration des études pharmacocinétiques et des études cliniques sur le risque d'abus.

De manière à examiner efficacement la résistance d'un produit aux altérations, une description complète des propriétés de résistance à l'altération du produit devrait être fournie, ainsi que leurs mécanismes d'action, avec une justification scientifique et leur pertinence par rapport aux risques réels d'altération et d'abus.

Même s'il n'est peut-être pas possible d'empêcher complètement l'altération d'un produit, les études *in vitro* devraient évaluer les limites des produits ayant des propriétés de résistance à l'altération lorsqu'ils sont soumis à un éventail de méthodes d'altération. L'objectif de ces études est de manipuler le produit jusqu'au point permettant de déjouer ses propriétés de résistance à l'altération.

La stabilité du mécanisme de résistance aux altérations doit être évaluée pour toute la durée de conservation proposée du produit.

Les essais *in vitro* destinés à évaluer la préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération devraient porter sur un ensemble de situations allant de 1) la mauvaise utilisation fortuite d'un produit [par exemple, le broyage ou la division d'un comprimé pour en faciliter l'administration], à 2) l'altération délibérée dans le but de contourner les mesures d'inviolabilité, mais avec des moyens techniques relativement faibles (p. ex., utilisation d'appareils ménagers, de solvants courants, etc.), jusqu'à l'altération par des personnes plus déterminées utilisant des moyens et des méthodes plus avancés (équipement spécialisé, multiples étapes de manipulation, extractions séquentielles, emploi de solvants moins courants, délais plus longs, etc.).

Tandis que la conception de produits ayant des propriétés de résistance à l'altération et les méthodes utilisées pour contourner ces mesures de contrôle évoluent constamment et rapidement, il convient de noter qu'en général, les points suivants doivent être considérés comme étant pertinents pour le produit et pour les méthodes potentielles d'altération :

Granulométrie – La réduction d'un produit intact en plus petites particules peut altérer considérablement la vitesse et l'ampleur de la libération de l'ingrédient actif dans diverses conditions ou permettre son administration par d'autres voies, comme l'insufflation. Quand le mécanisme de résistance aux altérations d'un produit vise à rendre plus difficile la réduction du produit en plus petites particules (par exemple, une résistance au broyage), on devrait évaluer le temps et les efforts requis pour réduire la taille des particules au moyen de diverses techniques (broyage, concassage, division, etc.), y compris les méthodes mécaniques (broyeur de pilules, racloir, etc.) et à des températures réduites ou élevées. Lorsque c'est pertinent, différentes tailles de particules, incluant des particules grosses, moyennes et fines, doivent être évaluées pour déterminer l'effet de la réduction de la taille des particules sur les propriétés de résistance à l'altération du produit. La taille de particules qui est associée à la plus grande augmentation de la vitesse et de l'ampleur de la libération de l'opioïde par rapport au produit intact devrait être évaluée au cours des études subséquentes (c'est-à-dire [c.-à-d.], dissolution, injectabilité, risque d'abus, etc.)

On devrait évaluer la libération *in vitro* des particules résultantes de toutes tailles en ce qui concerne le maintien du mécanisme de libération contrôlée (le cas échéant), l'extractibilité de l'ingrédient actif dans les particules résultantes, l'extractibilité d'éventuels agents aversifs, agonistes ou antagonistes et de tout autre agent destiné à prévenir l'altération, et le caractère adapté ou non des particules à l'insufflation.

Dissolution – Les mécanismes de résistance aux altérations doivent être évalués en tenant compte de leur effet potentiel sur la vitesse et l'ampleur de la libération de l'opioïde dans

une variété de conditions in vitro. Les méthodes utilisées pour déterminer la vitesse et l'ampleur de la libération d'un ingrédient (opioïde ou agent anti-altération) contenu dans un produit pharmaceutique doivent être en mesure d'établir les différences de rendement in vitro entre des produits différents (produit intact par rapport à produit altéré ainsi que différents niveaux d'altération ou différentes méthodes d'altération pour un même produit). Les méthodes analytiques doivent être correctement validées.

En ce qui concerne les produits altérés (pour différentes tailles de particules et méthodes d'altération), on devrait évaluer la vitesse et l'ampleur de la libération in vitro de l'ingrédient actif, ainsi que la vitesse et l'ampleur de la libération de tout autre agent destiné à prévenir l'altération. La quantité d'agents aversifs, agonistes ou antagonistes ou d'autres agents anti-altération libérés devrait être évaluée et justifiée quant à son effet clinique.

Extractibilité – Les produits ayant des propriétés de résistance à l'altération devraient être évalués selon des méthodes destinées à isoler et à extraire l'opioïde de la préparation. On devrait évaluer le temps, les efforts, l'équipement et les connaissances nécessaires pour extraire l'ingrédient actif ou pour l'isoler des ingrédients de la préparation qui visent à prévenir l'altération.

L'extractibilité devrait être examinée dans différents solvants représentant une gamme donnée de conditions physicochimiques (pH, polarité), y compris des solvants domestiques courants (eau, alcool, acides comme le vinaigre, milieu liposoluble comme de l'huile de cuisson, etc.) et d'autres solvants disponibles dans le commerce mais moins répandus dans les usages ménagers. Les effets du temps, de la température, du pH et de l'agitation sur l'extractibilité devraient être évalués. Les extractions liquide-liquide devraient être évaluées à l'aide de solvants organiques adéquats. L'évaluation des méthodes conçues pour modifier la solubilité de l'ingrédient actif et pour faciliter son extraction et son isolement devrait être présentée (notamment, la « crackification », les substances destinées à changer le pH des solutions durant l'extraction, etc.). En raison de la prise de nourriture pour aider à avaler le médicament, l'extractibilité doit être étudiée avec des aliments dans certaines conditions, comme de la compote de pommes, laquelle peut altérer la solubilité du produit.

Pour les produits de combinaison composés de multiples substances, des études sur l'extractibilité et la solubilité devraient être conçues pour déterminer si l'un ou l'autre des ingrédients pourrait être solubilisé et extrait de manière différente.

Lorsqu'un excipient est ajouté à la préparation pour modifier la solubilité ou la disponibilité de l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) en cas d'altération du produit (p. ex., ajout d'une base à un comprimé pour faire précipiter l'opioïde si le produit pharmaceutique est dissous dans l'eau), le promoteur devrait fournir des données

démontrant que cet excipient fonctionne comme prévu et que sa quantité et son action sont suffisantes pour produire l'effet proposé.

Injectabilité – Les produits qui ne sont pas conçus pour une injection peuvent néanmoins être altérés de manière à ce qu'ils puissent être administrés de cette façon. Les produits conçus de manière à rendre leur altération moins facile ou attrayante en vue de les administrer par injection devraient être évalués pour déterminer la facilité (temps, effort, moyens techniques requis) de préparation d'un extrait pouvant être administré par injection. Les extraits préparés aux fins d'injection en utilisant des méthodes d'altération pertinentes devraient être évalués en tenant compte de la concentration d'opioïde dans l'extrait et du caractère adapté ou non de l'extrait aux injections, en considérant par exemple : la présence de particules, la viscosité, l'apparence, ainsi que d'autres propriétés pouvant rendre le produit moins adapté ou attrayant pour les injections. La facilité de l'aspiration et de l'expulsion de l'extrait par des aiguilles de différents calibres devrait aussi être évaluée.

Vaporisation – Les produits conçus pour résister à la vaporisation ou à l'inhalation ainsi que tout extrait pertinent (par exemple une « base libre ») devraient être évalués en tenant compte de la concentration d'opioïde dans la vapeur produite à des températures situées entre le point de fusion et le point de dégradation de l'opioïde.

Insufflation – La préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération devrait être évaluée en fonction des obstacles aux altérations destinées à obtenir une forme insufflable du produit. Pour un produit associé à un usage abusif potentiel par voie nasale, la plus petite taille de particule obtenue dans les tests d'altération doit être utilisée au cours des études pharmacocinétiques et cliniques subséquentes.

2.2.2 Études pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques devraient démontrer que la propriété de résistance à l'altération du produit n'a aucun effet sur le dosage, l'absorption, la distribution ou l'élimination du médicament administré lorsque le produit est pris tel qu'indiqué. De telles études pharmacocinétiques devraient fournir des comparaisons des préparations altérées et des préparations intactes de médicaments résistant à l'altération et de médicaments de comparaison après qu'ils ont été administrés par une ou plusieurs voies d'administration. Les méthodes utilisées pour les analyses in vitro qui sont soupçonnées d'entraîner la plus grande libération de médicament devraient désigner la méthode de manipulation à utiliser pour les études pharmacocinétiques. Les données connues à propos de l'usage abusif d'un produit similaire devraient permettre de déterminer les voies d'administration pertinentes pour les études sur le produit proposé.

Les études pharmacocinétiques peuvent être menées chez des volontaires en santé ou des utilisateurs non dépendants qui consomment ces préparations à des fins récréatives, avec l'emploi d'un antagoniste des opiacés pour bloquer les effets pharmacodynamiques des opioïdes. Au moment d'évaluer le profil pharmacocinétique pour la voie d'administration nasale ou intraveineuse, il est important de tenir compte de l'innocuité de la préparation (par exemple, les excipients utilisés, la taille des particules, etc.). Pour ces études, seuls des sujets ayant des antécédents d'usage abusif d'opioïdes par voie nasale ou intraveineuse devraient être recrutés. Il peut être possible de combiner les évaluations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les études cliniques sur le risque d'abus.

Ces études devraient évaluer les profils pharmaceutiques du médicament mère ainsi que des métabolites psychoactifs pertinents. Pour les produits associés à un potentiel d'abus différent entre les préparations ou les voies d'administration, le taux d'augmentation de la concentration du médicament devrait être évalué. Pour obtenir plus d'information sur la méthodologie et la réalisation des études, veuillez consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée : *Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives*.

Des exemples d'études comprennent, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Les études pharmacocinétiques devraient démontrer les propriétés à libération contrôlée du produit thérapeutique après des altérations telles que: mastication vigoureuse, division, Iluminant si l'effet est présent avec le produit intact et le produit altéré.

2.2.3 Études cliniques sur le risque d'abus pour la propriété de résistance à l'altération

Les études cliniques sur le risque d'abus³ servent à évaluer le potentiel d'abus relatif et à fournir des données sur un produit démontrant une diminution importante, par rapport au témoin positif, des mesures liées au risque d'abus, comme le caractère attrayant du produit. Le témoin positif doit être un produit qui contient le même ingrédient actif que le produit à l'essai, mais qui ne présente aucune propriété de résistance à l'altération.

Quand on prévoit que la nourriture aura un effet sur le niveau d'exposition, des analyses subséquentes sur le risque d'abus avec l'administration par voie orale doivent être menées pour l'état (patients nourris ou à jeun) menant à l'exposition systémique maximale. Ces études devraient être basées sur des mesures prédéterminées et validées visant à mettre à l'essai la capacité d'altérer la préparation ou le potentiel d'abus lié à la

³ Il est possible de consulter l'information sur l'évaluation clinique du risque d'abus dans le document d'orientation de Santé Canada intitulé : Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central.

préparation. De plus, l'évaluation du potentiel d'abus sur le plan clinique devrait se faire au moyen d'instruments qui ont été validés et établis pour mesurer les réponses subjectives prédictives de la probabilité d'abus.

Les études sur le risque d'abus sont généralement réalisées chez des usagers récréatifs non dépendants à la drogue; leur conception devrait être fondée sur les voies d'administration par lesquelles on pense que le produit fera l'objet d'un usage abusif. Dans la mesure du possible, les études devraient être des essais croisés, randomisés, à double insu, contrôlés par placebo et par comparateur actif, et elles devraient porter sur le produit intact, sur la forme altérée du produit, sur le témoin positif altéré (préparation non résistant à l'altération), sur le témoin positif non altéré et sur un placebo. On emploie un placebo de manière à assurer la validité interne de l'étude.

Il peut être impossible d'effectuer une étude croisée sur les risques d'abus par voie nasale, car l'aspect du produit écrasé ou broyé peut être visiblement différent pour le témoin positif, le placebo et le médicament à l'essai. Différentes méthodes à l'insu peuvent être examinées, incluant le recours à des contenants opaques pour les doses, à des conditions d'éclairage altérées, à des placebos appariés au sein de protocoles à double/triple placebo et à de multiples flacons pour tenir compte des différences en vue de maintenir le caractère à double insu et la méthodologie croisée idéale. On pourra employer une conception avec groupes parallèles pour éviter ce type de biais. Les études démontrant l'incidence de la préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération sur la probabilité d'abus par différentes voies d'administration devraient comparer, s'il y a lieu, la forme altérée du produit au produit intact et à un témoin positif adéquat. S'il n'existe aucun produit approuvé avec la même substance pharmacologique, le témoin positif devrait être un médicament ayant un profil pharmacologique similaire (effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

Les études portant sur l'abus par voie parentérale de préparations orales doivent être conçues avec soin, car la formulation orale n'est pas forcément sans danger en cas d'administration intraveineuse. Dans un tel cas, on doit préparer une solution injectable à l'aide de produits commercialisés que l'on peut administrer sans danger chez l'humain.

Témoins et agents de comparaison

Dans la mesure du possible, toutes les études cliniques et les études en laboratoire doivent employer un témoin positif. Les agents de comparaison peuvent varier en fonction des voies d'administration évaluées pour l'usage abusif.

Pour les produits résistant à l'altération qui contiennent le même ingrédient actif que le produit de référence, il faut effectuer des études sur le risque d'abus pour montrer que le produit résistant à l'altération est moins susceptible de faire l'objet d'un usage abusif

qu'un produit non inviolable. S'il n'existe pas sur le marché de version non résistante à l'altération de l'ingrédient actif en question, on pourra employer d'autres agents de comparaison adéquats. En cas de nouveau produit résistant à l'altération, on devrait utiliser un médicament de comparaison commercialisé à une dose équianalgésique à celle du nouveau produit à l'essai. On doit également choisir les agents de comparaison en fonction de leur risque d'abus établi, et ils doivent produire un effet euphorisant similaire ou égal à l'ingrédient actif du nouveau produit résistant à l'altération aux doses choisies pour l'étude. Le promoteur doit fournir une justification du choix de l'agent de comparaison.

Les études démontrant l'incidence de la préparation ayant des propriétés de résistance à l'altération sur la probabilité d'abus par différentes voies d'administration devraient comparer la forme altérée du produit au produit intact et à un témoin positif adéquat. Pour les études portant sur la voie intranasale, le produit résistant à l'altération et le médicament de comparaison doivent être conçus avec une granulométrie similaire d'après un protocole détaillé pour la préparation des échantillons. Certaines préparations peuvent contenir un volume élevé de la capsule ou du comprimé broyé ou des particules plus grosses, ce qui peut inhiber l'administration complète par voie intranasale et, par conséquent, contribuer à des effets dissuasifs. Pour évaluer ces effets, il peut être nécessaire de maintenir les différences sur le plan du volume des capsules ou des comprimés entre le produit potentiellement résistant à l'altération et l'agent de comparaison.

Considérations méthodologiques

On devrait employer des mesures subjectives (« attirance envers le médicament ») et objectives (comme la pupillométrie), ainsi que d'autres paramètres propres au type d'administration (p. ex., irritation nasale pour l'administration intranasale). L'évaluation subjective de l'attirance envers le médicament est l'indice de risque d'abus le plus sensible. La pratique la plus courante consiste à utiliser une échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'attirance unipolaire ou bipolaire (j'aime-je n'aime pas). En 2012, le groupe IMMPACT (Initiatives on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) s'est réuni afin d'établir des recommandations sur les paramètres primaires à inclure dans les études sur le risque d'abus. Ce groupe a ainsi recommandé d'utiliser quatre mesures subjectives dans les études sur le risque d'abus des opioïdes : l'attirance envers le médicament, la probabilité de consommer de nouveau, l'identification de la drogue et l'état « high » (indicateurs de résultats primaires), et les réactions physiologiques (constriction pupillaire, saturation d'oxygène et rythme respiratoire) comme mesures fondamentales secondaires⁴.

⁴ Comer, SD, Zacny, JP, Dworkin, RH et al. Core outcome measures for opioid abuse liability laboratory assessment studies in humans: IMMPACT recommendations. *Pain* (2012):2315-2324.

Phase de discrimination du médicament⁵

Les études réalisées chez des sujets qui ne présentent pas de façon constante une réponse positive au traitement par des médicaments dont le risque d'abus est connu se traduiront par des conclusions faussement négatives. Les études réalisées chez des sujets qui ont une réponse positive à n'importe quel médicament peuvent amener à conclure que des médicaments à faible risque d'abus présentent un risque d'abus semblable à celui de la morphine ou des amphétamines.

Voilà pourquoi une étape de détermination préalable de l'admissibilité peut s'avérer utile afin d'enrichir le bassin de sujets. Le principal objectif de cette évaluation préalable est de repérer les sujets qui admettent « aimer » le témoin positif et qui ressentent des effets pharmacologiques correspondant à la pharmacologie connue du médicament prototype. En outre, la phase de qualification est essentielle pour s'assurer que les sujets sont capables de tolérer les traitements à l'étude aux doses administrées. Seuls les sujets qui ont la capacité de différencier le témoin positif du placebo sont admissibles à l'étude principale. Bien que tous les tests soient pratiqués au cours de cette étape, seul un sous-ensemble de mesures de l'intérêt pertinentes servirait de base à la prise de décision concernant l'admissibilité du sujet à l'étude principale.

2.2.4 Innocuité et efficacité des propriétés de résistance à l'altération

Le promoteur devrait fournir des données suffisantes pour appuyer l'innocuité et l'efficacité de la préparation résistante à l'altération lorsqu'elle est utilisée par un patient dans des conditions d'utilisation clinique précises.

Des essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité sont nécessaires chez les patients visés pour les préparations modifiées en vue de leur ajouter des propriétés de résistance à l'altération. Des exemples de changements apportés à des préparations peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, l'ajout d'agents aversifs ou d'antagonistes opioïdes, de nouveaux excipients, ou une nouvelle combinaison d'excipients connus à la préparation. Les propriétés de résistance à l'altération doivent être efficaces contre la manipulation tout en maintenant le profil d'innocuité et d'efficacité du produit chez les patients visés.

⁵ Conformément à l'article 4.2.3, « Détermination préalable de l'admissibilité », du document d'orientation de Santé Canada : *Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central*.

On peut également demander aux promoteurs de fournir un plan de gestion des risques (PGR)⁶ décrivant les diverses activités de pharmacovigilance de manière à caractériser le profil d'innocuité et d'atténuer les risques liés au produit.

2.3 Monographies de produit

La monographie de produit est un document factuel et scientifique sur le produit pharmaceutique qui est dépourvu de tout matériel promotionnel et qui décrit les propriétés, les allégations, les indications et les autres conditions d'utilisation du médicament, ainsi que tout autre renseignement qui pourrait être nécessaire à une utilisation optimale, sécuritaire et efficace du médicament. Le domaine de la prévention de l'abus au moyen de caractéristiques dissuasives est une science relativement nouvelle; il n'existe pas encore de norme sur les préparations résistant à l'altération.

La mise au point de préparations résistant à l'altération vise à gérer les risques d'abus hors du contexte thérapeutique pour lequel le produit a été créé. Santé Canada autorisera l'ajout d'énoncés explicites indiquant que le produit possède des propriétés de résistance à l'altération. Les études appuyant l'allégation de résistance aux altérations seront décrites dans la monographie de produit uniquement si un promoteur demande l'ajout d'une telle allégation et si cette allégation est autorisée par Santé Canada. Comme pour tous les produits pharmaceutiques autorisés au Canada, les études épidémiologiques de phase IV⁷ ne peuvent pas être utilisées pour appuyer une allégation de résistance aux altérations. De telles études servent à appuyer l'innocuité du produit après sa commercialisation. En outre, les études qui traitent d'efficacité comparée ou de parité ne doivent pas être incluses, à moins qu'elles ne soient réputées pivotales par Santé Canada lors de la délivrance d'un avis de conformité⁸. Il convient de noter que le statut d'un produit qui allègue résister à l'altération peut changer en fonction de divers facteurs comme les statistiques démographiques, l'accès à des outils permettant de déjouer les propriétés de résistance à l'altération, la disponibilité d'opioïdes sur ordonnance sans propriétés de résistance à l'altération, la facilité d'accès aux drogues illicites, etc. Par conséquent, aucune allégation de prévention de l'abus en situation réelle ne sera incluse dans la monographie.

⁶ Veuillez consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée : *Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*.

⁷ Document d'orientation de Santé Canada à l'intention de l'industrie : *Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés, voir études de phase IV* http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2011-guidance-directrice_reporting-notification/index-fra.php

⁸ Ligne directrice de Santé Canada intitulée : *Monographies de produit* (section 4.2.1) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php)

En plus de l'information qui doit être incluse pour l'étiquetage de la classe des opioïdes à libération contrôlée, l'information sur les propriétés de résistance à l'altération peut être incluse dans la monographie de produit conformément à ce qui suit :

PARTIE I :

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dépendance, abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, **MARQUE** est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, **MARQUE** doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Les propriétés de résistance à l'altération ne diminuent pas le risque de dépendance associé à ce produit.

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres médicaments opioïdes, l'administration répétée de **MARQUE** pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et il existe un risque de dépendance psychologique.

Les propriétés de résistance à l'altération n'ont aucun effet sur l'apparition d'une tolérance ou d'une dépendance.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Propriétés de résistance à l'altération

L'usage abusif de [MARQUE] peut entraîner une surdose, et la mort (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SÉRIEUSES**).

[MARQUE] est préparé à partir d'ingrédients ou de procédés de fabrication qui visent à réduire les mésusages et les abus. Les études ci-dessous montrent que **MARQUE** possède des propriétés [physicochimiques] qui peuvent rendre difficiles sa mauvaise utilisation ou son abus par les voies d'administration suivantes : [voies précises]. L'abus potentiel par d'autres voies n'est pas abordé. Un abus demeure possible, quelle que soit la voie d'administration. Ces études n'ont pas permis de prédire exactement le risque d'abus réel de [MARQUE].

Essais in vitro :

Bref résumé de haut niveau des résultats de l'étude.

Essais in vivo :

Bref résumé de haut niveau des résultats de l'étude.

Une mention de la préparation résistant à l'altération peut également être autorisée dans la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** comme suit :

Formes pharmaceutiques

MARQUE a été préparé de manière à présenter des propriétés de résistance à l'altération (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés de résistance à l'altération**).

3 POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS :

Bureau de la cardiologie, des allergies et des sciences neurologiques (BCASN)
Direction des produits thérapeutiques (DPT)
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
1600, rue Scott
Holland Cross, Tour B, 2^E étage
Ottawa, Canada
K1A 0K9
E-mail: enquetes_bcasn@hc-sc.gc.ca

4 DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

- i. *Document d'orientation : Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments* (16 mai 2007) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/abus/abuse_liability_abusif_usage_clin-fra.php)
- ii. *Ligne directrice : La protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues* (11 octobre 2011) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/data_donnees_protection-fra.php)
- iii. *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, DORS/93-133 (avec modifications) et dispositions sur la protection des données de l'article C.08.004.1 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

-
- iv. *Ligne directrice : Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* (révisé 2012) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/patmedbrev/pmreg3_mbreg3-fra.php)
 - v. *Ligne directrice de l'industrie : gestion des présentations de drogues* (20 décembre 2013) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.php)
 - vi. *Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.php)
 - vii. *Ligne Directrice : Monographies de produit* (2014) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp_2013-fra.php)
 - viii. *Document d'orientation à l'intention de l'industrie - Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2011-guidance-directrice_reporting-notification/index-fra.php)
 - ix. Comer, SD, Zacny, JP, Dworkin, RH et al. Core outcome measures for opioid abuse liability laboratory assessment studies in humans: IMMPACT recommendations. *Pain* (2012):2315-2324
 - x. *Ébauche de ligne directrice à l'intention de l'industrie - présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/medeff/_2014/rmp-pgr/index-fra.php)
 - i. Politique : Produit de référence canadien (5 décembre 1995) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/crp_prc_pol-fra.php)