



Documentation de détermination des enjeux

Produits mixtes médicaments-instruments
médicaux

Ébauche aux fins de consultation

Date de l'ébauche : 2021/05/10



Table des matières

Objectif.....	3
Context.....	3
Détermination des enjeux	4
1. Classification des produits mixtes médicaments-instruments médicaux.....	4
1.1 Produits classés comme étant des produits mixtes	5
1.2 Produits non classés comme étant des produits mixtes médicaments-instruments médicaux.....	6
2. Détermination de la voie réglementaire régissant les produits mixtes médicaments-instruments médicaux.....	7
2.1 Une voie réglementaire unique	7
2.2 Principal mécanisme d'action	7
2.3 Réexamen des décisions de classification	9
3. Exigences relatives aux produits mixtes médicaments-instruments médicaux	9
3.1 Normes de preuve pour l'autorisation des produits	9
3.2 Exigences en matière d'étiquetage.....	10
3.3 Normes d'assurance-qualité	11
3.4 Rapports d'innocuité et surveillance de la qualité après l'autorisation.....	12
4. Prochaines étapes	13
5. Comment participer	13
Annexe 1.....	14

Objectif

Le présent document vise à déterminer les principaux défis associés à la surveillance, par Santé Canada, des produits mixtes médicaments-instruments médicaux, en conformité avec la Politique sur les produits mixtes : médicaments et matériels médicaux¹ de Santé Canada (la Politique). Les produits mixtes sont des produits de santé qui intègrent en un même produit des médicaments et des instruments médicaux. Aux fins du présent document, un médicament est un produit pharmaceutique, un produit radiopharmaceutique, un produit de santé naturel, un produit biologique, une cellule, un tissu, un organe, une thérapie génique ou du sang humain et ses constituants.

Contexte

La *Loi sur les aliments et drogues* (la Loi) autorise Santé Canada à réglementer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Les cadres réglementaires actuels qui régissent les médicaments et les instruments médicaux conviennent à l'évaluation de catégories distinctes de produits, mais ils n'ont pas été conçus pour évaluer des produits qui combinent médicaments et instruments médicaux.

Santé Canada s'appuie sur la Politique pour classer et évaluer ces produits en vue de leur utilisation dans le cadre d'essais cliniques ou de leur autorisation de mise en marché. La Politique actuelle, qui a été adoptée pour la première fois en 1997 et dont la dernière mise à jour substantielle remonte à 1999², prévoit une voie réglementaire unique pour l'autorisation de la mise en marché des produits mixtes médicaments-instruments médicaux au Canada. Bien que la version actuelle de la Politique continue d'être utilisée pour la classification de ces produits et la gestion des risques qui y sont associés, des intervenants de l'industrie ont indiqué qu'il serait utile que la Politique soit rédigée en des termes plus clairs et plus détaillés.

La Loi a été modifiée en 2014 afin d'y inclure la définition suivante de « produit thérapeutique » : « drogue ou instrument, ou toute combinaison de ceux-ci, à l'exception d'un produit de santé naturel au sens du Règlement sur les produits de santé naturels ». À l'heure actuelle, toutefois, aucun cadre réglementaire – qu'il vise les médicaments ou les instruments médicaux – ne prévoit de dispositions propres aux produits combinant médicaments et instruments médicaux.

En 2019, de nouveaux pouvoirs régissant les produits thérapeutiques innovants ont été ajoutés à la Loi. Les produits thérapeutiques innovants sont des médicaments ou des instruments dont la surveillance – selon les cadres actuels – présente d'importants défis en raison de la complexité de leur nature ou de leur utilisation. Les pouvoirs régissant les produits thérapeutiques innovants permettent à Santé Canada d'autoriser un produit ou un groupe de produits aux termes de la Loi, en créant un cadre réglementaire qui diffère de la réglementation existante, mais qui en est en partie inspiré. La voie de réglementation des produits thérapeutiques innovants pourrait être envisagée pour un produit mixte médicament-instrument médical si les caractéristiques de ce produit sont telles que Santé Canada juge que les exigences réglementaires actuelles qui s'appliquent aux composantes médicament et instrument médical sont insuffisantes ou inadéquates.

Détermination des enjeux

La convergence des technologies pharmacologiques et médicales a donné lieu à la production d'un large éventail de produits qui combinent médicaments et instruments médicaux et dont la nature varie de relativement simple à hautement complexe. Bien que ces produits offrent des meilleurs avantages pour la santé des patients, leur diversité et leur complexité posent des défis pour les organismes de réglementation qui doivent :

- 1) classer les produits mixtes médicaments-instruments médicaux;
- 2) déterminer une voie réglementaire unique appropriée;
- 3) établir les exigences appropriées à respecter, avant et après l'autorisation.

Ces défis posent également des problèmes sur le plan de la clarté et de la transparence pour les promoteurs et les fabricants qui cherchent à commercialiser un produit mixte médicaments-instruments médicaux au Canada.

1. Classification des produits mixtes médicaments-instruments médicaux

La Politique utilise l'expression « produit mixte » pour désigner un produit combinant médicament et matériel médical. Cependant, cette expression est également utilisée dans le contexte réglementaire pour décrire des combinaisons intégrant deux médicaments qui peuvent ou non faire partie de la même sous-catégorie. Parmi les exemples courants de ces types de produits, mentionnons les combinaisons associant deux produits pharmaceutiques, un produit pharmaceutique et un produit biologique ou encore un produit pharmaceutique et un produit de santé naturel. Pour éviter toute confusion, le présent document distingue, dans la mesure du possible, les « produits mixtes médicaments-instruments médicaux » des « produits mixtes ».

La Politique définit un « produit mixte » comme suit :

« Produit thérapeutique combinant une composante médicament et une composante matériel médical (qui, séparément, seraient classées comme étant soit un médicament soit un matériel médical), de manière telle que les natures distinctes de la composante médicament et de la composante matériel médical sont intégrées en un seul produit ».

L'interprétation que fait Santé Canada de cette définition détermine l'éventail des produits auquel la Politique s'applique. Cependant, la Politique n'interprète pas cette définition. Il importe donc de clarifier ce que l'on entend par la mention « intégrées en un seul produit » pour déterminer quand un produit thérapeutique qui combine un médicament et un instrument médical peut être classé comme étant un produit mixte médicament-instrument médical. Il convient notamment d'apporter quelques clarifications à la Politique, afin de déterminer pourquoi certains instruments emballés avec une drogue sans être pré-combinés satisfont à la définition de « produit mixte », alors que d'autres n'y satisfont pas et requièrent deux autorisations distinctes, soit une pour la composante médicament et l'autre pour la composante instrument médical.

De même, la Politique ne fournit aucun exemple de médicaments et d'instruments médicaux qui sont utilisés en combinaison et que Santé Canada a classés, ou n'a pas classés, comme étant des produits mixtes médicaments-instruments médicaux. Le document sur la Politique sur les produits mixtes : médicaments et matériels médicaux – décisions³ fournit quelques exemples de décisions antérieures basées sur le principal mécanisme d'action. Il serait toutefois plus utile d'inclure des exemples dans un document de politique mis à jour pour étayer l'interprétation que fait Santé Canada de la définition des produits mixtes médicaments-instruments médicaux. Les sous-sections qui suivent fournissent des exemples à cette fin.

1.1 Produits classés comme étant des produits mixtes

Un produit mixte est constitué d'au moins deux composantes intégrées, dont au moins une est un médicament et au moins une est un instrument médical. Santé Canada classe chaque composante comme un médicament ou un instrument médical, en se basant sur les définitions respectives de ces termes énoncées dans la Loi, ainsi que sur les facteurs définis dans la ligne directrice de Santé Canada intitulée Classification des produits situés à la frontière entre les instruments (médicaux) et les drogues⁴.

Parmi les produits que Santé Canada a classés comme étant des produits mixtes, mentionnons les dispositifs d'administration de médicaments, les instruments améliorés par combinaison avec un médicament, et les médicaments améliorés par combinaison avec un instrument.

Dispositifs d'administration de médicaments

Dans un dispositif d'administration de médicaments, les composantes médicament et instrument médical sont réunies pour produire un seul effet thérapeutique, la composante instrument servant uniquement de véhicule pour l'administration du médicament. Le dispositif d'administration et le médicament peuvent être :

- **Combinés au moment de sa fabrication**

Ce type de dispositif d'administration de médicaments est constitué d'au moins un médicament et un instrument médical, qui sont intégrés au moment de la fabrication. Mentionnons à titre d'exemples les seringues préremplies, les timbres médicamenteux transdermiques et les disques à élution de médicament.

- **Emballés ensemble et combinés avant l'administration du médicament**

Les composantes de ces systèmes sont fabriquées séparément, mais sont emballées ensemble et sont combinées avant l'administration. Parmi les systèmes emballés ensemble et combinés que Santé Canada classe comme étant des produits mixtes médicaments-instruments médicaux, mentionnons les aérosols-doseurs ainsi que les crèmes internes et leurs applicateurs.

Instruments améliorés par combinaison avec un médicament

Dans ce type d'instruments, les composantes médicament et instrument médical produisent chacune leur propre effet thérapeutique. L'instrument sert également de véhicule pour l'administration du médicament. Mentionnons à titre d'exemples les endoprothèses à élution

de médicament, le matériel de suture chirurgical imprégné et les cathéters imprégnés d'antibiotiques. Les progrès réalisés dans le domaine de l'ingénierie tissulaire ont mené à la mise au point de produits encore plus complexes, comme les échafaudages cellulaires biorésorbables, qui, pourrait-on soutenir, pourraient être classés comme étant des produits mixtes. Dans ce type de produits, les composantes médicament et instrument médical ont tendance à être moins distinctes que dans les produits mixtes médicaments-instruments médicaux qui contiennent des médicaments à petites molécules, de sorte qu'il est plus difficile pour Santé Canada de classer ces produits.

Médicaments améliorés par combinaison avec un instrument

L'émergence des médicaments numériques a donné lieu à une nouvelle classe de produits mixtes, celle des médicaments améliorés combinés à un instrument. Un exemple d'un tel produit est un produit pharmaceutique solide par voie orale incorporé à un capteur IEM (marqueur d'événement ingérable). Ce type d'association intégrant médicament et instrument médical fait partie d'un système plus large qui est utilisé pour surveiller l'observance du traitement par le patient. Le médicament est la principale composante de ce type de produits.

1.2 Produits non classés comme étant des produits mixtes médicaments-instruments médicaux

Le document de politique mis à jour devrait également inclure des exemples d'autres médicaments et instruments médicaux qui sont utilisés en association, mais que Santé Canada ne classe pas parmi les produits mixtes médicaments-instruments médicaux.

- **Trousses**

Une trousse est constituée d'au moins deux produits de santé qui sont réunis à l'intérieur d'un même emballage par souci de commodité, mais qui n'ont pas à être combinés avant d'être administrés ou utilisés. Chaque produit est généralement approuvé séparément. La Politique ne s'applique donc pas.

- **Produits à étiquetage croisé**

Dans ce type de produits, les composantes médicament et instrument médical font l'objet d'une autorisation distincte et sont vendues séparément, mais leur étiquetage précise qu'elles doivent exclusivement être utilisées ensemble. L'étiquetage respectif de chaque produit renvoie à l'étiquetage de l'autre produit et précise que ceux-ci doivent être administrés simultanément ou successivement. Comme ces produits ne sont pas intégrés en un seul produit, la Politique ne s'applique pas.

- **Diagnostics compagnons**

Les diagnostics compagnons sont des instruments médicaux qui fournissent un résultat analytique permettant de déterminer si un traitement pharmaceutique particulier pourrait être bénéfique ou néfaste pour un patient ou un groupe de patients précis. Santé Canada n'applique pas la Politique à ces produits, car les composantes médicament et instrument médical ne sont pas combinées.

- **Produits mixtes vétérinaires**

Le *Règlement sur les instruments médicaux* définit un « instrument médical » comme un instrument au sens de la *Loi sur les aliments et drogues*, à l'exclusion des instruments destinés à être utilisés à l'égard des animaux. Les instruments destinés à être utilisés dans ou sur des animaux sont réglementés par le *Règlement sur les aliments et drogues*; les produits mixtes médicaments vétérinaires-instruments médicaux ne sont donc pas assujettis à la Politique.

- **Équipement utilisé pour la fabrication de médicaments au point de service**

L'équipement utilisé pour le traitement de matières premières servant à la production de produits pharmaceutiques, de produits biologiques ou de produits de santé naturels ne satisfait pas à la définition actuelle de produit mixte et n'est donc pas assujetti à la Politique. Mentionnons à titre d'exemples les imprimantes 3D pour l'impression de médicaments, les trieurs de cellules et l'équipement utilisé pour la transduction de cellules avec des vecteurs viraux.

2. Détermination de la voie réglementaire régissant les produits mixtes médicaments- instruments médicaux

2.1 Une voie réglementaire unique

Avant la politique de 1997, les fabricants canadiens étaient tenus de présenter des demandes distinctes d'essai clinique ou d'autorisation de mise en marché à la fois en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les instruments médicaux*. Cette pratique complexifiait l'évaluation des risques et des avantages associés à ces produits, car elle exigeait un examen distinct des composantes respectives de ces produits plutôt que de favoriser une évaluation du produit combiné dans son ensemble. Certains fabricants ont aussi exprimé leurs inquiétudes face au fardeau réglementaire que générerait cette approche, en faisant valoir que cela les dissuadait de présenter des demandes d'essai clinique ou d'autorisation de mise en marché pour leurs produits au Canada.

La Politique de 1997 a été créée dans le but d'instaurer une voie réglementaire unique pour l'autorisation globale des produits mixtes. La Politique visait à rationaliser l'examen de ces produits, sans compromettre la santé et la sécurité des Canadiens.

2.2 Principal mécanisme d'action

Selon la Politique, pour qu'un système d'autorisation unique puisse s'appliquer à un produit mixte médicament-instrument médical, Santé Canada doit d'abord en déterminer le principal mécanisme d'action. Le principal mécanisme d'action est le mécanisme par lequel s'exerce l'effet primordial d'un produit mixte. Le produit est ensuite assujetti au *Règlement sur les aliments et drogues* ou au *Règlement sur les instruments médicaux*, selon les règles de classification suivantes énoncées à l'article 5 de la Politique :

- Si le principal mécanisme d'action qui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé est de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique, le produit mixte est assujéti au *Règlement sur les aliments et drogues*, sauf si cette action s'exerce in vitro, sans réintroduire chez le patient de substance cellulaire modifiée, auquel cas il est assujéti au *Règlement sur les instruments médicaux*.
- Si le principal mécanisme d'action qui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé n'est pas de nature pharmacologique, immunologique ou métabolique, mais peut être assisté dans l'exercice de cet effet ou l'atteinte de ce but par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, le produit mixte est assujéti au *Règlement sur les instruments médicaux*.

Bien que la Politique ait été rédigée de manière à inclure tous les médicaments visés par la Loi, aucune mise à jour n'y a été apportée pour inclure le *Règlement sur les produits de santé naturels* qui a été promulgué en 2004. Santé Canada a toutefois utilisé la Politique depuis pour autoriser, aux termes de ce Règlement, des produits mixtes dont la composante principale est un produit de santé naturel. Cependant, l'absence de mention de ce Règlement dans la Politique pourrait créer de la confusion pour les fabricants de produits mixtes médicaments-instruments médicaux contenant des produits de santé naturels.

De plus, la Politique ne précise pas comment déterminer le principal mécanisme d'action. Le principal mécanisme d'action va de soi dans le cas de produits mixtes médicaments-instruments médicaux qui servent uniquement de systèmes d'administration de médicaments et dans lesquels la composante médicament exerce l'effet principal. Dans le cas toutefois de matériel amélioré par la combinaison à des médicaments et ayant plus d'un effet thérapeutique, la composante qui produit l'effet le plus important n'est pas toujours immédiatement apparente.

De même, la Politique ne précise pas comment comparer les composantes lorsqu'un produit exerce deux ou plusieurs effets thérapeutiques d'importance comparable. L'accent mis dans la Politique sur « l'effet allégué ou le but visé » laisse entendre que seule l'efficacité des composantes médicament et instrument médical devrait être prise en compte pour déterminer le principal mécanisme d'action. Il n'y est pas clairement indiqué si le risque relatif associé à chaque composante devait aussi être pris en compte. En d'autres mots, la Politique ne précise pas si les risques plus élevés qui pourraient être associés à une substance par rapport à l'autre devaient influencer la détermination du mécanisme d'action principal.

Santé Canada a établi par la pratique que l'autorisation d'un produit mixte constitué d'un instrument médical de classe I et d'un médicament doit se faire selon la voie applicable aux médicaments. Cela est dû au fait qu'aucune demande d'homologation avant la mise en marché n'est requise pour les instruments médicaux de classe I. Cependant, lorsque le produit mixte est constitué d'un instrument médical d'une classe présentant un risque plus élevé, d'autres renseignements sont nécessaires pour la classification de la composante principale.

Enfin, la méthode de classification basée uniquement sur le principal mécanisme d'action pourrait avoir créé chez certains intervenants des idées fausses quant à la manière dont se fait

la classification d'un médicament ou d'un instrument médical non combiné. Certains intervenants ont en effet déduit des règles relatives au principal mécanisme d'action que ce mécanisme est le seul facteur déterminant dans la classification d'un produit situé à la frontière entre instruments médicaux et médicaments. Cela est toutefois inexact, car plusieurs autres facteurs sont aussi pris en compte dans ces décisions⁵.

2.3 Réexamen des décisions de classification

Il est indiqué dans la Politique que celle-ci « ne s'applique pas rétroactivement aux produits déjà classés comme des médicaments ou instruments médicaux. Cependant, les directions se réservent le droit de reclasser les produits lorsque le maintien de la classification déjà établie occasionne une application injuste ou déraisonnable de frais ou d'autres exigences réglementaires ». Les intervenants externes ont critiqué ce libellé, le qualifiant de vague, car il ne précise pas si la reclassification se ferait sur une base prospective ou rétroactive.

3. Exigences relatives aux produits mixtes médicaments-instruments médicaux

3.1 Normes de preuve pour l'autorisation des produits

Santé Canada a adopté la Politique pour assurer un niveau approprié de surveillance des deux composantes ou plus que contiennent les produits mixtes, examinées à la fois séparément et globalement, sans créer un fardeau inutile pour les fabricants. Le paragraphe 5(4) de la Politique est ainsi rédigé :

« Même si un produit mixte sera assujéti soit au *Règlement sur les aliments et drogues*, soit au *Règlement sur les instruments médicaux*, les deux composantes, la composante principale et la composante secondaire, doivent répondre à des normes acceptables d'innocuité, d'efficacité et de qualité. »

Cependant, ni la Politique ni les lignes directrices qui s'y rapportent ne définissent en détail les normes de preuve requises pour confirmer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des composantes principale et secondaire. Cela peut créer des difficultés pour les intervenants qui doivent préparer un dossier de présentation pour l'essai clinique et l'autorisation de mise en marché.

Certaines difficultés opérationnelles ont été observées dans les cas où la classification d'un produit mixte médicaments-instruments médicaux ne correspond pas au risque que pose ce produit. Citons à titre d'exemples les ballonets à élution médicamenteuse utilisés sous le genou. Il s'agit d'un instrument médical combiné à un médicament, dont la composante principale est un instrument médical de classe II. Or, dans le cas des instruments médicaux de classe II, les fabricants n'ont pas à soumettre à Santé Canada des données justificatives sur les composantes principale et secondaire, sauf si on leur demande. Il arrive donc fréquemment que Santé Canada doive demander ces données après qu'un fabricant a présenté sa demande d'homologation, ce qui retarde l'examen des diverses composantes.

De plus, selon la Politique actuelle, les plans de gestion des risques, qui ne constituent pas encore une exigence de la réglementation, ne sont requis que pour les médicaments. Il y aurait lieu d'examiner plus à fond le bien-fondé d'exiger des plans de gestion des risques pour les produits mixtes médicaments-instruments médicaux dont la composante secondaire est un médicament.

3.2 Exigences en matière d'étiquetage

À l'heure actuelle, Santé Canada n'applique les exigences en matière d'étiquetage qu'à la composante principale des produits mixtes médicaments-instruments médicaux. Par exemple, un produit mixte autorisé au titre du *Règlement sur les aliments et drogues* n'a à satisfaire qu'aux exigences d'étiquetage des médicaments. Or, les exigences d'étiquetage varient entre les médicaments, les produits de santé naturels et les instruments médicaux. Ces différences sont accentuées par l'application d'une voie d'autorisation unique.

Les articles C.01.003 à C.01.013 du *Règlement sur les aliments et drogues* décrivent les exigences relatives aux étiquettes intérieure (étiquette apposée sur le récipient) et extérieure (étiquette apposée sur l'emballage) des produits. De plus, une monographie de produit conforme aux conditions d'autorisation de mise en marché doit accompagner les avis de conformité présentés à l'égard d'une présentation de drogue nouvelle (PDN), d'une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) ou d'un supplément à une PDN ou PADN.

Les exigences d'étiquetage et d'emballage des produits de santé naturels sont énoncées à la partie 5 (articles 86 à 98) du *Règlement sur les produits de santé naturels*. Les exigences d'étiquetage qui s'appliquent aux produits de santé naturels aux termes de ce Règlement se comparent à celles prévues pour les médicaments au titre du *Règlement sur les aliments et drogues*; aucune monographie de produit n'est toutefois exigée pour un produit de santé naturel.

Les exigences d'étiquetage générales des instruments médicaux, prévues aux articles 21 à 23 du *Règlement sur les instruments médicaux*, se comparent également à celles prévues pour les médicaments, mais elles sont moins exhaustives. Bien que le *Règlement sur les instruments médicaux* exige que les conditions d'entreposage et les dates de péremption soient indiquées sur l'étiquetage, aucune exigence ne prévoit l'inclusion, sur l'étiquette, de listes quantitatives des ingrédients médicinaux ou de listes qualitatives des ingrédients non médicinaux. Des renseignements sur la manière d'obtenir un rendement optimal de l'instrument médical, ainsi que sur les effets indésirables, les contre-indications, les précautions et les mises en garde, figurent dans le mode d'emploi. Cependant, contrairement à la monographie de produit, il n'existe aucun format standard pour la rédaction du mode d'emploi d'un instrument médical.

Les lignes directrices ne précisent pas quels renseignements doivent être fournis sur la composante secondaire d'un produit mixte médicaments-instruments médicaux, que ce soit dans la monographie de produit ou le mode d'emploi d'un instrument médical. C'est ce qui explique que les documents respectifs font souvent une large place aux renseignements liés à l'innocuité et à l'efficacité de la composante principale.

Les exigences relatives à l'étiquetage en langage clair ne s'appliquent qu'aux médicaments assujettis au *Règlement sur les aliments et drogues*. À l'heure actuelle, ces autres exigences en matière d'étiquetage ne s'appliquent pas aux produits de santé naturels et aux instruments médicaux. Cela crée un vide réglementaire, selon que la composante médicament constitue ou non la composante principale du produit mixte médicaments-instruments médicaux.

De même, puisque les plans de gestion des risques ne s'appliquent actuellement qu'aux médicaments, on ignore comment des exigences d'étiquetage supplémentaires visant à atténuer les risques dans le cadre d'un plan de gestion des risques pourraient s'appliquer à un médicament qui constitue la composante secondaire d'un produit mixte médicament-instrument médical.

3.3 Normes d'assurance-qualité

Des normes d'assurance-qualité sont nécessaires pour assurer une production et un contrôle uniformes des médicaments et des instruments médicaux. Toutefois, les différences entre les normes s'appliquant respectivement aux médicaments et aux instruments médicaux ont une incidence sur la réglementation des produits mixtes.

Pour obtenir une autorisation de mise en marché d'un produit pharmaceutique au Canada, le fabricant doit respecter les normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication. Le respect de ces normes de qualité est confirmé par la délivrance d'une licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP) au titre du *Règlement sur les aliments et drogues*, ou d'une licence d'exploitation au titre du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Avant qu'une LEPP soit délivrée à une usine de fabrication, Santé Canada doit s'assurer que les activités y sont menées conformément aux bonnes pratiques de fabrication, en conformité avec la partie C, titre 2, du *Règlement sur les aliments et drogues*. La vérification se fait au moyen d'inspections menées par Santé Canada ou d'un rapport d'inspection préparé par un partenaire international dans le cadre du Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique.

Aucune inspection sur place n'est requise pour obtenir une autorisation préalable à la mise en marché d'un produit de santé naturel.

Une homologation est exigée pour tous les instruments médicaux de classes II, III et IV, avant que ceux-ci soient mis en marché au Canada. Bien que les conditions préalables à l'autorisation particulières varient selon qu'il s'agit d'un instrument médical de classe II, III ou IV, ces trois classes doivent satisfaire aux exigences de la Norme nationale du Canada CAN/CSA-ISO 13485:2016, intitulée *Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires*. La norme ISO définit les exigences précises à respecter pour l'établissement d'un système de gestion de la qualité. Au Canada, le fabricant doit faire certifier son système de gestion de la qualité par un évaluateur tiers dans le cadre du Programme d'audit unique des instruments médicaux.

Lorsqu'on compare les exigences de certification ISO pour les instruments médicaux aux bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments, on constate que les exigences se chevauchent considérablement dans les domaines de l'équipement, de l'hygiène, des procédés de fabrication, du contrôle de la qualité, de l'analyse du produit fini et de la conservation des dossiers. La norme ISO ne comporte toutefois aucune exigence comparable dans les domaines de l'analyse des matières premières et de la stabilité.

Selon le cadre actuel régissant les produits mixtes médicaments-instruments médicaux, le promoteur doit satisfaire aux normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication ou aux systèmes de gestion de la qualité, lorsque la composante principale est considérée comme étant, respectivement, un médicament ou un instrument médical. Le fabricant n'est pas tenu de démontrer qu'il satisfait aux normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication ou aux système de gestion de la qualité pour la composante secondaire d'un produit mixte. Cela a créé des difficultés pour Santé Canada lors de la classification de médicaments et d'instruments médicaux emballés ensemble pour être combinés avant l'utilisation. Plus précisément, les exigences d'emballage prévues dans les bonnes pratiques de fabrication ne s'appliquent qu'à l'emballage direct d'un médicament et elles ne s'étendent généralement pas à l'instrument médical servant à son administration et avec lequel il est emballé. Cela fait en sorte que les exigences des bonnes pratiques de fabrication diffèrent selon qu'il s'agit de systèmes d'administration de médicaments intégrés en un seul produit et combinés lors de la fabrication, ou de systèmes d'administration de médicaments qui sont emballés ensemble pour être combinés avant l'administration du médicament. Dans le cas par exemple d'un applicateur prérempli, les exigences d'emballage prévoient l'analyse de la composante instrument médical, car celui-ci fonctionne également comme emballage du produit. À l'inverse, les bonnes pratiques de fabrication ne prévoient aucune exigence d'emballage pour un applicateur qui est emballé avec un médicament.

La plupart des produits mixtes médicaments-instruments médicaux assujettis au *Règlement sur les aliments et drogues* doivent également respecter les Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs⁶. À l'heure actuelle, cette exigence ne s'applique toutefois pas aux ingrédients pharmaceutiques actifs contenus dans les produits mixtes dont la composante principale est un instrument médical et donc homologués au titre du *Règlement sur les instruments médicaux*.

3.4 Rapports d'innocuité et surveillance de la qualité après l'autorisation

Plusieurs problèmes ayant une incidence à la fois sur les déclarants et Santé Canada ont été mentionnés relativement à la production des rapports d'innocuité des produits mixtes médicaments-instruments médicaux.

La déclaration d'une réaction indésirable à un médicament ou d'un incident lié à un instrument médical en lien avec un produit mixte médicaments-instruments médicaux peut être source de complications. En effet, bien que la voie réglementaire via laquelle un produit mixte médicament-instrument médical est autorisé puisse être claire pour le fabricant, elle n'est souvent pas évidente pour les professionnels de la santé ou les patients. Il est également possible qu'un événement soit déclaré en double via les processus indépendants de Santé Canada pour déclarer les événements liés aux médicaments et aux instruments médicaux. Le déclarant peut également avoir de la difficulté à déterminer à quelle composante (médicament ou instrument médical) l'événement indésirable est attribué.

Comme l'autorisation de mise en marché d'un produit mixte médicament-instrument médical repose sur la composante principale de ce produit, il est difficile pour Santé Canada de retracer

les problèmes d'innocuité qui sont associés à la composante secondaire et d'effectuer le suivi nécessaire. Lorsqu'une réaction indésirable à un médicament ou un incident lié à un instrument médical met en cause la composante secondaire, le rapport qui est présenté à Santé Canada, et qui est fondé sur la composante principale, pourrait ne pas contenir les renseignements les plus pertinents. Il est également possible que la quantité de données fournies soit insuffisante pour évaluer les risques associés à la composante secondaire, et cela pourrait influencer sur la rapidité des mesures prises Santé Canada aux fins de l'évaluation des signaux et de l'atténuation des risques. Il peut aussi être difficile de communiquer les risques associés aux composantes secondaires de produits mixtes médicaments-instruments médicaux, si les renseignements disponibles aux fins de l'identification du produit sont insuffisants.

De plus, les produits mixtes médicaments-instruments médicaux ne sont soumis qu'à un seul régime d'inspection de la qualité, qui porte sur la composante principale. Santé Canada peut donc avoir des difficultés si le problème concerne la composante secondaire d'un produit mixte homologué au titre du *Règlement sur les instruments médicaux*. Par exemple, si le problème est lié à la qualité d'un ingrédient pharmaceutique actif utilisé dans la composante médicament, l'absence de LEPP fera en sorte qu'il sera difficile d'établir un lien entre l'ingrédient pharmaceutique actif et le produit mixte médicaments-instruments médicaux.

4. Prochaines étapes

Après la publication du présent document de détermination des enjeux, Santé Canada analysera les principaux facteurs à considérer en vue de mettre à jour sa méthode de classification et de réglementation des produits mixtes médicaments-instruments médicaux. Les commentaires reçus à la suite de la publication du présent document contribueront à éclairer cette analyse.

5. Comment participer

Santé Canada vous invite à lui faire part de vos commentaires sur le présent document, afin de déterminer si celui-ci propose un examen suffisant de toutes les questions relatives à la classification et à la surveillance des produits mixtes médicaments-instruments médicaux par Santé Canada. Vous disposez de 60 jours pour soumettre vos commentaires dans le cadre de cette consultation qui débutera le 10 mai 2021.

Nous vous invitons à envoyer vos commentaires à

Bureau des politiques, de la science et des programmes internationaux

Direction des produits thérapeutiques

hc.policy.bureau.enquiries.sc@canada.ca

Annexe 1

Définitions actuelles des termes « drogue » et « instrument »

L'article 2 de la *Loi sur les aliments et drogues* définit les termes « drogue » et « instrument » comme suit :

Drogue

Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

Instrument

Tout instrument, appareil, dispositif ou article semblable ou tout réactif in vitro, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir à l'une ou l'autre des fins ci-après ou présenté comme pouvant y servir :

- a) le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) la restauration, la correction ou la modification de la structure corporelle d'un être humain ou d'un animal, ou du fonctionnement des parties du corps d'un être humain ou d'un animal;
- c) le diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux;
- d) les soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation ou à la naissance ou les soins postnatals, notamment les soins de leur progéniture;
- e) la prévention de la conception chez l'être humain ou les animaux.

Est exclu de la présente définition un tel instrument, appareil, dispositif ou article, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, servant à l'une ou l'autre des fins visées aux alinéas a) à e) uniquement par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ou uniquement par des moyens chimiques à l'intérieur ou à la surface du corps d'un être humain ou d'un animal.

¹ Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux [politique], 1^{er} mars 2006. Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/produits-mixtes-medicaments-materiels-medicaux.html>

² La Politique a été révisée en 2006 pour des raisons administratives. Aucun changement important n'a été apporté au contenu.

³ Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux [décisions], 21 juillet 2014. Santé Canada.

⁴ Ligne Directrice : Classification des produits situés à la frontière entre les instruments (médicaux) et les drogues. 7 février 2018. Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/classification-produits-sante-instruments-drogues/ligne-directrice-facteurs-interviennent-classification-produits-situes-frontiere-entre-instruments-drogues.html>

⁵ Ligne Directrice : Classification des produits situés à la frontière entre les instruments (médicaux) et les drogues. 7 février 2018. Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/classification-produits-sante-instruments-drogues/ligne-directrice-facteurs-interviennent-classification-produits-situes-frontiere-entre-instruments-drogues.html>

⁶ Bonnes pratiques de fabrication (BPF) des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) - (GUI-0104). 8 novembre 2013. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/lignes-directrices-ingredients-pharmaceutiques-actifs-0104.html>