

Les normes canadiennes de la publicité
La Division des médicaments destinés aux consommateurs
La publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques (MON – Mode opératoire normalisé)

Partie I : La directive
Partie II, Section 1 : Les allégations comparatives relatives à l'efficacité

Ce mode opératoire normalisé (MON) s'applique aux publicités destinées aux consommateurs de médicaments non ordonnancés dans lesquelles des allégations comparatives touchant aux aspects thérapeutiques sont faites. Ce MON décrit les étapes que la Division des médicaments destinés aux consommateurs de NCP suivra dans l'examen des publicités comparatives touchant aux aspects thérapeutiques, afin qu'elles soient conformes à la politique de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), intitulée La Directive sur la publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques et le Document d'orientation (Mars 2001).

Tout en respectant les dispositions de la Directive et du Document d'orientation de la DGPSA, ainsi que le mode opératoire normalisé de NCP, toute publicité comparative sur les médicaments non ordonnancés touchant aux aspects thérapeutiques doit aussi être conforme aux dispositions de la *Loi* et du *Règlement sur les aliments et drogues*, la ligne directrice de la Direction des médicaments *Publicité des médicaments à l'intention des consommateurs* et les autres politiques, lignes directrices et procédures de la DGPSA.

Note : NCP va procéder uniquement à l'examen des allégations de la publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques qui sont conformes aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché¹ pour chaque médicament/ingrédient comparé. Les annonceurs doivent soumettre toute nouvelle allégation portant sur les aspects thérapeutiques à la DGPSA pour évaluation et approbation.

¹ Définition de la DGPSA : « conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation du produit » : dans le cas des médicaments qui sont visés par les dispositions du titre 8, partie C du Règlement (drogues nouvelles), les conditions de l'autorisation de mise en marché sont formées de toute l'information se trouvant dans la MP qui accompagne l'AC, dans le document qui sert à attribuer le DIN et sur l'étiquette. Dans le cas des médicaments qui ne sont pas visés par les dispositions du titre 8, partie C du Règlement, les conditions de l'autorisation de mise en marché sont énoncées dans le document d'attribution du DIN et sur l'étiquette. Cette information provient de l'examen des données sur le produit qui doivent être soumises aux fins de l'examen réglementaire et de l'autorisation, conformément à ce qui est prévu dans la Loi sur les aliments et drogues et son règlement ainsi que dans les lignes directrices et politiques qui s'y rapportent.

Partie I : Les exigences de la Directive

L'allégation souhaitable en matière de publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques

L'exigence 1 de la Directive de la DGPSA :

- 1(a)** Les médicaments/produits comparés ont en commun une indication d'emploi autorisée, et
- 1(b)** la comparaison porte sur cette indication d'emploi; ou
- 1(c)** en plus de l'indication d'emploi commune, une deuxième indication d'emploi autorisée est présentée comme constituant un bénéfice supplémentaire du médicament annoncé.

L'évaluation

Le nom du médicament/de l'ingrédient annoncé :

L'/Les indication(s) d'emploi autorisée(s) du médicament/de l'ingrédient annoncé :

Le nom du médicament comparé (dit comparateur) /de l'ingrédient comparé (dit comparateur):

L'/Les indication(s) d'emploi autorisée(s) du médicament comparateur/de l'ingrédient comparateur :

La décision de l'examen

En se fondant sur le résultat de l'évaluation pré mentionnée, est-ce que les médicaments/ingrédients comparés sont assortis d'une indication d'emploi autorisée commune?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision de l'examen suivante.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'examen

Est-ce que la comparaison est rattachée à l'indication d'emploi autorisée commune?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 2 de la Directive.
- Non** : si la réponse est négative, il faut, outre l'indication d'usage commune produite, répondre à la question suivante : est-ce qu'il y a une deuxième indication autorisée dans l'allégation à titre d'un bénéfice supplémentaire à l'usage du médicament annoncé?
 - Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
 - Oui** : si la réponse est affirmative, est-ce que la deuxième indication alléguée est conforme aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament annoncé?
 - Oui** : procédez à l'examen. Voir l'exigence 2 de la Directive.
 - Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

* Selon les procédures en vigueur à la Division des approbations, le personnel de NCP pourrait faire part aux annonceurs de leurs préoccupations en leur donnant la chance d'y répondre avant de refuser leur texte.

L'exigence 2 de la Directive de la DGPSA :

La comparaison porte sur des médicaments censés être utilisés dans les mêmes conditions, par exemple, à un niveau équivalent de leurs gammes posologiques autorisées (ex., dose maximale de l'un par rapport à la dose maximale de l'autre), au sein d'une population identique.

Avis de Santé Canada

L'exigence 2 de la Directive exclut les comparaisons entre différentes marques de commerce au niveau des qualificatifs Extra fort par rapport à Régulier. Cependant, si un fabricant veut comparer différentes gammes posologiques pour une marque de commerce donnée, une évaluation de type cas par cas devrait être faite.

L'évaluation

Les conditions d'emploi alléguées du médicament/de l'ingrédient annoncé :

Les conditions d'emploi autorisées du médicament/de l'ingrédient annoncé :

La décision de l'examen

Est-ce que les conditions d'emploi alléguées et autorisées du médicament/de l'ingrédient annoncé sont conformes?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la section suivante de l'évaluation.
 Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'évaluation

Les conditions d'emploi alléguées du médicament/de l'ingrédient comparateur :

Les conditions d'emploi autorisées du médicament/de l'ingrédient comparateur :

La décision de l'examen

Est-ce que les conditions d'emploi alléguées et autorisées du médicament/de l'ingrédient comparateur sont conformes?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 3 de la Directive.
 Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 3 de la Directive de la DGPSA :

L'allégation ne contredit pas les conditions de l'autorisation de mise sur le marché des produits comparés.

L'évaluation

Évaluez l'allégation comparative à la lumière de l'information autorisée pour le produit comparé annoncé.

Dans le cas des drogues relevant du titre 8, partie C du *Règlement*, consultez la politique de la Direction générale des produits de santé et des aliments intitulée: «*Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*».

Dans le cas des médicaments auxquels une identification numérique a été attribuée, mais qui ne sont pas assujettis au titre 8, partie C du *Règlement*, veuillez consulter l'article C.01.014.4 du *Règlement*, dans la mesure où l'allégation n'assujettisse pas le produit au titre 8, partie C du *Règlement*.

Avis de Santé Canada

Si les paramètres, incluant les paramètres sur lesquels l'autorisation a été fondée sont les mêmes, cela ne constituerait pas une extension des conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Si les allégations, à partir desquelles les comparaisons sont fondées, ne font pas partie des monographies de produits ou d'autre information sur le produit autorisé, alors les annonceurs devront soumettre un dossier de présentation (demande de DIN, PDN, SPND) destiné à Santé Canada.

Dans les cas où NCP se pose des questions, à savoir si les allégations faites constituent une extension des conditions de l'autorisation de mise sur le marché, il peut consulter la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) en vue d'obtenir une décision.

Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament/l'ingrédient annoncé :

La décision de l'examen

Est-ce que l'allégation va à l'encontre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché du produit/de l'ingrédient annoncé?

- Oui** : le texte est refusé/retransmettez le texte.* Les annonceurs doivent soumettre un dossier de présentation à Santé Canada.
- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la section suivante d'évaluation.

L'évaluation

Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché du médicament comparateur/de l'ingrédient comparateur:

La décision de l'examen

Est-ce que l'allégation va à l'encontre des conditions de l'autorisation de mise sur le marché du médicament comparateur/ de l'ingrédient comparateur?

- Oui** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 4 de la Directive.

L'exigence 4 de la Directive de la DGPSA :

L'allégation possède une pertinence clinique pour les humains, c'est-à-dire, qu'elle est utile au choix du traitement et, lorsque cela ne va pas de soi, le promoteur est en mesure de justifier la pertinence clinique.

L'évaluation

Évaluez l'allégation comparative thérapeutique à la lumière de la définition de la Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée «La pertinence clinique pour le consommateur» :

La pertinence clinique pour le consommateur est la valeur pratique de l'allégation elle-même, dans la mesure où elle aide le consommateur à choisir un traitement approprié. Par valeur pratique on entend l'obtention d'un bénéfice ou avantage cliniquement significatif, qui peut être facilement compris et constaté par le consommateur, lorsqu'un traitement est comparé à un autre, p. ex absence d'effet secondaire, facilité d'administration, délai d'action plus rapide, soulagement continue de plus longue durée.

La décision de l'examen

Est-ce que l'allégation décrit un bénéfice ou un avantage clinique significatif qui puisse être aisément compris et vu par le consommateur lorsqu'un traitement est comparé à un autre? Lorsque cela n'est pas apparent, prenez en considération le justificatif de l'annonceur.

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 5 de la Directive.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 5 de la Directive de la DGPSA :

Les preuves produites pour justifier l'allégation sont concluantes, et fondées sur :

- (i) un examen de toutes les données pertinentes, **et**
- (ii) des données scientifiquement exactes, impartiales et reproductibles obtenues à partir d'études effectuées et analysées en fonction d'étalons scientifiques actuels préconisant l'utilisation de méthodes de recherche établies et de paramètres de mesure validés, **et**
- (iii) une interprétation appropriée des données.

L'évaluation

NCP estimera que les exigences de la Directive sont rencontrées si l'information au soutien des allégations respecte les exigences qui se trouvent dans les sections du Document d'orientation sur l'efficacité : 1-1 Norme de preuves, 1-2 Produit d'étude et produit de référence, 1-3 Conception/méthodologie/analyse des essais cliniques, et 1-4 Interprétation (Voir la partie II : Document d'Orientation).

Note : tel que requis, le consentement préalable de l'annonceur ayant été obtenu, NCP pourra faire évaluer les études cliniques par un expert externe, choisi à partir de sa liste d'experts.

Rendez-vous à l'exigence 6(i) de la Directive.

L'exigence 6 de la Directive de la DGPSA : L'allégation et sa présentation :
(i) doivent identifier les entités comparées², et

L'évaluation

Comment le médicament/l'ingrédient annoncé est-il identifié dans la publicité?

Les autres produits dans la même gamme du médicament/de l'ingrédient annoncé :

Comment le médicament comparateur/l'ingrédient comparateur est-il identifié dans la publicité?

Les autres produits dans la même gamme du médicament comparateur/de l'ingrédient comparateur :

La décision de l'examen

Est-ce que la publicité identifie clairement **le médicament/l'ingrédient annoncé?** (Il ne devrait exister aucune confusion avec les autres produits dans la même gamme du produit annoncé ni avec les autres produits semblables.)

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision de l'examen suivante.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'examen

Est-ce que la publicité identifie clairement **le médicament comparateur/l'ingrédient comparateur?** (Il ne devrait exister aucune confusion avec les autres produits dans la même gamme du produit annoncé ni avec les autres produits semblables.)

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 6(ii) de la Directive.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 6 de la Directive de la DGPSA : L'allégation et sa présentation :
(ii) doivent préciser l'usage thérapeutique lié à l'allégation lorsque cela n'est pas évident³, et

² Des comparaisons ouvertes comme «meilleur», «action plus rapide», sont inacceptables, tout comme des déclarations vagues comme «par rapport à la marque la plus vendue ...».

³ Lorsque l'entité qui fait l'objet de la publicité possède plus d'une indication d'emploi, il ne devrait pas y avoir d'ambiguïté quant à l'indication d'emploi visée par l'allégation.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'allégation et sa présentation identifient l'usage thérapeutique lié à l'allégation lorsque cela n'est pas évident?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 6(iii) de la Directive.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 6 de la Directive de la DGPSA : L'allégation et sa présentation :
(iii) ne doivent pas masquer l'usage thérapeutique du produit ou de l'ingrédient annoncé⁴, et

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'usage thérapeutique du produit ou de l'ingrédient annoncé est masqué?

- Oui** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 6(iv) de la Directive.

L'exigence 6 de la Directive de la DGPSA : L'allégation et sa présentation :
(iv) ne doivent pas dénigrer le ou les produits ou ingrédients comparés d'une manière déraisonnable, et

L'évaluation

Évaluez l'allégation comparative thérapeutique à la lumière de l'article 9(1) de la Loi sur les aliments et drogues :

«Il est interdit d'étiqueter, d'emballer, de traiter, de préparer ou de vendre une drogue – ou d'en faire la publicité – d'une manière fausse, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, sa composition, ses avantages ou sa sûreté.»

Il est, par exemple, acceptable de promouvoir un médicament en particulier en alléguant qu'il possède une indication thérapeutique supplémentaire (en raison de l'ajout d'un ingrédient) qu'un autre produit n'a pas. Il est, par ailleurs, inacceptable de suggérer qu'un produit avec un seul ingrédient actif, une seule indication thérapeutique, n'est pas aussi efficace ou ne devrait pas être utilisé parce qu'il ne soulage qu'un symptôme au lieu de deux.

Affirmer une efficacité supérieure pour la CONDITION (l'état), en se fondant sur la présence d'un ingrédient actif supplémentaire, est mensonger. Alléguer, pour le médicament annoncé, une efficacité supérieure à l'endroit d'une CONDITION (d'un état) comportant des symptômes multiples que le médicament, auquel on le compare, n'a jamais prétendu soulager, est aussi mensonger.

Voici un exemple :

Le produit X pour les menstruations contient un ingrédient actif pour soulager les crampes menstruelles. Le produit Y pour les menstruations contient le même ingrédient actif que le produit X pour soulager les crampes en plus d'un ingrédient supplémentaire pour le gonflement.

Il est mensonger d'alléguer ce qui suit :

«Le produit Y est plus efficace que le produit X pour les symptômes menstruels parce qu'il soulage les crampes et le gonflement.» Cette allégation est mensongère étant donné que le produit X n'a jamais été conçu pour soulager le gonflement.

⁴ L'on ne doit pas accorder plus d'importance à l'allégation comparative qu'à l'usage thérapeutique.

L'allégation serait acceptable si elle était reformulée pour affirmer un bénéfice thérapeutique supplémentaire en raison de la présence d'un ingrédient actif supplémentaire.

La décision de l'examen

Est-ce que l'allégation thérapeutique comparative crée une impression erronée quant à la nature, à la valeur, à la quantité, à la composition, à les avantages, à la sûreté du **médicament comparateur/de l'ingrédient comparateur**?

- Oui** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous à l'exigence 6(v) de la Directive.

L'exigence 6 de la Directive de la DGPSA : L'allégation et sa présentation :
(v) doivent être formulées à l'aide de termes, dans une langue et avec des illustrations graphiques à la portée du groupe visé.

L'évaluation

Évaluez les termes et le langage utilisés pour formuler une allégation thérapeutique comparative.
Évaluez les graphiques utilisés pour exprimer l'allégation thérapeutique comparative (les graphiques ne devraient pas exiger la divulgation des paramètres de l'étude ou une connaissance médicale/scientifique pour être interprétés de façon exacte).

La décision de l'examen

Est-ce que l'allégation comparative est formulée de telle sorte que le groupe visé, les consommateurs, va la comprendre?

- Oui** : évaluez le texte. Rendez-vous à l'exigence 1 de la section 1 du Document d'orientation.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

MON sur la publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques

Partie II : Document d'orientation

Section 1

Allégations comparatives relatives à l'efficacité

L'exigence 1 du Document d'orientation de la Direction générale des produits de santé et des aliments (ci-après DGPSA)

On peut faire des allégations comparant l'**efficacité** des produits ou des ingrédients pharmaceutiques pour l'indication thérapeutique mentionnée, pourvu que les dispositions générales de la Directive du Document d'orientation et de la présente partie soient respectées. Le présent document ne prévoit **pas** de dispositions régissant l'utilisation de données comparatives sur l'**efficacité réelle** (effectiveness). Les connaissances scientifiques dans ce domaine évoluent constamment, et il est prématuré, pour l'instant, d'utiliser ce genre de données à des fins de publicité comparative.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'allégation comparative thérapeutique porte sur l'efficacité⁵ plutôt que sur l'efficacité réelle⁶?

- Oui** : effectuez l'examen du texte. Rendez-vous à la décision suivante portant sur l'évaluation et l'examen.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'allégation est appuyée par des données portant sur l'efficacité (et non pas sur l'efficacité réelle)?

- Oui** : effectuez l'examen du texte. Rendez-vous à la section 1-1.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

⁵ Définition de «efficacité», telle que fournie par la DGPSA* : la mesure en vertu de laquelle une intervention, une procédure, un régime ou un service spécifique donne un résultat bénéfique lorsque mené dans les meilleures conditions. Dans le meilleur des mondes, ce qui détermine l'efficacité repose sur les résultats obtenus d'un essai aléatoire contrôlé.

⁶ Définition de «efficacité réelle», telle que fournie par la DGPSA* : la mesure selon laquelle une intervention, une procédure, un régime ou service spécifique fait l'objet d'un déploiement sur une terrain donné, accomplit ce que l'on en attend par rapport à une population définie.

(*Réf. : Rawson NSB. «Effectiveness» in the evaluation of new drugs : A misunderstood concept ? Can J Clin Pharmacol 2001; 8(2) : 61-2.)

Section 1-1 Norme de preuves

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'allégation comparant l'efficacité du produit apparaît dans les conditions d'autorisation de la mise sur le marché du produit annoncé ou du produit comparateur?

- Oui** : approuvez le texte (dans la mesure où les données rencontrent toutes les autres exigences se rapportant à la publicité sur les médicaments et sur les comparaisons comportant des indications thérapeutiques).
- Non** : effectuez l'examen du texte. Rendez-vous à 1-1(a) (1).

L'exigence 1-1(a) (1) du Document d'orientation de la DGPSA :

Pour les médicaments relevant du Titre 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*, les paramètres d'efficacité mesurés dans les études comparatives doivent être les mêmes que ceux qui ont été évalués dans le cadre de l'examen pré-commercialisation, et sur lesquels s'est fondée l'autorisation de mise sur le marché.

Comme les connaissances médicales évoluent, il peut être pertinent de recourir à de nouveaux critères pour établir des comparaisons concernant des propriétés thérapeutiques. Cependant, ces nouveaux critères s'ajoutent aux mesures habituelles et ne les remplacent pas et il est impératif de bien en justifier l'emploi. De plus, l'utilisation de nouvelles mesures du rendement dans les comparaisons ne doit pas conduire à de nouvelles allégations relatives aux propriétés thérapeutiques.

Quant aux médicaments portant un DIN mais qui ne relevant pas du Titre 8, les paramètres mesurés doivent concorder avec les paramètres généralement utilisés pour établir l'efficacité du ou des ingrédients, avancés à l'appui de l'indication thérapeutique alléguée.

Avis de Santé Canada

Dans la plupart des circonstances, de l'information pertinente, appelée à soutenir des comparaisons, sera disponible dans les monographies des différents produits. Cependant, si la preuve n'est pas disponible dans la monographie de produit ou dans la littérature scientifique publiée, l'annonceur devra fournir à NCP des essais cliniques appropriés, tel qu'indiqué dans 1-1(b), 1-1(c) ou 1-1(d).

Avis de Santé Canada

Lorsque des paramètres pré-commercialisation entre les médicaments annoncés et comparés sont différents, les essais cliniques examinant les mêmes paramètres doivent être effectués pour soutenir toute comparaison faite.

Avis de Santé Canada

Qu'un médicament soit réglementé sous le Titre 1 ou le Titre 8, cela ne change rien, puisque les allégations comparatives doivent se fonder sur des données cliniques au soutien desdites allégations. Les études de personne à personne doivent être menées pour pouvoir faire des allégations comparatives, parce que ce genre d'étude a rarement été faite dans le passé.

L'évaluation

Les études comparatives en matière d'efficacité : les paramètres d'efficacité mesurés:

Le médicament/l'ingrédient annoncé : les paramètres d'efficacité mesurés dans le cadre de l'examen pré-commercialisation :

Le médicament/l'ingrédient comparateur : les paramètres d'efficacité mesurés dans le cadre de l'examen pré-commercialisation :

La décision de l'examen

Est-ce que les paramètres d'efficacité pré-commercialisation diffèrent entre le médicament/l'ingrédient annoncé et le médicament/l'ingrédient comparateur?

- Oui** : des essais cliniques étudiant les paramètres semblables doivent être transmis tel qu'indiqué dans 1-1(b), 1-(c), ou 1-1(d). Veuillez prendre note que, si nécessaire, NCP, avec le consentement préalable de l'annonceur, peut décider de faire évaluer les études cliniques par un expert externe choisi à même sa liste d'experts.
- Non** : approuvez l'allégation comparative si elle fait partie de l'information autorisée pour un produit, que ce soit le produit/l'ingrédient annoncé ou comparé (dans la mesure où elle rencontre toutes les autres exigences en matière de publicité des médicaments destinés aux consommateurs et de comparaisons thérapeutiques).

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que de critères thérapeutiques plus récents ont été utilisés?

- Non** : effectuez l'examen.
 - Rendez-vous à 1-1(b) pour la comparaison de produit à produit.
 - Rendez-vous à 1-1(c) pour la comparaison d'ingrédient à ingrédient et de produit à ingrédient.
 - Rendez-vous à 1-1(d) pour la comparaison d'un produit/ingrédient à tous les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication.
- Oui** : si la réponse est affirmative, est-ce que leur emploi s'ajoute à, et ne remplace pas les mesures habituelles ?
 - Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision suivante de l'examen.
 - Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'examen

Si la réponse est affirmative, est-ce que l'annonceur a fourni un justificatif suffisant pour l'emploi des produits?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision suivante sur l'évaluation et l'examen.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'évaluation

Si la réponse est affirmative, évaluez les critères thérapeutiques les plus récents, compte tenu dans la Politique *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*.

La décision de l'examen

Est-ce que l'utilisation des nouvelles mesures de rendement donne lieu à de nouvelles allégations thérapeutiques?

Oui : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

Non : effectuez l'examen.

- Rendez-vous à 1-1(b) pour la comparaison de produit à produit.
- Rendez-vous à 1-1(c) pour la comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient.
- Rendez-vous à 1-1(d) pour la comparaison d'un produit/ingrédient à tous les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication.

L'évaluation

Les paramètres d'efficacité (les méthodologies utilisées et reconnues par les scientifiques) utilisés, de façon générale, pour établir l'efficacité de l'ingrédient/des ingrédients pertinent(s), au soutien de l'allégation faite sur l'indication d'emploi du produit :

Conformément au document de l'annonceur transmis à NCP :

Les paramètres d'efficacité utilisés pour établir l'efficacité dans les études comparatives transmises :

La décision de l'examen

En se fondant sur l'évaluation ci haut mentionnée, est-ce que les paramètres d'efficacité utilisés dans les études comparatives transmises sont compatibles avec celles qui sont, de façon générale, utilisées (les méthodologies utilisées et reconnues par les scientifiques) pour établir l'efficacité de l'ingrédient/des ingrédient(s) pertinent(s) au soutien de l'allégation faite sur l'indication d'emploi du produit?

Oui : effectuez l'examen.

- Rendez-vous à 1-1(b) pour la comparaison de produit a produit.
- Rendez-vous a 1-1(c) pour la comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient.
- Rendez-vous à 1-1(d) pour la comparaison d'un produit/d'ingrédient à tous les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

Section 1-1(b)
La comparaison de produit à produit
(La marque de commerce A comparée à la marque de commerce B)

Note : dès qu'une marque de commerce est mentionnée dans une publicité comparative, on traitera ladite publicité comme étant une publicité de marque de commerce à marque de commerce. Les données pour les comparaisons sur les ingrédients dans les produits ne peuvent être utilisées pour faire des comparaisons directes ou indirectes dans le cas des comparaisons de produit à produit. Ainsi, les données sur une marque de commerce par rapport à une autre marque de commerce (et non pas les données sur les comparaisons d'ingrédient à ingrédient) doivent être fournies pour pouvoir alléguer que «La substance X, qui est l'ingrédient actif dans la marque de commerce Y, est plus efficace que la substance A, l'ingrédient actif dans la marque de commerce B.»

L'exigence 1-1(b) (i) (1) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les énoncés qui attribuent une efficacité **équivalente**, de **parité** ou de **supériorité** doivent s'appuyer sur **au moins deux essais cliniques...**

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'allégation faite s'appuie sur au moins deux essais cliniques indépendants?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (i) (2).

Non : si la réponse est négative, est-ce que l'allégation s'appuie sur au moins une étude clinique ?

Oui : si la réponse est affirmative, l'extrait suivant du Document d'orientation est pertinent :
La reproductibilité des résultats concernant l'efficacité ou la supériorité d'un produit se fait normalement à l'aide de deux essais cliniques indépendants, randomisés, suivant la norme internationale. Les données servant à confirmer l'exactitude probable des résultats doivent provenir d'au moins deux études.

Toutefois, le Bureau chargé de l'examen⁷ peut juger qu'une seule étude clinique de grande envergure, bien menée et ayant une puissance adéquate, est suffisante. Dans de tels cas, il faut que la décision de recourir à une seule étude clinique s'appuie sur une justification, et soit examinée de concert avec la Direction générale des produits de santé et des aliments, au cas par cas. En outre, l'étude doit être conçue, dès le départ, pour montrer la supériorité du produit...

La décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni à NCP la preuve que la Direction générale des produits de santé et des aliments a jugé qu'un seul essai clinique d'envergure, bien mené et ayant une puissance adéquate, destiné à démontrer la supériorité d'un produit est suffisant pour étayer des allégations de publicité comparative thérapeutique?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (i) (3).

Non : rejetez le document transmis.*

Non : rendez-vous à 1-1(b) (iii).

⁷ Bureau signifie le Bureau de Santé Canada pertinent.

**L'exigence 1-1(b) (i) (2) du Document d'orientation de la DGPSA :
...indépendants⁸ ...**

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les essais ont été effectués auprès de groupes de patients différents, à l'occasion de deux essais distincts (un essai ne peut pas être un sous-produit d'un autre essai ou une analyse intérimaire d'un autre essai)?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (i) (3).
 Non : rendez-vous à 1-1(b) (iii).

L'exigence 1-1(b) (i) (3) du Document d'orientation de la DGPSA :

...bien conçus, adéquatement contrôlés, avec répartition aléatoire des sujets, effectués «en double insu» et menés conformément aux normes scientifiques en vigueur [voir la section 1-3(a)].

L'évaluation

Le texte sera évalué à la lumière de la section 1-3(a). Rendez-vous à 1-1(b) (i) (4).

L'exigence 1-1(b) (i) (4) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les deux essais doivent avoir été conçus *a priori* et présenter un échantillon suffisamment important, des paramètres mesurables et une puissance assez élevée pour démontrer clairement la supériorité du produit pour l'allégation spécifique; **et**

L'extrait du Document d'orientation :

Le Bureau chargé de l'examen pourrait juger qu'une seule étude clinique de grande envergure, bien menée, suffisamment puissante et montrant une conséquence de supériorité inattendue, pourrait être utilisée comme l'une des deux études cliniques visant à étayer la nouvelle allégation de supériorité. La deuxième étude clinique doit être conçue de manière à montrer la supériorité du produit. Dans de tels cas, il faut que cette exception s'appuie sur une justification, et que celle-ci soit examinée de concert avec la Direction générale des produits de santé et des aliments, au cas par cas.

L'évaluation et la décision de l'examen

En se fondant sur les normes de recherche clinique reconnues dans ce domaine thérapeutique, est-ce que la première étude a été spécifiquement conçue *a priori*, et présente-t-elle un échantillon suffisamment important, des paramètres mesurables et la puissance assez élevée pour démontrer sa supériorité, son équivalence ou sa parité par rapport à l'allégation faite dans la publicité?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision suivante sur l'évaluation et l'examen.
 Non :

si la réponse est négative, est-ce que l'annonceur a fourni à NCP la preuve que la Direction générale des produits de santé et des aliments a jugé qu'une seule étude clinique de grande envergure, bien menée, suffisamment puissante montrant une conséquence de supériorité inattendue puisse être utilisée seule à la place de deux études, afin d'étayer les allégations thérapeutiques comparatives annoncées?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (ii).
 Non : rendez-vous à 1-1(b) (iii).

⁸ L'adjectif «indépendant» ne signifie pas l'exclusion des essais cliniques effectués par l'annonceur.

Note : tel que requis, avec la permission préalable de l'annonceur, NCP peut demander à un expert externe choisi dans sa liste d'experts, d'évaluer les recherches cliniques.

L'évaluation et la décision de l'examen

En se fondant sur les normes reconnues en matière de recherche clinique dans le domaine thérapeutique, est-ce que la seconde étude a été spécifiquement conçue *a priori* avec un échantillon suffisamment important, des paramètres mesurables et une puissance assez élevée pour démontrer la supériorité, l'équivalence ou la parité de l'allégation faite dans la publicité?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (ii).
- Non** : rendez-vous à 1-1(b) (iii).

L'exigence 1-1(b) (ii) du Guide d'orientation de la DGPSA :

1-1(b) (ii) (1) : les promoteurs doivent attester que les résultats des études justificatives reflètent le «faisceau des arguments existants»⁹, et n'ont pas été annulés par des résultats contradictoires¹⁰

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni une attestation écrite à l'effet que les résultats des études justificatives reflètent le «faisceau des arguments existants» et n'ont pas été annulés par des résultats contradictoires?

- Oui** : procédez à l'examen. Rendez-vous à 1-2.
Avis : si NCP devient conscient qu'il existe des preuves qui puissent invalider l'attestation, cette question fera l'objet d'une discussion avec l'annonceur, tout en respectant la politique de confidentialité de NCP.
- Non** : si la réponse est négative, réclamez l'attestation. Si l'attestation est disponible, rencontre-t-elle les exigences de 1-1(b) (ii) (1)?
 - Oui** : rendez-vous à 1-2.
 - Non** : rendez-vous à 1-1(b) (ii) (2).Si l'attestation n'est pas disponible, rendez-vous à 1-1(b) (iii).

L'exigence 1-1(b) (ii) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-1(b) (ii) (2) : ... si tel n'est pas le cas, ils doivent justifier toute différence **ou**

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni une justification suffisante pour expliquer toute déviation du «faisceau des arguments existants» (l'ensemble de la preuve) ou pour expliquer des résultats contradictoires?

- Oui** : si la réponse est affirmative, est-ce que la justification est satisfaisante, compte tenu des méthodologies utilisées et reconnues par les scientifiques?
 - Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2.
 - Non** : rendez-vous à 1-1(b) (iii).
- Non** : rendez-vous à 1-1(b) (iii).

⁹ La définition de la Direction générale des produits de santé et des aliments : «Le faisceau des arguments existants» désigne des données relativement disponibles, par exemple dans des études publiées ou non, ou d'autres données contenues dans la documentation médicale reconnue, relevant généralement du domaine public à ce moment donné.

¹⁰ Ces études ont été conçues pour s'assurer que les résultats sont examinés dans le contexte de toutes les données disponibles.

L'exigences 1-1(b) (iii) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-1(b) (iii) (1) : si les conditions i) et ii) ne sont pas remplies, les données relevant du domaine public (p. ex. les données provenant d'articles publiés dans des revues scientifiques dignes de confiance, dotées d'un comité de sélection, invoqués par l'appui d'une comparaison de produit à produit) ou les données figurant dans les monographies de produits, doivent avoir trait aux produits mentionnés dans l'allégation...¹¹

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les données transmises au soutien d'une allégation se rapportent aux produits mentionnés dans ladite allégation?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(b) (iii) (2).

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(b) (iii) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-1(b) (iii) (2) : ...ces données doivent être conformes aux normes décrites dans les sections 1-1 (b) (i) et 1-1 (b) (ii).

L'évaluation

Complétez l'évaluation à la lumière des sections 1-1(b) (i) et (ii).

La décision de l'examen

Est-ce que les études rencontrent les exigences de la section 1-1 (b) (i)?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision du prochain examen.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'examen

Est-ce les études rencontrent les exigences de la section 1-1(b) (ii)?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

¹¹ Les vérifications effectuées par des scientifiques dans le même domaine pour des revues ne sont pas toutes menées en fonction des mêmes normes.

Section 1-1 (c)
La comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient

Note : dès qu'une marque de commerce est mentionnée dans une publicité comparative, on traitera ladite publicité comme étant une publicité de marque de commerce à marque de commerce. Les données pour les comparaisons sur les ingrédients dans les produits ne peuvent être utilisées pour faire des comparaisons directes ou indirectes dans le cas des comparaisons de produit à produit. Ainsi, les données sur une marque de commerce par rapport à une autre marque de commerce (et non pas les données sur les comparaisons d'ingrédient à ingrédient) doivent être fournies pour pouvoir alléguer que «La substance X, qui est l'ingrédient actif dans la marque de commerce Y, est plus efficace que la substance A, l'ingrédient actif dans la marque de commerce B.»

L'extrait du Document d'orientation

La possibilité de présenter des allégations comparatives d'efficacité d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient se prête peu étant donné que la plupart des essais cliniques randomisés sont menés à partir de produits ou de marques de commerce en particulier. Il est toutefois admis de procéder à une extrapolation des résultats pour les comparaisons de produits particuliers à des ingrédients dans les allégations publicitaires comparatives. La seule méthode dont disposent vraiment les promoteurs est la méta-analyse, mais celle-ci doit faire l'objet d'une méthodologie rigoureuse. Les méta-analyses doivent comporter des études cliniques menées conformément aux exigences des normes décrites dans les sections 1-1 (b)(i) et 1-1(b)(ii).

L'exigence 1-1(c) (i) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-1(c) (i) (1) : Les énoncés alléguant l'efficacité **équivalente, la parité ou la supériorité d'un ingrédient pharmaceutique** par rapport à **un autre ingrédient pharmaceutique**, ou d'**un produit** par rapport à **un autre ingrédient**, peuvent être justifiés par un examen systématique et une méta-analyse des données publiées et obtenues par le promoteur dans le cadre d'études dans lesquelles les médicaments comparés ont été utilisés conformément aux modes d'emplois autorisés au Canada; et...

L'évaluation

Les conditions d'emploi (en fonction de la définition qu'en donne la DGPSA) des médicaments comparés dans les études effectuées par méta-analyse :

Étude #1 :

Étude #2 :

Les conditions d'emploi autorisées au Canada pour le médicament/l'ingrédient #1 :

Les conditions d'emploi autorisées au Canada pour le médicament/l'ingrédient #2 :

La décision de l'examen

En se fondant sur le résultat de l'évaluation pré mentionnée, est-ce que les conditions d'emploi des médicaments comparés dans les études de méta-analyses sont conformes aux conditions d'emploi autorisées au Canada en ce qui a trait aux deux médicaments?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (i) 2.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (i) (2) du Document d'orientation de la DGPSA :

(...)Ces données doivent être conformes aux normes décrites dans les sections 1-1(b) (i) et 1-1 (b) (ii).

L'évaluation

Complétez l'évaluation à la lumière des sections 1-1(b) (i) et (ii).

La décision de l'évaluation

Est-ce que les études rencontrent les exigences de la section 1-1(b) (i)?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision suivante sur l'examen.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'évaluation

Est-ce que les études rencontrent les exigences de la section 1-1(b) (ii)?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) du Document d'orientation de la DGPSA: l'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologiques suivantes¹² :

1-1(c) (ii) (1) : le plan de recherche doit être documenté *a priori* et... :

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche a été documenté *a priori*?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.1).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :

1-1(c) (ii) (1.1) : la ou les question(s) soumise(s) à l'examen;

¹² Conformément aux principes établis dans le volume de Cook DJ, Sackett DL et Spitzer WO, intitulé *Methodologic Guidelines for Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials in Health Care from the Potsdam Consultation on Meta-analysis*. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48:167-71.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche comprend les questions soumises à l'examen?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.2).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :
1-1(c) (ii) (1.2) : une méthode reproductible et sérieuse permettant de repérer toutes les études pertinentes à examiner¹³, avec la mention des paramètres mesurés;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que la méthode utilisée pour trouver toutes les études pertinentes à des fins d'examen, avec la mention des paramètres mesurés, est reproductible et sérieuse?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.3).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :
1-1(c)(ii) (1.3) : une méthode reproductible permettant de choisir, parmi les études repérées, celles qui feront l'objet d'un examen détaillé (avec la mention des critères d'inclusion et d'exclusion et la liste des études exclues);

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche inclut une méthode reproductible permettant de choisir des études qui feront l'objet d'un examen détaillé?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.4).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :
1-1(c)(ii) (1.4) : une méthode reproductible permettant d'évaluer la qualité scientifique des études examinées;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche inclut une méthode reproductible permettant d'évaluer la qualité scientifique des études examinées?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.5).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :
1-1(c) (ii) (1.5) : une méthode reproductible permettant d'extraire des données à partir d'études fournies;

¹³ Dans le cas d'une comparaison de produit à ingrédient, on doit déployer tous les efforts possibles pour trouver, inclure et identifier toutes les études dans lesquelles le produit annoncé a fait l'objet d'une comparaison.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche inclut une méthode reproductible permettant d'extraire des données à partir des études fournies?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (1.6).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (1) du Document d'orientation de la DGPSA : le plan de recherche doit comprendre :
1-1(c) (ii) (1.6) : l'identification des analyses de sous-groupes proposées;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche identifie des analyses de sous-groupes proposées?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (2).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- N/A** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (2).

L'exigence 1-1(c) (ii) (2) du Document d'orientation de la DGPSA : l'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologiques suivantes – c'est-à-dire :

1-1(c) (ii) (2) : une justification documentée doit être fournie à l'appui de toute modification apportée aux plans établis pour l'extraction des données et les analyses de sous-groupes;

L'évaluation et la décision de l'examen

Y a-t-il des différences entre le plan de recherche pré-établi et le plan de recherche actuel pour l'extraction des données et les analyses de sous-groupes?

- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (3).
- Oui** : si la réponse est affirmative, est-ce que l'étude comprend et/ou est-ce que l'annonceur a fourni à NCP une documentation justificative, qui appuie tout changement dans les plans de recherche pré-établis pour l'extraction des données et les analyses de sous-groupes?
 - Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (3).
 - Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (3) du Document d'orientation de la DGPSA : l'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologique suivantes – c'est à dire :

1-1(c) (ii) (3) : toute les analyses de sous-groupes doivent être étiquetées selon qu'il s'agit d'analyses *a priori* ou *a posteriori*;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les analyses de sous-groupes sont étiquetées selon qu'il s'agit d'analyses *a priori* ou *a posteriori*?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (4).
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- N/A** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (4).

L'exigence 1-1(c) (ii) (4) du Document d'orientation de la DGPSA : l'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologiques suivantes – c'est-à-dire :

1-1(c) (ii) (4) : des analyses de sensibilité doivent être effectuées pour vérifier la robustesse des résultats relativement aux caractéristiques des études primaires et aux principales hypothèses et aux décisions prises dans la sélection, l'analyse et la présentation des études retenues et de leurs conclusions;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que le plan de recherche inclut des analyses de sensibilité effectuées pour vérifier la robustesse des résultats relativement aux caractéristiques des études primaires et aux principales hypothèses et aux décisions prises dans la sélection, l'analyse et la présentation des études retenues et de leurs conclusions?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (ii) (5).
- Non :** le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (ii) (5) du Document d'orientation de la DGPSA : l'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologiques suivantes – c'est-à-dire :

1-1(c) (ii) (5) : les résultats de l'examen systématique et de la méta-analyse doivent être fournis.

La décision de l'examen

Est-ce que les résultats de l'examen systématique et de la méta-analyse sont fournis?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-1(c) (iii).
- Non :** le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-1(c) (iii) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les données tirées de deux ou plusieurs monographies de produits, provenant d'essais de conception semblable, sont acceptables dans les allégations comparatives d'efficacité clinique. Les variables comme les protocoles d'études, les groupes de patients, les posologies et les critères de mesure utilisés dans différentes études doivent être semblables. La présentation parallèle des données sur l'efficacité doit être comparable, sinon elle peut induire en erreur.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les données comparées sont comparables?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-3.
- Non :** le texte est refusé/ retransmettez le texte.*

Section 1-1(d)
La comparaison d'un produit/ingrédient à tous les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication

L'exigence 1-1(d) (i) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les preuves et les données avancées à l'appui d'allégations d'**équivalence, de parité ou de supériorité** comparant un produit ou un ingrédient à tous les autres produits ou ingrédients ayant la même indication doivent être conformes aux exigences établies pour les comparaisons individuelles et aux normes décrites dans les sections 1-1(b) et 1-1(c).

L'évaluation

Le produit/ingrédient annoncé :

Tous les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication :

Produit/ingrédient#1 : _____

Produit/ingrédient #2 : _____

Produit/ingrédient #3 : _____

Produit/ingrédient #4 : _____

La décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni à NCP des données qui comparent le produit/ingrédient annoncé avec **chacun** des produits/ingrédients canadiens mentionnés plus haut?

- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*
- Oui** : si la réponse est affirmative, évaluez les données pour chacun des produits/ingrédients à la lumière des normes mentionnées dans les sections 1-1(b) et 1-1(c).

La décision de l'examen

Est-ce que les données portant sur le produit annoncé par rapport à chacun des produits canadiens comparés rencontrent les critères de la section 1-1(b)?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à la décision suivante sur l'examen.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

La décision de l'examen

Est-ce que les données portant sur le produit/ingrédient annoncé par rapport à chacun des produits canadiens comparés rencontrent les critères de la section 1-1(c) ?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1.3.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

Section 1-2 Produit d'étude et produit de référence

Avis de Santé Canada

Cette section s'applique uniquement à des fins de publicité, et n'a pas pour but de servir de point d'assise en matière d'approbation ou d'autorisation sur la mise en marché des produits thérapeutiques.

L'extrait du Document d'orientation

Dans les cas où ces critères (Section 1-2) ne sont pas respectés, il est nécessaire d'avoir recours aux essais cliniques ayant utilisé la version canadienne des produits comparés.

L'exigence 1-2(a) (1) du Document d'orientation de la DGPSA :

Pour les comparaisons de produit à produit...

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce la comparaison faite en est une de produit à produit?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2(a) (2).
- Non** : rendez-vous à 1-3.

L'exigence 1-2(a) (2) du Document d'orientation de la DGPSA :

...les produits réels mentionnés dans l'énoncé doivent servir aux essais cliniques comparatifs invoqués à l'appui.

Avis de Santé Canada

«Les produits réels mentionnés dans l'énoncé» veut dire que :

- *l'allégation et les études à son soutien doivent, toutes les deux, se rapporter au produit canadien mis en marché [et lorsque des études sont faites avec un produit non canadien, c'est la section 1-2(b)] qui s'applique; et,*
- *les études au soutien de l'allégation doivent avoir été faites avec le produit réel mentionné dans l'allégation, par exemple, une allégation comparative au sujet de «Antiacide Plus» doit reposer sur des études faites avec «Antiacide Plus» et non pas sur des études faites avec «Antiacide», un produit plus ordinaire.*

L'évaluation

Les produits mentionnés dans l'allégation comparative :

Le produit annoncé : _____

Le produit comparateur : _____

Étude #1 :

Le produit testé : _____

Le produit comparateur : _____

Étude #2 :

Le produit testé : _____

Le produit comparateur : _____

La décision de l'examen

Pour les comparaisons de produit à produit, est-ce que les produits réels mentionnés dans la comparaison alléguée ont servi aux essais cliniques comparatifs invoqués à l'appui?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2(b).

Non : sollicitez les données.

- Si les données sont disponibles, rendez-vous à la section 1-2(b).
- Si les données ne sont pas disponibles, refusez le texte.*

L'exigence 1-2(b) du Document d'orientation de la DGPSA :

Pour étayer **une comparaison de produit à produit de produits canadiens équivalents**, on peut se servir de données provenant d'essais cliniques effectués dans d'autres pays sur des **versions non canadiennes des produits** mentionnés dans les comparaisons.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les essais cliniques utilisés au soutien d'une comparaison de produit à produit ont été effectués sur des versions non canadiennes des produits comparés?

Oui : rendez-vous à 1-2(b) (i).

Non : rendez-vous à la section 1-3.

L'exigence 1-2(b) (i) du Document d'orientation de la DGPSA :

Pour étayer **une comparaison de produit à produit de produits canadiens équivalents**, on peut se servir de données provenant d'essais cliniques effectués dans d'autres pays sur des **versions non canadiennes des produits** mentionnés dans les comparaisons, pourvu que l'on puisse démontrer que :

1-2(b)(i) : le produit canadien du promoteur est identique¹⁴ ♦ ou n'a pas fait l'objet de modifications importantes¹⁵ ♦, par rapport au produit non canadien correspondant utilisé dans les études **originales**, et que cela a été vérifié par le fabricant ; **et**

¹⁴ La formule originale et le procédé de fabrication identiques.

¹⁵ Modifications importantes au sens des modifications de palier 1 ou 2 de la Direction générale des produits de santé et des aliments sur les *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*.

♦ Avis de Santé Canada :

Les principes mis en évidence dans la politique intitulée Produit de référence canadien sont également applicables à la Partie 1 et à la Partie 8 des médicaments, dans le but de faire des allégations comparatives, lorsque le produit comparé (dit le comparateur) est un produit non canadien. Cela est nécessaire pour établir la validité des allégations comparatives. Aucun changement majeur – les annonceurs doivent confirmer que les produits non canadiens et les produits canadiens sont identiques lorsque, par exemple, les allégations ont un sens précis pour leur propre produit.

Avis de Santé Canada

Les principes de la biodisponibilité et la bioéquivalence qui s'appliquent à l'autorisation de mise en marché sont les mêmes que ceux qui s'appliquent à la publicité comparative thérapeutique.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni à NCP une attestation écrite à l'effet que son produit canadien annoncé est identique au produit non canadien correspondant utilisé dans les études originelles?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2(b) (ii).
- Non** : si la réponse est négative, est-ce que l'annonceur a fourni à NCP une attestation écrite à l'effet qu'il a vérifié que, conformément à la politique de la Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*, le produit canadien ne présente aucun changement majeur par rapport au produit non canadien utilisé dans les études originelles?
 - Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2(b) (ii).
 - Non** : le document est refusé.

Avis de Santé Canada

*Les principes mis en évidence dans la politique intitulée *Produit de référence canadien* sont également applicables à la Partie 1 et à la Partie 8 des médicaments, dans le but de faire des allégations comparatives, lorsque le produit comparé (dit le comparateur) est un produit non canadien. Cela est nécessaire pour établir la validité des allégations comparatives. Aucun changement majeur – les annonceurs doivent confirmer que les produits non canadiens et les produits canadiens sont identiques lorsque, par exemple, les allégations ont un sens précis pour leur propre produit.*

L'exigence 1-2(b) (ii) du Document d'orientation de la DGPSA :

Pour étayer **une comparaison de produit à produit de produits canadiens équivalents**, on peut se servir de données provenant d'essais cliniques effectués dans d'autres pays sur des **versions non canadiennes des produits** mentionnés dans les comparaisons, pourvu que l'on puisse démontrer que :

1-2(b) (ii) : le produit comparé est conforme à la politique de la Direction des produits thérapeutiques, intitulée *Produit de référence canadien*; **ou**

L'évaluation

Évaluez les données transmises en fonction du critère fourni dans la Politique de la Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée *Produit de référence canadien*. (*Avis de Santé Canada : une simple attestation est inacceptable pour un produit comparé.*)

Note : tel que requis, avec la permission préalable de l'annonceur, NCP peut faire évaluer les études cliniques par un expert externe, dont le nom apparaît dans sa liste d'experts.

La décision de l'examen

Est-ce que le produit comparé est conforme aux exigences de la Politique de la Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée *Produit de référence canadien*?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-3.
- Non** : rendez-vous à 1-2(b) (iii) (1).

L'exigence 1-2(b) (iii) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-2(b)(iii) (1) : le **produit comparé** est un produit qui ne ferait pas l'objet d'une étude de bioéquivalence en vue de son approbation avant la mise sur le marché conformément à la Directive de la DPT intitulée *Présentation des demandes d'identification numérique de drogue et...*

Avis de Santé Canada

La Ligne directrice de la Direction des produits thérapeutiques portant sur la Présentation des demandes d'identification numérique de drogue s'applique aux produits de santé que sont les pâtes à dents (dentifrices) et les vitamines.

L'évaluation

Évaluez les données transmises pour le produit comparé par rapport à tous les facteurs mentionnés dans l'Annexe E – Les facteurs à considérer dans l'évaluation des exigences de bioéquivalence de la Ligne directrice de Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée Présentation des demandes d'identification numérique de drogue, à titre de justification pour se soustraire aux exigences de bioéquivalence.

La décision de l'examen

En se fondant sur l'évaluation ci haut mentionnée, est-ce que l'annonceur a fourni une justification suffisante pour se soustraire aux exigences de bioéquivalence, compte tenu de l'Annexe E de la Ligne directrice de la Direction générale des produits de santé et des aliments, intitulée Présentation des demandes d'identification numérique de drogue?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-2(b) (iii) (2).
- Non** : rendez-vous à 1-2(b) (iv).

L'exigence 1-2(b) (iii) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-2(b) (iii) (2) : (le produit comparé) répond aux critères de l'Annexe II.

L'évaluation des critères de l'Annexe II

L'Annexe II – le premier critère : Il doit être démontré que le médicament comparateur étranger a reçu une autorisation de mise sur le marché de l'autorité de santé d'un pays dont il est attesté que les critères d'évaluation des médicaments sont comparables à ceux du Canada, comme l'exige la *Loi sur les aliments et drogues*, et l'expliquent les lignes directrices et les directives de la Direction des produits thérapeutiques.

L'évaluation et la décision de l'examen à la lumière du premier critère de l'Annexe II

Est-ce que les données fournies par l'annonceur rencontrent les exigences du premier critère de l'Annexe II?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous au deuxième critère de l'Annexe II.
- Non** : rendez-vous à 1-2(b) (iv).

L'Annexe II – le deuxième critère : Il doit être démontré que le médicament comparateur étranger est commercialisé dans le pays d'origine par la même société ou entité juridique innovatrice qui commercialise actuellement les mêmes ingrédients médicamenteux, sous la même forme posologique, au Canada, ou qu'il est commercialisé dans le même pays d'origine dans le cadre d'une licence d'exploitation octroyée par la même société ou entité juridique qui commercialise actuellement le produit au Canada.

L'évaluation et la décision de l'examen en fonction du second critère de l'Annexe II

Est-ce que les données fournies par l'annonceur rencontrent les exigences du deuxième critère de l'Annexe II?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous au troisième critère de l'Annexe II.
- Non :** rendez-vous à 1-2(b) (iv).

L'Annexe II – le troisième critère : L'étiquetage du médicament comparateur étranger et celui du médicament comparateur commercialisé au Canada doivent être présentés et doivent se révéler comparables.

L'évaluation du troisième critère de l'Annexe II

Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament canadien comparateur :

Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament non canadien comparateur :

Avis de Santé Canada

«Comparable» : l'étiquetage non canadien «comparable» ne veut pas dire «identique». L'évaluation des documents fournis doit se fonder sur un jugement scientifique juste. Il en va de même pour l'interprétation de l'information utilisée dans l'étiquetage.

La décision de l'examen du troisième critère de l'Annexe II

Est-ce que l'étiquetage du médicament non canadien comparateur et celui du médicament comparateur mis sur le marché au Canada, sont comparables?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous au quatrième critère de l'Annexe II.
- Non :** rendez-vous à 1-2(b) (iv).

L'Annexe II – le quatrième critère. Le médicament comparateur étranger et le médicament comparateur commercialisé au Canada doivent être identiques quant à la couleur, la forme, les dimensions, le poids, le type d'enrobage, la saveur, la senteur, etc. Le promoteur doit démontrer que des différences, le cas échéant (p.ex., le niveau de la saveur ou de la senteur) entre le médicament comparateur étranger et le médicament comparateur commercialisé au Canada ne modifieront pas les résultats obtenus au moyen des essais cliniques étrangers.

L'évaluation

Les attributs	Le produit canadien comparateur	Le produit non canadien comparateur
La couleur		
La forme		
Les dimensions		
Le poids		
La sorte d'enrobage		
La saveur		
La senteur		
Les autres attributs :		

La décision de l'examen

En se fondant sur l'évaluation qui précède, est-ce que le médicament non canadien comparé et le médicament canadien comparé sont identiques?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-3.

Non : si la réponse est négative, est-ce que l'annonceur a justifié de façon adéquate les différences qui puissent exister entre le médicament non canadien comparé et le médicament canadien comparé, de façon à ce que ces différences ne puissent affecter les résultats obtenus lors d'essais cliniques obtenus pour le médicament non canadien comparé?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-3.

Non : rendez-vous à 1-2(b) (iv).

L'exigence 1-2(b) (iv) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les produits de comparaison canadiens et non canadiens sont bioéquivalents¹⁶.

L'évaluation

Évaluez les données transmises au sujet de la bioéquivalence entre le produit canadien et le produit non canadien comparés, conformément aux Politiques et Lignes directrices en matière de bioéquivalence de la Direction générale des produits de santé et des aliments (telles qu'identifiées dans l'Annexe I du Document d'orientation).

Note : tel que requis, après avoir obtenu au préalable la permission de l'annonceur, NCP peut faire évaluer les essais cliniques par un expert externe choisi dans sa liste d'experts.

La décision de l'examen

A-t-il été démontré que les produits non canadiens et canadiens comparateurs sont bioéquivalents?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-3.

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'extrait du Document d'orientation

Dans les cas où ces critères (Section 1-2) ne sont pas respectés, il est nécessaire d'avoir recours aux essais cliniques ayant utilisé la version canadienne des produits comparés.

¹⁶ Si le produit comparateur, conformément aux lignes directrices et politiques actuelles de la Direction générale des produits de santé et des aliments (Voir l'Annexe I du Document d'orientation) doit faire l'objet des études de bioéquivalence en vue de son approbation avant la mise sur le marché, il faut alors démontrer que les produits de comparaison canadiens et étrangers répondent à ces critères de bioéquivalence pour que l'utilisation de l'essai clinique étranger soit autorisée.

Section 1-3 Conception/méthodologie/analyse des essais cliniques

L'exigence 1-3(a) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les essais cliniques effectués à l'appui d'une comparaison de produit à produit doivent faire appel à des méthodes et à des analyses conformes aux principes établis dans les lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation, intitulées *Structure and Contents of Clinical Trial Reports* et *Statistical Principles of Clinical Trials*.

Par exemple :

- (i) les essais cliniques doivent être conçus pour examiner la comparaison en question ;
- (ii) les essais cliniques doivent être effectués à double insu (chercheurs et sujets), à moins que l'on puisse justifier pourquoi cela n'a pas été fait, et quelles mesures de rechange ont été prises pour garantir l'absence de biais;
- (iii) la population à l'étude doit être représentative de la population cible ; les données obtenues pour tous les sujets soumis aux traitements doivent être prises en considération ; la taille de l'échantillon doit être fondée sur une analyse d'efficacité statistique.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que l'annonceur a fourni à NCP une attestation écrite à l'effet qu'il a vérifié que les essais cliniques au soutien d'une comparaison de produit à produit, ont été effectués et analysés en conformité avec les principes établis dans les Lignes directrices de la Conférence internationale sur l'harmonisation, intitulées *Structure and Contents of Clinical Trials Reports* et *Statistical Principles for Clinical Trials*?

- Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-4.
- Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*

Section 1-4 Interprétation

L'exigence 1-4(a) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-4(a) (1) : le niveau minimal acceptable de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements est $p < 0,05$;

L'évaluation

Étude #1 : le niveau de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements :

Étude #2 : le niveau de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements :

La décision de l'examen

Est-ce que le niveau de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements est d'au moins $p < 0.05$ dans chacun des essais?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-4(a) 2.
- Non :** le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-4(a) du Document d'orientation de la DGPSA :

1-4(a) (2) : ...les intervalles de confiance de 95% doivent également être mentionnés;

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les intervalles de confiance mentionnés pour chacun des essais sont de 95% ?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-4(b).
- Non :** le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-4(b) du Document d'orientation de la DGPSA :

Les preuves de pertinence clinique devraient être présentées dans la mesure où elles aident les consommateurs à choisir un traitement approprié.

L'évaluation et la décision de l'examen

En se fondant sur l'évaluation préalablement complétée de la pertinence clinique (Partie I : Directive de la Direction générale des produits de santé et des aliments, la quatrième exigence de la Directive), est-ce que l'allégation est pertinente au choix d'un traitement?

- Oui :** effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-4(c).
- Non :** le texte est refusé/retransmettez le texte.*

L'exigence 1-4(c) du Document d'orientation de la DGPSA :

Le défaut de montrer, dans les *essais cliniques*, une différence statistiquement significative dans l'effet mesuré ne suffit pas pour *prétendre* que les traitements comparés sont *équivalents*. L'équivalence ne peut être établie qu'à partir d'hypothèses émises pour évaluer l'équivalence¹⁷.

L'évaluation et la décision de l'examen

Est-ce que les essais cliniques démontrent une différence statistique significative dans l'effet mesuré?

Oui : effectuez l'examen. Rendez-vous à 1-4(d).

Non : le texte est refusé/retransmettez le texte.* (On ne peut alléguer l'équivalence)

L'exigence 1-4(d) du Document d'orientation de la DGPSA :

L'allégation comparative sur l'efficacité ne doit rien affirmer qui aille au-delà des conditions réelles et des populations ayant fait l'objet des essais cliniques comparatifs effectués pour étayer la comparaison, à moins que l'on puisse fournir, à cet effet, une solide justification scientifique.

Par exemple :

- (i) une justification est requise pour toute allégation comparative concernant les avantages d'un produit pour les personnes âgées, lorsque la preuve apportée à l'appui a été obtenue dans le cadre d'études menées sur des adultes jeunes et en santé, ou pour toute allégation concernant les avantages d'un produit pour les fumeurs, lorsque ceux-ci ne constituaient qu'une faible proportion de la population à l'étude;
- (ii) l'extrapolation de données justificatives avancées pour une comparaison de l'efficacité d'ingrédient à ingrédient [section 1-1(c) méta-analyse] à une comparaison de l'efficacité de produit à produit peut suffire, par exemple, si l'on peut démontrer que la mesure de l'efficacité (paramètre final) dans la comparaison est indépendante de la formulation ou de la voie d'administration; *les normes relatives aux preuves s'appliquant à ce type d'extrapolation doivent être conformes à celles qui sont exigées pour l'approbation d'un produit au Canada.*

L'évaluation

Les conditions alléguées de l'emploi et de la population :

Étude #1 : la condition d'emploi et la population d'étude :

¹⁷ Ex. : section 3.3.2, Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), document E9 sur Statistical Principles for Clinical Trials; Dunnet CW, Gent M. *Biometrics*, 1977; 33:509-602. Blackwelder WC. *Clin Trials*, 1982; 3 :345-353.

Étude #2 : la condition d'emploi et la population de l'étude :

La décision de l'examen

En se fondant sur l'évaluation ci haut mentionnée, est-ce que l'allégation d'efficacité comparative a été extrapolée au-delà des conditions actuelles et des populations à l'étude dans les essais de soutien?

- Non** : effectuez l'examen. Rendez-vous aux procédures normalisées d'examen des publicités de médicaments non ordonnancés.
- Oui** : si la réponse est affirmative, est-ce que l'annonceur a fourni une justification solide, scientifique pour agir de la sorte?
 - Oui** : effectuez l'examen. Rendez-vous aux procédures normalisées d'examen des publicités de médicaments non ordonnancés.
 - Non** : le texte est refusé/retransmettez le texte.*