

Direction des produits  
thérapeutiques  
Holland Cross, tour "B"  
6ième étage, 1600, rue Scott  
Localisateur d'adresse # 3106B  
Ottawa (Ontario)  
K1A 1B6

Le 6 avril 2001

01-103658-698  
9608-6-3/1

Aux parties intéressées,

**Objet:       Publicité comparative touchant aux aspects  
              thérapeutiques : directive et document d'orientation**

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) a terminé l'examen du document d'orientation intitulé : Exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre.

Le document d'orientation est un complément à la directive initiale intitulée : Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments, diffusée le 23 mai 1997. La DPT a regroupé la directive et le document d'orientation pour former un seul document nouveau intitulé : Publicité comparative touchant aux aspects thérapeutiques : directive et document d'orientation. Ce regroupement facilitera l'accès à l'ensemble des renseignements sur la question publiés par la DPT.

La PARTIE I se compose de la directive de 1997, dont on a révisé les sections « rôles et responsabilités » et « date d'entrée en vigueur ». La fusion de la directive et du document d'orientation a rendu inutile la répétition des rôles et des responsabilités dans les deux documents. De plus, cette partie s'applique à la publicité et à l'étiquetage de tous les médicaments destinés à l'usage chez les humains, quel que soit l'auditoire visé.

.../2

La PARTIE II est constituée du document d'orientation, qui expose en détail les données qui doivent être présentées pour étayer les allégations comparatives employées dans la publicité et l'étiquetage grand public relativement aux aspects thérapeutiques des médicaments en vente libre. Cette partie a fait l'objet de consultations exhaustives, tant à l'interne qu'à l'extérieur, en 1999 et en 2000. Elle énonce les normes adoptées par la DPT et que doivent utiliser les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité et les promoteurs. Des normes claires ont été établies afin d'éviter tout désaccord potentiel sur le niveau de preuve exigé pour étayer les allégations comparatives touchant aux aspects thérapeutiques et permettre un examen uniforme des annonces publicitaires.

En ce qui concerne l'examen de l'étiquetage des produits, le document d'orientation prend effet à compter de sa date de publication. En ce qui concerne l'examen de la publicité sur les produits, le document d'orientation commencera à s'appliquer après la mise au point de directives d'utilisation par les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité reconnus par la DPT.

La DPT sait gré aux industries pharmaceutiques, aux professionnels de la santé et aux associations du secteur, aux organismes indépendants de pré-approbation de la publicité et aux divers autres particuliers de leur contribution à la réalisation du présent document. La DPT est d'avis que les normes énoncées dans le présent document sur la façon de justifier et de présenter les allégations comparatives dans la publicité pharmaceutique fourniront l'encadrement nécessaire afin que ces allégations ne seront pas fausses, trompeuses ou mensongères pour l'auditoire visé.

Veillez faire parvenir toute observation ayant trait à des points d'interprétation ou à un éclaircissement à

Ann Sztuke-Fournier, BPharm.  
Chef, Unité de la publicité et des communications  
Bureau de l'évaluation des produits homologués  
Pré Tunney, Immeuble Finance, IA: 0201D1  
Ottawa (Ontario) K1A 1B9

Sincèrement vôtre,

**Original signé par :**

Robert G. Peterson, MD, PhD, MPH  
Directeur général

Pièce jointe



Santé Health  
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments

**PUBLICITÉ COMPARATIVE TOUCHANT AUX  
ASPECTS THÉRAPEUTIQUES**

**DIRECTIVE ET DOCUMENT D'ORIENTATION**

**MARS 2001**

**Mise à jour administrative: OCTOBRE 2005**

Groupe de travail sur la publicité  
Direction générale des produits de santé et des aliments

**Canada** 

## PRÉFACE

Par souci de commodité, nous avons regroupé dans le présent document la Directive sur la publicité comparative de Santé Canada et le Document d'orientation relatif aux propriétés thérapeutiques des médicaments.

Les grands principes sont indiqués dans la partie I du document - *Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments*. Cette partie s'applique à tous les médicaments d'usage humain, quel que soit l'auditoire visé (professionnels de la santé, consommateurs). La directive est essentiellement la même que celle diffusée à l'origine, le 23 mai 1997, sauf que la présente version précise maintenant les rôles et les responsabilités dévolus aux différents intervenants, à savoir les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité, Santé Canada et les commanditaires de publicité.

La partie II est constituée du Document d'orientation - *Exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre*. Ce Document d'orientation définit les exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives des médicaments en vente libre, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs.

Les organismes de pré-approbation de la publicité tel que le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique et les Normes canadiennes de la publicité, fournissent des directives supplémentaires par l'entremise de leur codes respectifs d'agrément de la publicité.

## TABLE DES MATIÈRES

### **PARTIE I - DIRECTIVE**

#### **Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments**

A.	Objet .....	PARTIE I - 1
B.	Généralités .....	PARTIE I - 1
C.	Portée .....	PARTIE I - 3
D.	Définitions .....	PARTIE I - 3
E.	Politique .....	PARTIE I - 4
F.	Rôles et responsabilités .....	PARTIE I - 6
	1. Responsabilités des organismes indépendants .....	PARTIE I - 6
	2. Responsabilités de Santé Canada .....	PARTIE I - 7
	3. Responsabilités du commanditaire de publicité .....	PARTIE I - 8
G.	Date d'entrée en vigueur .....	PARTIE I - 9

### **PARTIE II - DOCUMENT D'ORIENTATION**

#### **Exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre**

A.	Objet .....	PARTIE II - 1
B.	Généralités .....	PARTIE II - 1
C.	Définitions .....	PARTIE II - 1
D.	Données exigées .....	PARTIE II - 3
	1. Allégations comparatives relatives à l'efficacité .....	PARTIE II - 4
	1-1 Norme de preuves .....	PARTIE II - 4
	1-2 Produit d'étude et produit de référence .....	PARTIE II - 7
	1-3 Conception/méthodologie/analyse des essais cliniques .....	PARTIE II - 8
	1-4 Interprétation .....	PARTIE II - 9
	2. Délai ou durée d'action .....	PARTIE II - 10
	2-1 Norme de preuves .....	PARTIE II - 10
	2-2 Produit d'étude et produit de référence .....	PARTIE II - 11
	2-3 Interprétation .....	PARTIE II - 12
	3. Comparaison des profils d'effets secondaires et d'autres paramètres d'innocuité .....	PARTIE II - 13
	3-1 On peut établir une comparaison des effets secondaires et d'autres paramètres d'innocuité .....	PARTIE II - 13
	3-2 Norme de preuves .....	PARTIE II - 15
	3-3 Produit d'étude et produit de référence .....	PARTIE II - 17
	3-4 Interprétation .....	PARTIE II - 17
E.	Date d'entrée en vigueur .....	PARTIE II - 18

<b>Annexe I</b> .....	<b>PARTIE II - 19</b>
-----------------------	-----------------------

<b>Annexe II</b> .....	<b>PARTIE II - 22</b>
------------------------	-----------------------

**PARTIE I - DIRECTIVE****Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments****A. Objet**

Fournir un cadre aux normes régissant la présentation et la justification des allégations comparatives dans la publicité pharmaceutique, de façon que ces allégations ne soient pas fausses, trompeuses ou mensongères pour l'auditoire visé.

**B. Généralités**

L'article 9(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* interdit de faire de la publicité sur un médicament ou d'étiqueter un médicament « *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* ». Cette disposition de la loi vise à réduire au minimum le risque lié au choix et à la consommation des médicaments. Pour être conforme à cette exigence, les allégations publicitaires comparatives doivent reposer sur des données scientifiques solides.

Conformément aux exigences de la *Loi et du Règlement sur les aliments et drogues*, les fabricants de produits pharmaceutiques doivent soumettre un dossier contenant les renseignements et les matériaux nécessaires pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament avant sa mise sur le marché, et recevoir une autorisation de mise sur le marché sous forme d'un Avis de conformité (AC) ou d'une Identification numérique de drogue (DIN).

Un dossier de présentation soumis à l'appui d'une demande d'AC ou de DIN doit permettre d'établir l'innocuité et l'efficacité intrinsèques du produit. Sauf dans le cas des études de bioéquivalence effectuées à l'égard des médicaments nouveaux génériques, la réglementation n'**exige** pas, en général, qu'une présentation soumise avant le stade de la commercialisation contienne des données comparatives qui serviraient à justifier une allégation comparative. Bien que certaines présentations contiennent des données comparatives à l'appui de l'efficacité clinique du produit (p. ex., lorsque l'usage d'un placebo serait non approprié ou contraire à l'éthique), les allégations publicitaires comparatives sont généralement corroborées par des données qui n'ont pas été présentées pour examen avant la commercialisation.

C'est à Santé Canada qu'il incombe d'interpréter les dispositions réglementaires et de fixer des normes minimales concernant les données à soumettre pour appuyer l'autorisation de mise sur le marché **et** les allégations publicitaires. Il est essentiel que tous les intéressés aient accès à des

normes cohérentes afin d'assurer l'uniformité des décisions en matière de réglementation et d'examen pré-approbation, ainsi qu'un régime de réglementation transparent et équitable. À défaut de normes adéquates, il ne peut y avoir de garantie que les allégations publicitaires comparatives n'induiront pas en erreur et qu'elles favoriseront le choix éclairé et la consommation judicieuse des médicaments.

Au cours de consultation préliminaires tenues en juin 1996 sur cette question, les intéressés ont indiqué que les normes régissant les allégations comparatives devraient faire en sorte que l'allégation :

- repose sur des preuves et soit équitable,
- ne porte pas atteinte à la santé et à la sécurité,
- favorise un choix éclairé,
- contribue au choix de traitements appropriés qui donneront lieu à une amélioration des perspectives de santé,
- soit l'objet d'un examen indépendant avant d'être diffusée,
- ne dénigre pas injustement les produits ou les médicaments de la concurrence, et
- soit soumise à des normes qui tiennent compte des différents besoins des divers groupes visés.

La *Loi sur la concurrence* qui s'applique à l'ensemble des pratiques commerciales au Canada interdit également les indications trompeuses ou mensongères dans les annonces publicitaires et exige que les allégations relatives au rendement ou à l'efficacité s'appuient sur des essais adéquats. Des directives d'interprétation connexes stipulent, entre autres, que ces essais doivent être exécutés avant que les indications ne soient données au public, que les résultats ne doivent pas seulement être significatifs, mais aussi valables, et que la fiabilité des résultats d'un essai déterminé est fonction de l'obtention de résultats semblables obtenus à la suite de la répétition du même essai.

Il convient également de mentionner que la Food and Drug Administration des États-Unis, dans une lettre qu'elle a envoyée à l'industrie pharmaceutique en 1994, indiquait que les allégations relatives à la comparabilité ou à la supériorité de médicaments sont « assujetties aux mêmes normes d'examen que les allégations relatives à l'efficacité ou à l'innocuité figurant dans l'étiquetage approuvé d'un produit » et que les allégations comparatives relatives à l'efficacité « doivent généralement s'appuyer sur au moins deux études adéquates et bien contrôlées ».

Les principes énoncés par les parties aux consultations tenues en juin 1996, et les exigences ci-dessus imposées par d'autres organismes de réglementation, ont servi de base à la formulation de la présente directive. Par voie de conséquence, les principes énoncés dans la présente directive devront orienter la formulation, par les organismes indépendants d'évaluation de la publicité, de normes plus détaillées concernant la présentation et la justification des allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments.

### C. Portée

La présente directive s'applique aux allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques faites dans la publicité sur tous les médicaments d'usage humain, quel que soit l'auditoire visé ou le moyen de diffusion employé<sup>1</sup>. Les dispositions de la directive s'appliquent également au même type d'allégations faites dans l'étiquetage des produits.

La directive ne s'applique **pas** à la comparaison des aspects non thérapeutiques (goût, saveur, couleur, emballage, position sur les marchés) dans la publicité, ni aux allégations ayant trait au rapport coûts-efficacité ou à la qualité de vie; la politique n'aborde pas également les comparaisons faites par rapport à des traitements non médicamenteux.

Les comparaisons portent sur des produits pharmaceutiques et des ingrédients médicamenteux dont la vente a été autorisée au Canada.

### D. Définitions

Les définitions suivantes s'appliquent à la présente directive :

**Allégation comparative** Énoncé qui compare une propriété définie d'un produit pharmaceutique ou d'un ingrédient médicamenteux à celle d'un autre ou d'autres produits pharmaceutiques ou ingrédients médicamenteux en termes de comparabilité ou de supériorité<sup>2</sup>.

**Conditions de l'autorisation de mise sur le marché** S'entend des renseignements figurant dans la monographie thérapeutique et le document qui attribue une identification numérique (DIN) (y compris le matériel d'étiquetage connexe et la documentation professionnelle) autorisés par Santé Canada lors de la délivrance du DIN.

**Indication(s) d'emploi** Emploi(s) thérapeutique(s), diagnostique(s) ou prophylactique(s) définis dans les renseignements autorisés sur le produit; les indications peuvent comprendre des restrictions à l'utilisation du médicament, telle que l'applicabilité à une

---

<sup>1</sup> Ne s'applique pas à la publicité des médicaments d'ordonnance faite auprès du grand public, car ce type de publicité est limité, par la réglementation (article C.01.044 du *Règlement sur les aliments et drogues*) au nom, au prix et à la quantité.

<sup>2</sup> Des allégations comme « ne provoque pas de somnolence », « agit en une demi-heure », « faible incidence d'effets secondaires... » qui ne désignent pas directement (plus efficace que le produit B) ou implicitement (p. ex., plus efficace, agit plus rapidement) d'autres produits pharmaceutiques ou ingrédients médicamenteux ne sont pas visées par la présente politique, mais elles doivent néanmoins être corroborées par des preuves assises sur des principes scientifiques solides.



population spécifique (p. ex., aux enfants), ou d'autres conditions spéciales (p. ex., à utiliser en association avec d'autres traitements).

**Conditions d'emploi** Circonstances dans lesquelles le produit est utilisé pour la ou les indications autorisées, par exemple : avec un traitement d'appoint, à l'hôpital ou en clinique externe, en prise diurne ou nocturne.

**Pertinence clinique** Valeur pratique de l'allégation elle-même dans la mesure où elle aide les prescripteurs et les consommateurs à choisir un traitement approprié et valeur pratique d'un effet statistiquement significatif obtenu lorsqu'un traitement est comparé à un autre.

**Ingredient** Sauf indication contraire, le ou les principes actifs.

## E. Politique

Conformément aux dispositions de l'article 9(1) de la *Loi sur les aliments et drogues*, les fabricants de produits pharmaceutiques doivent observer les principes suivants lorsqu'ils font des allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments :

1. les médicaments/produits comparés ont en commun une indication d'emploi autorisée, et la comparaison porte sur cette indication d'emploi; ou, en plus de l'indication d'emploi commune, une deuxième indication d'emploi autorisée est présentée comme constituant un bénéfice supplémentaire du médicament annoncé, et
2. 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, et
3. l'allégation ne contredit pas les conditions de l'autorisation de mise sur le marché des produits comparés<sup>3</sup>, et
4. l'allégation possède une pertinence clinique pour les humains, c.-à-d., 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; et

---

<sup>3</sup> Dans le cas des drogues relevant du titre 8, partie C du *Règlement*, la politique de Santé Canada intitulée *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché* fournit des indications sur les modifications qui exigent le dépôt d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle, d'un préavis, etc. 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*, l'article C.01.014.4 du *Règlement* précise les modifications qui commandent le dépôt d'une nouvelle demande de DIN, à condition que les nouveaux renseignements déposés n'assujettissent pas le produit au titre 8, partie C, du *Règlement*.

5. 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<sup>4</sup>.
6. l'allégation et sa présentation :
- i) doivent identifier les entités comparées<sup>5</sup>, et
  - ii) doivent préciser l'usage thérapeutique lié à l'allégation lorsque cela n'est pas évident<sup>6</sup>, et
  - iii) ne doivent pas masquer l'usage thérapeutique du produit ou de l'ingrédient annoncé<sup>7</sup>, et
  - iv) ne doivent pas dénigrer le ou les produits ou ingrédients comparés d'une manière déraisonnable, et
  - v) doivent être formulés à l'aide de termes, dans une langue et avec des illustrations graphiques à la portée du groupe visé.

---

<sup>4</sup> l'extrapolation au-delà des conditions réelles des études justificatives n'est pas acceptable.

<sup>5</sup> des comparaisons ouvertes comme « meilleur », « action plus rapide » sont inacceptables, tout comme des déclarations vagues comme « par rapport à la marque la plus vendue... ».

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> l'on ne doit pas accorder plus d'importance à l'allégation comparative qu'à l'usage thérapeutique.

## **F. Rôles et responsabilités**

Santé Canada reconnaît deux organismes indépendants de pré-approbation de la publicité, soit le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique et les Normes canadiennes de la publicité. Des renseignements complémentaires sur les rôles et les responsabilités de ces organismes et de Santé Canada sont présentés dans les politiques distinctes suivantes :

*Responsabilités du CCPP et de Santé Canada en matière d'examen de la publicité et consultations réciproques à ce sujet.*

*Responsabilités des Normes canadiennes de la publicité et de Santé Canada en matière d'examen de la publicité et de règlement des plaintes et consultations réciproques à ce sujet.*

Les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité sont responsables de l'évaluation des allégations comparatives conformément aux principes et aux normes énoncés dans le présent document (Directive et Document d'orientation). Des renseignements complémentaires sur leurs responsabilités en matière d'examen de la publicité comparative sont présentés ci-après.

### **1. Responsabilités des organismes indépendants**

- a) Élaborer et publier des modes opératoires normalisés (MON) clairs et fouillés pour l'examen des allégations comparatives concernant les propriétés thérapeutiques, afin de s'assurer que les mêmes normes et critères contenus dans la directive et le document d'orientation s'appliquent à toutes ces évaluations (cohérence interne et cohérence inter-organismes en vue de garantir les résultats escomptés) et qu'ils correspondent aux normes utilisées par Santé Canada pour accorder les autorisations de mise sur le marché.
- b) Faire office de première instance pour la réception des plaintes de toute provenance (concurrents commerciaux, professionnels de la santé, associations, consommateurs) relatives à la publicité pharmaceutique.
- c) Veiller à ce que les allégations comparatives ne mettent pas en péril la sécurité des consommateurs ou leur protection contre des publicités fausses ou mensongères, c'est-à-dire :
  - (i) refuser les publicités qui induisent en erreur (p. ex., celles qui renferment un message incomplet);
  - (ii) obtenir du publicitaire tous les renseignements exigés par le document d'orientation pour établir les faits avec justesse et ainsi arriver à des conclusions valides;

- (iii) analyser les allégations comparatives en regard des preuves scientifiques disponibles relativement aux médicaments comparateurs;
- (iv) exiger un étiquetage actualisé et conforme aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché et tous documents de promotion relatifs à l'allégation et à la campagne proposées;
- (v) consulter Santé Canada au sujet de toutes nouvelles indications perçues, préoccupations d'innocuité qui ne sont pas claires, etc.

## 2. Responsabilités de Santé Canada

- a) Demeurer responsable en dernier ressort des décisions sur l'innocuité des produits (p. ex., Santé Canada prend des mesures directes si les allégations publicitaires entraînent un danger potentiel pour la santé).
- b) Évaluer les allégations comparatives concernant les propriétés thérapeutiques soumises à Santé Canada dans le cadre d'un dossier de présentation (demande de DIN, PDN, SPND).
- c) Assurer la liaison avec les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité en rendant publics des politiques et des modes opératoires normalisés distincts énonçant les responsabilités et les processus de consultation pour l'arbitrage des plaintes entre Santé Canada et les organismes de pré-approbation de la publicité. Fournir des renseignements pertinents dans les limites inhérentes à l'obligation de confidentialité.
- d) Informer et consulter les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité et les commanditaires de publicité au sujet des procédés, procédures, politiques et lignes directrices en cours de mise au point relativement à l'examen des allégations comparatives avancées dans la publicité et l'étiquetage concernant les propriétés thérapeutiques.
- e) Examiner et déterminer l'acceptabilité des nouvelles allégations thérapeutiques et/ou conditions d'utilisation si la comparaison déborde des paramètres en vertu desquels l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée. Cette mesure sera entreprise suite au dépôt de la présentation adéquate à Santé Canada.
- f) Favoriser la transparence dans la prise de décision et la documentation des données sur lesquelles s'appuie l'autorisation de mise sur le marché, sous réserve des paramètres de confidentialité existants.
- g) Sur demande, informer les organismes indépendants de pré-approbation de la

publicité des préoccupations d'innocuité non claires, des nouvelles indications, etc., dans les limites du respect de la confidentialité.

- h) Examiner et approuver toutes les allégations comparatives thérapeutiques qui apparaîtront dans l'étiquetage (plutôt que dans la publicité) des médicaments.
- i) Au besoin, procéder à un audit des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité afin de garantir le respect des modalités de l'entente entre Santé Canada et l'organisme indépendant de pré-approbation de la publicité.
- j) Faire office de palier d'appel suivant, lorsque tous les mécanismes de pourvoi des organismes indépendants ont été épuisés sans qu'il y ait eu règlement de l'appel en ce qui concerne les plaintes soulevées par une publicité.

### 3. Responsabilités du commanditaire de publicité

- a) Présenter à Santé Canada les allégations comparatives qui représentent des conditions d'utilisation débordant les paramètres en vertu desquels l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée (p. ex. nouvelle posologie, indications, population), dans le cadre d'une présentation de drogue.
- b) Respecter les dispositions réglementaires de publicité énoncées dans la *Loi sur les aliments et drogues et son règlement* d'application et tous les codes, guides, lignes directrices et politiques applicables.
- c) Démontrer aux organismes indépendants de pré-approbation de la publicité que l'allégation comparative axée sur les propriétés thérapeutiques n'a pas fait l'objet d'une extrapolation au-delà des conditions réelles et de la population d'étude des essais cliniques comparatifs à l'appui des allégations, sauf en présence d'une justification scientifique bien fondée à cet égard.
- d) Fournir aux organismes indépendants de pré-approbation de la publicité des preuves scientifiques bien fondées à l'appui des allégations comparatives thérapeutiques en conformité avec les exigences énoncées dans la directive et le document d'orientation.
- e) Fournir aux organismes indépendants de pré-approbation de la publicité des copies d'étiquettes actualisées et conformes aux conditions d'autorisation de mise sur le marché (la monographie de produit la plus récente approuvée par Santé Canada, les normes d'étiquetage, la documentation professionnelle destinée au prescripteur, le prospectus de conditionnement destiné au patient et au consommateur, ou l'étiquette, selon le cas) et tous documents de promotion relatifs à l'allégation et à la campagne proposées.

- f) Autoriser les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité à accéder aux données sur lesquelles se fonde l'autorisation de mise sur le marché délivrée par Santé Canada.
- g) Assurer la constante validité des allégations comparatives en réévaluant les preuves à l'appui et en modifiant la ou les allégations, de sorte qu'elles concordent avec les nouvelles données ou informations.

### **G. Date d'entrée en vigueur**

En ce qui concerne l'examen de l'étiquetage des produits, la présente directive a pris effet à compter de sa date de publication initiale le 23 mai 1997.

En ce qui concerne l'examen de la publicité sur les produits, la présente directive entre en vigueur à compter de sa date de publication, mais deviendra opérationnelle après la mise au point de directives à cet effet par les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité, tels le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique (CCPP) et les Normes canadiennes de la publicité (NCP).

Le CCPP a incorporé la directive de Santé Canada : *Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments* dans les sections 5 et 11 de son Code d'agrément de la publicité, le 1<sup>er</sup> janvier 1999. Ces sections se présentent comme un guide sur la pré-approbation des allégations comparatives thérapeutiques destinées à être utilisées dans la publicité dirigée aux professionnels de la santé sur les médicaments d'ordonnance et les médicaments en vente libre.

La mise au point de directives d'utilisation sur la pré-approbation des allégations comparatives thérapeutiques de publicité dirigée aux consommateurs sur les médicaments en vente libre, conformément à la Partie II de ce document, reste à faire.

## PARTIE II - DOCUMENT D'ORIENTATION

### **Exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre**

#### **A. Objet**

Définir les exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre. Le présent document complète la Directive intitulée *Principes concernant les allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments*, émise le 23 mai 1997 par Santé Canada, révisée en mars 2001 et mise à jour en octobre 2005.

#### **B. Généralités**

Les exigences relatives aux données ont été élaborées à la suite d'une vaste consultation menée auprès de l'industrie pharmaceutique, d'associations, des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité et de Santé Canada. Il s'agit de normes minimales fixant les exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans **la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre**. Le présent document d'orientation, conçu à l'intention des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité et des promoteurs, expose les normes adoptées par Santé Canada. Le fait de clarifier et d'établir des normes a pour objectif d'éviter les conflits éventuels quant aux preuves exigées pour étayer une allégation comparative.

#### **C. Définitions**

Aux fins du présent document, les termes suivants sont définis :

Allégation comparative thérapeutique : Énoncé qui compare une propriété thérapeutique définie d'un produit pharmaceutique ou d'un ingrédient médicamenteux à celle d'un autre ou d'autres produits pharmaceutiques ou ingrédients médicamenteux en termes d'équivalence, de parité ou de supériorité.

Types d'allégations comparatives : Supériorité - Le produit revendique une performance supérieure à celle d'un autre produit (la marque A soulage les brûlures d'estomac de façon plus efficace que la marque B).

Équivalence - Le produit revendique une performance égale ou identique à celle d'un autre produit (la marque A soulage les brûlures d'estomac de façon aussi efficace que la marque B).

Parité - Le produit revendique l'absence de supériorité attestée dans un paramètre donné, à savoir que les produits disponibles sont d'efficacité égale (rien ne s'est avéré supérieur à la marque A pour soulager les brûlures d'estomac).

Produit : Ce terme se rapporte à la marque nominative d'un médicament donné, pouvant contenir un ou plusieurs ingrédients actifs.

Ingrédient : Ce terme désigne le ou les principes actifs, à moins d'indication contraire.

Marque nominative : Ce terme désigne dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, avec ou sans le nom d'un fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier qui lui a été attribué par le fabricant; sous lequel elle est vendue ou fait l'objet de publicité, et qui sert à l'identifier.

Pertinence clinique pour le consommateur : Valeur pratique de l'allégation elle-même dans la mesure où elle aide les consommateurs 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 continu de plus longue durée.



Examen systématique<sup>1</sup> : Synthèse de la documentation médicale qui fait appel à des méthodes explicites pour réaliser une recherche documentaire fouillée et une évaluation critique d'études individuelles et qui utilise des techniques statistiques appropriées pour combiner ces études valides.

#### **D. Données exigées**

Les preuves à l'appui des allégations comparatives relatives aux propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre doivent être irréfutables, précises, faire l'objet d'une confirmation et répondre aux exigences les plus élevées quant aux preuves à fournir.

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'examen 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 Santé Canada, au cas par cas. En outre, l'étude doit être conçue, dès le départ, pour montrer la supériorité du produit parce que ce genre d'étude diffère passablement des essais cliniques ordinaires conçus pour démontrer l'innocuité et l'efficacité d'un médicament. Les essais cliniques ordinaires au terme desquels on a pu déceler fortuitement une certaine supériorité d'un médicament par rapport à un autre n'ont pas été conçus à cette fin et n'ont pas en général la puissance nécessaire pour démontrer hors de tout doute la supériorité du produit.

Toutefois, 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 Santé Canada, au cas par cas.

---

<sup>1</sup> Définition tirée de : Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*; New York; Churchill Livingstone; Second Ed.:2000. The appraisal of individual studies submitted by the sponsor includes the review of the data submitted.

## 1. Allégations comparatives relatives à l'efficacité

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.

### 1-1 Norme de preuves

- a) 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 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.
- b) Comparaison de produit à produit (marque de commerce A contre marque de commerce B)
  - (i) Les énoncés qui attribuent une efficacité **équivalente, de parité ou de supériorité** doivent s'appuyer sur au **moins deux essais cliniques indépendants**<sup>2</sup>, 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)]. Les deux essais doivent avoir été conçus *a priori* et présenter un échantillon

---

<sup>2</sup> Le terme « indépendant » n'exclut pas les essais cliniques commandités par des entreprises.

suffisamment important, des paramètres mesurables et une puissance assez élevée pour démontrer clairement la supériorité du produit pour l'allégation spécifiée;

**et**

- (ii) Les promoteurs doivent attester que les résultats des études justificatives reflètent le « faisceau des arguments existants »<sup>3</sup> et n'ont pas été annulés par des résultats contradictoires<sup>4</sup>; si tel n'est pas le cas, ils doivent justifier toute différence;

**ou**

- (iii) 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 à 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 (ces données doivent être conformes aux normes décrites dans les sections 1-1 b)(i) et 1-1 b)(ii)<sup>5</sup>.

c) Comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient

La possibilité de présenter des allégations comparatives d'efficacité d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient se prêtent 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 1-1b)(i) et 1-1b)(ii).

- (i) 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

---

<sup>3</sup> L'expression « 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 un moment donné.

<sup>4</sup> L'exigence vise à s'assurer que les résultats ont été examinés à la lumière de toute l'information existante.

<sup>5</sup> L'examen par les pairs des articles publiés ne se fait pas toujours selon les mêmes normes.

données publiées et obtenues par le promoteur dans le cadre d'études dans lesquelles les médicaments comparés ont été utilisés conformément aux modes d'emploi autorisés au Canada et aux normes décrites dans les sections 1-1 (b)(i) et 1-1 (b)(ii).

- (ii) L'examen systématique des articles doit se conformer le plus rigoureusement possible aux lignes directrices méthodologiques suivantes<sup>6</sup>:
- le plan de recherche doit être documenté *a priori* et comprendre les éléments suivants :
    - . la ou les questions soumises à l'examen;
    - . une méthode reproductible et sérieuse permettant de repérer toutes les études pertinentes à examiner<sup>7</sup>, avec mention des paramètres mesurés;
    - . une méthode reproductible permettant de choisir, parmi les études repérées, celles qui feront l'objet d'un examen détaillé (avec mention des critères d'inclusion et d'exclusion, et liste des études exclues);
    - . une méthode reproductible permettant d'évaluer la qualité scientifique des études examinées;
    - . une méthode reproductible permettant d'extraire des données à partir des études fournies;
    - . l'identification des analyses de sous-groupes proposées;
  - 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;
  - toutes les analyses de sous-groupes doivent être étiquetées selon qu'il s'agit d'analyses *a priori* ou *a posteriori*;
  - des analyses de sensibilité doivent être effectuées pour vérifier la robustesse des résultats relativement aux caractéristiques des études

---

<sup>6</sup> Conformément aux principes établis dans : Cook DJ, Sackett DL and Spitzer WO. Methodologic Guidelines for Systematic Reviews of Randomized Control Trials in Health Care from the Potsdam Consultation on Meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.*1995;48:167-171.

<sup>7</sup> Dans le cas d'une comparaison de produit à ingrédient, tous les efforts doivent être faits pour trouver, inclure et déterminer toutes les études dans lesquelles le produit annoncé est comparé.

primaires et aux principales hypothèses et aux décisions prises dans la sélection, l'analyse et la présentation des études retenues et de leurs conclusions;

- les résultats de l'examen systématique et de la méta-analyse doivent être fournis.
- (iii) 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.
- d) Comparaison d'un produit/ingrédient à **tous** les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication
  - (i) 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).

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

- a) Pour les comparaisons de produit à produit, les produits réels mentionnés dans l'énoncé doivent servir aux essais cliniques comparatifs invoqués à l'appui.
- b) 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 :
  - (i) que le produit canadien du promoteur est identique<sup>8</sup>, ou n'a pas fait l'objet de modifications importantes<sup>9</sup> par rapport, au produit non canadien correspondant utilisé dans les études **originales** et que cela a été vérifié par le fabricant;

---

<sup>8</sup> Formule originale et procédé de fabrication identiques.

<sup>9</sup> Modifications importantes au sens des modifications de palier 1 ou 2 dans la politique de Santé Canada sur les *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*.

- et**
- (ii) que le produit comparé est conforme à la politique de Santé Canada, intitulée *Produit de référence canadien*;
- ou**
- (iii) que 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 Santé Canada intitulée *Présentation des demandes d'identification numérique de drogue* et qu'il répond aux critères de l'annexe II;
  - (iv) que les produits de comparaison canadiens et non canadiens sont bioéquivalents<sup>10</sup>.

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

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

- a) 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 for 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.

---

<sup>10</sup> Si le produit comparateur, conformément aux lignes directrices et politiques actuelles de Santé Canada (voir l'annexe I), doit faire l'objet d'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.

## 1-4 Interprétation

- a) Le niveau minimal acceptable de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements est  $p < 0,05$ ; les intervalles de confiance de 95 % doivent également être mentionnés;
- b) Les preuves de pertinence clinique devraient être présentées dans la mesure où elles aident les consommateurs à choisir un traitement approprié;
- c) 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'équivalence<sup>11</sup>;
- d) 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.*

---

<sup>11</sup> Ex. : Section 3.3.2, Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), document E9 sur Statistical Principles for Clinical Trials; Dunnett CW, Gent M. *Biometrics*, 1977;33:509-602. Blackwelder WC. *Clin Trials*, 1982;3:345-353.

## 2. Délai ou durée d'action

On peut comparer le délai ou la durée d'action des produits ou des ingrédients pharmaceutiques lorsque ce paramètre présente une pertinence clinique<sup>12</sup> pour les humains, pourvu que les dispositions générales de la Directive, du présent Document d'orientation et de la présente partie soient respectées. Cette mesure n'est toutefois plus pertinente dans les cas de prise régulière de médicament étant donné que le délai d'action n'est plus significatif une fois que la concentration a atteint un état d'équilibre. Ce genre de comparaison doit reposer sur de l'information déjà approuvée par Santé Canada, puisque la présentation de nouvelles données sur le délai d'action exige un examen par Santé Canada.

### 2-1 Norme de preuves

- a) Le délai ou la durée d'action doivent être déterminés en fonction des mêmes paramètres qui ont servi à établir l'efficacité du produit dans le cadre de l'examen pré-commercialisation et des conditions de l'autorisation de mise sur le marché du produit; si tel n'est pas le cas, il faut fournir une justification.
- b) Comparaison de produit à produit (marque de commerce A contre marque de commerce B)
  - (i) Deux essais cliniques, tels qu'établis aux sections 1-1(b), 1-2, 1-3(a) et 1-4(c), sont nécessaires pour justifier une comparaison portant sur le délai ou la durée d'action de deux produits.
  - (ii) Les promoteurs qui n'effectuent pas ces deux essais cliniques doivent en donner la raison et fournir des informations sur les autres méthodes utilisées pour étayer la comparaison et obtenir les données justificatives.

Par exemple, des études sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques peuvent convenir dans ce contexte, pourvu qu'une forte corrélation puisse être établie entre les paramètres mesurés et le délai ou la durée d'action thérapeutique des produits comparés. L'extrapolation de l'allégation au-delà des conditions réelles des études à l'appui n'est en aucun cas admissible.

Par exemple, lorsque le taux d'absorption est une mesure directe du début

---

<sup>12</sup> Selon la définition figurant dans le présent Document d'orientation. Désigne la valeur pratique de l'allégation dans la mesure où celle-ci aide le consommateur à choisir un traitement approprié.



de la disparition du symptôme, ou lorsque les différences dans la durée d'action peuvent être attribuées à une modification de la forme posologique du produit annoncé tel qu'étayé par la comparaison des monographies ou des étiquettes autorisées de produits.

- (iii) Les promoteurs doivent attester que les résultats des études justificatives reflètent le « faisceau des arguments existants »<sup>3</sup> et n'ont pas été annulés par des résultats contradictoires; si tel n'est pas le cas, ils doivent justifier toute différence.
- c) Comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient
  - (i) Les comparaisons concernant le délai ou la durée d'action sont possibles pourvu que les promoteurs justifient la ou les méthodes utilisées et les données obtenues pour étayer les allégations comparatives en question.
- d) Comparaison d'un produit/ingrédient à **tous** les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication
  - (i) 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 en ce qui concerne le délai ou la durée d'action doivent être conformes aux exigences établies pour les comparaisons individuelles et aux normes décrites dans la section 2-1.

## 2-2 Produit d'étude et produit de référence

- a) Pour les comparaisons de produit à produit, les produits réels mentionnés dans l'énoncé doivent servir aux études invoquées à l'appui.
- b) 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 :
  - (i) que le produit canadien du promoteur est identique<sup>8</sup>, ou n'a pas fait l'objet

---

<sup>3</sup> L'expression « 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 un moment donné.

<sup>8</sup> Formule originale et procédé de fabrication identiques.

de modifications importantes<sup>9</sup> par rapport au produit non canadien correspondant utilisé dans les études **originales** et que cela a été vérifié par le fabricant;

**et**

- (ii) que le produit comparé est conforme à la politique de Santé Canada, intitulée *Produit de référence canadien*;

**ou**

- (iii) que 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 Santé Canada intitulée *Présentation des demandes d'identification numérique de drogue* et qu'il répond aux critères de l'annexe II;

- (iv) que les produits de comparaison canadiens et non canadiens sont bioéquivalents<sup>10</sup>.

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

### 2-3 Interprétation

- a) Le niveau minimal acceptable de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements est  $p < 0,05$ ; les intervalles de confiance de 95 % doivent également être mentionnés.
- b) Les preuves de pertinence clinique devraient être présentées dans la mesure où elles aident les consommateurs à choisir un traitement approprié.

---

<sup>9</sup> Modifications importantes au sens des modifications de niveau 1 ou 2 dans la politique de Santé Canada sur les *Modifications aux drogues nouvelles sur le marché*.

<sup>10</sup> Si le produit comparateur, conformément aux lignes directrices et politiques actuelles de Santé Canada (voir l'annexe I), doit faire l'objet d'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.

- c) 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'équivalence<sup>11</sup>.

### 3. Comparaison des profils d'effets secondaires et d'autres paramètres d'innocuité

Des allégations comparant les profils d'effets secondaires et d'innocuité des produits ou ingrédients pharmaceutiques peuvent être faites dans la publicité destinée aux consommateurs pourvu que les dispositions générales de la Directive, du présent Document d'orientation et de la présente partie soient respectées.

#### 3-1 On peut établir une comparaison des effets secondaires et d'autres paramètres d'innocuité si les conditions suivantes (le cas échéant) sont remplies :

- a) les indications approuvées sont divulguées dans l'annonce;
- b) l'effet secondaire est spontanément résolutif, reconnaissable par le malade, facile à comprendre et pertinent du point de vue clinique pour le consommateur (p. ex., étourdissement, somnolence, sécheresse de la bouche);
- c) du fait du large éventail des médicaments en vente libre, les comparaisons visant des produits qui ont des effets secondaires et un profil d'innocuité complexes doivent présenter les bénéfices et les risques de chaque médicament de manière à fournir une description exacte, juste et équitable;
- d) lorsque les effets indésirables et les préoccupations en matière d'innocuité croissent en complexité ou en gravité, l'accès du patient à des renseignements faciles à comprendre sur le médicament annoncé doit s'accroître et les consommateurs doivent pouvoir se procurer facilement ces renseignements;
- e) les promoteurs devraient toujours assurer un accès facile aux renseignements complets destinés au patient sur l'usage correct du médicament (p. ex., l'accès au prospectus de conditionnement, à la monographie de produit), ce qui peut comprendre leur diffusion simultanée aux groupes cibles par l'intermédiaire de divers médias, comme la presse, une ligne téléphonique sans frais, radio et télévision, Internet, etc (la quantité de renseignements diffusés s'accroît avec la

---

<sup>11</sup> Ex., Section 3.3.2, Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) document E9 sur Statistical Principles for Clinical Trials; Dunnett CW, Gent M. *Biometrics* 1977;33:509-602. Blackwelder WC. *Clin Trials* 1982;3:345-353.

complexité des comparaisons);

- f) les comparaisons qui exigent des connaissances médicales ou scientifiques pour être interprétées correctement doivent être évitées dans la publicité destinée aux consommateurs;
- g) la publicité ne doit pas avoir un effet négatif sur la conformité du patient aux directives du traitement, ni dissuader le patient de requérir des soins appropriés ou l'inciter à remettre à plus tard cette démarche. Des dispositions devraient être prévues pour adresser les consommateurs à un professionnel de la santé compétent (pharmacien, infirmière, médecin, etc.) si les consommateurs demandent de l'information complémentaire ou si les symptômes persistent;
- h) la publicité n'attaque pas le produit ou l'ingrédient comparé d'une façon irresponsable, méprisante;

Les comparaisons d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables complexes, de contre-indications, de mises en garde, de risques et d'autres facteurs d'innocuité sont difficiles à présenter aux consommateurs sans risquer d'induire en erreur ou d'être mensongères. Le degré de difficulté est particulièrement élevé dans la plupart des médias publicitaires qui ont des contraintes de temps et de longueur. En outre, les généralisations à propos de la comparaison d'effets de produits peuvent ne pas toujours s'appliquer à chaque personne en raison de la présence d'autres facteurs de confusion (p. ex., la maladie de la personne, l'emploi simultané de plusieurs médicaments) qui peuvent influencer directement sur le choix du bon traitement médicamenteux. C'est d'induire en erreur que de mettre l'accent sur un effet secondaire ou un paramètre d'innocuité particulier afin de montrer un bénéfice, alors qu'en fait d'autres effets secondaires ou préoccupations en matière d'innocuité pourraient s'avérer moins favorables par rapport au produit comparé.

Dans la plupart des cas, une présentation juste et équitable des effets comparables ne peut se faire que par une comparaison complète des bénéfices et des risques des deux médicaments. L'innocuité d'ensemble d'un médicament dépend de nombreux facteurs et le fait de pointer les projecteurs sur un seul aspect donne une image incomplète de la valeur du produit et peut être intrinsèquement trompeur. Même dans le cas d'une comparaison complète, il faut user de prudence, car le message peut prêter à confusion si l'évaluation du matériel fourni exige des connaissances médicales ou scientifiques pour interpréter correctement l'information donnée.

Les allégations fondées sur des différences qui sont subtiles ou qui exigent la présentation des paramètres des études pour être interprétées correctement ne devraient évidemment pas être incluses dans la publicité destinée au public; elles ne devraient s'adresser qu'aux professionnels de la santé qui possèdent les connaissances nécessaires pour comprendre

les enjeux et les nuances scientifiques. Par conséquent, si de telles comparaisons sont destinées au public, elles doivent être envisagées avec prudence, étant donné que la quantité d'information nécessaire pour donner une description juste et équitable de l'innocuité relative peut dépasser le degré d'information que le consommateur moyen est en mesure de recevoir ou de comprendre dans la plupart des messages publicitaires qui lui sont destinés.

### 3-2 Norme de preuves

- a) Les effets secondaires et les paramètres d'innocuité comparés doivent se limiter à ceux qui sont mentionnés dans les conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou dans l'étiquetage des produits comparés approuvés par Santé Canada (dans le cas d'une comparaison de produit à produit) ou à ceux dont on exige actuellement qu'ils soient mentionnés dans la monographie ou l'étiquette autorisées par Santé Canada des produits ne contenant que les ingrédients comparés (dans le cas d'une comparaison d'ingrédient à ingrédient).
- b) Comparaison de produit à produit (marque de commerce A contre marque de commerce B)
  - (i) La comparaison de produit à produit des profils d'effets secondaires et d'innocuité doit s'appuyer sur des données provenant d'au moins deux essais cliniques indépendants<sup>2</sup>, bien conçus, adéquatement contrôlés, avec répartition aléatoire des sujets, effectués « en double insu » et menés conformément aux normes scientifiques en vigueur et aux conditions décrites dans les sections 1-1(b), 1-2, 1-3(a) et 1-4(c).
  - (ii) Les promoteurs doivent attester que les résultats des études justificatives reflètent le « faisceau des arguments existants »<sup>3</sup> appartenant au domaine public et n'ont pas été annulés par des résultats contradictoires; si tel n'est pas le cas, ils doivent justifier toute différence. L'« attestation » doit contenir les résultats de la méta-analyse ou de l'examen systématique effectué afin de montrer que les deux études reflètent le faisceau des arguments médicaux, pourvu que les conditions prévues à la section 1-2 soient remplies en ce qui a trait aux données internationales.

---

<sup>2</sup> Le terme « indépendant » n'exclut pas les essais cliniques commandités par des entreprises.

<sup>3</sup> L'expression « 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 un moment donné.

- (iii) On peut utiliser l'information autorisée sur les produits pour étayer une comparaison entre le profil d'effets secondaires et d'innocuité du produit annoncé et celui du produit comparé, pourvu que :
- les effets secondaires propres aux différences de formulation ou de voie d'administration aient été signalés;
  - les populations étudiées, les méthodes, les doses et les critères de mesure soient comparables;
  - la présentation côte à côte des effets indésirables et des données sur l'innocuité soit comparable.

Autrement, les données sur les effets indésirables et l'innocuité tirées de deux ou plusieurs monographies de produits provenant d'études de conception différentes et qui ne sont pas comparables, ne sont pas acceptables.

c) Comparaison d'ingrédient à ingrédient ou de produit à ingrédient

En plus de répondre aux critères exposés dans les sections 3-2 (a) et 3-2 (b) :

- (i) Les énoncés comparant les profils d'effets secondaires et d'innocuité d'ingrédients pharmaceutiques en fonction de leur présence ou de leur absence<sup>12</sup> doivent se fonder sur des preuves obtenues au moyen d'un examen systématique<sup>13</sup> des données existantes concernant les ingrédients comparés.
- (ii) En ce qui a trait à la comparaison de la fréquence des effets secondaires des ingrédients, la méthode de quantification de la fréquence doit être identique pour toutes les entités comparées, et les données et les méthodes de calcul doivent être fournies.

d) Comparaison d'un produit/ingrédient à **tous** les autres produits/ingrédients canadiens ayant la même indication

- i) Les preuves et les données avancées à l'appui du profil d'effets secondaires ou d'innocuité d'un produit ou d'un ingrédient par rapport à tous les autres produits ou ingrédients ayant la même indication doivent être conformes

---

<sup>12</sup> Conformément aux exigences décrites dans la Directive *Publicité des médicaments à l'intention des consommateurs* (version modifiée en octobre 1991), dans la section Absence d'effets secondaires, p. 21a-21c.

<sup>13</sup> On reconnaît qu'il peut ne pas être possible d'inclure une analyse quantitative.

aux exigences établies dans la section 3-2 pour les comparaisons individuelles.

### 3-3 Produit d'étude et produit de référence

Se reporter aux sections 1-2 et 2-2.

### 3-4 Interprétation

- a) Le niveau minimal acceptable de signification statistique de la différence mesurée entre les traitements est  $p < 0,05$ ; les intervalles de confiance de 95 % doivent également être mentionnés.
- b) Les preuves de pertinence clinique devraient être présentées dans la mesure où elles aident les consommateurs à choisir un traitement approprié.<sup>14</sup>
- c) 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'équivalence.<sup>11</sup>

---

<sup>14</sup> L'organisme indépendant de pré-approbation veillera à ce que les représentations numériques (p. ex., en pourcentage) des données n'induisent pas le consommateur en erreur. Par exemple, dans le cas d'un événement indésirable, l'une des trois mesures suivantes peut servir : la réduction absolue du risque ou RAR (consiste en la différence du taux des événements indésirables de deux produits), la réduction relative du risque ou le rapport de cotes ou odds ratio ou RRR %\* (consiste en le taux des événements indésirables pour un produit divisé par le taux des événements indésirables de l'autre produit multiplié par 100). On doit aussi tenir compte du nombre de sujets à traiter (NST). \*(Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*; New York; Churchill Livingstone; Second Ed.:2000.)

<sup>11</sup> Ex. : Section 3.3.2, Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), document E9 sur Statistical Principles for Clinical Trials; Dunnett CW, Gent M. *Biometrics*, 1977;33:509-602. Blackwelder WC. *Clin Trials*, 1982;3:345-353.

**E. Date d'entrée en vigueur**

En ce qui a trait à l'examen de l'étiquetage des produits, le présent document entre en vigueur à compter de sa date de publication.

En ce qui concerne l'examen de la publicité sur les produits, le présent Document d'orientation entre en vigueur à compter de sa date de publication, mais commencera à s'appliquer après la mise au point de directives d'utilisation par les organismes indépendants de pré-approbation de la publicité reconnus par Santé Canada.



## Annexe I

### PRÉPARATION DE PRÉSENTATIONS DE DROGUES EXIGEANT DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ ET DE BIOÉQUIVALENCE

Santé Canada a publié une multitude de lignes directrices et de directives dans le but d'aider les fabricants de produits pharmaceutiques à préparer leurs dossiers de présentation. La liste des personnes-ressources et des sites Web qui suit sera particulièrement utile à la préparation des présentations abrégées de drogues nouvelles (PADN), des présentations de drogues nouvelles (PDN) exigeant des études de biodisponibilité et de bioéquivalence, et des suppléments afférents à ces présentations. Cette liste n'est pas complète, et l'on doit être conscient que le site Web est constamment remanié, mais la liste facilitera l'accès aux documents plus pertinents.

Adresse du site Web de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA):

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/index_f.html)

#### Directives traitant des études de biodisponibilité et de bioéquivalence

Ébauche ligne directrice à l'intention de l'industrie - préparation de données comparatives de biodisponibilité pour les présentations de drogues dans le format CTD - 18 mai 2004

Avis

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ctdbe\\_notice\\_avis\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ctdbe_notice_avis_f.html)

Ébauche des lignes directrices

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/draft\\_ebauche\\_ctdbe\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/draft_ebauche_ctdbe_f.html)

Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie A : Formes pharmaceutiques orales de médicaments à effets systémiques, 1992

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/bio-a\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/bio-a_f.html)

Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence - Partie B : Formes pharmaceutiques à libération modifiée de médicaments oraux - 23 juillet 1997

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/bio-b\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/bio-b_f.html)

Produit de référence canadien - 5 décembre 1995

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/crp\\_prc\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/crp_prc_pol_f.html)

Bioéquivalence des formulations proportionnelles : Formes pharmaceutiques orales solides - 7 mars 1996

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/bioprop\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/bioprop_pol_f.html)

Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits pharmaceutiques des solutions aqueuses - 15 février 2005

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/aqueous\\_aqueuses\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/aqueous_aqueuses_f.html)

Exigences en matière de bioéquivalence : médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire - ÉBAUCHE - 3 juillet 2003

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/nonlin\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/nonlin_pol_f.html)

### **Directives connexes**

Ligne directrice à l'intention de l'industrie; Gestion des présentations de drogues Politique de Santé Canada; Procédures d'appel relatives aux présentations de drogues - 4 avril 2003

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/appe\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/appe_pol_f.html)

Directive sur la présentation des demandes d'identification numérique de drogue (DIN) - 22 février 1995

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/din/pre\\_din\\_ind\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/din/pre_din_ind_f.html)

Développement des médicaments chiraux, questions liées à la stéréoisométrie - 14 février 2000

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo_f.html)

Lettre aux associations - Sommaire global des données sur la chimie et fabrication (SG(CF-ADNr)) et Document certifié d'information sur le produit (DCIP) 1<sup>er</sup> avril 1996

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/lett-cmr dna-cfadnr/cscm-sgcf\\_let\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/qualit/prod/lett-cmr dna-cfadnr/cscm-sgcf_let_f.html)

Présentations de médicaments injectables génériques - 1<sup>er</sup> mars 1990

Exigences relatives aux données à l'appui d'allégations comparatives, avancées dans la publicité et l'étiquetage destinés aux consommateurs, concernant les propriétés thérapeutiques des médicaments en vente libre  
octobre 2005

---

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/gen\\_subm\\_pres\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/gen_subm_pres_pol_f.html)

Présentations d'anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques (AINS topiques) - 22 juillet 1998

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/topnsaids\\_ainstop\\_pol\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/topnsaids_ainstop_pol_f.html)

Lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques: Demandes d'essais cliniques

Avis

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdctanotice\\_ctddecavis\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdctanotice_ctddecavis_f.html)

Lignes directrices

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta\\_ctddec\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec_f.html)

Modification à l'édition 2002 des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF),  
23 mai 2002

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/guide-ld-2002/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/guide-ld-2002/index_f.html)

## Annexe II

1. 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 Santé Canada.
2. 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 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.
3. L'étiquetage du médicament comparateur étranger et celui du médicament comparateur commercialisé au Canada doivent être présentés et doivent se révéler comparables.
4. 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., au 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.