



Directives concernant la durée des essais cliniques utilisés comme support de référence à la publicité

Novembre 2023 (révisé)

Pour les produits de santé dont la durée n'est pas limitée par des conditions d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les éléments suivants peuvent être considérés comme des supports de référence pour les messages publicitaires, à condition qu'ils répondent à toutes les exigences du présent avis :

- Études hors indication évaluant une durée d'utilisation du produit plus longue que les essais pivots pour la pathologie correspondante.
- Études publiées et planifiées à l'avance et analyses intermédiaires et finales ultérieures d'essais contrôlés randomisés (ECR)

REMARQUE: Cette orientation ne concernent pas les produits AC-C ou les produits opioïdes de classe B

1. L'étude est cohérente avec l'AMM

Les essais cliniques utilisés comme support de référence dans la publicité doivent être cohérents avec l'AMM du produit promu, conformément à la section 3.1 du Code du CCPP. Lors de l'évaluation de la cohérence avec l'AMM, le CCPP prend en compte :

- L'indication
- La population de patients
- Les limites et les instructions de manipulation/d'utilisation
- Le régime de dosage ou d'utilisation/d'administration
- L'ampleur et direction de l'effet/risque

Les limitations de la durée du traitement identifiées dans l'AMM, telles qu'elles pourraient être indiquées dans la section posologie et administration de l'AMM, doivent être reflétées dans l'étude hors indication pour qu'elle soit acceptée comme référence pour les allégations publicitaires.

Exemple : L'AMM indique que le produit est administré pendant 18 cycles. Les études hors indication portant sur plus de 18 cycles de traitement ne seront pas acceptées comme référence pour les allégations publicitaires.

1.a Mises à jour planifiées en dehors de l'AMM pour les études de l'AMM qui ne sont pas entièrement cohérentes avec les attributs i-iv de l'AMM:

De plus en plus souvent, l'AMM comprend des études dont les protocoles prévoient que la collecte ou l'analyse des données se poursuivent pendant une période déterminée (par exemple, pour une analyse intérimaire ultérieure, une prolongation ou un suivi à long terme). Ces mises à jour des études d'AMM peuvent être incluses dans les publicités destinées aux professionnels de la santé, à condition que toutes les conditions suivantes soient remplies :

- elles sont planifiées à l'avance
- elles sont publiées et font l'objet d'un examen par les pairs

Les incohérences entre l'étude et l'AMM relatives aux attributs i-iv n'empêchent pas le SPP de présenter des affirmations fondées sur l'analyse actualisée qui a été fournie:

- elles sont les mêmes incohérences que dans l'étude originale qui a été acceptée dans l'AMM
- la présentation est limitée à la combinaison des critères d'évaluation et des populations/sous-groupes figurant dans l'AMM concernant l'étude en question

Notez que pour les « études spéciales » et les autres études de l'AMM qui ne figurent pas parmi les essais clés, la présentation de l'étude dans le SPP doit correspondre au contexte, aux priorités et au ton de l'AMM.

IMPORTANT : Les études distinctes hors de l'AMM (et/ou leur analyse de suivi ou de prolongation correspondante) peuvent ne pas figurer dans le SPP en cas d'incohérence par rapport à l'AMM. Le fait qu'une étude ayant une ou plusieurs caractéristiques incohérentes avec l'AMM ait été acceptée dans l'AMM ne justifie pas la promotion d'études distinctes présentant des problèmes/caractéristiques similaires.

1.b Études planifiées en dehors de l'AMM et mises à jour en dehors de l'AMM pour les études de l'AMM transmettant des résultats qui diffèrent de manière significative des résultats correspondants de l'AMM (attribut « v » de l'AMM ci-dessus)

Le SPP ne doit pas souligner de manière sélective les résultats qui diffèrent de manière significative de ceux de l'AMM (en ce qui concerne l'ampleur de l'effet/du risque ou de la direction/de l'inférence). Lorsqu'une présentation du SPP fait état de résultats d'étude qui diffèrent de manière significative des résultats de l'étude de l'AMM correspondante, les résultats de l'étude de l'AMM doivent être présentés avec la même importance dans le SPP. Cela est applicable, peu importe que les nouveaux résultats soient liés à la poursuite de l'étude de l'AMM (par exemple, en démontrant l'atteinte de la signification statistique au fur et à mesure que les données évoluent à des moments ultérieurs prévus) ou à une étude entièrement distincte qui évalue un critère d'évaluation et une population similaires à ceux de l'étude de l'AMM. En effet, lorsque les nouveaux résultats sont liés à la poursuite de l'étude de l'AMM, les résultats actualisés doivent être suivis d'une présentation proéminente des résultats correspondants de l'AMM de la période antérieure de l'étude. Par exemple, l'AMM atteste qu'il n'y a pas de signification statistique pour un critère d'évaluation à la troisième année d'une étude. Si une mise à jour en dehors de l'AMM de la même étude révèle que la signification statistique a été obtenue à la quatrième année, le résultat de la troisième année doit être présenté de manière proéminente avant (ou en même temps que) le résultat de la quatrième année. Les allégations de bénéfice à

des fins de commercialisation sont autorisées à condition qu'aucune caractéristique de l'étude ou de la présentation ne nécessite une présentation neutre en matière d'allégations (c'est-à-dire une présentation informative).

2. L'étude répond aux normes relatives aux preuves de haute qualité

Les essais cliniques doivent répondre à toutes les exigences en matière de preuves décrites dans le Code du CCPP et dans les lignes directrices du CCPP.

Pour une liste des principales ressources et orientations pertinentes, [CLIQUEZ ICI](#).

Les études publiées, planifiées à l'avance ou les analyses intermédiaires/finales ultérieures qui ne répondent pas à toutes les exigences du le code et des lignes directrices du CCPP en matière de preuve, peuvent également être acceptables comme support de référence dans la publicité à condition que :

- Les ECR originaux répondent aux exigences du Code du CCPP en matière de preuves.
- Les critères d'évaluation présentés dans l'étude/l'analyse ultérieure sont des critères d'évaluation qui étaient acceptables dans les ECR originaux.
- Le contenu correspondant et les résultats de l'étude/de l'analyse ultérieure sont présentés séparément et après la présentation des résultats pertinents des ECR.
- Les résultats de l'étude/de l'analyse ultérieure sont présentés de manière neutre, (c'est-à-dire informative), sans aucune allégation.

2.a Mises à jour planifiées en dehors de l'AMM pour les études de l'AMM qui ne répondent pas aux exigences en matière de preuves pour les allégations publicitaires:

Les allégations d'efficacité et de sécurité dans les publicités destinées aux professionnels de la santé doivent être accompagnées de preuves solides (par exemple, randomisation, contrôle rigoureux, aveuglement pour les critères subjectifs, réduction des erreurs de type 1 le cas échéant, et ainsi de suite). L'AMM est également considérée comme une preuve solide même si l'étude sous-jacente ne répond pas aux exigences usuelles en matière de preuve pour les allégations publicitaires. Ainsi, conformément à la section 1a ci-dessus, les mises à jour en dehors de l'AMM des études de l'AMM peuvent être utilisées à l'appui d'allégations publicitaires, à condition que tous les critères suivants soient remplis :

- les limites de la preuve dans la mise à jour sont les mêmes que celles de l'étude originale approuvée par Santé Canada
- la présentation est limitée à la combinaison de critères d'évaluation et de populations/sous-groupes figurant dans l'AMM de l'étude originale correspondante
- comme dans la section 1.a ci-dessus, elles sont planifiées à l'avance, publiées et révisées par des pairs

Notez que pour les « études spéciales » et les études de l'AMM qui ne figurent pas parmi les essais clés, la présentation de l'étude dans le SPP doit correspondre au contexte, aux priorités et au ton de l'AMM.

IMPORTANT : Le fait qu'une étude ayant un ou plusieurs problèmes susceptibles de nuire à la validité ou à la fiabilité scientifique ait été acceptée dans l'AMM ne justifie pas la promotion d'autres études distinctes présentant des problèmes/caractéristiques similaires.

2.b Perte du groupe témoin

Il n'est pas rare que les études abandonnent le groupe témoin au cours des périodes de prolongation et de suivi. Dans ce cas, la présentation du SPP concernant l'analyse de suivi ou de prolongation doit être :

- neutre par rapport aux allégations (c.-à-d. informative)
- présentée après l'analyse de l'antécédent correspondant (c'est-à-dire avant la perte du groupe témoin)

Les contrôles externes ou historiques ne doivent pas être inclus dans la présentation du SPP. Voir la section 2.c pour les exceptions relatives aux vaccins.

2.c Considérations particulières pour les vaccins : utilisation d'un contrôle externe dans les études de suivi à long terme

[Annexe 1](#) a été ajoutée pour préciser les normes relatives à l'utilisation d'un contrôle externe dans les études de suivi à long terme des essais contrôlés randomisés sur les vaccins. Notez que cette annexe est uniquement applicable aux vaccins.

3. La durée de l'étude ne doit pas augmenter le potentiel de risques par rapport:

i. aux informations contenues dans l'AMM

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le plus au courant des données de sécurité actuelles et émergentes concernant ses produits. Le CCPP exigera une lettre signée du département médical (ou équivalent) attestant que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas connaissance de données, publiées ou non, suggérant que l'utilisation du produit pendant la durée de l'étude promue, pourrait introduire de nouveaux risques pour la santé ou augmenter la fréquence/gravité des risques pour la santé mentionnés dans l'AMM.

ii. à la pratique médicale actuelle:

Tous les produits de santé ont le potentiel de causer des dommages. Ce potentiel tend à augmenter avec des durées d'exposition plus longues. Les études dont la durée est plus

longue que celle des études de l'AMM ne peuvent être utilisées pour informer les professionnels de la santé sur l'efficacité et la sécurité que si elles ont **une durée de traitement déjà attendue ou typique pour les patients utilisant le produit (ou ceux de la même classe/catégorie de produits) pour une pathologie donnée.**

Le service médical du titulaire de l'AMM (ou équivalent) doit fournir une attestation que la durée typique ou prévue du traitement avec un produit ou une classe de produits n'est pas plus courte que celle de l'étude hors indication et qu'il n'a pas connaissance de facteurs qui pourraient compromettre l'applicabilité de ces informations au produit promu.

Nonobstant la réception de ces attestations, le CCPP peut consulter Santé Canada quand cela est requis.

4. Le mode d'emploi existant dans l'AMM doit permettre au produit d'être utilisé de manière sûre et efficace de la façon dont il est promu dans le SPP.

À titre d'exemple, le CCPP peut ne pas accepter les essais cliniques comme preuve pour les allégations dans la publicité si leur durée dépasse la période pour laquelle les instructions de surveillance sont présentées dans l'AMM.

Cas explicatif fictif pour cette exigence :

La durée la plus longue de l'étude dans l'AMM du produit XYZ est de 6 mois. Une étude de 2 ans évaluant l'efficacité chez les patients présentant la condition médicale correspondante est soumise. L'AMM contient un avertissement concernant le nombre de globules rouges et demande aux HCP de mesurer le nombre de globules rouges du patient selon l'un des schémas suivants :

<p>Scénario A <i>"Au mois 0, au mois 3 et au mois 6. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la fréquence optimale des tests après 6 mois d'utilisation".</i></p>		<p>(L'AMM doit être mise à jour avant l'inclusion de données basées sur la durée de l'étude qui est supérieure à la fois à l'essai pivot le plus long pour l'utilisation correspondante et à 6 mois).</p>
<p>Scénario B <i>"Au mois 0, au mois 3 et au mois 6".</i></p>		<p>(L'étude peut être considérée. Il faudra également déterminer si le DAMM peut fournir la preuve que la surveillance est censée prendre fin au bout de six mois. Le CCPP peut avoir besoin de consulter Santé Canada)</p>
<p>Scénario C <i>"Au début de l'étude et tous les 3 mois par la suite".</i></p>		<p>(L'étude peut être considérée si toutes les autres conditions sont remplies)</p>
<p>Scénario D <i>"Avant le traitement ; la surveillance ultérieure doit être basée sur les signes et les symptômes".</i></p>		<p>(L'étude peut être considérée si toutes les autres conditions sont remplies)</p>

5. Le SPP doit inclure des divulgations appropriées

Toute information nécessaire pour garantir que la présentation est à la fois véridique ET non trompeuse doit être incluse de manière visible dans le SPP.

À titre d'exemple, les mises en garde ou les instructions relatives à une utilisation prolongée doivent être divulguées.

Exemple : Une déclaration similaire à "La durée de cette étude est plus longue que celle des données de l'AMM" doit être incluse.

Exemple : Si l'AMM indique que le risque de résultat indésirable ou de toxicité augmente avec la durée du traitement, cette information doit être incluse.

Annexe 1. Suivi à long terme des essais contrôlés randomisés sur les vaccins

Les études de suivi à long terme pour les vaccins sont souvent citées dans les lignes directrices, car elles aident les cliniciens à formuler des recommandations reposant sur des données probantes concernant la nécessité/le moment de l'administration des doses de rappel. Cependant, une fois que l'efficacité d'un vaccin a été établie dans une population d'étude particulière, la décision de ne pas administrer un vaccin préventif à des patients qui ont été initialement placés de manière aléatoire dans le groupe placebo peut ne plus être justifiée. Par conséquent, les essais de vaccins qui ont commencé par des essais randomisés contrôlés par placebo peuvent faire l'objet d'une transition planifiée vers un contrôle externe/historique pour le groupe témoin en vue d'un suivi à long terme.

Bien que les contrôles externes/historiques augmentent généralement de manière substantielle le risque de biais et réduisent par conséquent la validité et la fiabilité de l'essai, les biais introduits par leur utilisation dans le cadre de périodes de suivi à plus long terme pour des études de vaccins à long terme bien conçues qui ont commencé par des essais contrôlés par placebo peuvent être minimisés/atténués dans les circonstances suivantes :

- l'étude a établi initialement l'efficacité dans la population évaluée dans un contexte de contrôle simultané (c'est-à-dire par rapport à un placebo)
- le contrôle historique/externe est utilisé uniquement comme placebo (c'est-à-dire que les comparaisons avec les comparateurs actifs doivent toujours être simultanées et directes dans le cadre du même essai)
- le protocole pour le contrôle externe/historique doit comporter ces DEUX éléments :
 - avoir été planifié à l'avance (ou mandaté, par exemple, par une agence gouvernementale ou un comité d'évaluation éthique)
 - avoir été documenté de manière suffisamment détaillée pour démontrer que des mesures appropriées ont été prises pour atténuer les risques de partialité associés au contrôle externe/historique

Lorsque les critères ci-dessus sont respectés, l'utilisation d'un contrôle historique/externe à un stade ultérieur d'un essai contrôlé randomisé (c'est-à-dire à la place de la poursuite d'un groupe témoin placebo concomitant) ne disqualifie pas, en soi, l'examen des allégations de bénéfices de la mise sur le marché. Cependant, toutes les autres exigences applicables figurant dans le document d'orientation ci-joint s'appliquent. La présentation doit faire ressortir de manière évidente la nature du groupe témoin (par exemple, l'étiquette des colonnes du tableau, la légende du diagramme linéaire, l'étiquette du diagramme à barres, les affirmations de la puce du texte, etc. doivent toutes indiquer « contrôle historique par placebo » ou l'équivalent).

La présentation du SPP doit inclure l'analyse des antécédents (c'est-à-dire avant la perte du groupe témoin concomitant) avant les résultats de la prolongation ou de l'évaluation de suivi.