



- Avis aux demandeurs de licence de mise en marché -

PRÉSENTATIONS D'ALLÉGATIONS RELATIVES À L'UTILISATION TRADITIONNELLE Critères de preuve et modèle d'évaluation des preuves

Afin d'aider davantage les demandeurs à préparer des demandes de licence de mise en marché (DLMM) liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle, la Direction des produits de santé naturels (DPSN) a élaboré des critères de preuve et un modèle d'évaluation des preuves pour ce type de demande (c.-à-d. allégations traditionnelle).

Les demandeurs doivent utiliser les critères et le modèle pour s'assurer que les portions liées aux preuves de leurs DLMM pour des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle n'ont pas de lacunes critiques et respectent un niveau de qualité minimal.

Nous avons élaboré les critères de preuve à la lumière d'un certain nombre de lacunes critiques en matière de preuve que la DPSN a souvent constatées depuis qu'elle a commencé à évaluer les DLMM en janvier 2004. Les DLMM liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle qui ne contiennent aucune lacune critique en matière de preuve demeureront en attente d'une évaluation complète de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du produit. Sinon, les demandeurs recevront un avis de demande de renseignements sur les preuves (ADR-P) expliquant les lacunes critiques.

Sur réception de l'ADR-P, les demandeurs auront trente jours pour corriger les lacunes ou retirer leur demande. Ceux qui ne fourniront pas une réponse satisfaisante traitant de toutes les lacunes dans les trente jours recevront un avis de refus de leur demande.

Avant de présenter leur DLMM liée à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle ou de répondre aux ADR-P, nous encourageons fortement les demandeurs à examiner leurs preuves à l'appui en fonction des critères de preuve et à utiliser le modèle d'évaluation des preuves (les deux documents sont fournis avec l'avis) afin de garantir que les preuves qu'ils ont l'intention de fournir soient pertinentes et complètes.

Il convient de signaler aux demandeurs que les DLMM liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle ne font pas l'objet de nouvelles exigences en matière de preuve. La DPSN modernise simplement son processus d'évaluation afin de cerner dès le début du processus les DLMM qui comportent des lacunes critiques en matière de preuve et de s'assurer que les problèmes soient réglés rapidement plutôt que de laisser les demandes en attente d'une évaluation durant de longues périodes sans que rien ne se règle. La DPSN continuera à évaluer

minutieusement toutes les DLMM afin de veiller à ce que les preuves fournies soient appropriées pour le produit.

En rationalisant son processus d'ADR, la DPSN pourra concentrer ses ressources d'évaluation et son expertise connexes sur les présentations de haute qualité et ainsi permettre un examen des demandes plus rapide et plus efficace. En outre, avec le modèle d'évaluation des preuves, les demandeurs posséderont maintenant un outil convivial pour s'assurer que leur DLMM liée à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle respecte les exigences les plus fondamentales en matière de preuve.

CONSEILS ET RECOMMANDATIONS À L'INTENTION DES DEMANDEURS

Soyez au fait des exigences en matière de preuve

Les demandeurs trouveront dans le document de référence *Preuve attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis* des renseignements détaillés sur les exigences de la DPSN en matière de preuve. Nous encourageons les demandeurs à lire, comprendre et respecter ce document puisqu'il fournit une orientation essentielle en ce qui a trait aux exigences associées à l'innocuité et à l'efficacité des demandes d'approbation d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle. Les demandeurs peuvent consulter ce document à l'adresse suivante : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-fra.php sous la rubrique « Documents de référence ».

Vérifiez la qualité de vos DLMM avant de les présenter

La DPSN a constaté que, dans la grande majorité des cas, les DLMM liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle qui contiennent des lacunes critiques proviennent de demandeurs qui n'ont pas examiné adéquatement les renseignements que contient leur DLMM à la lumière des exigences en matière de preuve de la DPSN. Les demandeurs devraient acquérir une connaissance pratique du document de référence *Preuve attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis* et utiliser les critères et le modèle d'évaluation élaborés afin de s'assurer que les portions portant sur les preuves de leur DLMM liée à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle ne contiennent pas de lacunes critiques.

Un exemplaire des critères et du modèle figure à la fin du présent avis. Les critères de preuve et le modèle d'évaluation des preuves pourront aussi être consultés en ligne prochainement à l'adresse suivante : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-fra.php.

Selon la DPSN, cette approche modernisée permettra de renforcer de façon importante l'efficacité et la rapidité du processus d'examen, permettant aux demandeurs qui ont présenté des DLMM liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle complètes et de haute qualité d'avoir une réponse dans un délai raisonnable et acceptable.

Si vous avez des questions ou des préoccupations, n'hésitez pas à communiquer avec votre coordonnateur des présentations.

Direction des produits de santé naturels
Santé Canada

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index-fra.php

Pièces jointes

- Critères de preuve
- Annexe 1. Considérations relatives aux produits contenant plusieurs ingrédients médicinaux
- Modèle d'évaluation des preuves

Canada

Critères de preuve

La Direction des produits de santé naturels (DPSN) a élaboré les critères de preuve à la lumière d'un certain nombre de lacunes critiques en matière de preuve qu'elle a constatées fréquemment depuis qu'elle a commencé à évaluer des demandes de licence de mise en marché (DLMM) liées à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle, en janvier 2004. Depuis peu, la DPSN examine immédiatement les demandes qu'elle reçoit aux fins d'évaluation en fonction des critères pour vérifier que les preuves fournies ne comportent pas de lacunes critiques et respectent un niveau de qualité minimal.

Avant de présenter leur DLMM liée à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle, nous encourageons fortement les demandeurs à examiner leurs preuves à l'appui en fonction des critères de preuve ci-dessous.

1) Aucune preuve n'a été fournie pour appuyer l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient médicinal/des ingrédients médicinaux [XXX et YYY].

Exemples

- Selon la DLMM, le produit est composé des ingrédients médicinaux X, Y et Z. Cependant, les preuves fournies portent sur l'utilisation traditionnelle des ingrédients médicinaux X et Y, et aucune preuve n'a été fournie pour confirmer l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient médicinal Z.
- L'utilisation de textes comme les monographies de la Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD), le Physicians' Desk Reference (PDR), des articles de revue *Alternative Medicine Review*, des manuels généraux, des articles de revue de recherche, etc. comme source primaire de référence à l'appui de l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient médicinal (et non pas à l'appui de l'innocuité de l'ingrédient médicinal) est inacceptable.

2) Aucune preuve n'a été fournie pour confirmer l'utilisation de l'ingrédient médicinal/les ingrédients médicinaux [XXX et YYY] dans le cadre du paradigme de guérison traditionnelle mentionné [ZZZ].

Exemples

- Selon l'usage ou fin recommandé, le produit est une plante médicinale traditionnelle, et, selon la DLMM, le produit est composé des ingrédients médicinaux X, Y et Z. Cependant, les preuves fournies appuient l'utilisation traditionnelle des ingrédients médicinaux X et Y dans le cadre d'un seul paradigme (p. ex. phytothérapie traditionnelle), mais les preuves fournies à l'appui de l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient médicinal Z sont associées à un paradigme différent (p. ex. médecine traditionnelle ayurvédique).
- L'utilisation d'un document de référence qui fait allusion à l'utilisation d'un ingrédient dans un paradigme particulier, mais qui n'est pas une source de référence reconnue sur les utilisations traditionnelles dans le cadre de ce paradigme (p. ex. tenter d'appuyer une allégation liée à la médecine

ayurvédique à l'aide des monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales).

3) Le produit et/ou l'ingrédient médicinal/les ingrédients médicinaux [XXX et YYY] indiqué(s) sur le formulaire de DLMM n'est/ne sont pas comparable(s) au produit et/ou à l'ingrédient médicinal/aux ingrédients médicinaux contenu(s) dans les preuves (insérer la ou les références).

Exemples

- Les espèces végétales sont différentes (p. ex. *Panax ginseng* et *Panax notoginseng*).
- La matière d'origine est différente (p. ex. feuille d'*Echinacea angustifolia* et racine d'*Echinacea angustifolia*).
- Extrait normalisé vs. extrait non normalisé d'une substance végétale (p. ex. extrait de rhizome de *Zingiber officinale* normalisé à 2 % de gingérols vs. rhizome non normalisé de *Zingiber officinale* quand il n'est pas possible de comparer les quantités brutes équivalentes (QBE) respectives).
- Les ingrédients médicinaux sont dans des catégories différentes (p. ex. camphre (C₁₀H₁₆O) en tant qu'isolat et camphre, *Cinnamomum camphora*, la plante).
- Les méthodes de préparation ne sont pas similaires (p. ex. décoction ou non, extraction par CO₂ supercritique vs. extraction éthanolique).
- La méthode de préparation n'est pas clairement définie dans la DLMM (p. ex. choix, lavage, extrait et concentré) en ce qui a trait au type d'extraction et au solvant utilisé.
- Les preuves fournies sont liées à une combinaison d'ingrédients médicinaux X, Y et Z, mais les ingrédients médicinaux mentionnés dans la DLMM sont W, S et Z.

REMARQUE : Les documents de référence reconnus sur la médecine traditionnelle chinoise (MTC), sauf avis contraire, fournissent des renseignements sur la dose des ingrédients médicinaux individuels en tant que décoction, qui ne sont pas comparables aux préparations éthanoliques ni aux poudres non extraites.

4) Les preuves fournies ont été jugées inadéquates pour confirmer l'innocuité du produit et/ou de l'ingrédient médicinal/des ingrédients médicinaux [XXX et YYY] [parmi la sous-population [ZZZ]].

L'innocuité d'un produit associé à une allégation relative à l'utilisation traditionnelle doit être établie à l'aide de documents de référence au sujet de son utilisation traditionnelle et d'ouvrages scientifiques. Si les preuves scientifiques disponibles donnent à penser que l'ingrédient médicinal est dangereux lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées du produit, une preuve scientifique de niveau supérieur doit être fournie, et l'ensemble de la preuve doit démontrer le contraire.

Exemples

- Le produit vise une sous-population plus générale et/ou plus vulnérable (p. ex. enfants, femmes enceinte ou qui allaitent, etc.) que celle appuyée par les preuves fournies.
- La preuve soulève des questions quant à la toxicité inhérente à l'ingrédient médicinal (p. ex. cinabre, Réalgar, *Symphytum officinale*, *Lobelia inflata*, *Asarum* spp., *Acorus* spp., *Aristolochia* spp., *Piper methysticum*, *Senecio aureus* et *Aconitum* spp.) qui ne peuvent être atténuées adéquatement grâce à l'étiquetage et qui exigent un niveau de preuve correspondant ou plus élevé (études scientifiques) pour démontrer l'innocuité.

REMARQUE : En ce qui a trait aux ingrédients médicinaux qui ne sont pas comparables (comme au critère 3), on reconnaît généralement que, en raison des lacunes dans les preuves, les preuves à l'appui de leur innocuité pourraient aussi manquer.

5) L'(les)expression(s)/le(s) terme(s) [« XXX » et « YYY »] qui fait/ont partie de l'usage ou fin recommandé/L'usage ou fin recommandé « XXX » n'est/ne sont pas acceptable(s) parce qu'elle(s)/qu'il(s) concerne(nt):

Une maladie ou une affection grave, un état physique anormal ou une maladie listée à l'Annexe A.

Exemples de termes/d'expressions qui seraient jugé(e)s inapproprié(e)s en tant qu'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle incluent les mentions suivantes :

- Irrégularités du cycle menstruel, problème lié aux menstruations, dysménorrhée...
- Problèmes circulatoires, asthme, maladie coronarienne...
- Diabète, purification du sang, troubles du système urinaire...
- Guérison d'os brisés, de muscles et de cartilages déchirés...

Une affection qui ne peut être diagnostiquée dans le cadre du paradigme de guérison identifié.

Exemples d'usages ou fins recommandés qui seraient dans cette catégorie :

- ...utilisé en tant qu'adjuvant pour lutter contre l'hyperlipidémie et l'intolérance au glucose.
- ...aide à réduire les taux de cholestérol.
- ...permet de conserver une tension artérielle saine.
- ...favorise une bonne glycémie.
- ...utilisé comme antioxydant.

Un effet pharmacologique précis qui doit être accompagné par des preuves scientifiques.

Exemples d'usages ou fins recommandés ou de termes qui auraient une signification tellement précise qu'ils exigeraient des preuves scientifiques et, par conséquent, seraient inappropriés en tant qu'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle :

- ...utilisé pour stimuler le système immunitaire.
- ...l'action synergétique de ces herbes aide...

- ...utilisé comme adaptogène.
- ...immunomodulateur.
- ...aide le système endocrinien.

Symptômes vagues/généraux et/ou des actions qui ne précisent pas d'effets significatifs ou bénéfiques du produit.

Exemples de ces types d'allégation :

- ...utilisé pour tous les états d'inflammation chroniques.
- ...formule unique d'herbes qui ont des affinités spécifiques avec l'appareil respiratoire.
- ...utile pour diverses affections d'ordre cardiovasculaire et de la circulation sanguine périphérique.
- ...utilisé comme aide à la guérison des troubles urinaires.

Désir sexuel, fertilité, libido, impuissance, etc.

Les normes de preuve utilisées à l'appui des allégations relatives à l'utilisation traditionnelle ne sont pas appropriées pour ces types d'allégations. Par conséquent, les produits qui visent à formuler des allégations de cette nature doivent respecter les exigences en place pour les demandes liées à des allégations relatives à l'utilisation non traditionnelle.

Une interprétation/extrapolation des preuves disponibles sur l'ingrédient médicinal ou les ingrédients médicinaux respectifs pour appuyer une allégation qui, en fait, n'est pas une utilisation traditionnelle.

Ce problème découle souvent de l'interprétation erronée ou de l'extrapolation de preuves traditionnelles ou de la déclaration de renseignements fondés sur des études scientifiques portant sur un ingrédient médicinal considéré comme « traditionnel ».

Exemples : inclus les allégations sur la perte de poids et les sources de vitamines, d'acides gras essentiels et/ou de minéraux, etc.

6) Les renseignements sur la dose de l'ingrédient médicinal/des ingrédients médicinaux [XXX et YYY] [utilisé(s) par voie topique/lorsque appliqué(s) de façon externe] sont manquants ou incomplets dans les preuves fournies (insérer la ou les références).

Exemples

- Les preuves ne précisent pas de dose pour l'ingrédient médicinal.
- La quantité brute équivalente (QBE) des ingrédients médicinaux ne peut être calculée avec les renseignements fournis sur la dose d'un ingrédient médicinal extrait.

7) Les preuves fournies liées à l'ingrédient médicinal/aux ingrédients médicinaux [XXX et YYY] sont associées à une voie d'administration différente de celle indiquée dans la section sur les conditions d'utilisation recommandées de la DLMM (insérer la ou les références).

Exemple

Les preuves fournies sur l'ingrédient médicinal ou les ingrédients médicinaux sont fondées sur une utilisation par voie orale, mais le produit est destiné à un usage topique.

8) Les doses quotidiennes indiquées sur le formulaire de DLMM de chaque ingrédient médicinal déclaré sont inférieures à la marge posologique dont font état les preuves fournies, et rien n'indique que tous les/qu'une partie des ingrédients médicinaux soient des additifs.

Exemples

- Tous les ingrédients médicinaux du produit sont présents en doses sous-thérapeutiques, et le formulaire d'évaluation des produits additifs (EPA) n'est pas appuyé par les preuves ou n'a tout simplement pas été fourni.
- On déclare des ingrédients médicinaux qui ont des propriétés différentes, qui ont différentes voies d'administration ou qui ont des propriétés distinctes (p. ex. Ma Huang (éphédrine) et Bai Shao (racine de pivoine blanche) sur le même formulaire d'EPA pour une formule de médecine traditionnelle chinoise.
- Les renseignements fournis sur le formulaire d'EPA sont inappropriés (p. ex. fondés sur des préparations aux posologies non comparables, posologies tirées de textes qui ne sont pas considérés comme des sources primaires d'utilisation traditionnelle).
- Le formulaire d'EPA inclut des renseignements sur la posologie qui ne sont pas présents dans les preuves et ne peuvent être vérifiés.
- Les preuves soumises ne confirment pas l'interaction entre les ingrédients médicinaux figurant sur le formulaire d'EPA en tant qu'additifs.

REMARQUE : Quand la dose quotidienne de chaque ingrédient médicinal est en dessous de ce qui est mentionné dans la littérature, il n'est pas possible que la dose recommandée du produit soit soutenue par les preuves sauf si deux ou plusieurs ingrédients médicinaux contenus dans le produit sont considérés comme des additifs (selon les preuves fournies) et que les documents sont accompagnés d'un formulaire d'évaluation des produits additifs (EPA) qui respecte la règle des 80 à 120 %. Il faut consulter l'Annexe 1 pour connaître les considérations relatives aux produits contenant plusieurs ingrédients médicinaux, y compris de quelle façon les renseignements doivent être fournis et appuyés dans un formulaire d'EPA.

9) Une justification de la combinaison n'a pas été fournie pour ce produit/la justification de la combinaison fournie est insuffisante/inacceptable selon les preuves fournies.

En ce qui concerne tous les produits composés de deux ou plusieurs ingrédients médicinaux où la formule du produit (aux fins d'utilisation traditionnelle) ne peut être soutenue par la monographie d'un seul produit (p. ex. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, la *State Drug Standard* ou la *Ayurvedic Pharmacopoeia of India*), la formule du produit doit combiner des ingrédients médicinaux de façon logique et possible (selon leurs utilisations respectives dans le paradigme de guérison choisi). La justification de la combinaison devrait

indiquer clairement quels ingrédients médicinaux sont complémentaires, additifs ou antagonistes.

Exemple

- Une justification de la combinaison n'est pas fournie pour le produit et, selon les preuves fournies, il est impossible de savoir quel est le rôle de chacun des ingrédients médicinaux.
- La justification de la combinaison ne tient pas compte des différences (p. ex. en ce qui concerne les ingrédients médicinaux, les proportions relatives d'ingrédients médicinaux, etc.) entre la formule établie/la formule de base et le produit de médecine traditionnelle chinoise représenté dans la DLMM.

REMARQUE : Pour un produit dont l'allégation est tirée du paradigme de la médecine traditionnelle chinoise, la formule doit être tirée d'un document de référence unique et adéquat, lequel doit être fourni. Sinon, la justification de la combinaison doit expliquer le rôle respectif (p. ex. roi, ministre, assistant et messenger) de chaque ingrédient médicinal dans la formule, la contribution à l'efficacité générale du produit de chaque ingrédient et la formule traditionnelle utilisée comme fondement de la combinaison. En outre, la justification de la combinaison devrait mentionner toute déviation de la formule de base et de quelle façon cette déviation a ou n'a pas d'incidence sur l'efficacité ou l'innocuité de la formule.

REMARQUES

Seuls les changements demandés peuvent être apportés durant la phase d'évaluation. Les demandeurs doivent veiller à ce que toute correction apportée au formulaire de DLMM et à l'étiquette respecte les exigences établies dans le document de référence *Preuve attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis* pour une médecine traditionnelle et soit appuyée par les preuves fournies.

Les demandeurs peuvent demander une reclassification du type de demande, mais doivent veiller à ce que leur demande respecte pleinement les exigences du nouveau volet de demande.



- Annexe 1 -

Considérations relatives aux produits contenant plusieurs ingrédients médicinaux

Quel est l'objectif d'une justification de la combinaison?

Une justification de la combinaison est requise pour tous les produits composés de plusieurs ingrédients médicinaux (c.-à-d. deux ingrédients médicinaux ou plus dans un seul produit), sauf si tous les ingrédients médicinaux du produit font l'objet d'une monographie de produit unique. À tout le moins, la monographie de produit unique doit cerner les doses respectives de chaque ingrédient médicinal et l'usage ou fin recommandé du produit.

Par conséquent, en l'absence d'une monographie de produit unique qui vise le produit dans son ensemble, la justification de la combinaison doit aborder les éléments suivants :

- Les utilisations respectives de chaque ingrédient médicinal dans le paradigme de guérison traditionnel identifié (p. ex. ayurvédique, médecine traditionnelle chinoise et phytothérapie traditionnelle).
- Pourquoi la combinaison des ingrédients médicinaux est non seulement possible, mais logique en fonction des utilisations des ingrédients médicinaux respectifs dans le système de médecine traditionnelle identifié.
- Les différences entre la formule établie/la formule de base et le produit visé par la DLMM en ce qui a trait aux ingrédients médicinaux (p. ex. substitution, ajouts, omissions), les proportions relatives des ingrédients médicinaux (p. ex. la monographie de produit cerne les ingrédients médicinaux X, Y et Z dans la proportion 3:5:2, mais les proportions des ingrédients médicinaux X, Y et Z sont 3:3:4 dans la DLMM), l'usage ou fin recommandé et les conditions d'utilisation recommandées.

À quoi ressemble une justification de la combinaison?

La justification de la combinaison joue un rôle important pour établir le rôle de chaque ingrédient médicinal dans le contexte de l'allégation du produit et les conditions d'utilisation connexes et devrait être appuyée par les preuves fournies. Il n'y a pas de présentation particulière à respecter lorsqu'on produit une justification de la combinaison. Cependant, elle doit dire pourquoi chaque ingrédient médicinal est présent et indiquer de façon objective sa contribution à l'efficacité générale et à l'innocuité du produit. Par conséquent, de tels renseignements doivent être fondés sur les preuves fournies.

Imaginons un produit composé des ingrédients médicinaux X, Y et Z. Les utilisations respectives des ingrédients selon les preuves fournies sont les suivantes :

- X est utilisé en phytothérapie traditionnelle comme somnifère (en cas d'excitation ou d'insomnie en raison d'un stress mental);

- Y est utilisé en phytothérapie traditionnelle pour aider à diminuer la nervosité (calmant/sédatif) et comme somnifère (en cas d'agitation ou d'insomnie liée au stress);
- Z est utilisé traditionnellement en phytothérapie comme sédatif pour diminuer la nervosité.

Selon les preuves fournies, il serait acceptable de dire que les ingrédients médicinaux X, Y et Z sont tous utilisés en phytothérapie traditionnelle pour leurs propriétés sédatives et que la combinaison des ingrédients médicinaux est conforme à l'usage et fin recommandé du produit « utilisé traditionnellement en phytothérapie pour atténuer l'agitation ».

Remarque : Des formules de la médecine traditionnelle chinoise sont fondées sur un système hiérarchique de fonction qui établit le rôle respectif (p. ex. roi, ministre, assistant et messenger) de chaque ingrédient médicinal de la formule. Par conséquent, la justification de la combinaison d'un produit de médecine traditionnelle chinoise doit expliquer le rôle de chaque ingrédient médicinal selon ce système hiérarchique.

Prenons par exemple *Er chen tang*, une formule utilisée pour éliminer la moiteur et la mucosité, et habituellement composée de *Citrus reticulata*, *Pinellia ternata*, *Poria cocos*, *Glycyrrhiza uralensis* et, dans certains cas, *Zingiber officinale*.

- La fonction de *Pinellia ternata* peut être décrite comme suit : éliminer la moiteur et la mucosité, diminuer la hausse négative du *chi* pour éliminer la nausée et les vomissements, disperser la stagnation pour réduire la raideur à la poitrine et l'épigastre.
- Dans le produit *Er chen tang*, *Pinellia ternata* est considéré comme l'ingrédient médicinal roi puisqu'il s'attaque au principal facteur qui brise l'harmonie (c.-à-d. moiteur/mucosité).
- À l'opposé, *Glycyrrhiza uralensis* sert à tonifier la rate (considérée comme une source de mucosité) et est considéré comme l'assistant dans la formule, tandis que *Zingiber officinale* peut être ajouté comme messenger pour renforcer l'action de l'ingrédient roi et intégrer les actions des autres ingrédients médicinaux.

Supposons que *Er chen tang* est fourni comme formule de base, mais que le produit représenté dans la DLMM remplace *Pinellia ternata* par *Scutellaria baicalensis*. À tout le moins, la justification de la combinaison doit expliquer pourquoi la substitution est acceptable selon la théorie de la médecine traditionnelle chinoise. Une partie de la justification doit prouver le caractère interchangeable de *Scutellaria baicalensis* et *Pinellia ternata* en examinant leurs propriétés (p. ex. chaud et froid), les voies d'administration (p. ex. poumon, rate, foie) et leur action (p. ex. atténuer la stagnation du chi, éliminer les chaleurs, éliminer la moiteur, etc.), tel que décrit dans les preuves fournies. Pour que les ingrédients médicinaux soient considérés comme interchangeables, leurs propriétés, leurs voies d'accès et leurs actions doivent être semblables.

Qu'est-ce qu'un formulaire d'évaluation des produits additifs (EPA)?

Un formulaire d'évaluation des produits additifs (EPA) est un tableau dans lequel figurent les ingrédients médicinaux d'un produit qui sont considérés comme des additifs (c.-à-d. ils peuvent être utilisés pour le même usage ou fin recommandé).

Pour reprendre l'exemple du produit composé des ingrédients médicinaux X, Y et Z, où chaque ingrédient médicinal est utilisé dans le cadre de la phytothérapie traditionnelle pour ses propriétés sédatives, il serait possible d'appuyer l'allégation « utilisé traditionnellement en phytothérapie pour atténuer l'agitation » pour un produit comptant un seul ingrédient médicinal contenant soit X, Y ou Z. C'est un facteur important pour déterminer si les ingrédients médicinaux inscrits sur un formulaire d'EPA sont bel et bien des produits additifs, parce que le concept d'ingrédients médicinaux additifs est fondé sur l'idée que l'allégation est vraie pour tous les ingrédients médicinaux considérés comme un produit additif de façon indépendante, si la dose respective de l'ingrédient est ajustée en conséquence.

Prenons un nouvel exemple. Un produit composé des ingrédients médicinaux A, B, C, D et E. La dose dans le produit de chaque ingrédient médicinal est 400 mg/jour et, selon les preuves fournies, dans la phytothérapie traditionnelle, la dose de chaque ingrédient médicinal utilisé seul est 1 000 mg/jour pour les raisons suivantes :

- A, pour le mal de gorge;
- B et D, pour les symptômes du rhume, plus précisément la toux et la fièvre;
- C, en tant que substance nervine et expectorant;
- E, en tant que diaphorétique en cas de rhume léger.

Un certain nombre d'ingrédients médicinaux pourraient être considérés comme des produits additifs, les plus évidents étant B et D. Maintenant, si l'usage ou fin recommandé du produit est « utilisé en phytothérapie traditionnelle pour aider à soulager les symptômes du rhume accompagné de fièvre et de toux », les ingrédients médicinaux B, D et E pourraient être considérés comme des produits additifs pour le volet « soulager les symptômes du rhume accompagné de fièvre » de l'allégation. Les ingrédients médicinaux B, C et D pourraient être considérés comme des produits additifs pour le volet « toux » de l'allégation.

Par conséquent, si l'allégation liée au produit est telle que décrite ci-dessus, il serait approprié de présenter deux formulaires d'EPA, un pour les ingrédients médicinaux B, D et E et l'autre pour les ingrédients médicinaux B, C et D pour prouver que les doses sous-thérapeutiques (c.-à-d. 400 mg/jour) des ingrédients médicinaux respectifs constituent, lorsqu'on les rassemble, une dose thérapeutique complète puisqu'un sous-ensemble des ingrédients médicinaux du produit sont considérés comme additifs.

REMARQUE : Des ingrédients médicinaux sont considérés comme des produits additifs si les preuves fournies confirment que chaque ingrédient médicinal s'attaque au même symptôme (p. ex. fièvre associée à la grippe). Si les preuves fournies confirment que les ingrédients médicinaux s'attaquent à des symptômes différents (p. ex. mal de gorge et expectorant) de la même affection (p. ex. rhume), les ingrédients médicinaux sont considérés comme complémentaires.

À quoi ressemble un formulaire d'EPA rempli?

Un formulaire d'EPA est composé de plusieurs champs importants. Chacun des champs est expliqué ci-dessous :

- *Indication de l'additif* — définit les actions, les effets ou les symptômes visés par un sous-ensemble de tous les ingrédients médicinaux du produit qui sont considérés comme des additifs.
- *Dose recommandée* — la dose quotidienne du produit (p. ex. deux comprimés, deux fois par jour).
- *Ingrédient médicinal, source, marge posologique de référence de l'ingrédient* — chaque ingrédient médicinal devrait figurer dans le tableau avec son nom, la source et la dose de référence quotidienne (tiré d'au moins deux des références indépendantes fournies à l'appui de l'utilisation traditionnelle).
Remarque : Si un document de référence appuie une dose quotidienne 1-6 g et que l'autre indique 2-8 g, une dose médiane de 2-6 g devrait figurer sur le formulaire d'EPA parce que cette marge posologique serait appuyée par les deux références.
- *Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour)* — dose quotidienne minimale appuyée par les preuves fournies des différents ingrédients médicinaux.
- *Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour)* — dose quotidienne maximale appuyée par les preuves fournies des différents ingrédients médicinaux.
- *Poids par unité posologique (mg)* — la quantité de chaque ingrédient médicinal dans chaque unité posologique du produit (p. ex. comprimé, capsule, pilule, poche de thé).
- *Dose quotidienne recommandée (mg/jour)* — la quantité quotidienne de chaque ingrédient médicinal.
- *Dose quotidienne minimale de référence (%)* — calculée comme suit : [(dose quotidienne recommandée)/(dose quotidienne minimale de référence)] x 100 pour chaque ingrédient médicinal.
- *Dose quotidienne maximale de référence (%)* — calculée comme suit : [(dose quotidienne recommandée)/(dose quotidienne maximale de référence)] x 100 pour chaque ingrédient médicinal.

Un formulaire d'EPA dûment rempli devrait inclure seulement les ingrédients médicinaux pouvant être considérés comme s'attaquant au même symptôme d'une affection précise. Si l'usage ou fin recommandé du produit est associé à plusieurs symptômes ou affections, alors plusieurs formulaires d'EPA devraient être présentés. Les doses inscrites sur le formulaire d'EPA peuvent être exprimées en termes de quantité brute équivalente (QBE) dans le cas des ingrédients médicinaux extraits.

Voici un exemple d'un formulaire d'EPA dûment rempli sur lequel figurent trois ingrédients médicinaux (fleurs de *Passiflora incarnata*, strobiles d'*Humulus lupulus* et fleurs de *Matricaria recutita*) qui peuvent être considérés comme des produits additifs selon les preuves fournies.

| | | | | | | |
|--|---|--|----------------------------------|--|--|--|
| Nom du produit : | Repos total | | | | | |
| Indication de l'additif : | Traditionnellement utilisé en phytothérapie comme sédatif contre l'agitation. | | | | | |
| Dose recommandée : | 2 comprimés au coucher | | | | | |
| ingrédient médicinal, source, marge posologique de référence de l'ingrédient | Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour) | Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour) | Poids par unité posologique (mg) | Dose quotidienne recommandée (mg/jour) | Dose quotidienne minimale de référence (%) | Dose quotidienne maximale de référence (%) |
| <i>Passiflora incarnata</i> Fleurs séchées 250-1 000 mg 3x/jour ^{1, 2} | 750 | 3 000 | 300 | 2 x 300 = 600 | 600/750 = 80 % | 600/3 000 = 20 % |
| <i>Humulus lupulus</i> Strobiles séchés 500-1 000 mg/jour ^{3, 4} | 500 | 1 000 | 150 | 2 x 150 = 300 | 300/500 = 60 % | 300/1 000 = 30 % |
| <i>Matricaria recutita</i> Fleurs séchées 2 000-8 000 mg 3x/jour ^{5, 6} | 6 000 | 24 000 | 500 | 2 x 500 = 1 000 | 1 000/6 000 = 17 % | 1 000/24 000 = 4 % |
| Somme des pourcentages : | | | | | 157 % | 54 % |

¹⁻⁶ Références littéraires fournissant des conditions d'utilisation incluant les doses uniques et quotidiennes, etc.

REMARQUE : À la dose recommandée du produit, le *pourcentage de dose quotidienne minimale de référence* doit être égal ou supérieur à 80 %, ce qui appuie l'efficacité, tandis que le *pourcentage de dose quotidienne maximale de référence* doit être d'au plus 120 %, ce qui appuie l'innocuité. En conséquence, tous les formulaires d'EPA doivent respecter la règle des 80 % à 120 %.

Modèle d'évaluation des preuves

Le modèle d'évaluation des preuves est un outil élaboré pour aider les demandeurs à examiner leurs preuves et à s'assurer que les preuves qu'ils ont l'intention de présenter avec leur demande de licence de mise en marché (DLMM) liée à des présentations d'allégations relatives à l'utilisation traditionnelle sont complètes et soutiennent adéquatement l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel visé par la demande de licence de mise en marché.

Les demandeurs devraient utiliser ce modèle en conjonction avec les critères de preuve.

Directives sur la façon d'utiliser le modèle d'évaluation des preuves

1. Le modèle d'évaluation des preuves est composé d'une série de questions au sujet de CHAQUE ingrédient médicinal contenu dans le produit et d'une question qui est liée précisément à l'usage ou fin recommandé du produit.
2. Avant de répondre aux questions du modèle d'évaluation des preuves, il est essentiel d'avoir lu et compris le document de référence *Preuve attestant de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis*.
3. Pour chaque question, sauf la cinquième, les demandeurs doivent répondre soit « oui » soit « non » à la lumière de leur évaluation critique des preuves présentées pour chacun des ingrédients médicinaux contenus dans le produit.
4. En ce qui a trait à la question 5, le demandeur doit répondre soit « oui » soit « non » uniquement concernant la teneur de l'usage ou fin recommandé du produit.
5. Pour chaque question à laquelle le demandeur répond « oui », il faut apposer un crochet (✓) dans le champ correspondant. Dans un même ordre d'idées, un signe différent (✗) devrait être utilisé quand la réponse à la question est « non ».
6. Si le demandeur répond « non » à n'importe laquelle des questions du modèle d'évaluation des preuves, sa demande de licence de mise en marché contient des lacunes critiques en matière de preuve et ne respecte pas les exigences les plus fondamentales en matière de preuve.

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 9. Une justification de la combinaison est fournie et elle explique le rôle de CHAQUE ingrédient médicinal du produit dans le paradigme de guérison traditionnel établi. | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

