



AVIS

Notre référence: 06-124690-618

Diffusion de la version finale de la ligne directrice de Santé Canada : Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc

Le 5 avril 2006, Santé Canada a adopté les deux lignes directrices ci-après de la International Conference on Harmonisation (ICH):

- ICH S7B : Évaluation non-clinique du risque de repolarisation ventriculaire retardée (allongement de l'intervalle QT) par des produits pharmaceutiques à usage humain
- ICH E14 : Évaluation clinique de l'allongement de l'intervalle QT/QTc et de l'effet pro-arrhythmique des médicaments non antiarythmiques

Santé Canada a élaborer les lignes directrices régionaux suivants afin de faciliter l'interprétation et la mise en oeuvre de ces lignes directrices.

- Document des questions et réponses de Santé Canada concernant les lignes directrices ICH S7B et E14
- Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc
- Allongement de l'intervalle QT/QTc : Contenu des monographies de produit

Le *Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc* fournit des conseils sur la production de rapports et l'évaluation des données sur l'intervalle QT/QTc. Ce document remplace l'ébauche du document portant le même titre. Les suggestions et les commentaires présentés à la consultation sur l'ébauche de cette ligne directrice ont été examinés et pris en compte dans l'établissement de la version définitive de ce document. Un tableau résumant les commentaires reçus pendant la consultation externe et les résultats de la discussion de Santé Canada sur les commentaires est disponible sur demande.

Si vous avez des questions et des commentaires sur le contenu de la présente, veuillez communiquer avec:

Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux
Direction des produits thérapeutiques
1600 rue Scott
Holland Cross, Tour B
2^{ième} étage, A.L. 3102C5
Ottawa, ON K1A 0K9

Fax: (613) 941-1812

Courriel: Policy_Bureau_Enquiries@hc-sc.gc.ca



LIGNE DIRECTRICE

Guide pour l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'adoption	2006/09/06
Date d'entrée en vigueur	2006/11/30

Direction générale des produits de santé et des aliments

<p>Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

© Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2006

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada – Publications
Immeuble Brooke Claxton, I.A. 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : (613) 954-5995
Télécopieur : (613) 941-5366

Also available in English under the following title: Guide for the Analysis and Review of QT/QTc Interval Data

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les lignes directrices fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	<u>1</u>
1.1	Renseignements de base	<u>1</u>
1.2	Objectifs	<u>1</u>
1.3	Portée	<u>2</u>
2.	DONNÉES SUR L'EXPOSITION	<u>2</u>
3.	CORRECTION POUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE	<u>3</u>
4.	ANALYSES DE LA TENDANCE CENTRALE POUR LES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QT/QTc	<u>5</u>
4.1	Paramètres des analyses de la tendance centrale dans les études de pharmacologie clinique	<u>7</u>
4.1.1	<i>Augmentation moyenne maximale du QT/QTc par rapport aux valeurs de base</i>	<u>7</u>
4.1.2	<i>Changement dans l'intervalle QT/QTc à la C_{max} pour chaque sujet</i>	<u>8</u>
4.1.3	<i>Changement individuel maximal de l'intervalle QT/QTc par rapport aux valeurs de base</i>	<u>8</u>
4.1.4	<i>Changement dans l'intervalle QT/QTc au T_{max} pour la population</i>	<u>9</u>
4.1.5	<i>Moyenne dans le temps des intervalles QT/QTc</i>	<u>9</u>
4.1.6	<i>Intégration des données concernant l'ampleur et le décours temporel de l'allongement de l'intervalle QT/QTc</i>	<u>10</u>
4.1.7	<i>Considérations générales</i>	<u>11</u>
4.1.8	<i>Interprétation de l'ampleur de l'effet</i>	<u>11</u>
4.2	Analyses de la tendance centrale pour les données sur le QT/QTc dans des essais cliniques de phases II et III	<u>12</u>
5.	ANALYSES CATÉGORIQUES DES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QT/QTc	<u>13</u>
6.	ANALYSES DE LA MORPHOLOGIE DES ECG	<u>15</u>
7.	ANALYSES INTÉGRÉES DES DONNÉES SUR L'ECG	<u>15</u>
8.	CONCLUSIONS	<u>16</u>

1. INTRODUCTION

1.1 Renseignements de base

L'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface comprend le complexe QRS, qui représente la dépolarisation à l'intérieur du système His-Purkinje et des ventricules, et l'intervalle JT, qui reflète la repolarisation ventriculaire. L'intervalle QT se mesure à partir du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. À cause de sa relation inverse avec la fréquence cardiaque, l'intervalle QT mesuré est systématiquement transformé au moyen de diverses formules de correction pour la fréquence cardiaque en une variable appelée intervalle QT corrigé (QTc), qui se veut indépendante de la fréquence cardiaque.

Un allongement excessif de l'intervalle QT/QTc crée un environnement électrophysiologique propice à la survenue d'une torsade de pointes, tachyarythmie ventriculaire polymorphe qui peut entraîner une syncope ou évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite. Sur l'ECG, la torsade de pointes se présente comme une torsion continue du complexe QRS autour de la ligne isoélectrique.

Les données de l'ECG qui devraient faire l'objet d'une analyse sont les intervalles QT/QTc ainsi que les intervalles PR et RR et la durée du complexe QRS. Divers autres paramètres ECG de repolarisation ont été proposés, comme l'intervalle T-fin (intervalle entre le pic et la fin de l'onde T), l'intervalle JT (différence entre l'intervalle QT et la durée du complexe QRS), la surface sous l'onde T et la moyenne quadratique de l'onde T. Bien que l'on ne possède pas à l'heure actuelle l'expérience clinique suffisante pour établir l'utilité prédictive de ces mesures, on encourage le recours à des paramètres ECG de rechange pour les analyses exploratoires.

1.2 Objectifs

Le présent document vise à fournir des conseils à l'industrie pharmaceutique, à la Direction des produits thérapeutiques et à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques concernant l'analyse et l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc. Ce document devrait être utilisé en association avec les lignes directrices suivantes :

- Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation E14: Évaluation clinique du risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'effet proarythmique associé aux médicaments non antiarythmiques, 12 mai 2005.
- Santé Canada, Ligne directrice – Allongement de l'intervalle QT/QTc : Contenu des monographies de produit, 6 septembre 2006.

1.3 Portée

Les recommandations contenues dans le présent document s'appliquent à la présentation et à l'examen des données sur l'intervalle QT/QTc contenues dans les Présentations de drogue nouvelle et les Présentations supplémentaires de drogue nouvelle.

2. DONNÉES SUR L'EXPOSITION

Une étude de pharmacologie clinique consacrée à l'évaluation de l'innocuité à l'ECG est une composante normale du programme de développement de presque tous les nouveaux médicaments. Cette étude d'évaluation spécialisée ECG devrait être effectuée tant pour les doses thérapeutiques que pour les doses suprathérapeutiques, à moins d'un empêchement pour des raisons de tolérabilité, d'absorption ou d'innocuité. L'hypothèse qui sous-tend l'étude d'évaluation ECG est que l'exposition de volontaires bien portants à des concentrations suffisamment élevées d'un médicament expérimental révélera vraisemblablement un allongement de l'intervalle QT/QTc, qui pourrait être observé chez des patients présentant des facteurs de risque de proarythmie. Des signes d'un lien avec la dose ou la concentration sont, bien entendu, un argument solide permettant d'établir une relation avec le traitement; toutefois, des courbes dose-réponse inhabituelles (p. ex., plates ou en cloche) ont été signalées pour certains médicaments prolongeant l'intervalle QT/QTc.

La dose suprathérapeutique choisie pour l'étude d'évaluation ECG devrait être la dose maximale pouvant être administrée tout en assurant une innocuité et une tolérabilité acceptables, ou la dose à laquelle on observe une saturation de l'absorption. L'exposition (C_{\max} , ASC) réalisée lors de l'étude d'évaluation devrait être comparée aux valeurs correspondantes dans la population de patients cible et chez des sujets présentant des problèmes d'élimination (p. ex., interactions médicamenteuses, difficultés de métabolisation phénotypiques/génotypiques, personnes âgées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique). Ainsi, on pourrait fournir une figure sommaire où seraient présentées les données sur la C_{\max} et l'ASC pour l'étude d'évaluation ECG et d'autres essais pertinents sous forme de diagrammes à boîtes, de manière à faciliter la comparaison de l'exposition. Cette figure pourrait comprendre des diagrammes à boîtes représentant les simulations d'exposition dans des situations de facteurs de risque combinés (p. ex., insuffisance rénale et inhibition de la CYP3A4). Des figures semblables devraient être fournies pour les métabolites d'intérêt.

Idéalement, l'exposition obtenue à la dose suprathérapeutique dans l'étude d'évaluation ECG devrait être suffisante pour représenter et dépasser l'exposition clinique maximale prévue chez des patients présentant des facteurs de risque. S'il est impossible de mettre à l'essai des expositions suffisamment élevées pour des raisons d'innocuité, de tolérabilité ou parce qu'il y aurait saturation de l'absorption, le fait de ne pas observer de changements à l'ECG liés au médicament ne serait pas nécessairement rassurant, et le promoteur devrait poursuivre son évaluation attentive de l'innocuité à l'ECG au cours

des essais de phase II et III. Dans les cas où la tolérabilité gastro-intestinale ou l'absorption limitent l'exposition, l'administration en association d'inhibiteurs métaboliques peut permettre d'obtenir des concentrations supratherapeutiques si le médicament expérimental est un substrat sensible pour une enzyme précise de métabolisation du médicament (p. ex., CYP3A4 ou CYP2D6). Cette approche ne peut convenir que lorsque les principaux métabolites du composé parent ne jouent pas un rôle important dans l'effet d'allongement de l'intervalle QT/QTc. L'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques peut avoir pour inconvénient d'introduire un effet confusionnel relativement aux paramètres d'intérêt, que ce soit par le biais de la fonction des canaux ioniques ou d'un facteur hémodynamique.

On encourage le recours à une modélisation exposition-réponse, car elle se révèle souvent utile dans l'interprétation des résultats de l'étude d'évaluation ECG; toutefois, la relation concentration-effet peut être complexe lorsque les métabolites contribuent à l'allongement de l'intervalle QT/QTc, lorsque le médicament a un effet sur plusieurs canaux ioniques cardiaques ou lorsqu'il y a un effet d'hystérésis causé par une pénétration tissulaire retardée ou une influence sur le trafic ionique.

3. CORRECTION POUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

Il existe une relation inverse entre l'intervalle QT et la fréquence cardiaque. Pour cette raison, diverses formules sont utilisées pour corriger l'intervalle QT afin de tenir compte de l'influence de la fréquence cardiaque. Idéalement, un diagramme de dispersion des valeurs QTc dérivées par rapport aux valeurs RR devrait produire une ligne horizontale de régression linéaire (pente = 0), indiquant que les intervalles QTc sont indépendants des valeurs RR. Le diagramme de dispersion devrait être créé à partir des données ECG recueillies au moment où le sujet ne reçoit pas de médicament. Dans le cas d'une étude croisée, on se servirait des données recueillies dans le groupe placebo et, possiblement, des données de base. Dans le cas d'une étude avec groupe parallèle, il faudrait utiliser les données de base dans le diagramme de dispersion, et non les données relatives au groupe placebo, car en incluant ces dernières données, on obtiendrait une représentation inégale des sujets de la population à l'étude.

La formule de correction pour la fréquence cardiaque qui est couramment utilisée en pratique clinique est celle de Bazett :

$$QTc = QT/RR^{0,5}$$

Malheureusement, cette formule sous-estime l'intervalle QTc lorsque la fréquence cardiaque est faible et le surestime aux fréquences élevées.

La formule de Fridericia est maintenant reconnue comme une formule de correction plus appropriée pour la fréquence cardiaque :

$$QTc = QT/RR^{0,33}$$

Bien que la formule de Fridericia donne des valeurs QTc qui sont moins dépendantes de la fréquence cardiaque que celles obtenues par la formule de Bazett, ces deux formules comportent une limite, en ce qu'elles présument qu'un coefficient de correction constant pour la fréquence cardiaque peut être appliqué à différentes populations et à différents individus.

Les modèles de régression pour une population et un individu sont des approches de haute technicité de corriger l'intervalle QT pour tenir compte de la fréquence cardiaque. Ces méthodes consistent à appliquer un modèle de régression linéaire ou non linéaire à des diagrammes de dispersion des données sur les intervalles QT et RR avant le traitement. Dans le modèle de régression pour une population, un seul diagramme de dispersion est produit, des paires QT et RR de tous les sujets dans une étude donnée ou un groupe d'étude étant utilisées. Dans le modèle de régression pour un individu, un diagramme de dispersion des paires QT et RR est produit pour chaque sujet. Les paramètres de la pente (m) établis à partir de ces diagrammes sont ensuite utilisés comme coefficients propres à une population ou à un individu pour corriger les données de base et en cours de traitement de chaque sujet en fonction de la fréquence cardiaque selon les modèles suivants :

modèle de régression linéaire : $QTc = QT + m (1-RR)$

ou

modèle de régression non linéaire : $QTc = QT/RR^m$

Pour que la méthode de régression propre à un individu soit fiable, les gammes de fréquences cardiaques durant un traitement actif devraient correspondre à celles observées durant la période sans traitement. Il faut disposer d'un vaste ensemble de mesures des intervalles QT et RR en l'absence de traitement (p. ex. 400 paires QT-RR) pour chaque participant à l'étude, les valeurs RR englobant un grand intervalle de variation (p. ex. de 600 à 1 000 ms). Les promoteurs qui utilisent cette approche devraient être prêts à démontrer la mesure dans laquelle ces critères ont été respectés dans leurs études. Dans un laboratoire de pharmacologie clinique, où des ECG sont enregistrés chez des sujets au repos, la gamme des valeurs pour la fréquence cardiaque n'est souvent pas suffisante pour permettre l'utilisation de cette méthode de correction pour la fréquence cardiaque.

La méthode de distribution de l'intervalle RR en « bins » consiste à distribuer les valeurs QT selon leur intervalle RR précédent en « bins » couvrant un intervalle prédéterminé. Par exemple, le $QT_{1\ 000}$, déterminé à partir du bin RR allant de 995 à 1 004 ms est une estimation de l'intervalle QT à 60 bpm. Du fait qu'elle repose sur une moyenne des valeurs recueillies à différents moments dans le temps, cette approche entraîne une sous-estimation de l'effet maximal d'allongement de l'intervalle QT/QTc. En outre, elle ne permet pas d'examiner la relation avec l'évolution dans le temps ni la relation concentration-effet et ne devrait donc constituer qu'une méthode d'analyse auxiliaire.

Pour toute étude, l'ensemble de données QT devrait être corrigé pour tenir compte de la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia et de la formule de Bazett, ainsi que d'autres méthodes choisies par le promoteur. Les paramètres d'intérêt devraient être calculés pour chacun des ensembles de données QTc résultants. Les méthodes employées pour tenir compte de la fréquence cardiaque peuvent entraîner des différences considérables dans l'ampleur apparente de l'effet. Il faut expliquer tout écart dans les résultats entre les différentes corrections pour la fréquence cardiaque.

4. ANALYSES DE LA TENDANCE CENTRALE POUR LES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QT/QTc

Pour tous les groupes de traitement, la valeur QT/QTc à chaque point temporel devrait être exprimée sous forme de moyenne, de changement moyen par rapport aux valeurs de base (ΔQT) et d'un écart-type. Pour faciliter l'évaluation d'une relation possible avec l'évolution dans le temps, des tableaux et des graphiques devraient être fournis pour ces données. Pour réduire la variabilité, les ECG devraient être réalisés chez des sujets au repos, couchés sur le dos. Il faudrait calculer l'intervalle QT/QTc en se fondant sur plusieurs complexes tirés d'enregistrements ECG répétés (≥ 3) sur une période de ≤ 4 minutes, comprenant chaque point temporel nominal. Pour les médicaments administrés par voie parentérale, qui entraînent des changements rapides dans l'intervalle QT/QTc, il se pourrait que l'établissement d'une moyenne des résultats provenant d'enregistrements ECG répétés ne convienne pas.

Le traitement par le nouveau médicament sera comparé avec le traitement placebo et le traitement témoin actif pour ce qui est des différences dans les moyennes à des moments successifs dans le temps après l'administration d'une dose. Une légère augmentation moyenne de l'intervalle QT/QTc, qui ne semble pas significative en elle-même sur le plan clinique, pourrait cependant indiquer une augmentation du risque associé au médicament expérimental, s'il n'y a pas de changement correspondant dans le groupe témoin placebo. L'ampleur de l'effet équivaut à la différence entre les valeurs QT/QTc corrigées par rapport aux valeurs de base et appariées dans le temps pour le traitement médicamenteux et le traitement placebo (c.-à-d. $\Delta \Delta QT$). Cette estimation ponctuelle devrait être accompagnée de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 %.

De nombreuses méthodes différentes sont couramment utilisées pour calculer la valeur QT/QTc de base, notamment :

- les valeurs de base appariées dans le temps : valeurs QT/QTc de base provenant d'enregistrements ECG répétés à différents points temporeux choisis de manière à correspondre aux enregistrements pré-traitement pour chaque groupe de traitement, pendant la période de 24 heures précédant l'administration du traitement;
- les valeurs de base moyennées dans le temps : moyenne de toutes les valeurs de base, habituellement enregistrées à des points temporeux choisis de manière à correspondre aux enregistrements pré-traitement pour chaque groupe de traitement, pendant la période de 24 heures précédant l'administration du traitement;
- les valeurs de base avant la dose : valeurs de base avant la dose au premier jour du traitement (p. ex., moyenne des ECG pris à plusieurs points temporeux pendant l'heure précédant l'administration du traitement au premier jour du traitement).

Dans une étude de type croisé, il est nécessaire d'avoir des valeurs de base pour une période donnée afin de connaître les effets rémanents possibles. L'utilisation d'une valeur de base avant la dose ou moyennée dans le temps suppose qu'il n'y a pas de tendance diurne dans les changements QT/QTc; on ne sait pas si, dans une étude de type croisé, ce phénomène est adéquatement corrigé par un rajustement en fonction du groupe placebo apparié dans le temps. L'emploi de valeurs de base appariées dans le temps suppose que les variations diurnes dans l'intervalle QT/QTc sont reproductibles d'une journée à l'autre chez un même individu.

Dans une étude avec groupe parallèle, il est habituellement préférable de se servir de valeurs de base répétées appariées dans le temps enregistrées sur une journée complète pour tenir compte des variations diurnes chez un même sujet; cependant, dans les cas où les variations diurnes des sujets du groupe placebo ne semblent pas être reproductibles, il pourrait être plus pertinent d'utiliser une valeur de base moyennée dans le temps.

Dans certains cas, la correction du même ensemble de données à l'aide de diverses méthodes pour le calcul des valeurs de base donne des résultats assez différents pour les paramètres d'intérêt. Là où les méthodes utilisées pour une étude donnée devraient être définies de façon prospective et accompagnées de justifications convaincantes.

4.1 Paramètres des analyses de la tendance centrale dans les études de pharmacologie clinique

Le principal paramètre d'intérêt sera l'augmentation maximale de l'intervalle QTc. La meilleure façon de quantifier l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc n'a rien de simple et peut en fait dépendre des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament expérimental en question. Les recommandations présentées dans cette section concernent principalement les études de pharmacologie clinique où de multiples ECG répétés ont été enregistrés au cours d'un intervalle posologique.

4.1.1 Augmentation moyenne maximale du QT/QTc par rapport aux valeurs de base

Dans le cas où la courbe de profil du changement de l'intervalle QT/QTc montre une tendance temporelle évidente, une estimation appropriée de l'effet d'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc peut souvent être obtenue au point temporel où l'augmentation corrigée en fonction du placebo par rapport aux valeurs de base est la plus élevée pour chaque groupe de traitement (c.-à-d. la valeur QT/QTc moyenne corrigée par rapport au placebo et aux valeurs de base au moment où la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % est la plus élevée). Le point temporel où cette augmentation survient peut différer pour chaque groupe de traitement et devrait être précisé. Les corrections de ce paramètre par rapport au placebo apparié dans le temps peuvent être effectuées aussi facilement pour les études de type croisé et les études avec groupe parallèle.

Pour justifier l'utilisation de ce paramètre dans le cas d'un médicament pour lequel on a observé une tendance temporelle dans l'allongement de l'intervalle QT/QTc, le promoteur devrait être en mesure de démontrer que le moment où survient l'effet maximal chez chaque sujet coïncide généralement avec le moment de l'effet maximal dans le groupe de traitement, par exemple en effectuant une analyse de la distribution des fréquences pour le nombre de sujets qui ont présenté un allongement maximal de l'intervalle QT/QTc à chaque point temporel. Des conclusions erronées pourraient être tirées si le décours temporel de l'allongement de l'intervalle QT/QTc varie considérablement d'un individu à l'autre, peut-être à cause des taux variables d'absorption, de distribution ou de production de métabolites actifs d'un participant à l'autre. En outre, des conclusions dérivées d'un tel paramètre pourraient induire en erreur, si un pic supraliminaire isolé et erroné est enregistré à un seul moment sur une courbe de profil temporel qui autrement est plutôt plate et sans relation évidente avec la concentration.

Dans ces cas, il serait préférable d'examiner des statistiques sommaires fondées sur des données recueillies à différents moments dans le temps qui peuvent varier d'un sujet à l'autre, selon les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament observées chez chaque sujet.

4.1.2 Changement dans l'intervalle QT/QTc à la C_{max} pour chaque sujet

Le calcul du changement moyen dans l'intervalle QT/QTc à la concentration plasmatique maximale pour chaque sujet (C_{max}) consiste à déterminer la C_{max} pour chaque sujet, puis à identifier le changement dans l'intervalle QT/QTc par rapport aux valeurs de base au point temporel qui coïncide avec la valeur C_{max} ou qui la suit immédiatement. Dans une étude de type croisé, une correction intra-sujet par rapport au placebo apparié dans le temps serait effectué. On calculera ensuite pour tous les sujets dans le groupe de traitement la moyenne du changement dans l'intervalle QT/QTc à la C_{max} corrigée par rapport aux valeurs de base et au placebo. Dans une étude avec groupe parallèle, on pourrait utiliser le T_{max} médian pour chaque groupe de traitement actif pour choisir le point temporel où l'on effectue une correction par rapport au placebo.

Ce paramètre ne sera utile que si l'augmentation maximale de l'intervalle QT/QTc coïncide avec les concentrations plasmatiques maximales. Les résultats pourront induire en erreur s'il y a un décalage important entre la concentration plasmatique maximale et l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc à cause de l'influence des métabolites actifs, d'une distribution retardée vers le tissu myocardique ou des effets sur le trafic ionique ou l'expression des canaux ioniques. Pour valider l'utilisation de ce paramètre, le promoteur devrait être en mesure de démontrer l'existence d'une forte corrélation temporelle entre la concentration plasmatique maximale et l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc pour les moyennes et les données individuelles, au moyen de courbes de profil temporel superposées montrant la concentration plasmatique et le changement dans l'intervalle QT/QTc, ou de courbes de l'hystérésis de la concentration par rapport au changement dans l'intervalle QT/QTc.

4.1.3 Changement individuel maximal de l'intervalle QT/QTc par rapport aux valeurs de base

On utilise aussi couramment comme paramètre la moyenne des augmentations maximales individuelles de l'intervalle QT/QTc (ou les diminutions minimales chez les personnes qui n'ont pas eu d'augmentation, c'est-à-dire le QT/QTc corrigé par rapport au placebo et aux valeurs de base le plus près de zéro). Avec cette approche, on

examine les valeurs QT/QTc en cours de traitement corrigées par rapport au placebo et aux valeurs de base pour tous les points temporels chez chaque sujet et on choisit la limite supérieure de l'intervalle pour le calcul de l'augmentation maximale moyenne dans le groupe de traitement. Cette approche convient pour les études de type croisé où une correction intra-sujet par rapport au placebo et appariée dans le temps est possible. Malgré le biais par excès inhérent à la sélection de valeurs extrêmes, ce paramètre peut être approprié pour certains médicaments qui présentent une grande variabilité interindividuelle dans le décours temporel de l'allongement de l'intervalle QT/QTc et pour lesquels il y a un délai important entre la C_{\max} du composé d'origine et l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc, de telle sorte que les paramètres de remplacement entraînent une sous-estimation de l'ampleur de l'effet. L'examen des courbes de profil temporel de l'intervalle QTc et des courbes de l'hystérésis de la concentration par rapport à l'intervalle QT/QTc peut être utile pour déterminer si pour une valeur maximale individuelle observée, il y a une relation avec le temps et la concentration qui est compatible avec un effet médicamenteux. Le choix de valeurs extrêmes devrait, bien entendu, entraîner une variabilité supérieure à celle observée pour d'autres paramètres.

4.1.4 Changement dans l'intervalle QT/QTc au T_{\max} pour la population

Un autre paramètre qui a été utilisé dans certaines études d'évaluation des ECG est le changement dans l'intervalle QT/QTc corrigé par rapport au placebo et aux valeurs de base à un moment donné défini dans le protocole, représentant la valeur pharmacocinétique de T_{\max} observée ou prévue dans la population. Cette approche est déconseillée, car elle donne des résultats erronés s'il existe une grande variabilité interindividuelle du paramètre pharmacocinétique T_{\max} ou un décalage entre les concentrations plasmatiques maximales et l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc. Comme le T_{\max} varie souvent d'une étude à l'autre, le choix de ce point temporel basé sur l'expérience acquise dans des essais cliniques antérieurs n'est pas approprié, en particulier lorsqu'on l'applique sans distinction aux groupes de traitement qui reçoivent d'autres médicaments ou d'autres doses.

4.1.5 Moyenne dans le temps des intervalles QT/QTc

Les analyses du changement moyen dans le temps de l'intervalle QT/QTc sont d'une utilité limitée dans les études de pharmacologie clinique où de multiples ECG ont été enregistrés tout au long du traitement. Pour établir la moyenne dans le temps, il faut calculer une moyenne de toutes les valeurs QT/QTc corrigées par rapport aux valeurs de base et au placebo pour une série temporelle. La correction de ce paramètre par

rapport au placebo apparié dans le temps peut être effectuée aussi facilement pour les études de type croisé que pour les études avec groupe parallèle. Toutefois, l'établissement de la moyenne dans le temps ne tient pas compte de la relation concentration-effet ni de la relation avec l'évolution dans le temps et sous-estime l'ampleur de l'effet médicamenteux. Avec cette approche, la statistique sommaire obtenue dépendra de façon critique du calendrier des enregistrements ECG, de telle sorte que des statistiques sommaires très différentes pourraient être obtenues pour le même traitement, selon les points temporeux qui ont été étudiés. Par exemple, la programmation de plusieurs enregistrements peu de temps avant ou après la résorption de l'effet réduirait considérablement la moyenne calculée.

4.1.6 Intégration des données concernant l'ampleur et le décours temporel de l'allongement de l'intervalle QT/QTc

Il est plausible que deux médicaments puissent avoir les mêmes effets maximaux sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc, mais qu'ils diffèrent en ce qui concerne la vitesse d'augmentation de l'intervalle QT/QTc ou la période pendant laquelle cette augmentation est maintenue. De telles considérations pourraient expliquer en partie les différences apparentes dans le potentiel proarythmique de différents médicaments ou de différentes voies d'administration, malgré des effets maximaux similaires sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc. Par conséquent, en plus de comparer les effets maximaux dans des groupes de traitement différents, on devrait s'intéresser aux caractéristiques de la courbe temps-effet, par exemple à l'éventail des points temporeux où l'intervalle QT/QTc est allongé comparativement au traitement placebo.

Une façon intégrée de mesurer l'ampleur et la durée de l'effet consiste à calculer la surface sous les courbes (SSC) temporelles de l'intervalle QT/QTc pour les mesures en cours de traitement par rapport à celles avant le traitement. Pour que l'utilisation de la SSC soit efficace, il faut synchroniser le calendrier des mesures ECG pour les phases de base et de traitement. L'expérience en ce qui concerne cette approche est limitée et l'interprétation des valeurs de la SSC pour l'intervalle QT/QTc est compliquée par l'absence de critères reconnus pour distinguer les valeurs absolues ou delta présentant un intérêt clinique. Par conséquent, les calculs de la SSC dans les présentations de drogues sont considérés comme auxiliaires par rapport à des analyses de données plus établies.

4.1.7 Considérations générales

Comme l'approche optimale pour quantifier l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc variera selon les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament, le promoteur devrait fournir des résultats corrigés par rapport au placebo et aux valeurs de base pour l'augmentation moyenne maximale (voir la section 4.1.1) et le changement moyen à la C_{\max} pour chaque sujet (voir la section 4.1.2). Pour permettre une appréciation du pire scénario, la moyenne des augmentations individuelles maximales de l'intervalle QT/QTc devrait être fournie à titre d'analyse de suivi lorsque les paramètres susmentionnés laissent présager l'existence d'un problème (voir la section 4.1.3). Il faudrait fournir une analyse des explications possibles pour tout écart entre les différents paramètres. La confiance dans une observation sera d'autant plus grande si des analyses multiples donnent des résultats constants et si des agents témoins positifs donnent des signaux d'une ampleur qui correspond étroitement aux attentes compte tenu de l'expérience antérieure en ce qui concerne le médicament et la dose en question. Des situations complexes peuvent survenir, où les effets du médicament expérimental sont mieux décrits par un des paramètres susmentionnés, alors qu'un autre paramètre caractérise plus adéquatement les effets de l'agent témoin positif ou bien de l'agent ou des agents de référence.

Des analyses par sous-groupe, fondées sur l'âge, le sexe et le facteur de la métabolisation (mauvaise/importante), sont souvent instructives.

Des rapports de contrôle de la qualité/d'assurance de la qualité émanant du laboratoire central qui effectue les lectures des ECG devraient être présentés en annexe aux rapports d'étude.

4.1.8 Interprétation de l'ampleur de l'effet

L'estimation de l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc pour un traitement dans une étude particulière dépend de nombreux facteurs, entre autres des facteurs suivants :

- la population de sujets (p. ex. caractéristiques démographiques);
- la dose et la durée du traitement;
- les conditions de l'étude (p. ex., durée de la période de repos, horaire d'ingestion d'aliments);
- l'exposition obtenue (p. ex. C_{\max} , SSC);
- le choix des points temporeux;
- l'équipement électrocardiographique utilisé;

- la méthodologie de lecture des ECG :
 - la ou les dérivations choisies,
 - l'utilisation de complexes bruts ou superposés,
 - les conventions utilisées pour déterminer la fin de l'onde T,
 - l'inclusion ou l'exclusion d'importantes ondes U dans la mesure de l'intervalle;
- l'habileté des lecteurs d'ECG;
- la ou les méthodes utilisées pour définir la valeur QT/QTc de base;
- le ou les paramètres utilisés pour déterminer l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc;
- la ou les méthodes de correction pour tenir compte de la fréquence cardiaque.

L'absence de données ou la qualité inégale des données sur l'ampleur de l'allongement maximal de l'intervalle QT/QTc pour les médicaments ayant un potentiel proarythmique connu pose un problème lorsqu'il faut prendre des décisions d'ordre réglementaire concernant de petits signaux près de la limite de sensibilité de l'étude. Même les médicaments qui produisent un allongement relativement modeste de l'intervalle QT/QTc à des doses thérapeutiques ou à de petits multiples de celles-ci ont été associés à des épisodes de torsade de pointes lorsqu'ils ont été utilisés chez des patients présentant des facteurs de risque sous-jacents. Les jugements réglementaires portant sur le potentiel d'allongement de l'intervalle QT/QTc sont fondés sur l'évaluation et l'interprétation intégrative de la tendance observée dans les résultats pour plusieurs groupes de mesures.

4.2 Analyses de la tendance centrale pour les données sur le QT/QTc dans des essais cliniques de phases II et III

Pour les essais cliniques thérapeutiques dans lesquels des ECG ont été enregistrés périodiquement durant un traitement prolongé, une analyse du changement par rapport aux valeurs de base devrait être présentée pour tous les points temporeux où des évaluations ECG ont été effectuées. Les groupes de traitement actif devraient être comparés au groupe de traitement placebo parallèle, et l'on devrait porter attention à l'estimation ponctuelle et à la limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % bilatéraux, à chaque point temporel. Il est également important de faire des comparaisons avec des traitements témoins actifs, en particulier s'il n'y a pas de groupe placebo. La moyenne des augmentations individuelles maximales en cours de traitement par rapport aux valeurs de base devrait également être calculée dans chaque groupe de traitement. La présentation d'une analyse du changement moyen dans le temps par rapport aux valeurs de base ne serait acceptable que dans le cas des études où les enregistrements ECG ont été effectués durant un traitement à dose fixe à l'état

d'équilibre, sans signe d'augmentation ou de déclin soutenu de l'effet au cours d'un traitement continu. Dans certains cas, les conclusions reposant sur les données relatives à un moment particulier dans le temps peuvent être acceptables si elles s'accompagnent de justifications convaincantes (p. ex. administration parentérale d'une seule dose; traitement de courte durée, avec une seule évaluation ECG effectuée à l'état d'équilibre; ou traitement de très longue durée, de sorte que les ECG enregistrés tardivement risquent peu d'être comparables aux ECG de base à cause de la progression du processus morbide sous-jacent). Les données sur le QT/QTc qui sont limitées au changement entre les valeurs de base et l'évaluation finale sont de peu d'utilité si elles incluent des ECG enregistrés après le dernier jour d'administration du médicament étudié.

Des rapports de contrôle de la qualité/d'assurance de la qualité émanant du laboratoire central qui effectue les lectures des ECG devraient être présentés en annexe.

5. ANALYSES CATÉGORIQUES DES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QT/QTc

En plus des analyses de la tendance centrale, des analyses catégoriques devraient être effectuées pour avoir une idée de la proportion des participants de l'étude qui dépassent les limites supérieures prédéfinies. Ces analyses peuvent également être utiles quand il s'agit de caractériser la sensibilité de certains sous-groupes de la population (p. ex., femmes, individus présentant des difficultés de métabolisation). Des seuils pour les valeurs aberrantes peuvent être définis en fonction d'intervalles QTc absolus ou du changement par rapport aux valeurs de base (delta). Les signaux pour l'intervalle absolu sont des valeurs QTc qui dépassent un certain seuil précis. Les signaux delta apparaissent lorsque le changement par rapport aux valeurs de base dans l'intervalle QTc absolu est supérieur à une valeur prédéfinie.

L'interprétation des analyses catégoriques des signaux pour l'intervalle absolu et des signaux delta présente certaines difficultés. L'intervalle QTc absolu pour un cycle cardiaque donné dépendra grandement des méthodes utilisées pour lire l'intervalle et effectuer la correction pour la fréquence cardiaque. Par exemple, une méthode de lecture de l'intervalle QT qui détermine l'intervalle à partir du début le plus précoce du complexe QRS jusqu'à la fin la plus tardive de l'onde T dans l'une des 12 dérivations affichées simultanément serait censée produire, pour un ensemble déterminé de données, plus de signaux de valeurs aberrantes pour l'intervalle absolu qu'une méthode qui n'utilise qu'une seule dérivation.

Les valeurs delta ont l'avantage de dépendre moins de la méthode de lecture. La régression vers la moyenne vient cependant compliquer l'interprétation des analyses catégoriques des signaux delta. Ce phénomène résulte d'une corrélation imparfaite entre les mesures de base et les mesures après une dose, de sorte que les personnes dont l'intervalle QTc de base est supérieur à la moyenne présenteront

en général des augmentations plus faibles par rapport aux valeurs de base que les sujets dont l'intervalle QTc de base est inférieur à la moyenne, et ce, sans égard à l'effet d'un traitement. Ce phénomène est parfois utilisé de façon inappropriée comme une preuve apparente que les sujets présentant des valeurs QTc de base élevées sont moins susceptibles à un allongement pharmaco-induit du QTc que ceux dont les valeurs sont plus faibles. L'utilisation de valeurs de base calculées à partir de mesures multiples plutôt que de lectures uniques peut réduire les effets de régression vers la moyenne.

En ce qui concerne les signaux delta et les signaux pour l'intervalle absolu, l'incidence de valeurs aberrantes dignes de mention dépendra du nombre d'ECG enregistrés au cours de la période de traitement et du moment d'enregistrement par rapport au décours temporel de l'allongement de l'intervalle QTc. Des comparaisons avec des traitements placebo et témoins actifs parallèles sont importantes pour replacer ces résultats dans un contexte utile. Des analyses devraient être fournies pour le nombre et le pourcentage de sujets présentant des valeurs supraliminaires (c.-à-d. le nombre de sujets ayant des valeurs aberrantes/le nombre total de sujets par groupe de traitement). Les analyses du nombre et du pourcentage d'ECG avec dépassement des seuils (c.-à-d. nombre d'ECG aberrants/nombre total d'ECG par groupe de traitement) sont souvent instructives également.

La communauté scientifique n'a pas réussi à s'entendre sur le choix des seuils pour l'intervalle QTc absolu et pour le changement par rapport aux valeurs de base. Bien que des limites plus basses augmentent le taux de base de détection d'anomalies, des limites plus élevées augmentent le risque de ne pas détecter un signal. De multiples analyses à l'aide de seuils différents constituent une approche raisonnable pour résoudre cette controverse :

Seuils pour l'intervalle QTc absolu

QTc > 450 ms

QTc > 480 ms

QTc > 500 ms

Seuils pour le changement par rapport aux valeurs de base (delta)

Augmentation du QTc par rapport aux valeurs de base > 30 ms

Augmentation du QTc par rapport aux valeurs de base > 60 ms

Ces seuils pour les analyses des valeurs aberrantes se fondent sur l'expérience acquise en ce qui concerne les données QTc corrigées à l'aide de la formule de Bazett. Malheureusement, il arrive souvent que les données QTc corrigées avec cette formule ne correspondent pas étroitement aux valeurs QTc corrigées au moyen d'autres formules courantes. À cause du risque d'inexactitude de la correction à l'aide de la formule de Bazett, en particulier à des fréquences cardiaques faibles ou élevées, il serait très souhaitable d'établir des seuils correspondants pour les valeurs aberrantes obtenues à partir des données corrigées à l'aide de la formule de Fridericia.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'incidence des valeurs anormales variera également selon les méthodes utilisées pour lire l'intervalle QT. Bien qu'il soit difficile de dire si une méthode de lecture donnée est supérieure à une autre, une approche standardisée à des fins réglementaires faciliterait l'identification de seuils pour les valeurs aberrantes qui pourraient être appliqués de façon uniforme d'une étude à l'autre et d'un programme de développement de médicament à l'autre.

La détermination de la taille de l'échantillon pour les études d'évaluation spécialisées ECG se base sur la capacité d'exclure un changement prédéfini dans l'intervalle QTc moyen. Comme ces études n'ont pas la puissance nécessaire pour détecter les valeurs aberrantes, l'absence de valeurs extrêmes ne devrait pas nécessairement être considérée comme un résultat rassurant.

6. ANALYSES DE LA MORPHOLOGIE DES ECG

Les anomalies morphologiques de l'onde ECG devraient être décrites, et on devrait présenter des données en ce qui concerne le nombre et le pourcentage de sujets dans chaque groupe de traitement qui ont présenté des changements par rapport aux valeurs de base ayant l'aspect d'une anomalie morphologique ou représentant une aggravation de cette anomalie. Lorsqu'un effet émergent d'un traitement est évident pour des ondes U ou T anormales, une analyse du nombre et du pourcentage d'ECG anormaux peut également être instructive.

Il faudrait porter attention à l'aspect des ondes U anormales et aux changements dans la morphologie de l'onde T qui peuvent indiquer un retard de repolarisation, comme une double bosse (onde T avec « encoche »), des points terminaux indistincts (complexe TU), une inscription retardée (segment ST isoélectrique allongé), un élargissement, un aplatissement et une inversion. L'alternance de l'onde T (variabilité battement par battement de l'amplitude, du vecteur ou de la morphologie de l'onde T) est considérée comme un signe avant-coureur d'arythmies ventriculaires.

Bien que la valeur prédictive des analyses morphologiques ne soit pas bien caractérisée, des modifications dans la fréquence des anomalies entre les groupes de traitement se sont révélées une source d'information utile.

7. ANALYSES INTÉGRÉES DES DONNÉES SUR L'ECG

Lorsqu'un problème potentiel a été mis en lumière par l'étude d'évaluation spécialisée ECG ou d'autres données relatives à l'ECG ou à des événements indésirables, des analyses intégrées peuvent fournir des renseignements utiles sur le caractère adéquat de la base de données ECG sur l'innocuité, notamment pour ce qui est du nombre total de patients subissant des évaluations ECG, de même que des estimations globales des changements moyens et de l'incidence des valeurs aberrantes. Les analyses de données ECG regroupées provenant de plusieurs essais cliniques sont utiles à condition que les méthodes d'évaluation aient une rigueur comparable. La standardisation du calendrier d'enregistrement des ECG (p. ex. le nombre et la fréquence des visites, le moment des enregistrements par rapport à

l'administration d'une dose de médicament) pour des études similaires à l'intérieur d'un programme d'essai clinique facilitera la réalisation d'analyses regroupées. Les essais cliniques utilisés pour produire de telles analyses devraient être bien identifiés et leur inclusion devrait être justifiée. Les données provenant de certains essais ou groupes de traitement peuvent ne pas se prêter à un regroupement si les conditions d'étude n'étaient pas représentatives de l'utilisation clinique proposée. Par exemple, si le regroupement entraîne l'inclusion de données relatives à de nombreux patients recevant des doses sous-thérapeutiques du médicament, l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT/QTc et l'incidence des valeurs aberrantes aux doses thérapeutiques recommandées seraient sous-estimées. Pour éviter la variabilité liée au fait que les chercheurs oeuvrent dans différentes régions et différents centres, les ECG utilisés pour l'analyse intégrée devraient être évalués par un laboratoire central qui peut assurer une uniformité des méthodes de lecture et d'interprétation. Si la méthode de lecture a une composante informatisée, on doit utiliser le même algorithme pour les lectures d'intervalles des ECG dans toutes les études.

Des analyses par sous-groupe des données QT/QTc regroupées provenant d'essais cliniques de phases II et III sont indiquées pour les médicaments qui retardent la repolarisation ventriculaire. Il est recommandé d'avoir accès à des analyses par sous-groupe pour le sexe, l'âge (p. ex. < 18 ans, ≥ 65 ans), les affections cardiaques concomitantes, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et d'autres populations particulières de patients. De telles analyses par sous-groupe devraient être fournies tant pour les analyses de la tendance centrale que pour les analyses catégoriques. Pour un grand nombre de populations particulières, telles que les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, le nombre de patients dans des essais de phases II et III sera souvent trop petit pour permettre des analyses significatives par sous-groupe. L'intégration d'une surveillance ECG intensive dans les études pharmacocinétiques effectuées dans ces populations particulières sera souvent la meilleure façon d'examiner les interactions médicament-maladie qui influent sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc.

8. CONCLUSIONS

Les décisions d'ordre réglementaire concernant les médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc devraient se fonder sur une évaluation rigoureuse des données relatives à toutes les étapes du développement d'un médicament, une attention suffisante étant portée aux signes de dépendance par rapport à la dose, de liens avec la concentration et de tendances temporelles; aux analyses de la tendance centrale de l'ampleur de l'effet; aux analyses catégoriques des valeurs aberrantes et des anomalies morphologiques; à l'arrêt du traitement et aux réductions de doses en raison d'un allongement de l'intervalle QT/QTc; et aux événements indésirables évocateurs d'une proarythmie qui se manifestent avant et après la commercialisation. Ce processus comporte l'évaluation et l'interprétation intégrative de la tendance des résultats pour plusieurs groupes de mesures et plusieurs essais cliniques.

L'acquisition, la lecture et l'analyse des données sur l'intervalle QT/QTc font actuellement l'objet de discussions intensives et de recherches. Les recommandations contenues dans la présente ligne directrice pourraient être modifiées dans l'avenir pour tenir compte des nouvelles connaissances dans ces domaines.