

Programme des produits
thérapeutiques
Holland Cross, Tour "B"
2^e étage, 1600, rue Scott
Localisateur d'adresse # 3102D1
Ottawa (Ontario)
K1A 1B6

99-012518

Voir liste de distribution ci-jointe

Cher(e) Monsieur (**ou Madame, ou Docteur**)

Objet: Directives pour l'établissement de l'équivalence
ou du potentiel comparatif d'innocuité et
d'efficacité d'un agoniste bêta-2 de deuxi...me
entrée d'action brève en aérosol-doseur

Veillez trouver ci-joint les Directives du Programme des produits thérapeutiques pour établir l'équivalence ou le potentiel comparatif d'innocuité et d'efficacité d'un agoniste bêta-2 de deuxi...me entrée d'action brève en aérosol-doseur.

Ce document ne traite que des bronchodilatateurs agonistes bêta-2 d'action brève en aérosol-doseur. Les corticostéroïdes administrés par inhalation feront l'objet d'une directive distincte qui sera émise prochainement.

Veillez prendre note qu'une directive était utilisée depuis 1992. Les principes mis de l'avant dans l'ébauche de 1992 continuent de s'appliquer, c'est-à-dire que l'équivalence peut être établie sur la base du « protocole d'équivalence sur le plan de la bronchodilatation » et du « protocole d'équivalence sur le plan de la bronchoprotection ». La principale différence réside dans le fait que, dans la nouvelle version, il est possible d'utiliser l'un ou l'autre de ces deux protocoles, au lieu des deux.

Ces Directives prennent effet immédiatement. Si vous avez des questions ou des commentaires, n'hésitez pas à communiquer avec le D^r Paul Roufail, Chef, Unité de l'endocrinologie, du métabolisme et de l'allergie, Bureau d'évaluation des produits pharmaceutiques, en composant le (613) 941-3172. Pour ce qui est des questions concernant les aspects statistiques, veuillez vous adresser à M. Eric Ormsby, au (613) 941-3694.

Veillez agréer, Monsieur (**ou Madame**), l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

Dann M. Michols

P.j.

PRÉPARÉ PAR : Paul Roufail

APPROUVÉ PAR : Marta Caris

DATE : le 16 avril 1999

**DIRECTIVES POUR L'ÉTABLISSEMENT DE L'ÉQUIVALENCE OU
DU POTENTIEL COMPARATIF D'INNOCUITÉ ET D'EFFICACITÉ
D'UN AGONISTE BÊTA-2 DE DEUXIÈME ENTRÉE D'ACTION
BRÈVE EN AÉROSOL-DOSEUR**

Février 1999

Unité de l'endocrinologie, du métabolisme et de l'allergie

Bureau d'évaluation des produits pharmaceutiques

Programme des produits thérapeutiques

Santé Canada

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	1
2.	OBJECTIF	1
3.	CONSIDÉRATIONS	2
4.	ÉTUDE SUR L'INNOCUITÉ	4
5.	PLAN, ANALYSE ET NORME D'ÉQUIVALENCE	5
	INFORMATION PERTINENTE POUR LA CONCEPTION DES ÉTUDES SUR LES AÉROSOLS-DOSEURS	6
	ANNEXE 1 : PROTOCOLE D'ÉTUDE SUR LA BRONCHODILATATION	9
	A. Question principale	9
	B. Plan de l'étude	9
	C. Méthodes	10
	D. Évaluation avant la sélection	10
	E. Sélection des sujets	10
	F. Effectif de l'échantillon	12
	G. Modalités préliminaires	13
	H. Déroulement de l'étude	13
	I. Résumé et analyse des données	15
	J. Critères	16
	K. Considérations éthiques	17
	L. Bibliographie	17
	ANNEXE 2 : PROTOCOLE D'ÉTUDE SUR LA BRONCHOPROTECTION	18
	A. Question principale	18
	B. Plan de l'étude	18
	C. Sélection des sujets	19
	D. Effectif de l'échantillon	21
	E. Déroulement de l'étude	21
	F. Méthodes	23
	G. Mesure des paramètres d'évaluation	24
	H. Analyse des données	25
	I. Critères	25
	J. Considérations éthiques	26
	K. Références	27
	ANNEXE 3 : PÉRIODES DE SEVRAGE THÉRAPEUTIQUE	28
	ANNEXE 4 : ANALYSE STATISTIQUE	29

Directives pour l'établissement de l'équivalence ou du potentiel comparatif d'innocuité et d'efficacité d'un agoniste bêta-2 de deuxième entrée d'action brève en aérosol-doseur

1. INTRODUCTION

Ces directives présentent sous forme détaillée, à l'intention des promoteurs de produits deuxième entrée, les recommandations portant sur les méthodes permettant d'établir l'équivalence ou le potentiel comparatif d'innocuité et d'efficacité de bronchodilatateurs de la famille des agonistes bêta-2-adrénergiques administrés par aérosol-doseur. Ce document tient compte des commentaires des organismes intéressés, y compris du comité des normes de la Société canadienne de thoracologie, de l'Association canadienne de l'industrie du médicament, de l'Association canadienne des fabricants de produits pharmaceutiques et de nombreuses autres personnes. Bien qu'il propose deux protocoles d'étude distincts, d'autres protocoles ou types d'études peuvent être considérés, à condition qu'ils reposent sur une méthodologie dûment validée et qu'ils aient été approuvés par le Programme des produits thérapeutiques (PPT).

2. OBJECTIF

Ces directives présentent les types d'études cliniques qui doivent être effectuées sur les produits deuxième entrée agonistes bêta-2, de courte durée d'action administrés par aérosol-doseur en vue d'établir leur équivalence. Deux protocoles distincts d'études de pharmacodynamie sont recommandés. On peut utiliser l'un ou l'autre de ces protocoles pour répondre aux exigences en matière de comparaison de l'efficacité, à condition de

comparer des agonistes bêta-2 identiques administrés au moyen de systèmes similaires. Ce document aborde également quelques sujets que le promoteur doit prendre en considération lors de la conception de telles études.

3. CONSIDÉRATIONS

Il est admis que les agonistes bêta-2 ont une action topique sur les récepteurs spécifiques dans les voies aériennes des poumons et que l'absorption générale ne reflète pas nécessairement l'absorption dans les voies aériennes ni l'effet sur ces dernières. Par conséquent, la bioéquivalence ne peut être déterminée de la façon habituelle, par dosage sanguin, à moins qu'on ne puisse démontrer qu'il y a correspondance entre la concentration du médicament dans le sang, la quantité de médicament administrée dans les poumons et son effet. Étant donné qu'on n'a pas mis en évidence de corrélation entre les données *in vitro* et *in vivo*, on ne peut pas se fier uniquement aux données *in vitro*. Il existe des directives distinctes qui traitent des études *in vitro*.

L'autre méthode pratique pouvant servir à démontrer l'équivalence thérapeutique consiste en l'utilisation de mesures pharmacodynamiques. La bronchodilatation et la bronchoprotection sont deux paramètres pharmacodynamiques possibles. Selon les directives canadiennes pour le traitement de l'asthme, les agonistes bêta-2 d'action brève inhalés ne doivent être administrés qu'au besoin. Cette recommandation tient compte du fait que le besoin d'un agoniste bêta-2 fournit une indication de la maîtrise (ou du manque de maîtrise) de l'asthme et que l'emploi répété au cours d'une même journée entraîne une disparition de son effet protecteur, donc un risque d'aggravation de l'asthme. Il s'ensuit

que la bronchodilatation constitue le paramètre le plus pertinent sur le plan clinique. Toutefois, rien ne semble prouver que les récepteurs régissant la réponse dilatatrice ou protectrice sont localisés à des endroits distincts dans les poumons; par conséquent, l'un ou l'autre de ces paramètres pourrait constituer un indice de la quantité de médicament administrée efficacement aux poumons.

Le premier aérosol-doseur de salbutamol générique a été homologué en 1989. Cette homologation se fondait sur des mesures *in vitro* de l'équivalence pharmaceutique et sur les résultats d'essais cliniques parmi lesquels figuraient des essais croisés ayant comporté deux périodes et deux traitements et ayant comparé les réponses bronchodilatatoires provoquées par deux inhalations du produit d'origine avec celles provoquées par deux inhalations du deuxième entrée produit. Certains ont critiqué ce type de protocole, faisant valoir qu'il ne permet pas de déterminer, à partir d'une seule dose, si les sujets se situent près du plateau de la courbe dose-réponse ou s'ils ont atteint ce plateau. S'ils sont près du plateau, la capacité de l'étude de distinguer une différence (sensibilité) est faible, et la comparaison de la durée de la réponse à partir d'une dose voisine du plateau peut être entachée d'une forte variabilité. C'est pourquoi il est recommandé de mesurer plus d'une dose du produit testé et du produit de référence pour que l'étude ait une sensibilité suffisante. Les sujets peuvent être admis ou exclus sur la base d'un critère définissant une réponse acceptable aux doses devant être utilisées. Le protocole recommandé doit donc comporter un minimum de quatre traitements (une inhalation et deux inhalations du produit de référence et du produit à l'essai).

La sélection des sujets revêt une importance cruciale dans ce type d'essais cliniques. Leur état doit être stable. Lorsqu'il s'agit d'évaluer un bronchodilatateur, il est très important qu'il existe un effet bronchodilatateur démontrable à différents degrés. Toutefois, pour les études de bronchoprotection, le VEMS devrait idéalement être normal ou proche de la normale, et le degré de réponse devrait être mesurable après l'administration de l'agoniste bêta-2 pour qu'il soit possible de mesurer le degré de protection. Pour les études de bronchoprotection, il est souhaitable que les patients n'aient jamais été exposés aux agonistes bêta-2, ou à tout le moins qu'ils n'en fassent pas usage quotidiennement. Les médicaments figurant à l'annexe 3 ne doivent pas être pris durant la période de sevrage thérapeutique.

Les deux types d'études recommandés figurent aux annexes 1 et 2. L'annexe 1 fournit un protocole de base pour l'exécution d'une étude sur la bronchodilatation, tandis que l'annexe 2 traite des études sur la bronchoprotection.

4. ÉTUDE SUR L'INNOCUITÉ

L'évaluation de l'innocuité doit comporter une surveillance des effets indésirables aigus (fréquence cardiaque, tremblements, potassium sérique, etc.). Une comparaison dose-réponse des effets indésirables aigus entre le produit testé et le produit de référence doit être effectuée et inclure la dose habituellement prescrite, ainsi que des doses supérieures. Le produit testé ne devrait pas causer plus d'effets indésirables que le produit de référence.

L'évaluation de l'innocuité à long terme n'est habituellement pas requise pour les bronchodilatateurs génériques en aérosol, à moins qu'elle ne soit justifiée par des changements dans la formulation ou les gaz pulseurs, ou par d'autres facteurs.

5. PLAN, ANALYSE ET NORME D'ÉQUIVALENCE

Les données requises pour déterminer l'équivalence de bronchodilatateurs agonistes bêta-2 d'action brève doivent être obtenues dans le cadre d'un essai croisé à 4 séquences, 4 périodes et 4 traitements. Chaque sujet reçoit 1 et 2 doses (1 inhalation de 100 µg et 2 inhalations totalisant 200 µg) de chacun des deux produits. Une analyse de variance doit être effectuée, y compris sur les effets mentionnés à l'annexe 4. On trouve également à l'annexe 4 une estimation des moindres carrés et la variance résiduelle nécessaire pour le calcul de l'intervalle de confiance à 90 % pour l'activité relative du produit testé comparativement au produit de référence. L'intervalle de confiance obtenu pour l'activité relative doit être entièrement compris dans l'intervalle (0,80, 1,25) pour que l'équivalence soit établie.

Ce protocole est acceptable pour les études d'équivalence effectuées sur les agonistes bêta-2 inhalés. Si l'équivalence n'est pas étayée par ces études, alors il faut mener une étude sur 3 doses (c.-à-d. 1, 2 et 4 inhalations) pour pouvoir déterminer l'activité relative du produit.

INFORMATION PERTINENTE POUR LA CONCEPTION DES ÉTUDES SUR LES AÉROSOLS-DOSEURS

1. Report on the Working Groups for the Canadian Asthma Consensus Conference. *Can Respir J V* 3 Sup B, Dec. 1996.
2. Commission des Communautés Européennes - Comité des spécialités pharmaceutiques. Note for Guidance 111/5378/93 - Version finale.
3. Kirshner B, Guyatt GH. A methodologic framework for assessing health indices. *J Chron Dis* 1985; 38:27-36.
4. Armitage P, Statistical methods in medical research. Massachusetts: Blackwell Scientific, 1971.
5. Guyatt GH, Walter S, Norman G. Measuring change over time; assessing the usefulness of evaluative instruments. *J Chron Dis* 1987; 40:171-8.
6. Feinstein A. Clinical sensibility. In: Clinimetrics. Yale University Press, 1987.
7. Guidelines on the Preparation of Applications to Register Metered Dose Aerosols (Pressurized and Non-Pressurized). Australian Guidelines for the Registration of Drugs. Vol. 1, juillet 1994.
8. Determining equivalence of inhaled medications - Rogers DF and Ganderton D. *Resp Med* 1995; 89:253-61.
9. Streiner DL, Norman GR. Reliability. In: Health Measurement Scales. Oxford University Press, 1989.
10. Nelson HS: Adrenergic therapy for bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:771-85.

11. Twentyman OP, Finnerty JP, Holgate ST, The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late asthmatic reactions and increase in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:782-87.
12. Phillips GD, Finnerty JP, Holgate ST. Comparative protective effect of the inhaled bêta-2- agonist salbutamol (albuterol) on bronchoconstriction provoked by histamine, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:755-62.
13. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: a laboratory tidal breathing protocol. 2^e éd. Astra Draco AB, Lund, Suède, 1994.
14. Ramsdale EH, Otis J, Kline PA, Gontovnick LS, Hargreave FE, O'Byrne PM. Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled bêta-2- agonist formoterol. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:990-1001.
15. Wong A, O'Byrne P, Lindbladh C, Inman M, Ståhl E, Hargreave FE. The dose-response protective effect of salbutamol pressurized metered dose inhaler on methacholine airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A65.
16. Wong AG, O'Byrne PM, Lindbladh C, Inman MD, Ståhl E, Hargreave FE. The dose-response protective effect of salbutamol on methacholine airway responsiveness and a comparison between pressurized metered dose inhaler and turbuhaler. *Can Respir J* 1998; sous presse.

17. Wong CS, Pavid ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336:1396-99
18. Crane J, Burges C, Beasley R. Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol and isoprenaline. *Thorax* 1989; 44:136-40.

ANNEXE 1

PROTOCOLE D'ÉTUDE SUR LA BRONCHODILATATION

Ce protocole constitue un exemple des exigences requises pour un protocole d'étude sur une dose unique.

A. Question principale

L'activité relative du produit testé, telle qu'elle est mesurée par l'ampleur et la durée de l'augmentation du VEMS, est-elle comprise entre 80 % et 125 % de celle du produit de référence?

B. Plan de l'étude

1. Mesure de l'ampleur et de la durée de l'effet pour 1 et 2 inhalations, pour le produit testé et le produit de référence.
2. Essai croisé à quatre périodes et à quatre traitements afin de permettre la comparaison des résultats chez un même sujet (2).
3. Randomisation de l'ordre des traitements. Idéalement, le même nombre de sujets reçoit les traitements dans le même ordre (plan équilibré). On recommande un des quatre plans séquentiels de Williams (3).
4. Double insu pour réduire les biais au minimum.
5. Durée de sevrage thérapeutique adéquate pour le produit testé entre les périodes d'étude afin de prévenir les effets rémanents.
6. Durée de l'étude assez courte pour éviter le plus possible les variations dans l'état clinique des sujets.

C. Méthodes

1. Le VEMS doit être déterminé au moyen d'un matériel et de méthodes qui répondent aux normes de l'ATS (1).

D. Évaluation avant la sélection

1. Interrogatoire détaillé sur les antécédents médicaux et examen physique complet dans la semaine précédant le jour 1 de l'étude.
2. Épreuves de laboratoire et de sélection comprenant :
 - a) VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde) - voir critères d'inclusion.
 - b) Bilan biochimique sanguin.
 - c) Analyse d'urine.
 - d) Formule sanguine.
 - e) ECG à 12 dérivations.
 - f) Test de grossesse (dosage urinaire) pour les femmes en âge de procréer.

E. Sélection des sujets

Critères d'inclusion :

1. Les sujets doivent présenter une obstruction des voies aériennes objectivées par un rapport VEMS/CV < 80 % après arrêt des médicaments de soulagement temporaire des symptômes pour la période recommandée (annexe 3). Le groupe de sujets devrait comprendre des cas d'obstruction des voies aériennes de gravité variable, avec une proportion de sujets ayant

un VEMS compris entre 60 % et 79 % du VEMS attendu et une proportion de sujets ayant un VEMS compris entre 40 % et 60 % du VEMS attendu. Les sujets de ce dernier groupe peuvent être recrutés sans danger à condition que leur état soit stable et qu'ils suivent une corticothérapie optimale. Il devrait y avoir une nette réversibilité de symptômes, démontrée par une amélioration d'au moins 15 % du VEMS par rapport à la valeur attendue, 15 minutes après deux inhalations du produit de référence.

2. L'affection qui est à l'origine de l'obstruction des voies aériennes doit être stable sous le même traitement régulier depuis au moins 4 semaines.
3. Les sujets doivent s'abstenir de fumer depuis une période suffisamment longue (4 semaines) pour éviter toute variabilité attribuable à la cigarette.
4. Les sujets doivent être des hommes ou des femmes non enceintes âgés de 18 à 60 ans.
5. Les sujets doivent être en mesure d'apprendre à utiliser correctement un aérosol-doseur.
6. Les sujets doivent être en mesure de donner leur consentement éclairé par écrit.

Critères d'exclusion :

1. Intolérance aux agonistes bêta-2 adrénergiques en aérosol.
2. Antécédents d'effets indésirables dus à l'un des ingrédients de l'aérosol-doseur.

3. Signes d'infection respiratoire au cours des 6 semaines précédant l'étude.
4. Exposition saisonnière ou épisodique à des allergènes ou exposition professionnelle à des sensibilisants chimiques auxquels le sujet est sensibilisé pendant l'étude.
5. Antécédents de fibrose kystique ou de bronchectasie.
6. Incapacité de se passer temporairement des médicaments dont l'administration doit être interrompue durant l'étude.
7. Prise d'un médicament réservé aux essais cliniques dans les 30 jours précédant l'étude.
8. Traitement par des antagonistes bêta-2 adrénergiques.
9. Dysfonctionnement cardiovasculaire, rénal, neurologique, hépatique ou endocrinien.
10. Incapacité de se plier de manière optimale aux mesures des paramètres requises par le protocole.

F. Effectif de l'échantillon

L'effectif de l'échantillon doit être déterminé par expert clinique d'après le paramètre le plus variable qui doit être conforme à la norme de bioéquivalence.

Il est recommandé que, pour une activité minimum de 80 %, l'intervalle de confiance à 90 % soit inclus dans la norme de 80 % à 125 %. L'effectif de l'échantillon se fonde sur le coefficient de variation intra-individuelle et sur la

différence d'activité attendue entre le produit testé et le produit de référence. En calculant l'effectif, on doit prévoir un nombre suffisant de patients pour compenser les abandons éventuels.

G. Modalités préliminaires

La participation de tous les sujets doit être volontaire.

L'évaluation préliminaire doit permettre de vérifier si les participants répondent aux critères d'inclusion ou d'exclusion, et être effectuée dans la semaine précédant le début de l'étude. Les mesures préliminaires des paramètres faisant l'objet d'une comparaison (p. ex., le VEMS) doivent être prises au même moment de la journée que lors de l'étude pour réduire les erreurs imputables aux variations journalières. Les facteurs de confusion susceptibles d'influer sur l'obstruction des voies aériennes doivent être soigneusement évités avant et durant l'étude. Ce sont notamment la caféine, les activités physiques intenses, l'inhalation d'air froid et la fumée, la poussière et les odeurs qui risquent de déclencher une obstruction des voies aériennes. La durée de la période d'évitement avant l'étude dépend de la durée prévue de l'effet de chaque facteur.

Il faut aussi évaluer la capacité des sujets de se plier aux exigences de l'étude.

H. Déroulement de l'étude

1. Modalités préalables à l'administration des produits.

- a. Confirmer que les sujets continuent de répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion et qu'ils se sont abstenus de prendre les médicaments défendus (annexe 3).
- b. Il ne doit pas y avoir une différence de plus de 10 % entre la valeur actuelle du VEMS et celle qui a été mesurée au même moment de la journée lors de l'évaluation préliminaire.

2. Administration du médicament

Il faut veiller à préserver le protocole d'insu.

Il faut amorcer les aérosols de manière uniforme immédiatement avant l'administration, en prenant bien soin que le sujet n'inhale pas le produit (on peut décharger l'aérosol deux fois dans un sac, à distance du patient).

La méthode d'inhalation, l'utilisation de dispositifs d'appoint (p. ex., utilisation d'une chambre d'inhalation munie d'une à valve avec inhalateur pressurisé), la durée de la rétention du souffle après l'inhalation et l'intervalle entre les inhalations répétées doivent être spécifiés et vérifiés. Par exemple, au moment d'utiliser l'inhalateur, le sujet doit inspirer profondément et lentement à partir de la CRF et retenir son souffle pendant dix secondes. L'inhalation lente doit être d'environ 30 L/min, et peut être vérifiée par un inhalateur placebo relié à un spiromètre compact Vitalograph modifié (Vitalograph Limited, Buckingham, Royaume-Uni), qui mesure le débit inspiré de pointe, le volume inspiratoire et le temps de

retenue du souffle. À chaque visite, on peut laisser le patient s'exercer avec un inhalateur placebo pour parfaire sa technique d'inhalation, ce qui permet de s'assurer de la qualité de celle-ci.

3. Mesure des paramètres d'évaluation

- a. VEMS. Les mesures doivent être prises lorsque le patient est en position assise. Elles doivent être effectuées avant et répétées (à des moments convenables) après l'administration du médicament inhalé. Cela permet de déterminer le début d'action, la réponse maximum et la durée d'action du produit de référence et du produit testé. Les moments de mesure suggérés pour le salbutamol sont à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes, puis toutes les 30 minutes par la suite jusqu'à un total de 6 heures après l'administration.
- b. Paramètres cardiovasculaires. La fréquence cardiaque, le tracé sur 30 secondes (ECG, dérivation n° 2) et les tensions artérielles systolique et diastolique doivent être surveillés en même temps que le VEMS.
- c. Autres effets indésirables. Une mesure des tremblements de la main doit être effectuée en même temps que la mesure du VEMS.

D'une manière générale, ces paramètres doivent être mesurés à une fréquence suffisante pour permettre la détection des effets indésirables.

I. Résumé et analyse des données

Les résultats des mesures du VEMS doivent être présentés en tableaux pour chaque sujet et chaque traitement. Les tableaux doivent faire mention des éléments suivants : identité du sujet, période, séquence, VEMS mesuré avant l'étude, VEMS mesuré au départ et VEMS mesuré aux différents moments après l'administration du traitement, VEMS maximum, moment du VEMS maximum, VEMS exprimé sous forme de pourcentage comparativement au VEMS de départ, et aire sous la courbe des VEMS (ASCV). Les moyennes et les écarts-types doivent être présentés pour toutes les variables.

Les intervalles de confiance pour l'activité relative doivent être déterminés au moyen des moyennes des moindres carrés et des erreurs moyennes quadratiques à partir de l'analyse de variance appropriée (voir l'annexe 4 pour plus de détails).

J. Critères

Les critères requis pour la mise en vente du produit au Canada sont les suivants :

1. Réponse pulmonaire

Les intervalles de confiance à 90 % pour l'activité relative d'après le VEMS maximum et l'ASCV doivent être entièrement compris entre 80 % et 125 %.

2. Réponse cardiovasculaire

Le produit testé ne doit pas produire une réponse significativement plus défavorable que le produit de référence, pour ce qui est des signes vitaux.

3. Effets indésirables

L'incidence des effets indésirables avec le produit testé ne doit pas être significativement supérieure à celle associée au produit de référence.

K. Considérations éthiques

Les responsables de l'étude doivent recevoir l'autorisation d'étude de nouveaux médicaments du PPT, l'aval du comité d'éthique local et le consentement éclairé des participants. En outre, l'étude doit être conforme à la Déclaration de Helsinki et aux directives du CRM régissant les recherches sur des sujets humains au Canada.

L. Bibliographie

1. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
2. Jones B, Kenward, MG.(1989) Design and Analysis of Crossover Trials. Chapman-Hall, Londres, Royaume-Uni.
3. Finney DJ. Serially balanced sequences in bioassay. *Proceedings of the Royal Society, B*, 1956; 145:493-507.

ANNEXE 2

PROTOCOLE D'ÉTUDE SUR LA BRONCHOPROTECTION

Ce protocole constitue un exemple des exigences requises pour une telle étude.

A. Question principale

L'activité relative du produit testé, telle qu'elle est mesurée par l'ampleur de la protection contre la constriction des voies aériennes par la méthacholine, est-elle comprise entre 80 % et 125 % de celle du produit de référence?

B. Plan de l'étude

1. Mesure de l'ampleur de l'effet protecteur pour 1 inhalation et 2 inhalations du produit testé et du produit de référence.
2. Essai croisé à quatre périodes et quatre traitements permettant la comparaison des résultats chez un même sujet (3).
3. Randomisation de l'ordre de traitement. Idéalement, le même nombre de sujets reçoit les traitements dans le même ordre (plan équilibré). On recommande un des quatre plans séquentiels de Williams (4).
4. Double insu pour réduire les biais au minimum.
5. Durée de sevrage thérapeutique adéquate pour le produit testé entre les périodes d'étude afin de prévenir le risque d'effets rémanents.
6. Durée de l'étude assez courte pour éviter le plus possible la survenue de modifications dans l'état clinique des sujets.

C. Sélection des sujets

Critères d'inclusion :

1. Hommes et femmes non enceintes de 18 à 60 ans.
2. Les sujets doivent souffrir d'asthme objectivé par des symptômes et une réponse excessive des voies aériennes à un test de provocation à la méthacholine ($CP_{20} \leq 4$ mg/mL) lorsque le VEMS de départ est ≥ 70 % de la valeur attendue, ou que le rapport VEMS/CV est ≥ 70 % après l'arrêt des médicaments de soulagement temporaire pendant la période prescrite (annexe 3).
3. L'asthme doit être stable sous le même traitement régulier depuis au moins 4 semaines, sans risque d'exacerbation au cours de la période d'étude en raison, par exemple, d'une exposition à des allergènes saisonniers.
4. Les sujets peuvent ne pas être sous traitement régulier, ou suivre un traitement par une dose régulière de stéroïdes inhalés, qui doit rester inchangée durant l'étude. Ils ne doivent prendre un agoniste bêta-2 par inhalation qu'en cas de besoin, de préférence moins d'une fois par jour et pas plus de deux fois par jour, afin de réduire au minimum la perte de l'effet protecteur contre la bronchoconstriction dû à l'agoniste bêta-2.
5. La CP_{20} après provocation par la méthacholine doit être au moins multipliée par un facteur 4 après l'inhalation de la dose (2 bouffées) du produit de référence.

6. Les sujets doivent s'abstenir de fumer depuis au moins un mois avant l'étude pour éviter le risque de déstabilisation de leur état pendant l'étude.
7. Les sujets doivent être capables d'apprendre à utiliser correctement un aérosol-doseur.
8. Les sujets doivent être en mesure de donner leur consentement éclairé par écrit.

Critères d'exclusion :

1. Intolérance à la méthacholine ou aux agonistes bêta-2-adrénergiques en aérosol.
2. Antécédents d'effets indésirables dus à l'un des ingrédients de l'aérosol-doseur.
3. Signes d'infection respiratoire au cours des 6 semaines précédant l'étude.
4. Exposition saisonnière ou épisodique à des allergènes ou exposition professionnelle à des sensibilisants chimiques auxquels le sujet est sensibilisé pendant l'étude.
5. Antécédents de fibrose kystique ou de bronchectasie.
6. Incapacité de se passer temporairement des médicaments dont l'administration doit être interrompue durant l'étude (annexe 3).
7. Prise d'un médicament réservé aux essais cliniques dans les 30 jours précédant l'étude.
8. Traitement par des antagonistes bêta-2-adrénergiques.

9. Antécédents de dysfonctionnement cardiovasculaire, rénal, neurologique, hépatique ou endocrinien.
10. Incapacité de se plier de manière optimale aux mesures des paramètres requises par le protocole.
11. Impossibilité de mesurer la CP₂₀ post-méthacholine après la dose la plus élevée du bronchodilatateur de référence.

D. Effectif de l'échantillon

L'effectif de l'échantillon doit être déterminé par l'expert clinique d'après le paramètre le plus variable qui doit être conforme à la norme de bioéquivalence. Il est recommandé que, pour une activité minimum de 80 %, l'intervalle de confiance à 90 % soit inclus dans la norme de 80 % à 125 %. L'effectif de l'échantillon se fonde sur le coefficient de variation intra-individuelle et sur la différence de puissance attendue entre le produit testé et le produit de référence.

E. Déroulement de l'étude

Il doit y avoir une ou deux journées d'évaluation des sujets avant l'étude et quatre journées d'évaluation pendant l'étude. Au premier jour d'évaluation, les caractéristiques du sujet sont documentées par un interrogatoire sur les antécédents médicaux, un examen, une spirométrie et les tests par piqûre avec extraits d'allergènes courants. Il peut être nécessaire d'effectuer d'autres

investigations courantes pour vérifier si le sujet répond aux critères d'inclusion ou d'exclusion. Un consentement éclairé doit être obtenu par écrit. Au premier ou au deuxième jour d'évaluation, deux tests de provocation à la méthacholine doivent être administrés. Le deuxième doit être administré à un moment prédéterminé après que le patient a récupéré après le premier, par exemple deux heures plus tard, et dix minutes après deux inhalations du produit de référence. On doit administrer le premier test de provocation à la méthacholine au même moment de la journée que ceux qui seront administrés ultérieurement, de manière à réduire les erreurs imputables aux variations journalières. Les facteurs de confusion susceptibles d'influer sur l'obstruction des voies aériennes doivent être soigneusement évités avant et durant l'étude. Ce sont notamment la caféine, les activités physiques intenses, l'inhalation d'air froid et la fumée, la poussière et les odeurs qui risquent de déclencher une obstruction des voies aériennes.

À chaque journée d'évaluation, le VEMS prétraitement doit être mesuré au même moment de la journée que le VEMS mesuré avant le début de l'étude, et il ne doit pas y avoir une différence de plus de 10 % entre les valeurs des deux mesures. On doit alors procéder à l'inhalation du produit à l'essai et, après un délai de dix minutes, à l'administration du test à la méthacholine. La deuxième journée d'évaluation, ainsi que les autres journées d'étude doivent être séparées par une période suffisamment longue pour éviter tout effet du médicament sur la CP_{20} (c'est-à-dire deux jours), et suffisamment courte pour que l'étude soit

terminée le plus rapidement possible afin de réduire le risque associé aux facteurs de confusion (c'est-à-dire 7 jours). Il faut surveiller la présence d'effets indésirables (comme la variation de la fréquence du pouls ou de la tension artérielle et la survenue de tremblements) avant chaque test à la méthacholine.

L'emploi des inhalateurs du produit testé doit être uniformisé et étroitement supervisé. Il faut amorcer les aérosols de manière uniforme immédiatement avant l'administration, en prenant bien soin que le sujet n'inhale pas le produit (on peut décharger l'aérosol deux fois dans un sac, à distance du patient). La méthode d'inhalation, l'utilisation de dispositifs d'appoint (p. ex. utilisation d'une chambre d'inhalation munie d'une valve avec inhalateur pressurisé), la durée de la rétention du souffle après l'inhalation et l'intervalle entre les inhalations répétées doivent être spécifiés et vérifiés. Par exemple, l'inhalation du produit doit se faire sur le mode d'une inhalation profonde et lente de la CRF suivie d'une rétention du souffle pendant dix secondes. L'inhalation lente doit être d'environ 30 L/min et peut être vérifiée par un inhalateur placebo relié à un spiromètre compact Vitalograph modifié (Vitalograph Limited, Buckingham, Royaume-Uni), qui mesure le débit inspiré de pointe, le volume inspiratoire et le temps de retenue du souffle. À chaque visite, on peut laisser le patient s'exercer avec un inhalateur placebo pour parfaire sa technique d'inhalation, ce qui permet de s'assurer de la qualité de celle-ci.

F. Méthodes

1. Le VEMS doit être mesuré au moyen d'un matériel et selon une méthodologie qui sont conformes aux directives de l'ATS (1).
2. Les tests de provocation à méthacholine doivent être effectués selon une méthode standard avec des concentrations augmentant si nécessaire jusqu'à 256 mg/mL et la CP_{20} doit être calculée ou obtenue par interpolation linéaire d'au moins deux points (2). Le test de provocation à la méthacholine doit être administré par un personnel expérimenté pour éviter les erreurs techniques dans son administration et son interprétation.
3. Au moment de l'évaluation effectuée avant l'étude, il faut effectuer le test à la méthacholine selon le mode dose-réponse habituel afin de déterminer la CP_{20} .
4. Dans l'essai comparatif randomisé, le test de provocation à la méthacholine peut être administré 10 minutes après le bronchodilatateur avec une dose de méthacholine se situant à deux dilutions au-dessous de la CP_{20} déterminée avant l'étude. Cela permet de réduire la durée du test et de déterminer la CP_{20} après les inhalations actives de médicament à environ 30 minutes.
5. La qualité et la stabilité des solutions de méthacholine utilisées dans le cadre de l'étude doivent être vérifiées, par exemple en déterminant la concentration de méthacholine au début et à la fin de l'étude par chromatographie à haute pression en phase liquide.

G. Mesure des paramètres d'évaluation

1. Paramètres pulmonaires. Le principal paramètre d'évaluation est mesuré au moment de l'effet maximum attendu du médicament (environ 30 minutes).
2. Paramètres cardiovasculaires. La fréquence cardiaque et les tensions artérielles systolique et diastolique doivent être surveillées avant l'inhalation du médicament et avant chaque test de provocation à la méthacholine.
3. Autres effets indésirables. Une mesure des tremblements de la main doit être effectuée aux mêmes moments.

H. Analyse des données

Les résultats de la mesure du VEMS et de la CP_{20} doivent être présentés en tableaux pour chaque traitement. Les tableaux doivent faire mention des éléments suivants : identité du sujet, période, séquence, VEMS avant l'étude, VEMS au départ pour chaque journée de l'étude, VEMS mesuré à chacun des différents temps après l'administration du traitement, et CP_{20} . Les moyennes et les écarts-types doivent être présentés pour toutes les variables. Les intervalles de confiance pour la puissance relative doivent être déterminés au moyen des moyennes des moindres carrés et des erreurs moyennes quadratiques à partir de l'analyse de variance appropriée (voir l'annexe 4 pour plus de détails).

I. Critères

Les critères requis pour la mise en vente du produit au Canada sont les suivants :

1. Réponse pulmonaire

L'intervalle de confiance à 90 % pour l'activité relative du produit testé par rapport au produit de référence, mesurée par la CP₂₀, doit être entièrement compris entre 80 % et 125 %.

2. Réponse cardiovasculaire

Le produit testé ne doit pas produire une réponse significativement plus défavorable que le produit de référence, pour ce qui est des signes vitaux.

3. Effets indésirables

L'incidence des effets indésirables associée au produit testé ne doit pas être significativement supérieure à celle associée au produit de référence.

J. Considérations éthiques

Les responsables de l'étude doivent recevoir l'autorisation d'étude de nouveaux médicaments du PPT, l'aval du comité d'éthique local et le consentement éclairé des participants. En outre, l'étude doit être conforme à la Déclaration de Helsinki et aux directives du CRM régissant les recherches sur les sujets humains au Canada. La méthacholine est la substance recommandée pour les tests provocation. Bien que l'histamine soit également employée, elle n'est pas

recommandée en raison du risque trop élevé de lésions pulmonaires qu'elle comporte.

K. Références

1. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
2. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: a laboratory tidal breathing protocol. 2^e éd. Astra Draco AB, Lund, Suède, 1994.
3. Jones B. And Kenward, M.G.(1989) Design and Analysis of Crossover Trials. Chapman-Hall, Londres, Royaume-Uni.
4. Finney DJ. Serially balanced sequences in bioassay. *Proceedings of the Royal Society, B*, 1956; 145:493-507.

ANNEXE 3

PÉRIODES DE SEVRAGE THÉRAPEUTIQUE

Les périodes de sevrage thérapeutique recommandées sont les suivantes :

Les sujets sont autorisés à prendre leurs médicaments courants contre l'asthme.

Toutefois, ils doivent s'abstenir de prendre les préparations suivantes pour les périodes indiquées avant chaque journée d'étude :

- Agonistes bêta-2 inhalés	au moins 8 heures
- Agonistes bêta-2 d'action prolongée inhalés	au moins 48 heures*
- Agonistes bêta-2 oraux	au moins 12 heures
- Cromoglycate et nédocromil inhalés	au moins 48 heures
- Xanthines a) prises 2 fois par jour	au moins 24 heures
b) prises une fois par jour	au moins 48 heures
- Aspirine et AINS	au moins 48 heures
- Anticholinergiques	au moins 12 heures
- Antihistaminiques	au moins 96 heures
sauf pour l'astémizole	au moins 6 semaines
- Antileucotriènes	au moins 48 heures

*ou plus, si on a démontré que la dose a un effet plus prolongé

ANNEXE 4

ANALYSE STATISTIQUE

L'activité relative du produit sera estimée au moyen d'un titrage en séries parallèles à 4 points (2 préparations – 2 doses) dans le cadre d'un plan croisé à 4 périodes et à 4 séquences. Chaque sujet recevra 4 traitements, c'est-à-dire 2 préparations, à savoir le produit testé (T) et le produit de référence (S), chacune administrée à 2 doses (1 inhalation et 2 inhalations). Ces 4 traitements sont désignés S_1 , S_2 , T_1 et T_2 . On déterminera l'ordre des 4 traitements en assignant aléatoirement chaque sujet à l'une ou l'autre des quatre séquences d'un plan croisé équilibré en séries (protocole de Williams) :

		Période			
		1	2	3	4
S é q u e n c e	1	S_1	T_2	S_2	T_1
	2	S_2	S_1	T_1	T_2
	3	T_1	S_2	T_2	S_1
	4	T_2	T_1	S_1	S_2

L'analyse statistique des données doit inclure une analyse de variance associée au modèle statistique contenant les facteurs suivants : séquence, emboîtement sujet(séquence), préparation, dose, interaction préparation-dose et interaction sujet(séquence)-dose.

Par exemple, le modèle à utiliser pour l'évaluation initiale est le suivant :

$$y_{ijkl} = \mu + \text{séq}_i + \text{suj}(\text{séq})_j + [\text{form}_l + \beta x + \text{form}_l * \beta x] + \{\text{suj}(\text{séq}) * \beta x\}_{ij} + \varepsilon_{ijkl}$$

$i=1,2,3,4$; $j=1,2,\dots,n$; $k=1,2,3,4$; et $l=s,t$ ($s = \text{référence}$, $t = \text{testé}$), où

μ est la moyenne globale,

séq_i est l'effet de la séquence i ,

$\text{suj}(\text{séq})_j$ est l'effet aléatoire du sujet j « emboîté » dans la séquence i ,

form_l est l'effet global de la préparation l ,

β est la pente globale associée à la variable continue x ,

x est égal à $\log(\text{dose})$,

$\{\text{suj}(\text{séq}) * \beta x\}_{ij}$ est l'effet aléatoire de la pente ij associée au sujet j (dans la séquence i) (c.-à-d. correspond à une pente distincte pour chaque sujet),

ε_{ijkl} est l'effet résiduel aléatoire.

D'après le modèle ci-dessus, on peut obtenir une estimation de l'effet de la dose pour chaque sujet. En évaluant le caractère significatif de cet effet, on peut arriver à faire une identification préliminaire des non-répondeurs; ainsi, un sujet chez qui l'effet de dose serait non significatif devrait être considéré comme un non-répondeur potentiel.

Selon l'analyse de variance, on doit examiner la validité du modèle en testant les effets indiqués dans le tableau suivant :

Effet	Résultat pour la validité du modèle	Composantes de la variance intervenant dans l'évaluation
séquence	non significatif	sujet(séquence)
interaction dose-préparation	non significatif	résiduel
dose	significatif	sujet(séquence)-dose

On peut estimer log(puissance relative) d'après le modèle :

$$y_{ijkl} = \mu + \text{séq}_i + \text{suj}(\text{séq})_j + [\text{form}_t + \beta x] + \varepsilon_{ijkl} ,$$

comme étant : $R = (\text{form}_t - \text{form}_s) / b$,

où

R est l'estimation de log(activité relative (ρ)),

form_t est l'estimation de l'effet global de la préparation "produit testé"

form_s est l'estimation de l'effet global de la préparation "produit de référence"

b est l'estimation de la pente commune globale β .

L'intervalle de confiance à 90 % pour log(activité relative) est :

$$C.I(\log(\rho)) = [R - g v_{12} / v_{22} \pm (t/b) \{v_{11} - 2R v_{12} + R^2 v_{22} - g(v_{11} - v_{12}^2 / v_{22})\}^{1/2}] / (1-g) ,$$

où

$$g = t^2 v_{22} / b^2$$

v_{11} est la variance de $(\text{form}_t - \text{form}_s)$

v_{12} est la covariance de $(\text{form}_t - \text{form}_s)$ et de b

v_{22} est la variance de b

t est le 95^e percentile de la distribution de t .

On obtient la valeur estimée de l'activité relative (ρ) et l'intervalle de confiance correspondant en ramenant les valeurs logarithmiques aux valeurs de départ.

L'intervalle de confiance ainsi obtenu doit être entièrement compris dans l'intervalle (0,80, 1,25) pour qu'il y ait équivalence.