

AVIS

Notre référence : 16-106604-599

L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : E14 Foire aux questions (R3) : Évaluation clinique du risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'effet proarythmique associé aux médicaments non antiarythmiques

Santé Canada a le plaisir d'annoncer l'adoption de cette ligne directrice de l'ICH E14 Foire aux questions (R3): Évaluation clinique du risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'effet proarythmique associé aux médicaments non antiarythmiques

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec cette d'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Santé Canada.

Santé Canada est conscient que la portée et l'objet de ses lignes directrices actuelles peuvent ne pas toujours correspondre en totalité à ceux des lignes directrices de l'ICH qui sont introduites dans le cadre de l'engagement du Santé Canada envers l'harmonisation à l'échelle internationale et le Processus de l'ICH. Dans de tels cas, les lignes directrices de l'ICH adoptées par du Santé Canada auront préséance.

Santé Canada a pris l'engagement d'éliminer ces incohérences par la mise en oeuvre d'un plan de travail graduel qui examinera l'impact lié à l'adoption des lignes directrices de l'ICH. Ce processus aboutira à la modification ou, si les révisions à apporter sont trop nombreuses, au retrait de certaines lignes directrices du Santé Canada.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>).

Si vous avez des questions ou commentaires concernant cette ligne directrice, veuillez communiquer avec :

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)
Courriel : Enquetes_bmosr@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-941-3171
Télécopieur : 613-941-1365



DOCUMENT FOIRE AUX QUESTIONS (R3)

Évaluation clinique du risque d’allongement de
l’intervalle QT/QTc et d’effet proarythmique associé aux
médicaments non antiarythmiques
ICH thème E14

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d’approbation	2016/06/10
Date mis en vigueur	2016/06/10

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 Direction générale des produits de santé et des aliments (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 considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et • en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé. <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et de aliments</i></p>
--	--

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2016

also available in English under the following Title: : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E14 Q&A(R3): The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs

AVANT-PROPOS

Afin de faciliter la mise en œuvre de la ligne directrice E14, les experts de l'ICH ont préparé une série de questions et réponses.

Historique du document

Code	Historique	Date
Directive E1 4 – Foire aux questions	Approbation par le Comité directeur de l'ICH à l'étape 4.	4 juin 2008
Directive E1 4 Foire aux questions (R1)	Approbation, par le Comité directeur de l'ICH, à l'étape 4 de quatre nouvelles questions portant sur les points suivants : différences entre les sexes; intégration des nouvelles technologies; surveillance durant les dernières phases des essais et correction pour la fréquence cardiaque.	5 avril 2012
Directive E1 4 Foire aux questions (R2)	Approbation, par le Comité directeur de l'ICH, à l'étape 4 de quatre nouvelles questions portant sur les points suivants : Concentration Relations réponse, les produits mixtes, de grosses protéines ciblées et des anticorps monoclonaux et des cas particuliers.	21 mars 2014

ICH E14 : Évaluation clinique du risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc et d'effet proarythmique associé aux médicaments non antiarythmiques, Mai 2005
(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/Step4/E14_Guideline.pdf)

Table des matières

1. MÉTHODOLOGIE DE LECTURE DES ELECTROCARDIOGRAMMES.....	1
2. SEXE	11
3. TÉMOIN POSITIF	13
4. PLAN D'ÉTUDE	16
5. UTILISATION DE LA MODÉLISATION DE LA RELATION CONCENTRATION- EFFET DES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QTC	19
6. CAS SPÉCIAUX.....	24
7. SURVEILLANCE DES ÉLECTROCARDIOGRAMMES PENDANT LA DERNIÈRE PHASE DES ESSAIS CLINIQUES	28

1. MÉTHODOLOGIE DE LECTURE DES ELECTROCARDIOGRAMMES

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
1.1	juin 2008	Qui doit lire les électrocardiogrammes (ECG) et quelles sont les recommandations quant au nombre et à la formation des lecteurs d'ECG et à la nécessité de la lecture en aveugle?	<p>Le document recommande que le lecteur soit expérimenté, sans mentionner une formation précise nécessaire. La lecture d'un technicien confirmée par celle d'un cardiologue serait sans aucun doute conforme à la ligne directrice. Afin d'augmenter l'uniformité, la ligne directrice tente de limiter le nombre de lecteurs. La ligne directrice demande une évaluation du degré de variabilité inter-lecteur et intra-lecteur et suggère que « quelques lecteurs expérimentés » (et non pas un seul lecteur) analysent une étude approfondie du QT, puisque la participation de nombreux lecteurs pourrait augmenter la variabilité. La formation pourrait également permettre d'améliorer l'uniformité.</p> <p>Pour l'étude approfondie du QT, on recommande aux laboratoires centralisés d'ECG d'effectuer des lectures en aveugle du sujet, du temps et du traitement afin de réduire les biais possibles. L'analyse de l'onde T, qui fait appel aux 12 dérivations, peut être faite après les analyses du QT, et exige la comparaison avec l'ECG de départ; cependant, la lecture peut se faire en aveugle du traitement.</p>
1.2	juin 2008	Quelle est la position de l'ICH à l'égard du rôle des méthodes de lecture suivantes dans le cadre de l'étude approfondie du QT/QTc et d'autres essais cliniques?	Les techniques actuellement utilisées pour mesurer les intervalles de l'ECG peuvent être classées dans trois grandes catégories : complètement manuelles, complètement automatisées et validation manuelle. Chacune de ces

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		<ul style="list-style-type: none"> • Méthode complètement manuelle • Méthode complètement automatisée • Validation manuelle (relecture manuelle, assistée par ordinateur, semi-automatisée) 	<p>catégories générales englobe différentes méthodes qui varient en fonction de la sélection des dérivations, des conversions utilisées pour définir la déviation de l'onde T et des critères d'inclusion et d'exclusion des ondes U.</p> <p>Les lectures d'ECG peuvent être faites en fonction des présentations suivantes des ondes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondes brutes : formes d'onde d'ECG enregistrées à l'aide d'une seule dérivation; • formes d'onde représentatives (battements médians, cycles de référence) : formes d'onde superposées construites à l'aide d'un processus de mesure matricielle informatisé qui suppose l'alignement et la combinaison de données de toutes les formes d'onde brutes d'ECG normales dominantes provenant d'une dérivation unique; • formes d'ondes globales : représentation mixte de l'activité électrique cardiaque construite par la superposition des formes d'onde représentatives de l'ensemble ou de quelques-unes des dérivations enregistrées simultanément pour former un complexe de vecteur spatial, par le calcul d'une moyenne pondérée de complexes représentatifs individuels de faible bruit et longue durée, ou par d'autres méthodes.

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Méthodes complètement manuelles</p> <p>Lorsqu'il utilise une technique de lecture complètement manuelle, le lecteur doit examiner la forme des ondes d'ECG et placer les points de référence pour marquer le début et la fin des intervalles, sans l'aide d'un algorithme informatique. Les méthodes manuelles de mise en place des points de référence peuvent être appliquées à des formes d'onde brutes, représentatives ou globales. Lorsque des mesures complètement manuelles sont prises à partir de formes d'onde d'ECG brutes dans une seule dérivation, il faut si possible calculer la moyenne de trois cycles ou plus pour déterminer la durée finale de l'intervalle. L'un des avantages de cette approche est que le lecteur ne sera pas influencé par l'emplacement antérieur des points de référence établis par ordinateur, mais l'une de ses faiblesses peut être la variabilité inter-lecteur et intra-lecteur, surtout lorsque les mesures sont prises sur une longue période (p. ex. plusieurs mois). Les laboratoires qui utilisent des techniques de lecture manuelle devraient observer des procédures normalisées en fonction de critères définis prospectivement pour déterminer où devraient être placés les points de référence. Tous les lecteurs du laboratoire devraient être formés de sorte que ces critères soient appliqués de façon uniforme.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Méthodes complètement automatisées Les méthodes de lecture complètement automatisées reposent entièrement sur un algorithme informatique pour le placement des points de référence et la mesure des intervalles d'ECG. Les mesures automatisées des intervalles d'ECG peuvent être réalisées sur des formes d'onde brutes, représentatives ou globales. La plupart des électrocardiographes numériques sont dotés d'algorithmes qui effectuent les mesures sur les formes d'onde globales. Bien que les méthodes automatisées aient l'avantage d'être constantes et reproductibles, elles peuvent donner des résultats erronés en présence de bruit ou de rythmes d'ECG anormaux, d'ondes P ou T de faible amplitude ou d'ondes U superposées. Les techniques utilisées pour la construction et la mesure des formes d'onde représentatives et globales varient d'un algorithme informatique à un autre et d'une version de logiciel à une autre, et ce pour chaque fabricant d'équipement. Ainsi, la variabilité entre algorithmes et entre fabricants des mesures complètement automatisées peut fausser les comparaisons en série lorsque l'équipement ou l'algorithme n'est pas constant.</p> <p>Validation manuelle (relecture manuelle, assistée par ordinateur, semi-automatisée) L'approche de validation manuelle désigne les méthodes de lecture avec lesquelles un algorithme informatique procède au</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>premier placement des points de référence sur la forme de l'onde d'ECG. Par la suite, un lecteur examine la mise en place algorithmique des points de référence et procède à des ajustements là où les mesures informatisées sont jugées inexactes. Cette approche peut avoir l'avantage de plus grandes uniformité et reproductibilité que les lectures complètement manuelles, tout en offrant la possibilité de corriger toute erreur provenant des lectures algorithmiques. Les laboratoires qui utilisent des techniques de validation manuelle devraient observer des procédures normalisées en fonction de critères définis prospectivement pour déterminer les corrections à apporter à la position des points de référence. Tous les lecteurs du laboratoire devraient être formés de sorte que ces critères soient appliqués de façon uniforme. La validation devrait normalement être effectuées pour toutes les formes d'onde utilisées pour déterminer les intervalles. Si l'on utilise une autre approche, notamment la validation limitée aux intervalles aberrants au-delà ou en-deçà d'une plage de référence, cette méthodologie devrait être validée comme le décrit la question 1.3.</p> <p>La ligne directrice E14 de l'ICH recommande actuellement les approches de lecture complètement manuelles ou de validation manuelle pour les essais cliniques dans lesquels l'évaluation de l'innocuité de l'ECG constitue un objectif important,</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>notamment l'étude approfondie du QT/QTc. Lorsque l'étude approfondie du QT est positive, les approches de lecture complètement manuelles ou de validation manuelle sont recommandées afin d'assurer un échantillonnage approprié des patients dans la dernière phase des études (voir la section 2.3 de l'ICH E14). Lorsque l'étude approfondie du QT/QTc est négative, des évaluations courantes de l'innocuité de l'ECG dans la dernière phase des essais cliniques à l'aide de méthodes de lecture complètement automatisées seraient appropriées.</p>
1.3	juin 2008	<p>La ligne directrice E14 de l'ICH contient l'énoncé suivant : « Si des données bien caractérisées qui valident l'utilisation de techniques complètement automatisées sont un jour mises à point, les recommandations formulées dans la ligne directrice relativement à la mesure des intervalles ECG pourraient être modifiées ». Que devrait faire un promoteur qui souhaite valider et appliquer une méthode de lecture complètement automatisée pour une présentation réglementaire?</p>	<p>Les travaux de mise au point de méthodes de lecture des ECG complètement automatisées plus sophistiquées et plus fiables, tant pour l'intervalle QT que pour l'onde T, sont encouragés. Actuellement, aucune étude à grande échelle ne valide l'utilisation de méthodes de lecture complètement automatisées chez les patients; cependant, on trouve des exemples d'études approfondies du QT/QTc chez des volontaires sains pour lesquelles des méthodes automatisées ont été utilisées et validées pour les mesures de l'intervalle QT comparativement à des méthodes manuelles.</p> <p>Mesure de l'intervalle QT Actuellement, il n'y a pas de critères de validation clairs et largement acceptés pour la validation des nouvelles méthodes semi-automatisées et automatisées, mais l'on prévoit que</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>chaque méthode soit validée de façon indépendante pour sa capacité à détecter les effets d'allongement de l'intervalle QT/QTc de médicaments qui se situent autour du seuil visé par la réglementation. Les données à l'appui de la validation d'une nouvelle méthode doivent être soumises et peuvent comprendre ce qui suit : statistiques descriptives, graphiques de corrélation Bland-Altman, graphiques superposés des intervalles QTc rajustés par rapport aux valeurs de base et au placebo et de l'intervalle RR en fonction du temps, de même que les données de toute étude où la méthode a été employée.</p> <p>Évaluation de la morphologie de l'onde T La pertinence des techniques de lecture d'ECG automatisées pour l'évaluation des anomalies morphologiques n'a pas encore été démontrée. Si un promoteur entend mettre au point une méthode complètement automatisée sans évaluation visuelle des changements morphologiques, les études de validation devraient démontrer que la méthode automatisée permet de lire et d'interpréter les données d'ECG anormaux avec exactitude (p. ex. anomalies de la morphologie de l'onde T, ondes U superposées). Comme pour les méthodes utilisées pour déterminer l'intervalle QT, il n'y a actuellement pas de critères clairs et largement acceptés pour la validation des nouvelles méthodes.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Puisque les changements morphologiques peuvent avoir une incidence sur la mesure des intervalles, les méthodes de lecture complètement manuelles et de validation manuelle (telles que définies à la question 1.2) doivent être utilisées si des changements morphologiques attribuables au traitement sont observés. Dans les cas où l'on n'observe aucun changement morphologique, les méthodes automatisées sont appropriées, dans la mesure où elles ont été validées.</p>
1.4	avril 2012	<p>Comment un promoteur peut-il intégrer une nouvelle technologie ou valider une nouvelle méthodologie dans la mesure ou l'analyse de l'intervalle QT?</p>	<p>Le processus de l'ICH convient davantage à l'établissement de la politique réglementaire une fois que la science d'un domaine donné est devenue plus ou moins claire. En général, le processus n'est pas adapté à la qualification ni à la validation d'une nouvelle technologie.</p> <p>Les sections 2.5.1 et 2.5.2 de la ligne directrice E14 de l'ICH sont plutôt décourageantes à l'égard des méthodes qui n'ont pas recours aux enregistreurs graphiques conventionnels ni aux mesures établies par l'humain. Depuis la publication de la ligne directrice E14, les appareils d'enregistrement continu à 12 dérivations ont largement supplanté les enregistreurs graphiques pour les études approfondies du QT sans processus de validation officiel, en raison de leur rendement dans le contexte d'un témoin positif. L'incidence d'autres technologies innovatrices peut être évaluée dans le cadre d'études intégrant un témoin positif. Bien que certaines</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>technologies puissent être évaluées à l'aide d'autres techniques en l'absence d'un témoin positif, il s'agit d'un processus plus complexe qui va au-delà de la portée de la présente foire aux questions.</p> <p>Les appareils d'enregistrement continu à 12 dérivations et d'autres technologies peuvent être utilisés dans la dernière phase des essais cliniques. Bien qu'aucun témoin positif ne soit utilisé dans la dernière phase des essais cliniques, la nouvelle technologie pourrait être validée dans le cadre d'autres études (notamment l'étude approfondie du QT). Dans les cas où l'on ne procède pas à une étude approfondie du QT, un promoteur pourrait proposer d'autres méthodes de validation de la technologie.</p>
1.5	avril 2012	La ligne directrice E14 de l'ICH mentionne que l'intervalle QT corrigé à l'aide des formules de Bazett et de Fridericia devrait être soumis dans toutes les présentations; ce critère est-il toujours de mise? Y a-t-il une approche de la correction de l'intervalle QT différente de celle qui est précisée dans la ligne directrice E14 de l'ICH?	<p>Les changements dans la fréquence cardiaque pourraient avoir une incidence variable sur l'effet d'un médicament sur la repolarisation (c.-à-d. l'intervalle QT) et des méthodes de correction ayant des caractéristiques différentes sont souvent appliquées. Les principes énoncés ci-dessous s'appliqueraient à toutes les études cliniques (études approfondies de l'intervalle QT ou autres études).</p> <p>Chez les adultes, il a été démontré que la méthode de correction de Bazett était clairement inférieure pour la correction en fonction des différences de fréquence cardiaque</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>entre et chez les sujets. Par conséquent, les données sur l'intervalle QT corrigées à l'aide de la méthode de correction de Bazett ne sont plus exigées dans toutes les présentations, à moins qu'une comparaison aux données antérieures corrigées à l'aide de la méthode de Bazett ne soit absolument nécessaire. La présentation des données corrigées à l'aide de la méthode de Fridericia devrait convenir dans la majorité des cas, mais d'autres méthodes pourraient être plus pertinentes. Aucune autre méthode n'est recommandée (voir la question 1.4 portant sur l'intégration de nouvelles technologies), mais voici certaines suggestions à cet égard.</p> <p>1. Les analyses des mêmes données à l'aide de différents modèles de correction de l'intervalle QT peuvent produire des résultats discordants. Ainsi, il importe que la ou les méthodes de correction utilisées, les critères de sélection de la méthode de correction et la justification des éléments de la méthode de correction soient spécifiés avant l'analyse afin de réduire les biais. La sélection du modèle doit être fondée sur des critères objectifs et tenir compte de l'incertitude relative aux estimations des paramètres. D'autres méthodes de correction devraient être utilisées uniquement si la première méthode ne satisfait pas aux critères de sélection de la méthode de correction spécifiés au préalable.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			2. Les corrections en fonction de la dynamique de l'intervalle QT unique d'un sujet selon sa fréquence cardiaque ne conviendront probablement pas si l'on dispose de peu de données ou si les données de base sur lesquelles est fondée la correction ne couvrent pas au moins la plage des fréquences cardiaques observées pour le médicament expérimental.

2. SEXE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
2.1	juin 2008	Il existe des différences reconnues dans les valeurs de base de l'intervalle QTc entre les hommes et les femmes. Ces différences ont été abordées dans des versions antérieures de la ligne directrice. Cependant, la ligne directrice E14 recommande de classer les valeurs aberrantes comme > 450, > 480 et > 500 ms, sans égard au sexe du sujet. Pourquoi n'y a-t-il pas de différence entre les sexes dans la recommandation?	Les catégories 450, 480 et 500 ms désignent les valeurs suggérées aux promoteurs par la ligne directrice E14 pour la caractérisation des valeurs aberrantes. Les chiffres précisés dans le passé pour les hommes et les femmes désignaient les valeurs « normales » de l'intervalle QTc, lesquelles peuvent différer pour les hommes et les femmes. Toutefois, cette section n'a pas été intégrée dans le document final et ces facteurs ne seraient aucunement pertinents dans le cas de durées plus longues (p. ex. 480, 500 ms). Puisque l'étude approfondie du QT/QTc a pour but d'examiner la propension d'un médicament à allonger l'intervalle QTc, il est pertinent de faire l'étude chez des volontaires hommes ou femmes en

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			bonne santé.
2.2	avril 2012	Doit-on inclure des sujets des deux sexes dans une étude approfondie du QT et l'étude doit-elle être conçue de façon à pouvoir fournir des conclusions indépendantes pour chaque sexe?	<p>Habituellement, les hommes postpubertaires ont des intervalles QT corrigés en fonction de la fréquence cardiaque inférieurs à ceux des hommes prépubertaires ou des femmes. En général, les femmes sont de plus petite taille que les hommes et leur exposition à une dose fixe d'un médicament sera généralement plus élevée, et, si un médicament allonge l'intervalle QT, on peut s'attendre à ce qu'il l'allonge davantage chez les femmes en raison de cette exposition plus élevée. On ignore encore s'il existe des différences entre les sexes et, le cas échéant, à quelle fréquence, dans la réaction aux médicaments allongeant l'intervalle QT que ne peut expliquer l'exposition à elle seule.</p> <p>L'étude approfondie du QT vise principalement à servir d'étude de pharmacologie clinique chez une population saine avec comme premier objectif prudent de définir l'effet du médicament sur l'intervalle QT. Il est peu probable que l'un ou l'autre des paramètres démographiques de base entraînent une grande différence non explicable par l'exposition seule dans la réaction du QT à un médicament chez des sous-populations définies par des facteurs comme l'âge, la comorbidité et le sexe.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			Il est conseillé, sans être exigé, d'inclure des hommes et des femmes dans l'étude approfondie du QT. Les analyses de la relation concentration-effet par sexe peut être utile pour l'étude de l'effet du médicament sur l'intervalle QT/QTc dans les cas où il existe des éléments probants ou une théorie mécaniste d'une différence selon le sexe. Cependant, la première analyse d'une étude approfondie du QT devrait être ciblée et menée sur la population dans son ensemble. Si la première analyse est négative et qu'aucun autre élément probant ne laisse croire à une différence selon le sexe, aucune analyse des sous-groupes par sexe n'est exigée.

3. TÉMOIN POSITIF

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
3.1	juin 2008	La ligne directrice E14 de l'ICH insiste sur l'importance de la sensibilité de l'essai et recommande l'utilisation d'un témoin positif. Pour accepter une étude approfondie du QT/QTc négative, la sensibilité de l'essai devrait être établie au moyen d'un témoin positif ayant un effet connu d'allongement de l'intervalle QT.	Le témoin positif d'une étude est utilisé pour vérifier la capacité de l'étude (« sensibilité de l'essai ») à détecter le paramètre d'intérêt de l'étude, dans le cas présent, l'allongement de l'intervalle QT d'environ 5 ms. Si l'étude permet de détecter cet allongement à l'aide du témoin, une observation d'absence d'un effet sur le QT de cette ampleur avec le médicament expérimental constituera la preuve que le médicament n'allonge pas l'intervalle QT de la valeur jugée préoccupante dans la

N ^o	Date d'approbation	Questions	Réponses
		<p>Comment peut-on évaluer le caractère adéquat du témoin positif dans l'étude approfondie du QT?</p>	<p>réglementation. Deux conditions sont nécessaires pour assurer la sensibilité de ce type d'essai :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le témoin positif doit démontrer une augmentation significative du QTc; c'est-à-dire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % doit se situer au-delà de 0 ms. Ce critère démontre que l'essai permet de détecter une augmentation du QTc, élément essentiel pour conclure qu'une observation négative avec le médicament expérimental est significative. 2. L'étude doit permettre de détecter un allongement d'environ 5 ms (seuil préoccupant pour l'intervalle QTc dans la réglementation), le cas échéant. Par conséquent, l'ampleur de l'effet du témoin positif est particulièrement pertinente. Dans cette perspective, au moins deux approches sont possibles : <ol style="list-style-type: none"> a. Utiliser un témoin positif montrant un effet de plus de 5 ms (c.-à-d. limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % > 5 ms). Cette approche s'est avérée utile dans bon nombre de cas réglementaires. Cependant, si l'ampleur de l'effet du témoin positif est trop grande, la capacité de l'étude à détecter un allongement de l'intervalle QTc de 5 ms pourrait être remise en question. Dans ce cas, l'effet du témoin positif pourrait être examiné à d'autres moments que celui où l'effet du

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>médicament est maximal afin de déterminer si un effet près du seuil préoccupant dans la réglementation pourrait être détecté;</p> <p>b. Utiliser un témoin positif montrant un effet approximatif de 5 ms (estimation ponctuelle de la différence moyenne maximale avec un placebo près de 5 ms, avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % > 0). En utilisant des témoins positifs avec des effets de plus faible ampleur, il serait très important d'avoir une estimation raisonnablement précise de l'effet habituel du médicament.</p> <p>Fait important, sans égard à l'approche utilisée, l'effet du témoin positif (amplitude du pic et chronologie) devrait être raisonnablement similaire à l'effet habituel. Des données laissant croire à une sous-estimation de l'intervalle QTc pourraient remettre la sensibilité de l'essai en question, compromettant ainsi les possibilités d'interprétation des résultats de l'étude approfondie du QT.</p>
3.2	juin 2008	Doit-on recourir à une évaluation à l'aveugle du témoin positif dans le cadre de l'étude approfondie du QT?	L'utilisation d'un témoin positif en double aveugle n'apparaît pas essentielle, dans la mesure où la lecture des ECG est faite en aveugle comme le décrit la question 1.2 et où l'étude est soigneusement conçue de façon à assurer que les procédures spécifiées pour l'étude sont suivies de façon uniforme. Ainsi, le même protocole sera utilisé pour administrer le médicament

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>expérimental et le placebo, pour prélever les échantillons sanguins et pour recueillir les données d'ECG au moment d'administrer le témoin positif. Cela ne signifie pas que d'autres aspects de l'étude, notamment la durée du traitement par le témoin positif et les autres groupes de traitement, devraient être identiques. Si l'évaluation du témoin positif se fait en aveugle, des méthodes comme la technique du double placebo et la sur-encapsulation sont courantes.</p>

4. PLAN D'ÉTUDE

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
4.1	juin 2008	<p>Dans la ligne directrice E14 de l'ICH, la mesure recommandée pour un essai croisé est la différence moyenne la plus grande appariée dans le temps entre le médicament et le placebo (ajustée par rapport aux valeurs de base) pendant la période de collecte de données. Quelle serait la mesure la plus pertinente pour évaluer l'effet d'un médicament sur l'intervalle QT/QTc lorsque les données sont recueillies dans le cadre d'une étude</p>	<p>Quel que soit le plan d'étude, « la différence moyenne la plus grande appariée dans le temps entre le médicament et le placebo (ajustée par rapport aux valeurs de base) » est déterminée comme suit : l'intervalle QTc moyen mesuré avec le médicament (c.-à-d. la moyenne de la population de l'étude) est comparé à l'intervalle QTc moyen mesuré avec le placebo (moyenne de la population de l'étude) à chaque point temporel. La « différence moyenne la plus grande appariée dans le temps entre le médicament et le placebo » est la plus grande de ces différences à n'importe quel point temporel.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		en groupes parallèles avec placebo (c.-à-d. lorsqu'il n'y a pas de valeur placebo correspondante pour chaque patient)?	<p>Dans la ligne directrice E14 de l'ICH, le terme « rajustée par rapport aux valeurs de base » signifie que les valeurs de base sont prises en compte dans l'analyse statistique.</p> <p>Les différences dans l'évaluation des valeurs de base entre le plan croisé et le plan en groupes parallèles sont abordées à la question 4.2.</p>
4.2	juin 2008	Quand la mesure des valeurs de base est-elle nécessaire? Et si elle est nécessaire, comment ces valeurs devraient-elles être recueillies pour les études approfondies du QTc de type croisé ou en groupes parallèles?	<p>Le rajustement par rapport aux valeurs de base peut être utile à plusieurs fins, notamment pour détecter les effets rémanents, réduire l'influence des différences entre les sujets et tenir compte des effets diurnes, comme ceux qui sont attribuables aux aliments. Il n'y a pas d'approche privilégiée pour le rajustement par rapport aux valeurs de base, mais tous les calculs prévus qui concernent ces valeurs devraient être définis prospectivement dans le protocole de l'essai clinique. Deux types de valeurs de base sont couramment utilisés : les valeurs de base « appariées dans le temps » (mesurées exactement au même moment dans le temps le jour précédant le début du traitement et le jour du traitement) et les valeurs de base « avant la dose » (mesurées peu avant l'administration de la première dose). Les valeurs de base « avant la dose » permettent un rajustement pour tenir compte des différences entre les sujets, mais pas pour tenir compte des effets diurnes. Le choix des valeurs de base varie selon que le plan de l'étude est de type croisé ou en groupes parallèles.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Dans une étude en groupes parallèles, les valeurs de base appariées dans le temps permettent de détecter les différences entre les sujets liées aux effets diurnes qui ne seraient pas détectées par les valeurs de base avant la dose. Ces valeurs seraient idéalement mesurées la veille du début de l'étude, le cas échéant.</p> <p>En revanche, dans une étude à plan croisé, les valeurs de base appariées dans le temps ne sont généralement pas nécessaires parce que, pour évaluer l'effet du médicament sur l'intervalle QT/QTc à l'aide des différences appariées dans le temps entre le médicament et le placebo, le plan d'étude comporte implicitement un rajustement pour tenir compte de la variation des effets diurnes et des différences entre les sujets. Les valeurs de base avant la dose conviennent donc généralement aux études à plan croisé.</p> <p>L'obtention de mesures d'ECG répétées (p. ex. la moyenne des paramètres d'environ trois ECG) dans les quelques minutes qui suivent chaque point temporel au départ et à des points subséquents augmentera la précision des changements estimés de l'effet sur l'intervalle QT/QTc.</p>

5. UTILISATION DE LA MODÉLISATION DE LA RELATION CONCENTRATION-EFFET DES DONNÉES SUR L'INTERVALLE QTC

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
5.1	décembre 2015	<p>La ligne directrice E14 de l'ICH indique (à la section 3) que la relation entre la concentration du médicament et les changements dans l'intervalle QT/QTc est présentement à l'étude. Est-ce que cette étude a permis d'élaborer une approche raisonnable pour la modélisation de la relation concentration-effet pendant la mise au point d'un médicament?</p> <p>Comment l'évaluation de la relation concentration-effet peut-elle guider l'interprétation des données sur l'intervalle QTc?</p>	<p>L'analyse de la relation concentration-effet, où toutes les données disponibles pour l'ensemble des doses servent à déterminer la capacité d'un médicament d'influer sur l'intervalle QTc, peut remplacer l'analyse en fonction du temps ou le test d'intersection-union comme principal critère pour classer le risque associé à un médicament. Dans les deux cas, le résultat est un élément important de l'ensemble de l'évaluation des données probantes portant sur le risque d'allongement de l'intervalle QT. L'évaluation générale du risque d'allongement de l'intervalle QT repose sur les données non cliniques, l'évolution temporelle et l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT, les analyses catégoriques des valeurs aberrantes et certains événements indésirables pouvant indiquer des effets proarythmiques potentiels.</p> <p>De nombreux types de modèles différents permettent d'analyser les données liées à la relation concentration-effet, notamment des modèles pharmacodynamiques descriptifs (p. ex. modèle linéaire ou modèle E_{max}) ou des modèles empiriques qui associent des modèles pharmacocinétiques (dose-concentration-effet) à des modèles pharmacodynamiques. Il est reconnu que les analyses de la relation concentration-effet des mêmes données effectuées à l'aide de modèles dont les hypothèses</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>sous-jacentes sont différentes peuvent donner des résultats discordants. Par conséquent, il est important que les méthodes de modélisation, les hypothèses, les critères de sélection du modèle, la justification des éléments du modèle ainsi que la possibilité de regroupement des données des diverses études soient préalablement spécifiés de manière à réduire les biais. L'établissement préliminaire des caractéristiques du modèle (p. ex. modèle structural, critères objectifs, qualité de l'ajustement) fondé sur les connaissances de la pharmacologie est recommandé dans la mesure du possible. Parfois, l'effet sur l'intervalle QT n'est pas directement lié à la concentration plasmatique. Par exemple, une hystérésis pourrait être observée avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT parce qu'ils modifient la synthèse ou le transport de protéines ou les médicaments qui s'accumulent dans les tissus du myocarde. La vérification des hypothèses du modèle, de l'hystérésis (une courbe des données en fonction du temps et une courbe du cycle d'hystérésis) et de la qualité de l'ajustement devraient être consignées.</p> <p>L'analyse de la relation concentration-effet peut être ardue lorsque plus d'une entité moléculaire (plusieurs médicaments ou un composé parent et ses métabolites) entraîne un effet sur l'intervalle QTc.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Considérations importantes</p> <p>Il n'est pas essentiel que les données sur la relation concentration-effet soient tirées d'une étude portant uniquement sur l'intervalle QT ou d'une seule étude, mais il existe plusieurs autres nouvelles considérations importantes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les données peuvent être tirées des premiers essais cliniques chez l'humain, des études à doses multiples croissantes ou d'autres études. Des données supplémentaires seraient utiles afin d'obtenir des renseignements sur l'exposition grandement supérieure à l'exposition associée à la dose thérapeutique maximale, sur les conséquences de l'accumulation associée aux doses répétées, sur les interactions médicament-médicament et médicament-aliment, sur le dysfonctionnement des organes ou sur la perturbation génétique du métabolisme. On prévoit que les nouvelles données recueillies seraient ajoutées aux données antérieures, le cas échéant, plutôt que d'utiliser les nouvelles données dans le cadre d'analyses indépendantes. 2. Les analyses efficaces de la relation concentration-effet effectuées à l'aide de données recueillies dans des études visant d'autres fins nécessitent autant de contrôle de la qualité que les études qui leur sont consacrées. Ces

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>données comprennent des tracés d'électrocardiogramme (ECG) robustes et de grande qualité ainsi qu'une analyse suffisante pour étayer un essai valide sur les intervalles observés sur les ECG (voir la ligne directrice E14 et la question 1).</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Si le regroupement des données de plusieurs études est prévu, il est important d'analyser l'hétérogénéité. 4. En présence de données caractérisant les effets pour des multiples suffisamment élevés de l'exposition clinique pertinente (voir la section 2.2.2 de la ligne directrice E14), un témoin positif distinct n'est pas nécessaire. <p>Prise de décisions</p> <p>Tant le test d'intersection-union que l'analyse de la relation concentration-effet permettent d'estimer l'effet maximal d'un traitement médicamenteux sur l'intervalle QTc, mais ils ne servent pas à vérifier la même hypothèse. Comme mentionné ci-dessus, l'analyse de l'évolution temporelle de l'allongement de l'intervalle QT est importante. Toutefois, la vérification de l'hypothèse fondée sur une analyse en fonction du temps (test d'intersection-union ou estimation ponctuelle et intervalles de confiance) n'est pas appropriée dans le cadre des études conçues pour analyser la relation concentration-effet si elle n'est pas suffisamment puissante pour évaluer l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT à chaque point temporel.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Lorsque l'on a recours à l'analyse de la relation concentration-effet comme principal critère pour classer le risque associé à un médicament, la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % concernant l'effet d'un traitement médicamenteux sur l'intervalle QTc tel qu'il est estimé par l'analyse de la relation exposition-effet devrait être < 10 ms à l'exposition cliniquement pertinente la plus élevée pour conclure qu'une évaluation plus en profondeur de l'innocuité en fonction de l'ECG n'est pas nécessaire pendant les étapes subséquentes de la mise au point du médicament (voir la ligne directrice E14, section 2.2.4 et la question 7).</p> <p>Autres utilisations En plus de servir de fondement au processus décisionnel réglementaire, l'utilité de l'analyse de la relation concentration-effet a été montrée dans les situations énumérées ci-dessous.</p> <p><i>Fournir des renseignements sur des schémas qui ne sont pas directement étudiés.</i></p> <p>La compréhension de la relation concentration-effet peut aider à prédire les effets sur l'intervalle QT des doses, des schémas posologiques, des voies d'administration ou des préparations pharmaceutiques qui n'ont pas été directement étudiés.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>L'interpolation à l'intérieur de la plage de concentrations étudiées est plus fiable que l'extrapolation au-delà de la plage.</p> <p><i>Prédire les effets des facteurs intrinsèques et extrinsèques sur l'intervalle QTc qui influent sur la pharmacocinétique.</i></p> <p>La compréhension de la relation concentration-effet peut aider à prédire les effets des facteurs intrinsèques (p. ex. activité isoenzymatique du cytochrome P450) ou extrinsèques (p. ex. interaction pharmacocinétique médicament-médicament) qui pourraient influencer le critère d'inclusion ou l'ajustement de la posologie dans la dernière phase des études.</p>

6. CAS SPÉCIAUX

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
6.1	mars 2014	La ligne directrice E14 de l'ICH mentionne que, dans certains cas, une étude approfondie conventionnelle du QT peut ne pas être réalisable. Dans ces cas, quelles autres méthodes devraient être utilisées pour évaluer le QT/QTc et l'effet proarythmique?	Dans certains cas, l'étude « approfondie du QT/QTc » conventionnelle (étude croisée chez des volontaires sains, avec administration à court terme de la dose maximale habituelle et d'une dose plus élevée, avec placebo et témoin positif) pourrait devoir être modifiée si le médicament, ou un métabolite actif, a une longue demi-vie ou un effet retardé sur le QT, ou si des raisons pratiques, d'innocuité ou de tolérabilité empêchent

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>l'utilisation du médicament chez des sujets sains. Dans la majorité de ces cas, on peut utiliser un autre plan d'étude qui pourrait avoir une incidence sur la puissance statistique, sans toutefois compromettre l'interprétation des résultats de l'étude. Par exemple, des doses multiples peuvent être étudiées dans un essai en groupes parallèles, ou l'on peut recruter des patients atteints de la maladie pour laquelle le médicament a été fabriqué plutôt que des volontaires en bonne santé.</p> <p>Lorsqu'une comparaison avec un groupe placebo à l'aide de doses appropriées est impossible, le plan d'étude de rechange devrait comporter le plus possible de caractéristiques de « l'étude approfondie du QT/QTc » habituelle, et la qualité et la portée de l'évaluation préclinique (ligne directrice S7B de l'ICH) est alors particulièrement importante. Parmi les autres données utiles pourraient figurer des données d'ECG intensives dans des études à doses uniques ou à doses multiples croissantes de première phase, une analyse de la relation concentration-effet, et l'évaluation des expositions supérieures à celles attendues avec la dose commercialisée prévue.</p> <p>En général, une dose unique d'un témoin positif est suffisante, même si elle est donnée avant le traitement par le médicament expérimental. En l'absence de témoin positif, il est imprudent de conclure à une absence d'effet; cependant, si la limite</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % de part et d'autre de l'effet maximal estimé sur l'intervalle QTc est inférieure à 10 ms, il est peu probable que l'effet moyen réel soit aussi élevé que 20 ms.</p> <p>Lorsqu'une étude approfondie du QTc au plan habituel ou modifié n'est pas réalisable, l'intensité de la surveillance ECG à la dernière phase dépendra de la qualité et de la portée de l'évaluation non clinique et clinique. Dans les situations où il n'est pas possible d'étudier des expositions plus élevées que celles qui sont attendues avec la dose commercialisée prévue, une surveillance ECG plus intensive pourrait être nécessaire pendant les essais de phase 3. Lorsque les premières données non cliniques et cliniques ne laissent pas croire à un allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc, une surveillance ECG plus intensive pourrait ne pas être nécessaire à la dernière phase. Autrement, la surveillance pourrait avoir lieu comme si une étude approfondie du QT avait été positive afin de protéger les patients dans les phases ultérieures et d'obtenir des renseignements sur la fréquence de l'allongement marqué de l'intervalle QTc dans la population de patients (voir la question 7.1).</p>
6.2	mars 2014	La ligne directrice E14 de l'ICH n'aborde pas la question de la mesure du QT pendant la mise au point des des	En général, il est peu probable que les associations de deux médicaments ou plus nécessitent une étude approfondie du QT/QTc ou une surveillance intensive à la dernière phase s'il a

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
		associations médicamenteuses. Est-il recommandé de mesurer l'allongement de l'intervalle QT dans le cas de ces associations?	<p>été démontré que les médicaments qui font partie de l'association n'ont pas eu d'effet pertinent dans le cadre des études approfondies du QT/QTc, menées conformément à la ligne directrice E14 de l'ICH.</p> <p>Si un ou plus d'un des médicaments associés n'ont pas été évalués individuellement quant à leurs effets possibles sur l'intervalle QT/QTc, ils peuvent être évalués en association ou de manière indépendante.</p>
6.3	mars 2014	Les promoteurs doivent-ils mener des études approfondies du QT dans le cadre de la mise au point de protéines de grande taille et d'anticorps monoclonaux?	Vu la faible probabilité que les protéines ciblées de grande taille et les anticorps monoclonaux interagissent directement avec les canaux ioniques, une étude approfondie du QT/QTc n'est pas nécessaire dans ce cas, à moins que des facteurs mécanistes ou des données issues des études cliniques ou non cliniques ne laissent croire à un risque d'effet proarythmique.

7. SURVEILLANCE DES ÉLECTROCARDIOGRAMMES PENDANT LA DERNIÈRE PHASE DES ESSAIS CLINIQUES

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
7.1	avril 2012	<p>À la section 2.3 (Évaluation de l'essai clinique après l'« étude approfondie du QT/QTc »), la ligne directrice E14 de l'ICH explique « qu'il n'a pas été tout à fait déterminé ce qui constitue une évaluation adéquate [surveillance] d'un ECG ». Actuellement, existe-t-il une approche raisonnable pour évaluer l'intervalle QTc à la dernière phase du développement clinique dans le cas où un allongement de l'intervalle QT est observé avant la dernière phase des études?</p>	<p>Précisions relatives à l'approche pour évaluer l'intervalle QTc à la dernière phase du développement clinique</p> <p>L'objectif d'une étude approfondie du QT est de caractériser l'effet du médicament sur la repolarisation ventriculaire (intervalle QT). Elle n'a pas pour but d'évaluer le risque de torsade de pointes dans la population cible, mais plutôt de déterminer s'il y a lieu d'obtenir des données supplémentaires pour évaluer le risque. L'observation d'un allongement de l'intervalle QT au-delà du seuil visé par la réglementation (étude approfondie du QT positive) pourrait justifier un suivi électrocardiographique supplémentaire dans la dernière phase des études cliniques. La portée du suivi dépendrait de l'ampleur de l'allongement estimé aux doses et aux concentrations auxquelles il survient. Si l'allongement est substantiel à des concentrations attendues dans les essais cliniques, il importe de protéger les patients pendant la phase suivante des essais et d'obtenir des renseignements supplémentaires sur la fréquence de l'allongement marqué de l'intervalle QT. Dans certains cas où la marge de sécurité est grande entre les expositions thérapeutiques et les expositions provoquant des changements significatifs des intervalles d'ECG, une suivi ECG intensif n'est peut-être pas nécessaire.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>L'intensité recommandée pour la surveillance et l'évaluation dans les essais de dernière phase dépendra de ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> A. l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc observé dans l'étude approfondie du QT ou la première phase des essais cliniques; B. les circonstances dans lesquelles un allongement significatif de l'intervalle QT peut survenir (c.-à-d. utilisation normale ou seulement lorsque les concentrations de médicament sont largement augmentées, notamment en raison d'une insuffisance rénale ou hépatique ou de la prise d'autres médicaments); C. les propriétés pharmacocinétiques du médicament (p. ex. variabilité des concentrations plasmatiques ou des métabolites d'un sujet à l'autre); D. les caractéristiques de la population de patients cible qui augmenteraient le risque d'effet proarythmique (p. ex. cardiopathie structurale); E. la présence d'effets secondaires qui peuvent augmenter le risque d'effet proarythmique (p. ex. hypokaliémie, bradycardie, bloc cardiaque); F. d'autres caractéristiques du médicament (p. ex. pharmacodynamie, innocuité pharmacologique,

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>toxicologie, classe de médicaments, hystérésis).</p> <p>Les exemples suivants délimitent la portée des investigations ECG recommandées en fonction des résultats de l'étude approfondie du QT ou de la première phase des études cliniques. D'autres facteurs pourraient modifier les investigations recommandées, notamment les éléments fournis en A à F ci-dessus.</p> <p>Exemples de surveillance ECG au cours de la dernière phase</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les résultats de l'étude approfondie du QT sont négatifs selon les critères* définis dans la ligne directrice E14 à la dose thérapeutique, mais la dose suprathérapeutique (comparativement à la dose de phase 3) a des effets sur l'intervalle QTc se situant entre 10 et 20 ms. Si l'on peut présumer avec une assurance raisonnable que la dose plus élevée correspond à des expositions improbables dans la population de patients, seule une surveillance ECG régulière est recommandée à la dernière phase des essais. Cette approche fournit une assurance d'innocuité supplémentaire puisqu'il est peu probable que l'on observe un effet clinique significatif sur le QT des patients.

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>2. Les résultats de l'étude approfondie du QT sont positifs selon les critères* définis dans la ligne directrice E14 à la dose thérapeutique, avec un allongement moyenne inférieur à 20 ms. Dans le cas des médicaments ayant un effet de cette ampleur sur l'intervalle QTc, une surveillance intensive des patients à la phase 3 est recommandée.</p> <p>La surveillance ECG intensive pendant les essais cliniques a deux objectifs principaux. Le premier est de protéger les patients qui pourraient présenter de longs intervalles QT inquiétants supérieurs à 500 ms. Le deuxième est de déterminer la fréquence des allongements marqués de l'intervalle QT (p. ex. intervalles QT allongés supérieurs à 500 ms ou allongement de plus de 60 ms de l'intervalle QTc).</p> <p>En raison des limites relatives à la collecte de données d'ECG dans la dernière phase des essais cliniques, l'analyse portera principalement sur les valeurs aberrantes et non pas sur la tendance générale. À l'exception des statistiques descriptives, aucune analyse statistique détaillée n'est prévue. La surveillance s'effectuera à l'échelle locale, sans la participation d'un laboratoire central.</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Le choix du moment pour la collecte des données d'ECG doit être fondé sur les propriétés connues du médicament. Tous les patients devraient être soumis à des ECG de base, à l'état d'équilibre et périodiques pendant l'essai. En outre, les données d'ECG devraient être recueillies près du temps où la concentration maximale est observée (T_{max}) à la première dose et/ou près de l'état d'équilibre chez un sous-groupe de patients ou dans des études spécifiques. La collecte des données d'ECG près du T_{max} n'est pas importante pour les médicaments qui présentent peu de fluctuations entre la concentration maximale et la concentration minimale. Si le médicament a un effet retardé sur l'allongement de l'intervalle QT, le choix du moment pour la collecte des données d'ECG doit tenir compte de ce retard.</p> <p>3. Les résultats de l'étude approfondie du QT sont négatifs selon les critères* définis dans la ligne directrice E14 à la dose thérapeutique, mais la dose suprathérapeutique démontre un effet moyen se situant entre 10 et 20 ms. Si l'on prévoit une exposition suprathérapeutique à la dose clinique uniquement chez un sous-groupe bien caractérisé, une surveillance intensive telle que décrite à l'exemple 2 ci-dessus pourrait être réalisée chez ce sous-groupe de la population de la phase 3. Dans ce cas, il doit y avoir une</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>assurance raisonnable qu'il est peu probable que l'exposition plus élevée survienne dans la population générale de patients. En revanche, si des patients de la population générale (qui ne peuvent être identifiés à l'avance) pourraient dans certains cas être soumis à cette exposition plus élevée, une surveillance ECG intensive de la population de phase 3 est nécessaire, comme l'explique l'exemple 2.</p> <p>4. La dose thérapeutique provoque un allongement moyen de l'intervalle QTc supérieur à 20 ms. Dans le cas des médicaments dont les effets d'allongement de l'intervalle QTc sont importants, une évaluation ECG intensive est souhaitable chez tous les patients des phases 2 et 3. En raison du risque de torsade de pointes, une autre utilité majeure de la surveillance ECG dans la dernière phase des essais serait d'évaluer les stratégies d'atténuation des risques (p. ex. surveillance des électrolytes, stratégies de réduction des doses). Une évaluation ECG plus poussée que ce qui est recommandé aux points ci-dessus dans la présente réponse pourrait également être justifiée (p. ex. enregistrements ECG sur 24 heures, télémétrie, nombreux ECG à la concentration minimale à l'état d'équilibre).</p>

N°	Date d'approbation	Questions	Réponses
			<p>Le promoteur est encouragé à discuter de ces approches avec le ou les organismes de réglementation pertinents avant d'entreprendre des essais de phase 3.</p> <p><i>* Selon la ligne directrice E14 de l'ICH, une étude est dite négative lorsque la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % de l'effet d'allongement de l'intervalle QTc est inférieure à 10 ms.</i></p>