

IMPLEMENTATION D'UNE SOLUTION DE MESURE D'AIDE A LA DECISION DE BIOEQUIVALENCE

Maroua Abcha¹ & Héra Ouaili Mallek² & Asma Hajjem³

¹ *Ecole Supérieure de la Statistique et de l'Analyse de l'Information, Tunisie,
maroua.abcha@gmail.com*

² *Ecole Supérieure de la Statistique et de l'Analyse de l'Information, Tunisie, hela.ouaili@yahoo.fr*

³ *Département Statistiques et Analyse Décisionnelle, Business & Decision, Tunisie,
asma.hajjem@businessdecision.com*

Résumé.

Dans la pratique clinique, il est souvent fait appel aux études de bioéquivalence afin de comparer deux médicaments. L'objectif de ce projet est d'introduire l'aspect pharmacocinétique et statistique de ce type d'étude, ainsi que de modéliser, programmer et implémenter une solution de mesure d'aide à la décision de bioéquivalence.

Mots-clé : Bioéquivalence, pharmacocinétique, modélisation, implémentation

Abstract.

In the clinical practice, studies are often conducted to compare the effects of two types of drugs. The purpose of this project is to grasp the statistical and pharmacokinetic aspects of those studies. Furthermore, this project aims to the modelling, programming and implementation of a bioequivalence solution that supports decision-making.

Keywords : Bioequivalence, pharmacokinetic, modeling, implementation

1 Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, les innovations sont omniprésentes et font partie intégrante du progrès médical. Les essais cliniques ont pour but de déterminer si une innovation pharmaceutique apporte réellement un progrès par rapport à une innovation antérieure.

La démarche comparative mène à formuler une hypothèse de départ appelée hypothèse nulle ou hypothèse privilégiée qui consiste à supposer qu'il n'y a pas de différence entre le nouveau et l'ancien médicament. Ceci donne lieu à deux résultats possibles. Si l'hypothèse est infirmée, alors le nouveau traitement est dit supérieur à l'ancien médicament. En d'autres termes, le nouveau médicament est plus efficace que l'ancien médicament. Par contre, si cette hypothèse est confirmée, nous avons tendance à supposer l'absence de différence significative entre les deux médicaments et

par la suite qu'il existe une équivalence entre ces deux médicaments. Or cette déduction est souvent incorrecte car l'acceptation de l'hypothèse précédente, ne nous permet pas de nous assurer de l'équivalence entre ces deux médicaments. Le deuxième résultat constitue l'objectif de notre étude.

2 La bioéquivalence et ses déterminants

D'un point de vue clinique, afin de développer un nouveau médicament, les laboratoires pharmaceutiques sont amenés à établir des essais cliniques pour vérifier si le nouveau médicament appelé générique est une copie de l'ancien médicament appelé princeps. Pour ce faire, ils doivent prouver que ces deux médicaments se comportent exactement de la même manière dans l'organisme. C'est cela la bioéquivalence.

Selon l'organisation mondiale de la santé, la bioéquivalence consiste à prouver l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.[1]

En d'autres termes, l'équivalence entre deux médicaments réside dans le fait que le nouveau médicament n'a pas une efficacité thérapeutique différente de celle du médicament de référence. Ce procédé, étant une preuve irréfutable pour les scientifiques, est évalué à partir des concentrations du médicament, de ses métabolites, ou des deux à la fois, mesurées dans le sang, le plasma ou le sérum. Le plus souvent, ce type d'étude se fait pour deux médicaments où le brevet d'un médicament déjà mis sur le marché est en cours d'expiration et qu'un médicament générique est créé pour le concurrencer. Dans ce type d'études, Il est souvent fait appel aux notions de la pharmacocinétique ainsi que les mesures de biodisponibilité. Les paramètres pharmacocinétiques reflètent l'avenir d'un médicament dans l'organisme. Ces paramètres génèrent ensemble les effets thérapeutiques du médicament. Ces notions sont à la confluence de plusieurs disciplines pharmaceutiques et mathématiques. La pharmacocinétique étudie l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques des médicaments et ceci en estimant les différents paramètres pharmacocinétiques à partir des données cliniques suite à l'administration du médicament. Ceci mène à focaliser l'étude sur quatre principaux phénomènes qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un médicament dans l'organisme.¹

3 Modélisation et tests statistiques

- Le modèle d'analyse de la variance (ANOVA)

La bioéquivalence, mesurée par l'aire sous la courbe de l'évolution de concentration plasmatique du

¹ Pour plus de détails : http://www.biostat.envt.fr/spip/IMG/pdf/Introduction_a_la_pharmacocinetique-2.pdf

principe actif dans le temps (AUC_{inf}) ou la concentration maximale du principe actif (C_{max}), est expliquée par la nature du traitement, la séquence et la période. Le modèle statistique utilisé est le suivant :

$$Y_{ijkm} = \mu + \zeta_i + S_{im} + \pi_j + J_k + e_{ijkm}$$

où Y_{ijkm} désigne le logarithme de la réponse (AUC_{inf} ou C_{max}) mesurée pour l'individu m inclus dans la séquence i recevant le traitement k dans la période j.

μ est la moyenne générale.

ζ_i est l'effet de la $i^{\text{ème}}$ séquence.

S_{im} est l'effet associé à l'individu m inclus dans la $i^{\text{ème}}$ séquence.

π_j est l'effet de la $j^{\text{ème}}$ période.

J_k est l'effet du $k^{\text{ème}}$ traitement.

e_{ijkm} est l'erreur aléatoire associée à l'individu m inclus dans la séquence i recevant le traitement k dans la période j.

Dans le modèle ci-dessus, nous tenons compte de l'effet de différentes sources de variabilité qui sont l'individu, la séquence, la période et le traitement.

Nous considérons dans notre étude que l'effet des sujets au sein des séquences est aléatoire, tandis que les autres effets sont considérés fixes.

- Les tests d'hypothèses en bioéquivalence

Nous supposons que notre test consiste à étudier les hypothèses suivantes :

H_0 : Les deux médicaments sont bioéquivalents : $\Theta = \mu_T - \mu_R = 0$.

H_a : Les deux médicaments ne sont pas bioéquivalents : $\Theta = \mu_T - \mu_R \neq 0$.

Afin de décider le rejet ou l'acceptation d'une hypothèse, nous présentons la règle de décision par le tableau ci-suivant :

Tableau 1. Règle de décision des tests statistiques

	Hypothèse nulle	Hypothèse alternative
Hypothèse nulle	Bioéquivalent	Erreur de type I α
Hypothèse alternative	Erreur de type II	Non bioéquivalent

Le risque d'erreur de type I est la probabilité de rejeter H_0 alors qu'elle est vraie.

Le risque d'erreur de type II, complémentaire de la fonction puissance, est la probabilité d'accepter

H_0 alors qu'elle est fausse.

Aussi, la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle à tort n'est pas contrôlable. Contrairement à l'erreur de type I, définie au préalable qui est toujours contrôlée. Autrement dit, nous pouvons contrôler l'acceptation de l'hypothèse alternative à tort. Alors que l'erreur de type II n'est pas contrôlée, elle peut même dépasser $1-\alpha$ si le test est biaisé.

Contrôler le risque d'accepter l'hypothèse H_0 à tort, à savoir la bioéquivalence des deux médicaments, lorsque celle-ci n'est pas vraie, revient à inverser les hypothèses du test précédent. Autrement dit, tester les hypothèses ci-dessous :

H_0 : Les deux médicaments ne sont pas bioéquivalents : $\theta = \mu_T - \mu_R \neq 0$.

H_a : Les deux médicaments sont bioéquivalents : $\theta = \mu_T - \mu_R = 0$.

Mais cette inversion constitue un problème, car notre hypothèse alternative se réduit à un singleton alors que l'hypothèse privilégiée couvre un intervalle privé d'une seule valeur.

Dans ce cas, l'intérêt du test en lui-même devient désuet. Une solution se présente à nous, un two-one sided test.

- Le test d'équivalence (procédure de Schuirmann two one sided test)

Afin de comparer les moyennes des paramètres pharmacocinétiques de mesures de biodisponibilité AUC_{inf} et C_{max} , nous recourons à un test de bioéquivalence moyenne. De plus, la procédure de Schuirmann est le test recommandé par la FDA (Food & Drug Administration).

Pour ce type de test, la présence d'une différence significative entre les mesures de biodisponibilité n'induit pas forcément une différence significative en termes d'efficacité thérapeutique. En fait, en appliquant ce test, nous testons l'égalité des effets des médicaments et non pas leur équivalence.

Les hypothèses de ce test sont les suivantes :

$$H_0 : \theta \leq \theta_1 \text{ ou } \theta \geq \theta_2$$

$$H_a : \theta_1 \leq \theta \leq \theta_2$$

Où $\theta = \mu_T - \mu_R$, avec μ_T et μ_R sont les moyennes des traitements test et référence respectivement.

θ_1 et θ_2 désignent les limites définies au préalable par la FDA. Selon cette dernière, le rapport des deux moyennes $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ ne doit pas dépasser les limites [0,80 ; 1,20]. Ceci se traduit par les nouvelles

hypothèses :

$$H_0 : \frac{\mu_T}{\mu_R} < 0,8 \text{ ou } \frac{\mu_T}{\mu_R} > 1,20$$

$$H_a : 0,8 \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 1,20$$

Avant de procéder à ce test, nous devons étudier la distribution des données et vérifier si nous pouvons nous autoriser à conclure que les données proviennent d'une distribution normale.

4 Programmation & Implémentation

Le développement du marché des études cliniques est en forte liaison avec le développement de nouvelles techniques de gestion et d'analyse de l'information. De ce fait, le choix des outils de travail pour les études cliniques conserve sa part d'importance.

Pour cette raison, notre choix se porte sur le logiciel SAS *Statistical Analysis Software*. Ce choix est appuyé par le quadrant magique de Gartner, publié en Février 2014.²

Les différentes étapes de programmation de notre solution sont les suivantes :

- Etape 1. Préparation des données
- Etape 2. Etude descriptive des données
- Etape 3. Estimation du paramètre AUC_{inf}
- Etape 4. Estimation de la constante d'élimination
- Etape 5. Calcul des paramètres pharmacocinétiques
- Etape 6. Modèle d'analyse de la variance
- Etape 7. Procédure de Schuirmann
- Etape 8. Représentation des courbes de l'évolution de concentration plasmatique dans le temps
- Etape 9. Etude pharmacologique clinique

Puisqu'un traitement automatisé de bout en bout est une exigence majeure pour les utilisateurs professionnels, nous avons utilisé des macro-variables et des macro-programmes. Ainsi, nos résultats seront mis à jour automatiquement, dès qu'il y a modification des données. Ces macro-programmes prennent alors comme paramètres d'entrée les données cliniques fournies par les laboratoires pharmaceutiques, à savoir la table de données démographiques, la table de concentration plasmatique, la table des doses administrées et la table des effets indésirables.

Une fois le processus automatisé, nous proposons de développer une application bureau permettant aux utilisateurs d'accéder directement aux résultats de notre programme. En effet, celle-ci facilite la compréhension des résultats, sans nécessiter de connaissance de la syntaxe SAS. Pour cela, nous proposons de développer une application bureau (Desktop application) permettant l'exécution de notre programme SAS.[2]

5 Conclusion & Perspectives

Face à l'accroissement des dépenses de santé, plusieurs politiques de maîtrise de coûts des médicaments ont été envisagées. La principale politique adoptée est la délivrance des médicaments génériques. Pour cela, les investissements en recherche et développement des génériques évoluent

² Pour plus de détails : http://www.sas.com/en_us/news/press-releases/2014/february/gartner-advanced-analytics-leader.html

de manière sans cesse croissante. Dans ce cadre, notre projet de fin d'études a proposé une solution automatisée pour mesurer la bioéquivalence de deux médicaments, tout en créant une application bureau permettant de faciliter l'analyse des résultats et offrant une présentation interactive de ces derniers.

Cette solution a été réalisée en respectant les lignes directrices des études de bioéquivalence publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Aussi, nous avons proposé un modèle de mesure de bioéquivalence selon une approche non-compartmentale.

A l'issue de ce travail, plusieurs perspectives peuvent être envisagées. En effet, ce projet pourra s'étendre pour les études cliniques de phase I, au-delà des études comparatives de bioéquivalence. Ceci mène à ajouter une composante de simulation de scénarios possibles (*what-if*). Cette composante permet de faire des simulations et prévoir l'effet des décisions prises. En utilisant les différents scénarios simulés, l'intégration de toutes les parties peut automatiser l'ensemble du processus, de données brutes au rapport final.

Ce travail pourra être appuyé par une étude des paramètres pharmacodynamiques, à savoir l'effet maximum du médicament, la constante d'affinité et la concentration efficace.

Une deuxième perspective de ce projet est de mettre en évidence l'impact de l'introduction des médicaments génériques sur les dépenses pharmaceutiques en Tunisie. Ceci pourra se faire moyennant une modélisation économétrique étudiant l'effet de l'introduction des médicaments génériques sur le système de l'assurance maladie. En effet, une telle étude empirique pourra souligner l'importance et le besoin des génériques en Tunisie. La justification derrière cette perspective réside dans le fait que les études de bioéquivalence sont interdites par les lois de réglementation des essais cliniques en Tunisie. [3]

Bibliographie

[1] Food and Drug Administration (2013), Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted under an ANDA.

[2] NGUYEN Mai (2011), RTI International, Integrating SAS® and Microsoft .NET for Data Analysis.

[3] IDDIR Kamel (2012) ,15ème journée de la société des sciences pharmaceutiques en Tunisie, Le cadre réglementaire des essais cliniques en Tunisie.