

Le rôle du Directeur D'Etude dans la conduite de l'évaluation de l'innocuité des médicaments

Marie-Françoise HUBERT

Z

Introduction

Evaluation de l'innocuité des médicaments (EIM):

- Basée sur des études précliniques de toxicologie réglementaire
- Personne responsable de la conduite générale de ces études = Directeur d'Etude (DE)

Directeur d'Etude:

- Rôle défini par le texte des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
- = Point central unique de contrôle de l'étude
- Assure le contrôle des aspects scientifiques, administratifs et réglementaires de l'étude
- = Coordinateur devant posséder une formation technique, une aptitude à la communication et à la résolution de problèmes ainsi que des talents de gestionnaire

Z

EIM et Contexte Réglementaire

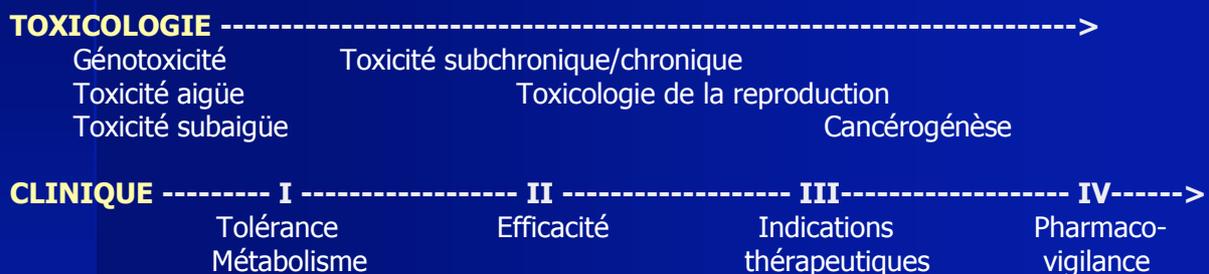
Les études précliniques:

- Mutagénèse
- Toxicologie de la Reproduction
 - Fertilité
 - Toxicité embryonnaire et fœtale
 - Toxicité néonatale et périnatale
- Toxicologie Générale
 - Dose unique
 - Doses multiples
 - études subaiguës (2-4 semaines)
 - études subchroniques (-> 3 mois)
 - études chroniques (-> 6, 9 ou 12 mois)
- Cancérogenèse

Z

EIM et Contexte Réglementaire

Les études précliniques/cliniques:



Z

EIM et Contexte Réglementaire

La réglementation:

- Dispositif législatif et réglementaire français sur
 - l'expérimentation animale
 - ✓ réactif animal
 - ✓ environnement physico-chimique, microbien, social
 - ✓ ingestat
 - les études précliniques
 - les BPL (cf. GLP, 1978)
- Mise en application
 - Modes Opératoires Normalisés (MON)
 - Département d'Assurance de Qualité (AQ)
 - Inspections de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ARSSAPS)

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- DE est responsable de la conception du PLAN (protocole) d'étude et de son approbation; toute modification est sujette à la rédaction d'un amendement.
 - DE supervise la collecte des données, leur analyse et l'établissement du RAPPORT
 - DE tire les conclusions générales de l'étude en coordination avec les autres scientifiques impliqués dans l'étude
- ➔ Plan et Rapport d'Etudes = documents majeurs d'une étude sous la responsabilité scientifique du DE

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- Protocole d'étude doit renseigner sur:
 - ✓ le système d'essai
 - ✓ l'élément d'essai
 - ✓ les examens à réaliser (Phases pré-test, AM et PM)
- Le système d'essai
 - ✓ choix (réglementation, classe thérapeutique, pharmacologie, données antérieures, expérience du laboratoire,...)
 - ✓ caractéristiques (espèce, race ou souche, variété, origine, poids et âge en début d'étude, nombre, sexes,...)
 - ✓ hébergement (environnement, cages,...)
 - ✓ ingestat (aliment, eau de boisson, sciures,...)

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- L'élément d'essai
 - ✓ forme (sel, base,...)
 - ✓ stabilité (chimique, physique)
 - ✓ véhicule/substance contrôle (cf. solubilité et TK)
 - ✓ stabilité des formulations
 - ✓ analyses de concentrations du produit dans les formulations
 - ✓ doses (données précliniques antérieures, exposition systémique anticipée chez l'homme)
 - ✓ voie d'administration
 - ✓ volume d'administration (cf. espèce, solubilité dans véhicule, doses recherchées)

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- Les examens à réaliser
- chronologie, matériel, méthodes, nature et fréquence, (analyses statistiques)
 - Pré-test et phase ante mortem (AM) de l'étude:
 - ✓ Examen clinique, poids corporel, consommation de nourriture,...
 - ✓ ECG, PA, examens ophtalmologiques
 - ✓ Hématologie, biochimie, analyse d'urine
 - ✓ Toxico cinétique
 - Phase post mortem (PM) de l'étude:
 - ✓ Modalités de l'autopsie
 - ✓ Organes à prélever, à peser
 - ✓ Tissus pour examen microscopique

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- Le rapport d'étude
 - ✓ rapport AM: Toxicologue
 - ✓ marqueurs de toxicité
 - ✓ Dose sans effet (No-Observed-Effect Level) AM
 - ✓ rapport TK : Toxico-cinéticien
 - ✓ Cmax
 - ✓ AUC_{0-24hr}
 - ✓ Tmax
 - ✓ rapport PM : Pathologiste
 - ✓ organe (s) cible(s)
 - ✓ Dose sans effet PM

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan scientifique:

- Le rapport d'étude (suite)
 - ✓ Interprétation des données
 - ✓ comparaison avec les contrôles de l'étude
 - ✓ comparaison avec les contrôles historiques
 - ✓ comparaison avec les valeurs pré-test
 - ✓ activité pharmacologique du produit
 - ✓ analyse statistique
 - ✓ Evaluation finale du DE
 - ✓ en accord avec les scientifiques impliqués dans l'étude
 - ✓ synthèse des 3 rapports (résumé d'étude)
 - ✓ relation/correspondance entre les changements AM/PM/Tk
 - ✓ NOEL global pour l'étude

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan administratif:

- DE doit solliciter auprès de la Direction les ressources nécessaires en personnel, équipements, installations et veiller à ce qu'elles soient adéquates et disponibles
 - ✓ Personnel: compétence technique, formation spécifique
 - ✓ Equipements: systèmes informatisés, validation des nouveaux équipements
 - ✓ Installations: locaux d'hébergements, de préparation des formulations, d'exams spécifiques
 - ✓ Consignes pour la manipulation du produit, des formulations, du sang et dérivés des animaux traités
 - ✓ Commande du système d'essai, des éléments d'essai et de référence, réception, affectation

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan administratif:

- Protocole et rapport d'étude
 - ✓ dates des phases importantes
 - ✓ nom et adresse du donneur d'ordre, du site d'essai, des scientifiques impliqués et du DE
 - ✓ distribution du protocole aux personnes concernées
 - ✓ rédaction et distribution des amendements au protocole

En signant et datant le protocole et le rapport, le DE approuve le premier et endosse la responsabilité de la validité des données

- Archivage
 - ✓ protocole, rapport, données brutes et pièces justificatives

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan réglementaire:

- Modes Opératoires Normalisés (MON)
 - ✓ écrits, techniquement validés et approuvés par la Direction
 - ✓ assurent la qualité et l'intégrité des données obtenues
 - ✓ portent sur les éléments d'essai et de référence; les appareils, matériels et réactifs; l'enregistrement, le stockage et la consultation des données; l'établissement des rapports; les systèmes d'essai; les procédures d'AQ, etc.

DE doit s'assurer:

- ✓ que tous les MON nécessaires au bon déroulement de son étude soient disponibles (si non rédaction de MO spécifiques)
- ✓ que les MON soient respectés (si non déviations, etc.)

Z

Rôle du Directeur d'Etude

Sur le plan réglementaire:

- Protocole d'étude
 - ✓ tient compte des demandes ou recommandations réglementaires
- Contrôle de l'AQ
 - ✓ protocole, déroulement de l'étude (phases critiques), rapport
 - ✓ DE doit prendre connaissance des questions soulevées, apporter des réponses, des actions correctives ou effectuer des changements quand nécessaire
- Rapport
 - ✓ degré de conformité aux BPL
 - ✓ existence d'un statut d'AQ

Z

Conclusion

- Rôle multiple du DE dans l'Évaluation de l'Innocuité des Médicaments
- Qualifications scientifique et technique
- Formation et expérience dans la fonction
- Aptitude à la communication

Le rapport du DE permet d'évaluer la toxicité du produit testé in vitro et in vivo sur l'animal de laboratoire.

Extrapolation à l'homme?

Z