

# 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

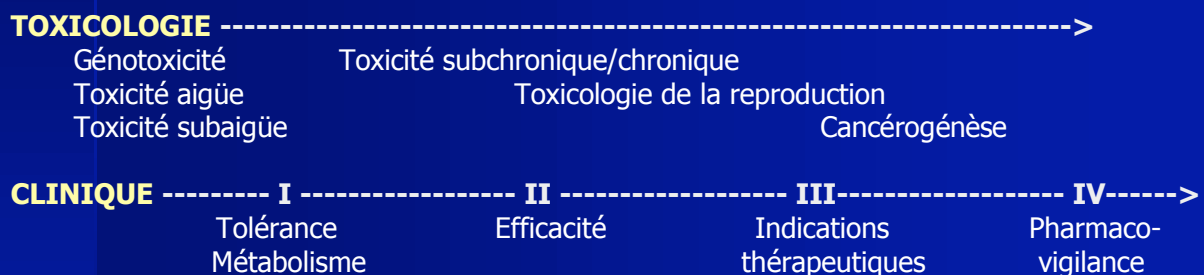
## Les études précliniques:

- 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<sub>0-24hr</sub>
    - ✓ 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