



Rôle et mission de la CRO dans la conduite des études de Bioéquivalences

**Dr Amin Kadi, Président fondateur du Groupe
Monitoring Force
Rabat, le 06/12/2012**



**Merci à son Excellence, Monsieur le ministre de la santé
Merci aux organisateurs et aux participants**

**De nous donner la possibilité de vous
transmettre notre passion**

Les thèmes abordés

1. Les spécificités des études de bio équivalences
2. L'apport de la CRO
 - a) Le site d'investigation
 - b) L'expertise méthode
 - I. Mise à disposition des documents de l'étude
 - II. Mission de la CRO dans la conduite de l'étude
 - III. Mission de la CRO dans l'évaluation de l'étude
3. Le système qualité

1. Les spécificités des études de Bioéquivalences

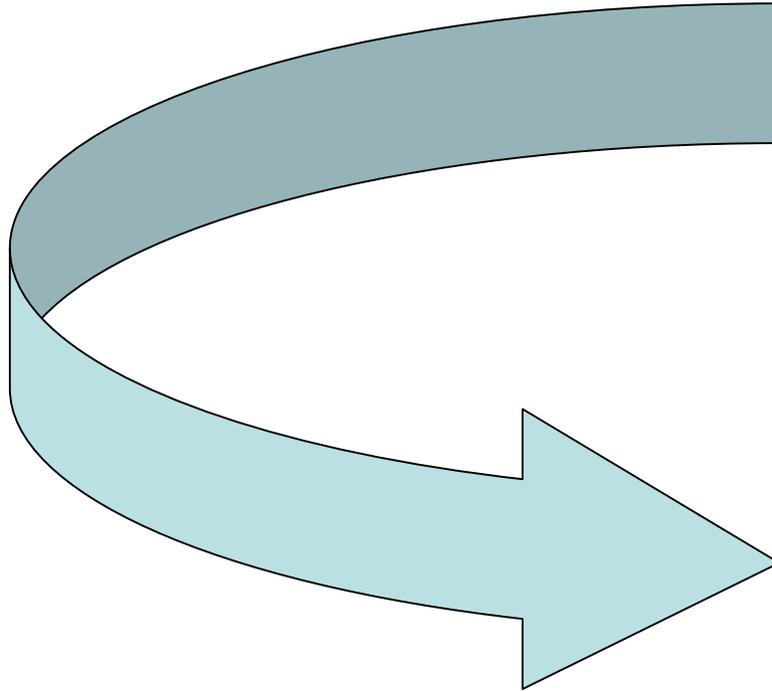
Etudes de Bioéquivalences, études comme les autres ?

- Les études in vivo de Bioéquivalences :
 - Permettent de s'abstenir de la mise en place d'un plan de développement clinique nécessitant beaucoup d'études, de patients, de temps et d'argent
 - Permettent d'apporter la preuve indirecte de l'efficacité et de la bonne tolérance
 - Sont la seule évidence que le générique est efficace et bien toléré
 - Sont des études de phase I
 - Sont soumises aux BPC/GCP

Etudes de Bioéquivalences, études comme les autres ?

- Oui, mais avec des spécificités :
 - Volontaire sain versus patient
 - Comparateur mis sur le marché et jamais de placebo
 - Nécessité d'une hospitalisation (de jour ou plus) sous surveillance médicale
 - Prélèvements et analyses nombreux, spécialisés et fondamentaux

Qui pour les conduire ?



Donneur d'ordre (Promoteur) :

- Fabricants de génériques
- Fabricants de bio similaires

Responsable de la conduite de l'étude

- Contract Research Organization (CRO)

Où les conduire ?

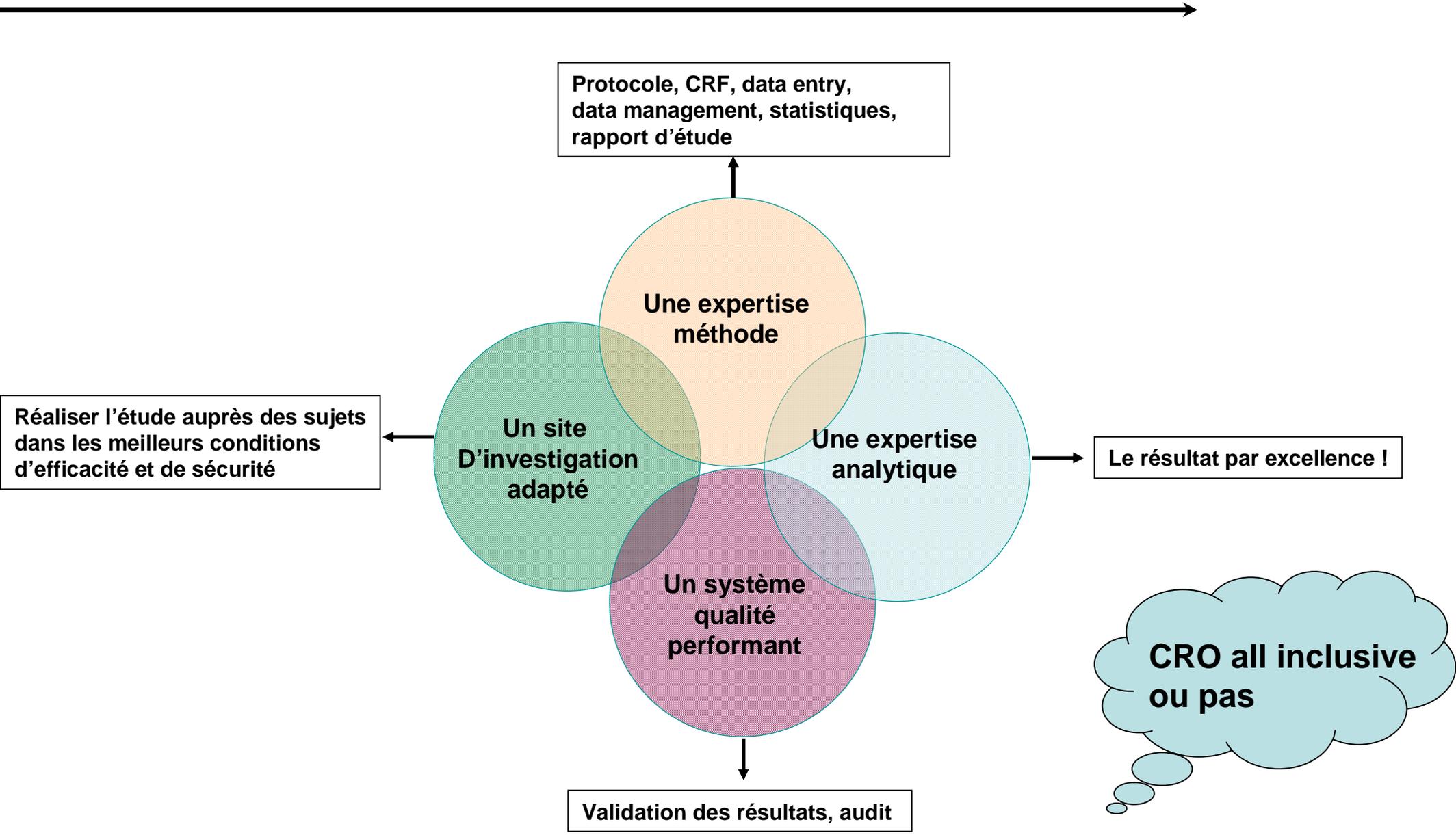
- Dans une organisation mandatée pour la conduite et l'analyse d'études in vivo de Bioéquivalences.
- La phase clinique de l'étude peut être effectuée dans :
 - Des locaux adaptés à l'hôpital
 - Une CRO type « centre de phase 1 » ou unité de pharmacologie clinique
 - Une CRO qui dispose de lits d'hospitalisation dans une structure annexe
- Ces études peuvent être conduites par différents acteurs

Définition de la CRO selon ICH

- CRO :
 - Une personne ou une organisation commercial ou académique ou une unité de recherche avec laquelle le sponsor a contracté en vue de mettre en place ,conduire et analyser tous types d'études, mais aussi et dans le cadre des études de Bioéquivalences :
 - Une organisation mandatée pour la conduite et l'analyse d'études in vivo de Bioéquivalences

2. L'apport de la CRO dans les études de Bioéquivalences

L'apport de la CRO :



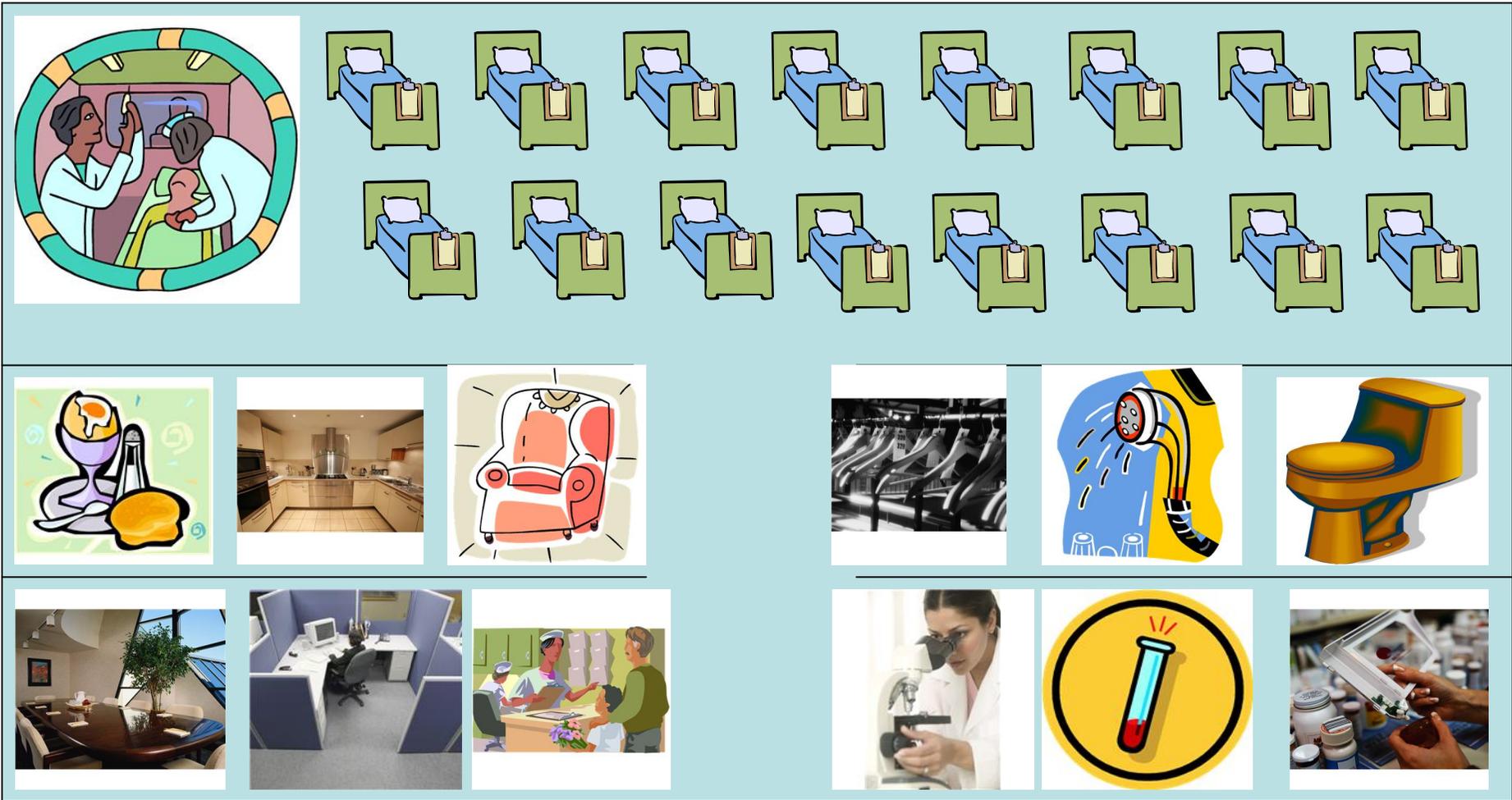


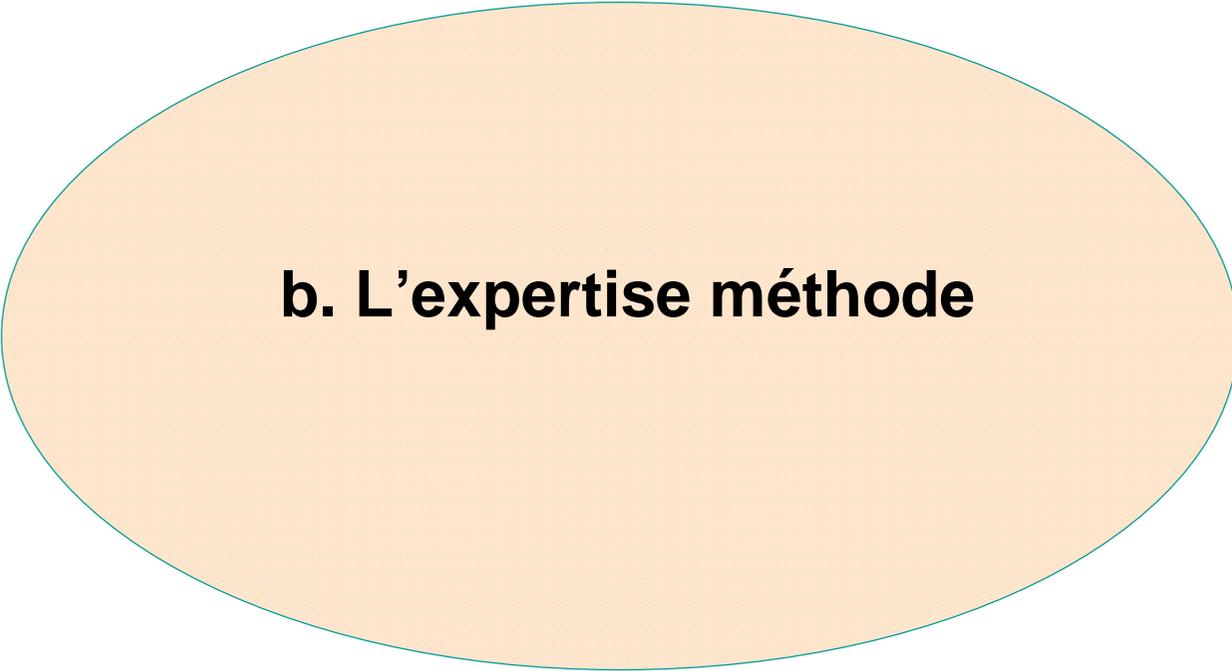
a. Le site d'investigation

Le site d'investigation :

- Doit avoir suffisamment d'espace et des installations pour abriter au moins 16 volontaires sains.
- La nécessité de lits et l'hébergement dépend du type d'essais et du produit à l'essai, et doit être décrite dans le protocole
- Une CRO doit avoir des salles de réunion
- Le site d'investigation devrait avoir les installations suivantes :
 - Une salle pour la sélection des volontaires
 - Une salle pour les volontaires
 - Une salle où les volontaires peuvent se changer et ranger leurs vêtements
 - Des salles d'eau facilement accessibles et en quantité suffisantes
 - Une zone adéquate où doivent être assurés les repas et les loisirs des volontaires sains
 - Une zone réglementée pour opérations pharmaceutiques
 - Une salle pour administrer le produit à l'essai
 - Une salle pour la gestion des prélèvements (séparation plasmatique, congélation)
 - Une salle pour préparer des repas standardisés
 - Disponibilité d'équipement de premiers secours et de médicaments appropriés aux urgences
 - Des installations adéquates pour prodiguer des soins appropriés aux sujets qui exigent une prise en charge en urgence.

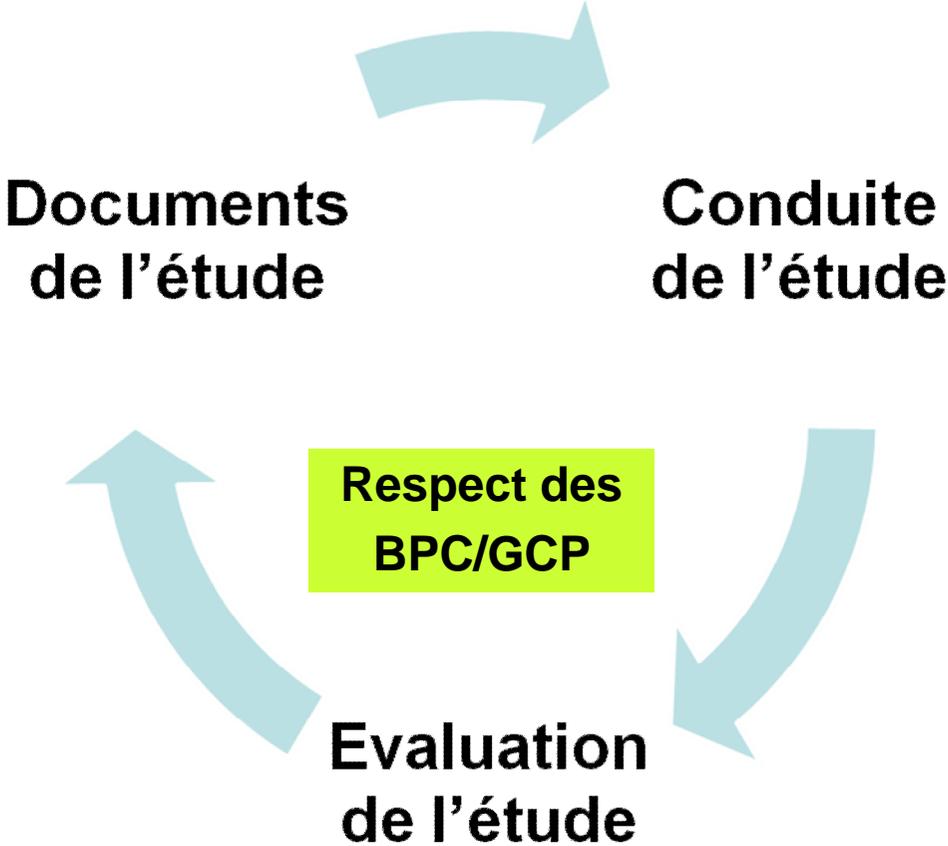
Le site !





b. L'expertise méthode

L'expertise méthode de la CRO



I. Mission de la CRO dans la mise à disposition des documents de l'étude

1. Rédaction du protocole d'étude

A. Définir le design de l'étude :

1. Standard :

- En général, quand on compare 2 formulations, il est recommandé de mettre en place une étude randomisée avec 2 périodes, et 2 séquences de dose unique en cross over two-period

2. Alternatif :

- Etudes en parallèles pour les produits à $\frac{1}{2}$ vie longue
- Etude en modèle de réplication pour les produits à très forte variabilité pharmacocinétique
- Etude à doses multiples quand la tolérance du produit ne permet pas de conclure avec une étude à dose unique
-

3. Déterminer la nécessité et la période de wash out

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 1)

B. Définir la population à l'étude :

1. Calcul du nombre de sujets :

- Le nombre de sujets doit être calculé statistiquement et ne doit pas être inférieur à 12
- Il doit répondre aux considérations suivantes :
 - La variance de l'erreur associée à la première caractéristique étudiée doit se faire à partir d'études antérieures ou de données publiées
 - Le niveau de significativité doit être usuellement de 0.05
 - L'écart attendu du produit de référence doit être compatible avec la Bioéquivalence

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 2)

2. La sélection des sujets doit :

- Permettre de détecter une différence entre les produits
- Etre la plus standardisée possible pour réduire la variabilité inter et intra individuelle
- Normalement concerner des volontaires sains, à moins que le médicament présente des risques de tolérance connus
- Dans la plupart des cas, permettre de détecter des différences de formulation et permettre l'extrapolation
- Permettre de répondre à des critères stricts d'inclusion et d'exclusion
- Concerner des sujets de plus de 18 ans (20 ans dans certains pays) et de préférence avec un BMI oscillant entre 18.5 et 30 kg/m²
- Prendre en considération le risque de grossesse
- De préférence concerner les sujets non fumeurs, non alcooliques et non drogués

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 3)

- Prendre en considération l'ensemble des données liés aux antécédents et à l'examen clinique
- Pouvoir prendre en compte le phénotype et le génotype des patients pour des questions de tolérance ou de pharmacocinétique
- Tenir compte du fait que les groupes doivent être strictement identiques dans les études menées en parallèle et ceci du point de vue :
 - Du sexe
 - De l'âge
 - Du poids
 - De l'origine ethnique
 - Tabagisme
 - Alcool
 - Drogue

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 4)

C. Définir les conditions de l'étude :

1. Standardisation

- Les conditions des tests doivent être standardisées au maximum (jeûne, consommation de boissons, posture post dosage, exercices, horaires de prélèvement) de manière à ce que l'ensemble des facteurs de variabilité, à l'exception de ceux liés au produit, soient minimisés
- En général, le sujet doit jeûner pendant au moins 8 heures avant l'administration du produit
- Le volume de liquide absorbé avec le médicament doit être de 150 ml du fait de l'influence du passage gastrique
- Le sujet doit s'abstenir de fumer, de consommer de l'alcool, du café, du thé, des jus de fruits au moins 48 heures avant les tests
- Pas de boisson avant une heure après l'administration du produit
- Pas de repas avant 4 heures suivant l'administration du produit. Etant entendu que le repas doit être le même pour tous les sujets concernés et ce jusqu'à 12 heures après
- La contraception est acceptée

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 5)

2. Définition des intervalles d'analyse sanguin

- Il faut collecter un nombre suffisant de prélèvements pour décrire de façon adéquate le profil de concentration plasmatique
- Le programme de prélèvement nécessite de fréquents prélèvements aux alentours du t_{max} prévisible afin de déterminer une estimation fiable du pic d'exposition
- La période de prélèvement sanguin, dans les études à dose unique, doit être poursuivie au moins après 3 demies vies d'élimination
- Il faut en règle générale, au moins 3 prélèvements durant la phase d'absorption, 3 à 4 aux alentours du t_{max} prévisible et 4 prélèvements durant la phase d'élimination du produit
- Les intervalles entre les prélèvements successifs ne doivent, en général, pas être plus long qu'une ½ vie
- Quand des dosages urinaires sont nécessaires, il faut collecter l'urine sur une période d'au moins 3 demies vies. Si on doit mesurer le taux d'excrétion, l'intervalle de collecte de l'urine doit être le plus court possible pendant la phase d'absorption.

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 6)

3. Considération des conditions de jeûne ou de non jeûne:

- Le jeûne (de 8 à 10 heures) est en général une règle. Cela permet en effet d'avoir les conditions les plus sensibles pour détecter une différence entre les formulations
- Dans les études où la prise du traitement nécessite que le patient ne soit pas à jeun, le repas doit être composé de produits à fortes teneurs en matières grasses et hypercaloriques (800 à 1000 kcal)

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 7)

D. Définition des caractéristiques à étudier :

1. **Paramètres pharmacocinétiques:** A déterminer en fonction des produits et du type d'étude
 - Etude avec dose unique : $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, surface résiduelle, C_{max} et t_{max}
 - Etude où l'analyse à 72 heures est suffisante : $ASC_{(0-72h)}$,
 - Etude pour déterminer une Bioéquivalence pour des formes à libérations immédiates : $ASC_{(0-t)}$, $C_{max, ss}$ et $t_{max, ss}$
2. **Principe actif et ses métabolites:**
 - Analyse nécessaire car le C_{max} du principe actif d'origine est plus sensible pour détecter des différences entre les formulations dans le niveau d'absorption plutôt que le C_{max} des métabolites
 - La démonstration de la Bioéquivalence entre les composés d'origine est aussi valable pour les pro drogues inactives.
 - L'utilisation d'un métabolite comme un substitut pour un composé parent actif n'est pas encouragée

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 8)

3. Enantiomères:

- La mesure des énantiomères individuels est recommandée lorsque l'ensemble des critères ci-dessous sont réunis :
 - les énantiomères présentent des caractéristiques pharmacodynamiques différentes
 - les énantiomères présentent des caractéristiques pharmacocinétiques différentes
 - Le rapport d'exposition des énantiomères est modifié par la différence dans le niveau d'absorption

4. L'utilisation des données urinaires:

- L'utilisation de données sur l'excrétion urinaire comme substitut pour une concentration plasmatique peut être acceptable dans la détermination de l'étendue de l'exposition quand il n'est pas possible de mesurer de manière fiable le profil temporel de concentration plasmatique de la molécule mère (principe actif)

1. Rédaction du protocole d'étude (suite 9)

E. Description de la méthodologie bio analytique :

- Cette partie doit être en adéquation avec les Bonnes Pratiques de Laboratoires
- La méthode se doit d'être bien caractérisée, totalement validée et documentée
- Les caractéristiques principales des études de bioanalyses sont :
 - Sélectivité
 - Limite inférieure de quantification
 - Calibration des courbes de performance
 - Niveau de précision
 - Stabilité
- La ré-analyse des échantillons doit être prédéfinie dans le protocole et/ou la SOP avant le démarrage des analyses
- L'analyse des échantillons doit se faire en aveugle

2. Information et consentement patient

- Il est obligatoire de rédiger dans la langue parlée par les patients, une information qui doit être :
 - la plus explicite possible
 - la plus exhaustive possible
- Le consentement doit stipuler que
 - La participation est volontaire
 - Le sujet a le droit de retirer son consentement et ce à tout moment et sans devoir justifier sa décision

3. Rédaction du CRF (Case Report Form)

- La mise à disposition d'un cahier d'observation est indispensable pour le recueil des données
- Il peut s'agir d'un CRF papier ou électronique
- Doit permettre de répondre à l'ensemble des objectifs de l'étude et du plan d'analyse statistiques
- Doit être rédigé selon des procédures strictes
- Toute correction faite à la demande de l'ARC devra être datée et signée par l'investigateur



II. Mission de la CRO dans la conduite de l'étude

1. Processus réglementaire

- La CRO doit préparer les dossiers de demande d'autorisation
- Elle devra s'assurer de la conformité réglementaire:
 - Approbation d'un comité d'éthique indépendant du promoteur, de l'investigateur et de la CRO
 - Consentement informé :
 - Explication faite par l'investigateur
 - Remise du consentement éclairé pour lecture et signature après réflexion
 - Le sujet doit avoir accès aux informations relatives à son assurance et à la prise en charge d'éventuelles complications.

2. La sélection du centre

- Une visite de sélection du centre, conduite par un ARC ou un Chef de projet est indispensable et ce afin de vérifier
 1. La conformité du site d'investigation dans la conduite et l'analyse d'études in vivo de Bioéquivalences.
 2. La qualification de l'investigateur qui est le responsable de la conduite de l'ensemble de l'étude et qui doit :
 - a) Etre médecin
 - b) Posséder les qualifications et les formations adaptées et requises
 - c) Jouir d'une expérience suffisante
 - d) Etre signataire du protocole et du rapport d'étude

3. Monitoring

- Les ARCs doivent être qualifiés et formés
- La mission principale des ARCs est de vérifier que l'étude est conduite en accord avec le protocole, les BPC, les BTL et dans le respect du processus réglementaire
- La fréquence des visites est à définir en fonction du type d'étude et du nombre de sujets
- Les visites de monitoring doivent faire l'objet d'un CR de visite
- La CRO devra mettre en application ses procédures relatives à :
 - La visites sur site : faisabilité, sélection, monitoring et clôture
 - La vérification des données sources
 - La comptabilisation des Unités de Traitements
 - Le respect du protocole

4. Contrôle des Unités de traitement

- La CRO devra vérifier et documenter toutes les informations concernant le traitement à l'étude et le comparateur à toutes les phases de l'étude.
 - Réception
 - Stockage
 - Etiquetage
 - Condition de stockage
 - Manutention
 - Délivrance
 - Administration
 - Réconciliation
 - Retour et/ou destruction
 - Comptabilisation

5. Gestion et analyse des prélèvements

- La CRO devra vérifier et documenter toutes les informations concernant :
 - Les prélèvements
 - Les techniques de prélèvements
 - Les conditions de prélèvements
 - La collecte
 - La préparation
 - Le transport
 - Les conditions de stockage
 - L'étiquetage des tubes

6. Gestion des effets indésirables

- La CRO veillera à ce que l'ensemble des AE et des SUSSAR aient été reportés et déclarés.
- Mise à disposition d'un rapport de PV annuel



III. Mission de la CRO dans l'évaluation de l'étude

1.Data Management

- L'ensemble des CRF devra être saisi dans une base de data management
- Il est indispensable de définir le processus de saisie des données
- Il est nécessaire de faire 2 saisies indépendantes avec 3ème saisie si incohérences entre les 2 saisies.
- Les DCF seront émises et transmises via l'ARC à l'investigateur pour correction
- Les corrections seront implémentées dans la base
- Audit trial indispensable : Personne autorisée + documentation
- Sortie des listings
- Réconciliation
- Gel de base

2.Statistiques

- Edition des tables et calcul statistiques sous SAS
- Dans le respect du plan d'analyse statistique, qui aura du être rédigé en amont et qui fait partie intégrante des documents de l'étude

3. Rapport

- Le rapport de Bioéquivalence doit préciser la documentation complète, la conduite et l'évaluation du protocole
- Le rapport devra être un rapport ICH

3. Le système qualité

Le système qualité

- Doit permettre de vérifier toutes les activités réalisées dans le cadre du protocole et notamment de
 - S'assurer que le système qualité, incluant les SOP, est suivi, révisé et mis à jour
 - Permettre la vérification de toutes les données de l'étude de fiabilité et de traçabilité
 - Planifier et de conduire des audits internes régulièrement, en accord avec les SOP, et d'assurer le suivi des actions correctrices
 - S'assurer que le système d'analyse biologique est en accord avec les BPL et s'assurer du bon suivi des actions correctrices
 - Vérifier que le rapport d'essai reflète exactement et complètement les données de l'étude.

- Le laboratoire doit disposer d'une unité d'assurance qualité, qui devrait être indépendante de la personne (s) responsable(s) des travaux d'analyse, et qui doit s'assurer que la méthode d'analyse utilisée est validée et à jour.

Liste des SOP requise

- Conduct of bioequivalence (BE) study
- Archiving and retrieval of documents related to BE study
- Quality assurance of the BE study; audits of clinical and bio analytical part of the study and the study report
- Study files
- Preparation and review of the protocol for the study
- Amendment to the protocol for the study
- Protocol deviations/violation recording and reporting
- Sponsor/CRO quality assurance agreement in conducting the BE study
- Study approval process by ethical committee
- Bioavailability (BA)/BE report
- Study report
- Written informed consent
- Obtaining written informed consent for screening from study volunteers
- Allotment of identification numbers to volunteers at various stages in BE study
- Investigator's brochure (IB)
- Case-report form (CRF)
- Preparation of CRF, review and completion
- Data collection and CRF completion
- 1Adverse/serious adverse event monitoring, recording and reporting
- Organization chart of the study
- Training of the personnel
- Responsibilities of the members of the research team

Liste des SOP requise

- Monitoring of the study by the sponsor
- Conduct of pre-study meeting
- Study start-up
- Subject management
- SOP on mobilization of individuals for registration into volunteer bank
- Eligibility criteria for registration and registration of individuals into volunteer bank
- Handling of subject withdrawal
- Allotment of identification numbers to volunteers at various stages in biostudy
- Screening of enrolled volunteers for the study
- Collection of urine samples of subjects for detection of drugs of abuse and transportation of samples to pathology laboratory
- Custodian duties
- Payments to research subjects for BA/BE studies
- Procedures for entry into and exit from clinical unit
- Handling of subject check-in and check-out
- Housekeeping at clinical unit
- Planning, preparation, evaluation and service of standardized meals for bio-studies.
- Distribution of meals to study subjects
- Operation and maintenance of nurse calling system
- Administration of oral solid dosage form of the drug to human subjects during BA/BE study.
- Cannulation of study subjects
- Collection of blood samples from study subjects
- System for number of bio-samples
- Recording of vital signs of subjects

Liste des SOP requise

- Operation and verification of fire alarm system
- Oxygen administration to subject from medical oxygen cylinder
- Emergency care of subjects during BA/BE study
- Availability of ambulance during BA/BE study
- Centrifugation and separation of blood samples
- Storage of plasma/serum samples
- Segregation of bio-samples
- Transfer of plasma/serum samples to bio analytical laboratory
- Procedures for washing glassware
- Recording temperature and relative humidity of rooms
- Instruction on operation and maintenance procedures for all the equipment in the clinical unit
- Numbering the equipment and log books for use in the clinical unit
- Control of access to pharmacy
- Pharmacy area requirements
- Authorization related to drug storage, dispensing and retrieval from storage for BE study

Liste des SOP requise

- Study drug receipt, return and accountability documentation
- Study drug receipt and return procedures
- Storage of drugs in the pharmacy
- Line clearance before and after dispensing
- Documentation of line clearance and dispensing; packaging records and release of dispensed drugs
- Retention of samples of study drugs
- Disposal of archived study drugs
- Disposal of biological materials
- Procedures for bio analytical laboratory (SOPs for the different equipment, analytical methods, reagent preparation)
- Out-of-specification (OOS) situation in the laboratory
- Acceptance criteria for analytical runs: acceptance of calibration curves, acceptance of the runs based on QC samples results
- Chromatographic acceptance criteria, chromatogram integration
- Sample reassay
- Pharmacokinetic data from bio analytical data
- Statistics in the BE study

Conclusion

- Les études de Bioéquivalences :
 - La rigueur d'une étude d'enregistrement
 - La spécificité de la partie analytique
 - Un site approprié
 - Une affaire de spécialiste

Pour le total bien être du patient

**Merci à vous et bravo au Maroc
d'en avoir fait une obligation réglementaire**