

## IMPORTANT

Les inscriptions  
aux journées GMP  
prévues les lundi 10  
et mardi 11 octobre  
2011, cité  
universitaire, Paris  
XIV sont ouvertes.

Un appel à posters  
est lancé sur le site  
[www.gmp.asso.fr](http://www.gmp.asso.fr)

## Pleins feux sur :

Vie de l'association  
Points chauds scientifiques  
La parole aux universitaires  
Coté réglementaire

## Edito

*Bureau du GMP*

Cet éditto est pour nous l'occasion de reprendre contact avec les membres de l'association. Tout d'abord, en cette période de rentrée : bonnes rentrée à tous ! Justement après la rentrée nous vous invitons à reprendre le chemin de la science avec les journées GMP 2011. Ces dernières couvriront les deux thèmes suivant : intégration des données précliniques et *in vitro* pour le développement clinique ainsi que les nouvelles voies topiques pour l'administration d'agent thérapeutique. Comme vous le verrez, ces deux thèmes sont liés par ce qui constitue un de nos cœur de métiers : la prédiction des propriétés et des comportements cliniques de nos molécules, qu'elles soient qualifiées de petites (small molecule) ou qu'elles appartiennent à la catégorie montante des protéines thérapeutiques et cela quelque soit leur voie d'administration. Ces dernières, après s'être longtemps cantonnées aux voies classiques (orale, IV, et pour certaines molécules cutanées) deviennent plurielles avec des possibilités nouvelles, auxquelles on ne pensait pas il y a quelques années. Elles prennent un essor important grâce justement à l'intégration des données *in vitro* et précliniques qui permettent de mieux comprendre et connaître les caractéristiques de nos molécules afin de mieux prédire leur comportement chez l'homme.

Le bureau du GMP est donc heureux de vous proposer, lors de ces journées, de mieux connaître ces nouvelles voies d'administration, grâce notamment à l'utilisation des données précliniques et *in vitro*, pour un développement clinique plus ciblé et plus sur.

## Vie de l'association :

### 1) Bilan 2010 :

Nombre d'adhérents en 2010: 141

Inscrits aux dernières journées GMP 2010 : 117

### 2) Coup de jeune de notre site web ([www.gmp.asso.fr](http://www.gmp.asso.fr)) :

- Nouveau mode de paiement en ligne (adhésion et/ou inscriptions aux journées)
- Lien direct avec LinkedIn
- Boîte à idée à utiliser sans modération !!
- Contact facile avec les membres du bureau
- Réorganisation de la partie « Liens » pour plus de clarté

### 3) Elections 2011 ...

Après 2 années en tant que conseillère au sein de l'association, Maryline Boyer quitte prématurément le bureau pour partir vers de nouvelles aventures. Nous tenions à lui souhaiter bonne chance dans ses nouvelles fonctions!

De ce fait, avec le départ de notre président cette année, deux places au sein du bureau sont à pourvoir.

Les élections se dérouleront de Septembre à Octobre via notre site internet.

Et, bien sûr, pour que ces élections se déroulent "correctement", il nous faut des candidats et/ou

des candidates!

Si vous avez envie de participer à la vie du GMP, n'hésitez pas à vous faire connaître dès à présent auprès d'un des membres du bureau actuel.

Et, si vous avez des questions sur notre activité, notre organisation et le temps que nous

consacrons à notre association, sachez que nous sommes toujours là pour vous répondre.



## La parole aux Universitaires :

### Les liens Universités-Industrie dans le domaine de la Pharmacocinétique

Bien que le terme pharmacocinétique apparut pour la première fois sur le continent européen au milieu du vingtième siècle, son développement académique s'est fortement déroulé aux Etats-Unis ou plusieurs pionniers comme Wagner, Nelson, Garrett, Gibaldi, Lévy ont fondé de brillantes écoles d'enseignement et de recherche à l'origine des bases conceptuelles de nos pratiques quotidiennes dans ce champ disciplinaire.

Longtemps intégrée à l'enseignement de la pharmacologie, la pharmacocinétique a connu en France une évolution progressive au niveau universitaire. La pharmacocinétique est essentiellement enseignée par les facultés de médecine et de pharmacie. Pour les premières, l'enseignement reste inséré au sein des enseignements de pharmacologie ou de thérapeutique avec une part horaire mineure.

Au cours de ces deux dernières décades, l'enseignement de la pharmacocinétique s'est beaucoup développé au niveau des facultés de pharmacie et souvent individualisé dans quelques facultés apportant une identification plus claire de cette discipline, qui si elle apparaît spontanément distincte de la pharmacologie au niveau des structures de l'industrie pharmaceutique reste, hélas, assimilée à cette discipline au niveau universitaire.

Cette situation assez particulière à notre pays explique en partie les difficultés de promouvoir un enseignement et une recherche dans ce domaine. Néanmoins plusieurs sites universitaires ont réussi à développer l'enseignement de la pharmacocinétique au-delà de la formation commune de base en créant des filières de spécialisation comme les DEA, DESS, diplômes d'université, de nos jours relayés par les Masters.

Ces formations se sont développées grâce aux fortes relations entre les industries et les universités. L'enseignement pratique qui complète la formation théorique au cours d'un Master s'effectue majoritairement au sein des équipes de pharmacocinétique de l'industrie pharmaceutique. Ce partenariat est indispensable et la richesse en nombre de sites d'accueil fut un élément important dans une formation académique s'appuyant sur les compétences des partenaires industriels. L'évolution actuelle du tissu industriel pharmaceutique en France est source d'inquiétudes car la réduction du nombre de centres formateurs peut représenter un handicap pour la formation de spécialistes. Cette tendance se traduit actuellement par la recherche de stages dans d'autres pays européens. Cette ouverture vers un partenariat université - industrie à l'échelle de l'Europe conduit

aussi nos étudiants à évoluer vers des formations doctorales, permettant ainsi aux futurs docteurs de postuler dans les divers métiers de la pharmacocinétique au niveau international.

Le couple université - industrie françaises assure donc un rôle significatif dans l'éducation en pharmacocinétique mais en s'ouvrant aujourd'hui à l'offre et à la compétition internationale.

Ces liens qui existent au niveau de l'enseignement le sont aussi en Recherche où de fructueuses collaborations permettent aux laboratoires universitaires de pharmacocinétique de mener des recherches de qualité tant dans les domaines de la modélisation (pharmacocinétique de population, modèles PK-PD, PB-PK.....) que du métabolisme et des modèles d'études in vitro et in vivo.

Quelques équipes universitaires bénéficient d'une reconnaissance institutionnelle leur permettant d'être équipe d'accueil universitaire ou encore labellisée par des organismes comme l'Inserm.

Face à cette nécessité de donner une reconnaissance institutionnelle aux équipes de recherche en pharmacocinétique, il est indispensable de former les plus jeunes au stade doctoral et de leur offrir un cadre de recherche de haut niveau parfaitement synchronisé avec les domaines de recherche les plus avancés en pharmacocinétique.

Cette analyse reflète l'opinion d'un enseignant-chercheur ayant traversé quelques décades en compagnie de la pharmacocinétique. J'en tire les enseignements qu'elle doit être elle-même au sein des universités, mixer sans cesse les mondes académiques et industriels pour des bénéfices réciproques et s'adapter continuellement aux évolutions tant de nos structures académiques et de recherche que de la science elle-même qui nous pousse tous les jours vers l'acquisition de nouvelles connaissances.

*Jean-Michel Scherrmann.*

*Professeur de Pharmacocinétique.*

*Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes.*

## Le sujet scientifique chaud :

Les modèles PBPK dans les dossiers d'enregistrement: l'évaluation des agences réglementaires.

### 1. Emergence des modèles PBPK comme outils dans le développement clinique

La meilleure compréhension des facteurs physiologiques influençant les processus ADME d'une part et des mécanismes d'action pharmacodynamiques d'autre part, ainsi que le développement de logiciels intégrant l'ensemble de ces informations ont favorisé l'émergence des techniques de modélisation et de simulation *in silico* basées sur l'approche mécanistique, encore désignées sous l'acronyme de modèle « PBPK » pour Physiologically-Based Pharmacokinetic modeling. Les modèles PBPK sont capables d'estimer un profil pharmacocinétique (PK) ou des paramètres d'exposition pour un tissu ou un organe donné en fonction des données disponibles sur les processus ADME (constantes d'absorption, taille et diffusion tissulaires, etc.). Ils constituent un outil de choix pour l'intégration des données précliniques *in vitro* et *in vivo* dans le développement clinique des nouvelles molécules. Tout d'abord utilisés aux stades précoces du développement comme outils d'aide à la décision (ex : optimisation de formulations, prédictions PK/PD chez l'homme, aide à l'optimisation des schémas d'études), les modèles PBPK sont de plus en plus exploités par les industriels dans les dossiers d'enregistrement, notamment pour répondre à des questions réglementaires d'ordre clinique visant à obtenir la dispense de certaines études. Cependant, la prise en compte de ces approches par les agences de santé est relativement récente et pour le moment aucun cadre réglementaire ne régit l'application de ces modèles et l'extrapolation de leurs résultats dans le domaine clinique ainsi que les aspects liés à leur validation.

### 2. Exemples d'application et réactions de la FDA

Une revue récente menée par le CDER de la FDA permet de mieux cerner les implications réglementaires sur l'application des modèles PBPK dans les dossiers d'enregistrement [Zhao P. et al. Clin Pharm Ther, 2011, 89 (2), 259-267]. Entre Juillet 2008 et Juin 2010, 7 dossiers IND et 6 dossiers NDA incluant des modélisations PBPK réalisées par le promoteur ont été évalués par la FDA. Le CDER de la FDA a également mené sa propre analyse PBPK dans le cadre de 4 dossiers

NDA pour lesquels aucune analyse n'avait été conduite par le promoteur. En comparaison, seules 2 soumissions incluant une approche PBPK ont été évaluées par le FDA entre 2005 et 2008, illustrant ainsi le gain d'intérêt par rapport à cette approche.

Pour la grande majorité de ces soumissions, la modélisation PBPK a été conduite pour répondre à des questions réglementaires relatives au risque clinique d'interaction PK médicamenteuse (DDI) impliquant principalement la voie des CYPs. Dans les autres cas, le modèle PBPK a permis d'optimiser le choix des doses dans la population pédiatrique à partir de données PK chez l'adulte ou encore d'affiner des recommandations de doses chez les patients insuffisant hépatiques en prédisant la PK pour des doses de produit supérieures à celles utilisées dans l'étude clinique dédiée. Dans la revue du CDER, plusieurs exemples sont discutés et concernent essentiellement des prédictions d'interactions médicamenteuses. Globalement, les modèles d'interaction PBPK ont servi à déterminer la nécessité ou non de conduire de nouvelles études cliniques (mesures de follow-up) pour l'évaluation du ratio bénéfice sur risque des nouvelles molécules.

Dans un des cas, une molécule A était identifiée comme un inhibiteur réversible des CYP2C9 sur la base de tests *in vitro* (rapport  $[I]/K_i > 0.1$ ). La molécule A était caractérisée par une demi-vie d'élimination courte et les simulations PBPK conduites par le promoteur indiquaient un risque d'interaction mineur avec la Warfarine (substrat CYP2C9). L'analyse PBPK a été complétée par la FDA et suggérait un effet inhibiteur significatif lorsque la PK des métabolites était intégrée dans la modélisation. Par mesure conservatrice et en raison de l'absence de tests d'inhibition *in vitro*, la modélisation de la FDA fut réalisée avec un potentiel inhibiteur du CYP2C9 similaire entre les métabolites et le produit inchangé. Dans ce cas précis, les mesures requises par le régulateur étaient de réaliser les tests *in vitro* d'inhibition avec les métabolites et intégrer ces données dans le modèle. Le promoteur s'engageait donc à conduire une étude PK clinique d'interaction uniquement si les résultats PBPK confirmaient ceux de la FDA.

Dans un deuxième exemple, le modèle PBPK a permis de quantifier le risque d'interaction entre la molécule étudiée, le sildenafil (substrat CYP3A) et le ritonavir (puissant inhibiteur CYP3A). Une étude clinique montrait que l'AUC du sildenafil administré par voie orale avec le ritonavir était 10 fois supérieure à l'AUC contrôle. L'analyse PBPK réalisée par le promoteur prédisait un effet inhibiteur du ritonavir trois fois inférieur lorsque le sildenafil était administré par voie intraveineuse. En faisant l'économie d'une étude clinique, le sponsor, en accord avec la FDA, a transcrit les résultats de la modélisation dans le RCP du produit, spécifiant que le degré d'interaction avec un inhibiteur CYP3A est inférieur lorsque le sildenafil est administré par voie intraveineuse.

Dans un troisième exemple, l'impact de plusieurs facteurs combinés sur l'exposition plasmatique du rivaroxaban a été modélisé. Le modèle PBPK prédisait que pour une diminution de la fonction rénale de respectivement 0% (pas d'insuffisance rénale), 25%, 50%, 75% et 90%, l'AUC du rivaroxaban en présence de l'érythromycine représenterait 1.2, 1.5, 2.0, 3.0 et 4.1 fois l'AUC contrôle (en absence d'érythromycine et chez les patients avec une fonction rénale normale). Toutefois, la revue de la FDA concluait que ce modèle PBPK devait être affiné afin de statuer définitivement sur l'impact *in vivo* d'une interaction chez les sujets insuffisant rénaux.

Dans un dernier exemple, un modèle PBPK a été développé sur le cabazitaxel, molécule principalement métabolisée et identifiée *in vitro* comme un inhibiteur potentiel des isoenzymes du CYP3A. Différents scénarios ont été simulés. Les résultats de la modélisation ont montré : (1) l'absence d'effet inhibiteur du carbazitaxel sur le midazolam (substrat CYP3A), (2) un effet significatif inhibiteur du ketoconazole et (3) inducteur de la rifampicin sur le carbazitaxel et (4) une altération significative de la PK du carbazitaxel chez les patients insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh C). Dans ce cas, l'agence ne préconisait pas de conduire une étude spécifique avec un substrat. En revanche, les études *in vivo* avec un inhibiteur et un inducteur étaient requises. Enfin, les simulations ont permis d'optimiser le design d'une étude chez l'insuffisant hépatique.

### 3. Démarche générale PBPK et prérequis

Ces exemples révèlent à quel point, l'approche PBPK fait désormais partie intégrante du processus d'expertise des agences. Le régulateur reconnaît l'intérêt et l'avantage des modèles PBPK dans le but de répondre à des questions réglementaires spécifiques, notamment celles relatives à la prise en compte de multiples facteurs dans le cas des prédictions d'interactions PK (ex : DDI chez les insuffisants rénaux). Cependant, il est bien spécifié que l'intégrité de ces modèles, souvent complexes, est conditionnée à l'obtention de nombreux paramètres molécule-dépendant; ce qui induit la mise en œuvre de multiples études précliniques. L'identification de toutes les voies d'élimination et la détermination de la part respective de chaque voie dans l'élimination globale de la molécule restent des conditions majeures pour le bon usage de ces modèles. Ces mêmes informations peuvent s'avérer également nécessaires pour les métabolites identifiés comme majeurs. Il est bien précisé que la construction d'un modèle PBPK adéquat repose sur un processus itératif (concept de « predict, learn and confirm »): un modèle initial est généralement bâti sur les informations précoces des premières étapes du développement (provenant des études précliniques *in vitro* et *in vivo*) et dont les simulations doivent être confrontées aux données cliniques générées aux stades ultérieurs. Cette confrontation permet d'une part de qualifier le modèle et d'autre part un

ajustement des paramètres du modèle. D'un autre côté, les paramètres du modèle dits « système-dépendant » doivent être correctement caractérisés. En effet, une des limites dans l'utilisation des modèles PBPK reste le peu de données pertinentes relatives aux changements physiologiques liés à certaines maladies (ex : Cancers, maladies métaboliques, etc.), survenant aux âges extrêmes de la vie (nouveau nés et sujet âgés) ou encore dus au dysfonctionnement de certains organes.

#### **4. Evolutions et tendances**

Une meilleure connaissance des mécanismes ADME et des processus physiologiques devraient renforcer la pertinence des modèles PBPK, notamment pour étendre son champ d'application afin d'évaluer l'influence des facteurs intrinsèques (population spéciales, pédiatrie, ethnicité, ...) ou extrinsèques (pathologie particulière, effet de l'alimentation, facteurs environnementaux, ...). La mise en place de bonnes pratiques apparaît nécessaire afin d'encadrer l'utilisation de ces techniques au cours du développement et afin de faciliter l'interprétation des résultats pour l'évaluation du ratio bénéfice sur risque.

## Coté réglementaire:



### Interactions médicamenteuses : le nouveau règlementaire en préparation

Durant les années 90, les deux principales agences réglementaires ont émis des recommandations "guidelines" afin d'orienter les investigations des industriels de la pharmacie en matière d'interactions médicamenteuses. A cette époque, les interactions étaient considérées essentiellement d'ordre métabolique. Depuis la finalisation de ces documents, ce domaine scientifique a beaucoup évolué avec notamment la découverte de l'impact des transporteurs sur les propriétés ADME des xénobiotiques ; mais aussi la mise en évidence de mécanismes d'inhibition jusque là sous-estimés comme le "mechanism based inhibition" (MBI) ; pour ne citer que ces deux processus. Il était temps donc pour les autorités de dépoussiérer leur guideline respective, en intégrant ces nouvelles découvertes.

Hasard de calendrier et/ou intention délibérée, les deux autorités ont collaboré pour la rédaction de leur prochain document, ce qui ne peut être que bénéfique pour les industriels travaillant dans une approche mondialisée du développement des médicaments et devant répondre à des exigences parfois trop éloignées. En effet, même si on ne s'attend pas à un consensus total entre les deux autorités (voir ci-dessous), une telle démarche ne peut être que saluée positivement, elle permettra sans aucun doute une économie substantielle de temps, d'argent...et de discussion pas toujours productive. La première version du nouveau document (draft) émanant de la FDA est sortie en 2006 et celle de l'EMA en 2010. Les deux agences travaillent actuellement sur les versions finales, attendues pour fin 2011 ou début 2012. Entre temps, on attend probablement un "draft" intermédiaire de la part de la FDA. En outre, les agences adoptent clairement une philosophie de concertation vis-à-vis des acteurs du domaine. En plus des commentaires que les industriels ont le loisir de faire sur les versions préliminaires des documents, un workshop fut récemment (juin 2011) organisé, au sein des locaux de la FDA, auquel ont participé des membres des deux autorités, des universitaires et des industriels. Occasion pour chacun de commenter en direct les documents réglementaires, de discuter et de faire des propositions concrètes. L'état actuel des documents reflète les dernières découvertes dans le domaine des interactions médicamenteuses dont les principales sont (choix arbitraire n'engageant que le GMP...):

- Importance grandissante des transporteurs.
- Nécessité de connaître précisément le mécanisme d'inhibition : inhibition réversible versus mechanism-based interaction.
- Effet des biologiques sur l'expression des acteurs macromoléculaires des interactions.
- Marqueur de l'induction in vitro sur hépatocytes en culture : prise en compte du mRNA uniquement pour la FDA ; l'EMA préconisant le mRNA et l'activité enzymatique.
- Prédiction des interactions cliniques, à partir de résultats in vitro, utilisant trois niveaux d'approche, mis en avant principalement, par le FDA :
  - o statique simple utilisant une équation simplifiée, donnée dans les documents,
  - o statique complexe intégrant l'ensemble des équations connues,
  - o la modélisation de type PB-PK (physiologically-based pharmacokinetic), appelée approche dynamique.

Seuls deux points (transporteurs et prédiction) seront discutés dans cet article. Nous invitons le lecteur à consulter les deux versions préliminaires des guidances, disponibles sur les sites des agences pour plus de détail.

D'un point de vue des définitions, les approches statiques font référence à l'utilisation d'équations décrites dans la littérature, relatives à l'effet d'un inhibiteur et /inducteur (rassemblés sous le vocable perpetrator en anglais) sur la clairance du substrat ; la notion de temps et donc de profil cinétique n'apparaît pas. L'approche dynamique au contraire fait apparaître le temps et les équations (de type différentiel) qui lui sont liées, elle recouvre presque essentiellement la modélisation pharmacocinétique de type PBPK, appelée aussi bottom – up dans la littérature.

Les versions préliminaires des documents sont très précises sur le premier niveau (statique simple) en proposant des équations. Ces dernières sont celles sur lesquelles un consensus scientifique s'est établi au fil des années sauf en ce qui concerne la difficile définition de la concentration (totale ? libre ?) du "perpetrator" à prendre en compte, en approche statique. Sur ce point, les propositions des deux autorités diffèrent (voir les documents pour détail). La FDA recommande la prise en compte de la concentration totale ( $C_{max}$  total) en ajoutant un facteur de sécurité de 10 fois, alors que l'EMA préconise l'utilisation de la concentration libre ( $C_{maxu}$ ) assorti d'un facteur de sécurité de 50 ou de 250 pour les molécules très liées ( $f_u < 1\%$ ). Dans ces conditions, pour les inhibitions réversibles par exemple, si le ratio  $I/K_i$  est supérieur à 1, une étude clinique doit être envisagée.

De plus, l'EMA demande que l'industriel détermine la fixation non spécifique de l'inhibiteur lors de la détermination *in vitro* des paramètres (utilisation de  $K_{iu}$ ) ce qui ne semble pas être une requête de FDA pour l'instant. Le graphe ci-dessous montre les différences au niveau des concentrations d'inhibiteur en fonction des deux recommandations pour une série de valeurs de  $F_{up}$ . Notons cependant, que dans le calcul final du ratio  $I/K_i$ , comme précédemment mentionné, les constantes *in vitro* d'inhibition ne sont pas exactement les mêmes avec une prise en compte de la fixation non spécifique *in vitro* pour l'EMA, non demandée par la FDA, ceci pouvant modifier la perception du calcul du ratio  $I/K_i$  par rapport au graphe ci-dessous. En l'occurrence, les discussions lors du workshop n'ont pas laissé entrevoir un consensus sur ce point bien que nous ne soyons pas à l'abri d'une heureuse surprise lors de la diffusion des documentaires définitifs.

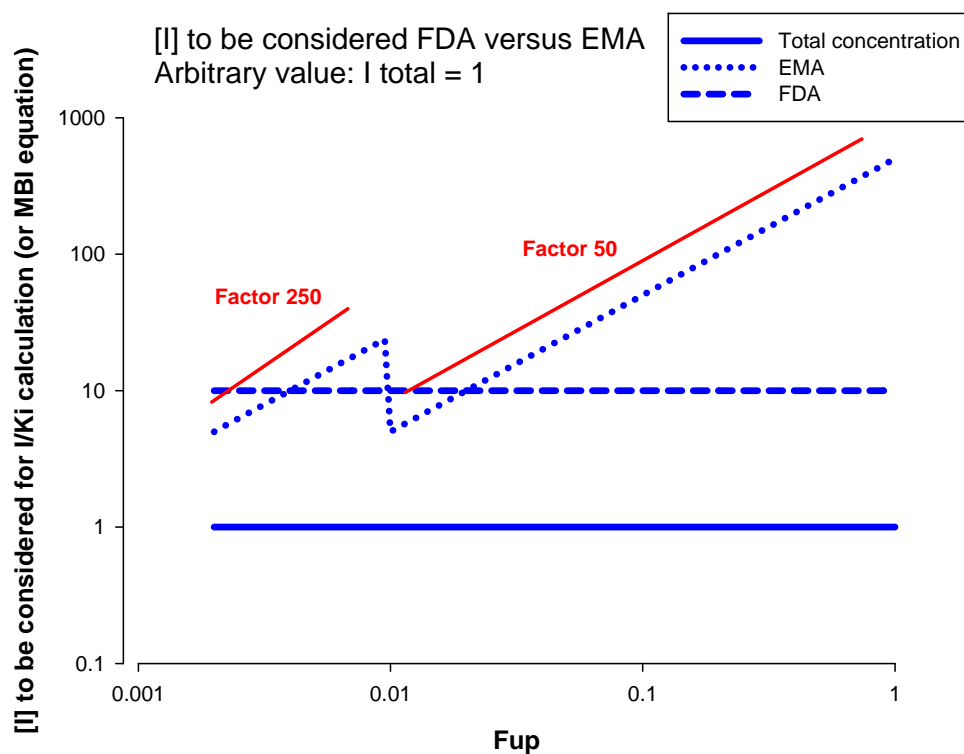


Figure 1 : Concentration de l'inhibiteur à considérer dans les équations statiques simples (type  $I/K_i$ ) selon la FDA et l'EMA

Concernant les deux autres niveaux, les textes sont moins précis et laissent les industriels utiliser les modèles, et les logiciels qui vont avec, les plus pertinents à partir du moment où la preuve de leur validation a été faite. L'utilisation de la modélisation pharmacocinétique (PBPK), à l'aune du domaine des interactions médicamenteuses, est par ailleurs détaillée dans une revue écrite par les

experts de la FDA (ref 3). Les points mis en avant dans cette revue seront vraisemblablement repris dans le document règlementaire final.

Dans le domaine des transporteurs, une liste d'intérêt est proposée par les deux autorités. La protéine d'efflux Pgp (MDR1) n'est plus le seul transporteur mis en avant comme se fut le cas dans les années 1990-2000. Les transporteurs comme la famille des OATP ont montré leur importance dans la pharmacocinétique des statines par exemples ; ils sont donc logiquement recommandés par les autorités. En 2006, lorsque le dernier draft guidance de la FDA fut rendu public, seule la protéine Pgp était encore mentionnée comme transporteur. Depuis, les transporteurs d'intérêt ainsi que les recommandations pour appréhender leur rôle dans la pharmacocinétique des molécules en développement ont fait l'objet d'un "white paper" du consortium international des transporteurs (ITC) diffusé en 2010 sur ce sujet (ref 4 ). Gageons que cette liste de transporteurs sera reprise dans le prochain document de la FDA. A une ou deux exceptions près (exemple : le transporteur BSEP impliqué dans le phénomène d'hépatotoxicité est retenu par l'EMA uniquement) les mêmes transporteurs sont recommandés par l'EMA et l'ITC (voir tableau ci-après). La nécessité d'investiguer tel ou tel transporteur dépend des caractéristiques physico-chimiques (anions versus cations) et pharmacocinétiques de la molécule d'intérêt. Exemple : la nécessité d'identifier si un produit est transporté par des protéines de captation (uptake) rénal ne revêt un caractère obligatoire que si cette voie d'élimination participe à la clairance totale de façon significative (25%).

Transporteurs d'intérêt	Draft FDA Guidance 2006 (ref 1)	ITC recommandation 2010 (ref4)	Draft EMA Guidance 2010 (ref 2)
P-gp/MDR1	•	•	•
BCRP		•	•
BSEP			•
OATP1B1		•	•
OATP1B3		•	•
OCT1			•
OCT2		•	•
OAT1		•	•
OAT3		•	•

Tableau 1 : Comparaison des transporteurs d'intérêt pour les molécules en développement dans les trois documents

Indéniablement, le domaine des interactions médicamenteuses a connu d'importantes mutations lors de la dernière décennie. Les concepts se sont fortement affinés et la réglementation suit logiquement ces évolutions scientifiques. Cependant, bien des défis restent à relever, tout n'est pas figé. Ainsi la prise en compte des interrelations entre les acteurs macro moléculaires des interactions (enzymes, transporteurs), la conjonction de plusieurs sources d'interactions dans des populations particulières (insuffisant rénaux, hépatiques,...), l'effet indirect des produits biologiques, demeurent des situations complexes et difficiles à modéliser. Ces domaines restent à explorer ; ils laissent le champ libre à de nouvelles découvertes fondamentales et augurent de discussions passionnées entre autorités, industriels et universitaires.

#### References:

- 1: Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling - DRAFT GUIDANCE- September 2006- U.S. Department of Health and Human Services- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)- September 2006-
  - 2: EMA/CHMP/EWP/125211/2010- Committee for Human Medicinal Products (CHMP)- Guideline on the Investigation of Drug Interactions-22 April 2010.
  - 3: Zhao et al. Applications of Physiologically Based-Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation During Regulatory Review. Clin Pharm Ther, 2011, 89 (2), 259-267.
  - 4: The international transporter consortium. Membrane transporters in drug development. Drug Discovery. 2010, 9, 215-236.
-

**Groupe de Métabolisme  
et de  
Pharmacocinétique**

COMITE DE REDACTION

Nathalie Wagner  
Olivier Barberan  
Xavier BoulencLe texte concernant les  
modèles PBPK est écrit par :-Vassili Aslanis (Novartis)  
- Laurent Nguyen (P. Fabre)Nous sommes sur le  
Web !

Retrouvez-nous, à l'adresse :

[www.gmp.asso.fr](http://www.gmp.asso.fr)**Les prochaines journées du GMP**Les prochaines journées du GMP se dérouleront :  
les 10 et 11 Octobre 2011**Maison Internationale,  
17 boulevard Jourdan, Paris,***Les thèmes de ces journées seront :***- Thème I : Integration of In Vitro and Non-Human Data to Support Clinical Development.****- Thème II : Topical Routes of Administration for Chemical and Biological Entities.****Call for abstract !**

Une session "posters" se tiendra à l'occasion des prochaines journées du GMP.

Cette session est ouverte à toutes et à tous et sur tous les thèmes de Pharmacocinétique que vous souhaitez.

Pensez à vos équipes, à vos stagiaires et parlez en autour de vous !

Envoyez vos "abstracts" à Vincent Duval (vincent.duval@novartis.com). Pour des raisons logistiques, le nombre de posters sera limité.

*N'oubliez pas qu'une seule session de présentations orales de 1 heure (4 fois 15 min) est proposée aux étudiants/scientifiques désireux de venir nous faire part de leurs travaux. Inscrivez-vous nombreux, les places étant limitées !!*