

Ordre du jour

Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
Pôle Pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Personne en charge : Paul Houeto

CSP Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte non clinique

Ordre du jour de la séance du 22 Octobre 2020
14h00-17H00 Audioconférence

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I – Introduction	NA
II- Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III- Validation du programme de travail Evaluation du risque environnemental (banque de données) Méthodes alternatives Naomatériaux : Dioxyde de titane dans les médicaments Médicaments et génotoxicité Perturbateurs endocriniens	Pour discussion et avis
IV- Thématique Méthodes alternatives : Organes sur puces (Mme Cécile Legallais)	Pour discussion et avis

	Nom du dossier:	Méthodes alternatives : Organes sur puces pour tester la toxicité et l'efficacité des médicaments.
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le développement clinique de nouveaux médicaments découle des résultats obtenus à partir de modèles précliniques (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*). Chacun de ces modèles présente des limites qui peuvent aboutir à l'éviction d'un candidat médicament lors des essais cliniques, voire ultérieurement, par le fait que les effets toxiques n'avaient pas été détectés auparavant ou par manque d'efficacité. Depuis un certain temps, des scientifiques travaillent sur des approches alternatives *in vitro* plus complexes. Ainsi, en cherchant à recréer les fonctions de divers organes sur de petits dispositifs appelés organes-sur-puce (« organ on chip »), il est envisageable de réduire le temps et le coût des essais de sécurité et d'efficacité des nouveaux médicaments. Ces dispositifs miniaturisés utilisent les technologies de microfabrication et de microfluidique, et la culture de cellules vivantes, pour reproduire/mimer la complexité d'organes humains. Cette technologie d'organe sur puce pourrait contribuer, seule ou en combinaison avec d'autres approches, à réduire la dépendance à l'expérimentation animale du développement des médicaments et des cosmétiques. Plus important, elle soulève moins de préoccupations éthiques par rapport aux expérimentations sur les animaux et peut contribuer à une stratégie des 3 R (« Replace, Reduce, Refine ») (ou remplacer, réduire, raffiner).

L'atout de ces dispositifs est de pouvoir intégrer directement des cellules humaines, ce qui constitue un avantage indéniable par rapport aux tests pratiqués sur des modèles animaux. Dans l'approche conventionnelle, il peut exister une faible corrélation entre les résultats obtenus sur l'animal et chez l'homme du fait de différences biologiques, et à savoir que les voies métaboliques impliquées dans la transformation d'un médicament ingéré par l'organisme ne sont pas toujours les mêmes. Les systèmes microfluidiques, qui s'approchent de la complexité de structure et de fonction de certains organes, peuvent apporter un nouvel éclairage dans la résolution de ces incertitudes. Il est également envisageable d'associer plusieurs dispositifs hébergeant différents types cellulaires (plusieurs micro-organes) pour se rapprocher du concept d'humain sur puce, voire de créer des modèles de tissus ou d'organes d'un état pathologique. Par ailleurs, ces technologies peuvent s'intégrer dans les approches de modélisation et simulation, en particulier par le biais de modèles PBPK calqués sur la structure des puces (approche middle-out) qui permettent d'améliorer les paramètres des puces et de faciliter l'extrapolation à un organisme entier. Si ces modèles s'avèrent pertinents, le coût et la durée de recherche et développement de nouveaux médicaments pourraient être réduits. En effet, ces dispositifs permettraient de prédire la toxicité d'une molécule, d'identifier le meilleur produit parmi plusieurs en développement, de mieux préciser les mécanismes d'action d'une substance, d'étudier le

devenir d'un médicament dans différents organes afin de déterminer, avec une marge de sécurité, les doses à administrer avant les essais cliniques.

La technologie d'organe sur puce associée à des cellules souches humaines pour recréer les différents types cellulaires au sein des organes constitue donc une alternative prometteuse. Des efforts concertés démarrent au niveau européen pour promouvoir cette méthodologie innovante (comme par exemple le projet ORCHID « organ-on-chip in development »). En parallèle, s'est mis en place récemment un réseau transeuropéen de chercheurs (European Organ-on-Chips EUROoC) axés sur les applications, le développement et l'application de ces technologies émergentes. Ce réseau devrait jouer un rôle déterminant dans la qualification et la normalisation des organes sur puce en contribuant à la formation de la nouvelle génération de chercheurs et en communiquant sur les opportunités de cette dernière dans le domaine de la santé.

Objectif

Cette première séance de travail vise à fournir au comité une vision globale des technologies d'organes sur puces pour asseoir un programme de travail afin de définir une doctrine d'analyse des données issues de ces nouvelles approches.

Cette technologie ne fait pas l'objet d'une validation réglementaire à ce jour. Le développement des médicaments va faire appel dans le futur à ces nouvelles technologies qu'il convient de confronter aux études conventionnelles *in vitro/in vivo* afin d'aboutir à une approche intégrée et aussi de détecter les effets secondaires plus tôt dans les essais.

Aussi, il s'agit d'anticiper les futurs dépôts des dossiers comprenant des essais réalisés avec des technologies d'organes sur puces pour modéliser les maladies et tester la toxicité et l'efficacité des médicaments.

Questions posées

- 1- Quel est l'état des lieux de ces technologies innovantes dans le cadre de la démonstration de l'activité et du profil de sécurité dans le processus de développement d'un candidat médicament ?
- 2- Quels sont les acquis concrets et validés à l'heure actuelle ?
- 3- En regard des domaines ou des modèles actuels qui sont peu prédictifs, quelles sont les orientations à privilégier avec les organoïdes ?