

Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Pôle 3
Pôle Non-clinique, pharmacocinétique clinique
et interactions médicamenteuses Personne
en charge : Paul Houeto
Numéro du document : 20212511_CR_CSP_NC

Comité scientifique permanent Sécurité et qualité des médicaments - Formation restreinte non clinique

Séance du jeudi 25 novembre 2021 de 14h à 17h00

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|--------|--|--|
| 1. | Introduction | |
| 1.2 | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | Pour information |
| 2. | Dossiers thématiques | |
| 2.1 | Audition partie prenante : CN-BIO | Pour discussion et avis |
| 2.2 | Organes sur puce : Analyse critique des données issues de la littérature | Pour discussion et avis |

Participants

| Présent | Statut | Absent | Nom des participants |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | (modérateur, membre, évaluateur, ...) | | /excusé |
| Membres | | | |
| DEBRUYNE Danièle | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| GATTACCECA Florence | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GUERBET Michel | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GUILLEMAIN Joël | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PETITCOLLOT Nicole | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PICARD Roger | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres | | | |
| CN-BIO | Partie prenante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nom des participants | | Statut | |
| | | <i>(modérateur, membre, évaluateur, ...)</i> | |
| | | Présent | Absent /excusé |
| ANSM | | | |
| BARDIN-LAFORGE | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BURBANK Matthew | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DELERME Céline | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FABRE Isabelle | Chef de pôle CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HOUETO Paul | Référent non clinique DMS, Modérateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAVERGNE Fabien | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LOUIN Gaelle | Chef de pôle 3 DMS | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MONIER Christine | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MORCOS Athina | Stagiaire pôle 3 DMS | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SALOMON Valérie | Directrice DMS | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SANH Alan | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ULLIO-GAMBOA Gabriella | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

SCIENT_FOR08 (11/10/2019)
 Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Tous les membres ont déclaré avoir complété leur DPI et n'ont pas à ce jour d'intérêt à déclarer notamment en lien avec cette thématique sur les organes sur puces.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

| Lien(s) identifié(s) | | | | | |
|----------------------|------------|--------------|----------------|---------|---|
| Dossier | Nom Prénom | Type de lien | Niveau de lien | Période | Si lien niveau 2 |
| | | | | | Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

Nom du dossier :

| | |
|-----------------------------|---|
| Numéro/type/nom du dossier | Méthodes alternatives : organes sur puces pour évaluer la toxicité et la pharmacocinétique des médicaments. |
| Laboratoire(s) | CN-BIO |
| Direction produit concernée | Direction des Métiers Scientifiques (DMS) |
| Expert(s) | |

1.2. . Tour de table

Après avoir souhaité la bienvenue aux participants, le modérateur ouvre la séance.

Un tour de table des participants a été effectué.

2. Dossiers thématiques

Avec seulement 1 candidat sur 10 en phase I clinique conduisant à l'AMM, il est urgent d'améliorer les techniques dans la phase de développement des médicaments. La corrélation des données *in vitro* et *in vivo* entre études chez l'animal et chez l'Homme demeure un point clé de la prédictivité des effets en raison des différences de réponses entre l'animal, les lignées cellulaires et l'humain. Afin d'atténuer le risque d'échec à un stade avancé du développement, les chercheurs adoptent de plus en plus les technologies des organes-sur-puce pour chercher à améliorer la prédictivité de l'efficacité et de la toxicité des médicaments avant de passer aux essais cliniques. Les données générées à l'aide de ces technologies sont actuellement utilisées pour compléter les données obtenues avec les méthodes traditionnelles.

C'est dans ce contexte que l'ANSM se préoccupe des technologies d'organes sur puces. Ainsi, elle souhaite anticiper et cherche à amorcer une réflexion autour de ce sujet relatif à ces technologies innovantes de culture cellulaire en 3D et en conditions dynamiques dans la chaîne de développement de nouveaux médicaments.

SCIENT_FOR08 (11/10/2019)
Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

Cette réflexion ne saurait aboutir sans le concours de parties prenantes (grandes entreprises pharmaceutiques, CRO, start-up, ...) qui sont des acteurs majeurs et concrets, capables de nous informer sur l'évolution de ces technologies d'organes sur puces.

Objectif

Cette sixième séance complète le champ des auditions en donnant la parole au fabricant de puces CNBIO Innovation qui nous a présenté ses modèles d'organes-sur-puce, notamment le PhysioMimix™ Organ-on-chip system, et leurs différentes applications dans la recherche médicamenteuse. Cette réunion a aussi été l'occasion de soumettre nos interrogations au fabricant CN-BIO afin de mieux appréhender les points soulevés ci-dessous (voir questions posées ci-dessous):

La finalité de ce travail est d'élaborer une doctrine d'évaluation des technologies d'organes sur puce dans le processus de développement d'un candidat médicament.

Audition de la partie prenante

La société CN-BIO a été associée à la réflexion par le biais de questions sur leur propre expérience de mise en œuvre de ces technologies, les verrous éventuels et les avancées majeures dans le domaine, afin de nous permettre de mieux appréhender les points ci-dessous :

- Quelle est la stratégie de développement à savoir :
 - o Les types de puces
 - o Le pourquoi ?
 - o Les différentes applications - Comment valident-ils leurs puces ?
- Quels sont les facteurs limitants de leur développement ?
- Quelles sont leurs attentes en termes de marché, et auprès des utilisateurs et des autorités réglementaires ?

Présentation du fabricant

Les travaux actuels dans le domaine de la découverte des médicaments produisent des agents thérapeutiques qui, dans 90 % des cas, échouent lors des essais cliniques. L'établissement de modèles plus éthiques et plus prédictifs et pertinents chez l'Homme est donc déterminant pour une extrapolation en clinique. Les tests *in vitro* (en boîte de Pétri ou sur plaque) ne sont pas les seuls facteurs à mettre en cause, mais il y a également les modèles animaux qui peuvent être des indicateurs insuffisants par rapport aux résultats en clinique. Chez l'animal, les voies utilisées ne sont pas nécessairement pertinentes chez l'Homme, le profil d'expression génique ne reflète pas toujours les pathologies humaines, et les agents qui apparaissent comme non toxiques peuvent entraîner une toxicité chez l'Homme.

Ces dix dernières années, l'émergence de la modélisation d'organes-sur-puce (OOC pour Organ-Ona-Chip en anglais) a permis de pallier ces limites. À l'origine, un programme consacré à la modélisation basée sur des organes-sur-puce et initié par DARPA (l'agence de recherche de pointe du ministère de la Défense des États-Unis) et les NIH (Instituts nationaux de la santé), a mis en concurrence les consortiums d'Harvard et du MIT (Institut de technologie du Massachusetts) pour concevoir des modèles multi-organes humains *in vitro*.

Depuis lors, ce domaine a connu des avancées telles que les OOC qui sont désormais largement utilisés pour améliorer l'efficacité du processus de recherche et de découverte des médicaments grâce à la SCIENT_FOR08 (11/10/2019)

Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

validation croisée et à l'enrichissement des données issues d'approches traditionnelles, permettant ainsi de définir de façon plus éclairée les protocoles expérimentaux (doses, posologies...) à soumettre à la phase clinique.

Globalement, les OOC sont des organes et des tissus en trois dimensions (3D), généralement obtenus à partir de cellules primaires humaines, avec circulation d'un fluide qui leur fournit les nutriments requis et simule le flux sanguin. Ces organes peuvent également être reliés entre eux pour simuler les processus pharmacocinétiques (comme l'absorption et le métabolisme du médicament) ou mettre en évidence les interactions entre les organes, notamment dans le cadre de l'inflammation, susceptible de provoquer des maladies ou des toxicités inattendues. Plusieurs types d'OOC existent, allant des modèles sur puce à usage unique jusqu'aux modèles sur plaque offrant une capacité de traitement supérieure. Les modèles plus simples qui exploitent la gravité pour générer une circulation de fluide sont davantage adaptés aux schémas de prise de décision de type oui-non. Ils s'associent parfaitement aux OOC perfusés plus complexes qui apportent des informations approfondies sur les mécanismes impliqués.

Les systèmes PhysioMimix™ OOC de CN BIO nés du programme DARPA/NIH (dans le cadre du consortium MIT) offrent une capacité de traitement intermédiaire (jusqu'à 72 réplicats par série), avec application microfluidique complète pour reproduire le système circulatoire et un format de plaque à puits ouverts. Ces systèmes peuvent être utilisés dans différentes applications du cycle de développement préclinique des médicaments, notamment la modélisation des maladies, la sécurité médicamenteuse et la toxicologie, l'absorption et le métabolisme des médicaments.

À ce jour, la majorité des expériences impliquant des OOC sont menées à l'aide de modèles d'organes uniques reproduisant soit les fonctions individuelles de l'organe, soit les voies d'entrée dans l'organisme, comme l'intestin et les poumons.

Le foie, qui permet à l'organisme de gérer les toxines, les médicaments et les différents métabolites nocifs, représente donc un organe vital indispensable à modéliser *in vitro*. Alors que les approches traditionnelles ne permettent pas de recréer la microarchitecture du foie ni de maintenir son phénotype au-delà de sept jours, le foie-sur-puce est associé à une pertinence chez l'Homme et à une longévité de culture supérieure aux cultures traditionnelles.

Ainsi, grâce à ces modèles *in vitro* avancés d'OOC, les chercheurs peuvent réaliser des études auparavant impossibles, notamment établir le profil de métabolisme de phase I et II, qualifier les composés à métabolisme lent (clairance faible), et identifier la toxicité potentielle induites par les métabolites ou les effets d'une toxicité chronique qui n'apparaissent qu'à l'issue d'une administration à plus long terme.

Ces modèles permettent également de mesurer plusieurs critères cliniquement pertinents afin de rationaliser la traduction de données *in vitro* en prédictions *in vivo*, et d'analyser les mécanismes cellulaires impliqués lorsque des effets indésirables sont identifiés, pour une prise de décisions plus éclairée pour l'étape suivante.

L'intégration de modèles de foie-sur-puce aux processus d'évaluation de la sécurité médicamenteuse pourrait contribuer à réduire les risques imprévus, les délais avant le lancement des essais cliniques voire les décès (comme ce fut le cas pour la fialuridine, un analogue nucléosidique pour le traitement de l'hépatite B qui a entraîné notamment une insuffisance hépatique). Le modèle de foie-sur-puce est notamment parvenu à identifier des composés qui n'avaient auparavant pas été identifiés comme hépatotoxiques pour l'Homme lors d'études *in vitro*, sur l'animal, ni dans le cadre d'essais cliniques.

Ce modèle permet le déclenchement et la modélisation d'états pathologiques, comme la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour Non-Alcoholic Liver Disease en anglais). La NAFLD est actuellement la maladie chronique du foie la plus répandue dans le monde, touchant environ 25 % de la population générale et plus de 50 % des diabétiques. La NAFLD avancée, aussi appelée SCIENT_FOR08 (11/10/2019)

Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

stéatohépatite non alcoolique (NASH pour Non-Alcoholic Steatohepatitis en anglais), peut rapidement entraîner la défaillance du foie ou l'apparition d'un cancer, et constitue la deuxième cause de greffe du foie dans le monde. Malgré leur prévalence et leur gravité, ces pathologies n'ont pas de solutions thérapeutiques à ce jour. Par conséquent, les OOC peuvent être une approche alternative et/ou complémentaire des méthodes classiques (modèles animaux, cellulaires...).

Alors que la valeur des modèles d'organes uniques trouve un écho favorable auprès des chercheurs, les développeurs d'OOC s'intéressent à présent à l'interconnexion des organes obtenus en laboratoire pour réaliser des systèmes multi-organes. L'objectif est de réduire notre dépendance aux modèles animaux, qui peuvent représenter des indicateurs peu satisfaisants des résultats chez l'homme. La prise orale est la voie privilégiée d'administration de la plupart des médicaments. Une évaluation complète du profil ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination) du médicament est exigée avant l'entrée en phase clinique de développement. Le système multi-organes PhysioMimix, peut interconnecter un intestin-sur-puce pour étudier la perméabilité et le métabolisme intestinal du médicament, à un foie-sur-puce. Combiné, ce modèle multi-organe intestin-foie peut être une alternative humaine et *in vitro* aux études sur le métabolisme réalisées sur l'animal ou *in silico*. De plus, lorsqu'il est associé à la modélisation mathématique, le modèle peut être utilisé pour déterminer la biodisponibilité ou la proportion d'un médicament passant dans la circulation (suite à l'introduction dans l'organisme) capable d'avoir un rôle actif par la suite.

La prédiction exacte de la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale chez l'homme est cruciale puisqu'elle sert de base pour la détermination de doses sûres et efficaces lors des essais cliniques. En général, la biodisponibilité est calculée à l'aide de modèles animaux, mais les valeurs obtenues ne corrèlent pas toujours avec celles obtenues chez l'Homme.. Lorsque la biodisponibilité est insuffisante, l'optimisation plus poussée de la structure des composés, des modifications de la formulation ou une voie d'administration alternative peuvent s'avérer nécessaires, mais peuvent justifier l'interruption du développement.

Les technologies à organes-sur-puce offrent une voie prometteuse et innovante au développement des médicaments de demain. Elles sont susceptibles de devenir un outil standard du processus de recherche et de découverte des médicaments pour les essais d'efficacité utilisant des modèles de maladie, l'identification des questions de sécurité et la diminution de l'exposition aux risques liés aux médicaments candidats avant les essais cliniques. Aujourd'hui, l'OOC pourrait offrir une alternative rapide, exploitable, économique et pertinente chez l'Homme.

Recommandation de l'auditionné partie prenante :

L'aboutissement de cette innovation technologique ne sera effectif que via le concours de différents acteurs à savoir : les agences réglementaires, les industries pharmaceutiques utilisant des technologies d'organes sur puces et les fabricants de puces.

A ce stade de la recherche, l'utilisation de plus d'un système est préconisée au regard des différences entre les modèles issus de divers fabricants.

Discussion

La société CN-BIO a présenté plusieurs systèmes d'organes sur puce (PhysioMimix™) qui offrent des perspectives et qui confortent l'utilité de ces modèles dans le développement du médicament. Cependant, des incertitudes sur la clairance et l'accumulation du produit ont été évoquées et restent à préciser. Chaque système est différent, ce qui ne permet pas d'objectiver une vraie clairance métabolique.

Malgré des avancées en termes de collaboration avec les autorités sanitaires (exemple de CN-BIO FDA), la place de ces technologies au niveau réglementaire reste à définir. Les autorités auront à déterminer les bénéfices et les limites pour asseoir des recommandations générales. Un travail et une communication entre les agences réglementaires, les industries pharmaceutiques et les fabricants de

SCIENT_FOR08 (11/10/2019)

Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

puces sont nécessaires pour répondre à une identification de critères techniques pour standardiser les modèles.

L'utilisation de plusieurs systèmes issus des différents fabricants complexifie la question de la validation des modèles qui est indispensable. Les limites et les applications sont plurifactorielles et dépendent, entre autres, des conditions, des utilités, de la fiabilité, de la robustesse, de la reproductibilité des systèmes. La question récurrente sur l'utilisation de ces systèmes d'organes sur puce porte sur les points de convergence et les différences entre les technologies existantes.

Si ces modèles sont en phase d'adoption, il y a un besoin de standardisation des technologies entre les différents fabricants pour solutionner les variations à l'échelle du tissu telles que le nombre de cellules, la concentration du produit étudié, le modèle... D'où la nécessité de travailler avec plusieurs plateformes ou la création de consortium pour affiner une stratégie commune dans le développement des modèles. Ceci permettrait de comparer des résultats d'études réalisées avec les mêmes molécules dans des conditions expérimentales identiques (nombre de cellules, concentration, composition et débit des liquides physiologiques, choix des paramètres analysés, durée de l'expérimentation, ...).

Au-delà de ces incertitudes, le CSP estime que cela pourrait se concrétiser par un appel à projet afin de mieux cerner la problématique des technologies d'organes sur puce dans une perspective réglementaire, et ce, par un rapprochement des différentes techniques en envisageant des facteurs de correction ou d'ajustement. Aussi, dans le programme d'appel à projet, des investigations auprès d'autres institutions permettront d'éviter des doublons et de mutualiser les travaux afin de préciser le périmètre d'intervention dans les exigences réglementaires. Il semble qu'il soit du ressort des agences de comparer les différentes méthodologies pour fixer des critères communs d'évaluation (exemple d'un guide d'uniformisation).

Dans une démarche proactive, la proposition d'élaborer une liste de critères techniques classés par ordre de priorité pourrait être un atout dans une logique d'exigence réglementaire. Cette première trame sera renforcée *a priori* par une dimension européenne tout en sachant que d'autres acteurs européens sont engagés dans cette problématique, voire au niveau international.

Le groupe considère qu'il n'est pas de trop d'auditionner un autre fabricant pour élargir notre point de vue à propos du développement des organes sur puces. Même si le focus a été porté sur le foie qui est un organe essentiel, il n'en demeure pas moins que l'exploration d'un autre organe, notamment le cerveau puisse étendre le spectre pour une meilleure perception entre les différentes techniques utilisées.

Il est clair que la technologie organes sur puce ne peut pas à ce jour remplacer totalement l'expérimentation animale à court terme, mais elle peut contribuer à sa réduction, et surtout à améliorer la prédictivité et l'extrapolation des données à l'Homme.

Conclusions du CSP

Le groupe de travail a apprécié la présentation de CN-BIO. L'approche utilisée dans cet échange était pragmatique et transparente.

Il s'agit de continuer les travaux qui ont été initiés en poursuivant les auditions, notamment des fabricants de puces ou des CRO utilisatrices. Par ailleurs, il est opportun que la réflexion soit amorcée sur l'ébauche de sélection et d'identification de critères techniques à des fins de validation de ces méthodes.

Prochaine réunion

SCIENT_FOR08 (11/10/2019)
Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)

La prochaine réunion est prévue pour le 10 mars 2022.

Question posée : Elaborer une doctrine d'évaluation des technologies d'organes sur puces dans le processus de développement d'un candidat médicament ?

Votes

| | |
|----------------------------|-----|
| Nombre de votants | 6/6 |
| Nombre d'avis favorables | 6/6 |
| Nombre d'avis défavorables | 0/6 |
| Nombre d'abstention | 0/6 |

Explication des votes

| | |
|-------------------|-----|
| Avis majoritaires | Oui |
| Avis minoritaires | Non |

Conclusions

L'avis général s'inscrit dans le cadre d'une continuité des travaux et d'évolution dans la réflexion autour de la technologie d'organes sur puces considérée d'essor grandissant dans l'alternative à l'expérimentation animale. Le retour d'expérience des parties prenantes, notamment de fabricant de puces est un axe en plus à privilégier pour mieux circonscrire la thématique. La sélection de critères techniques entre dans la réflexion des travaux à venir.

Références documentaires

SCIENT_FOR08 (11/10/2019)
Organes sur puces : 25/11/2021 (6^{ème} réunion)