

## Compte-rendu

Direction des Métiers Scientifiques (DMS)

Pôles : Qualité Pharmaceutique Biologique et Sécurité Virale (Pôle 1), Pharmacopée, Qualité Pharmaceutique des Médicaments Chimiques, Homéopathiques, à Base de Plantes et Préparations (Pôle 2), Non Clinique, Pharmacocinétique Clinique et Interactions Médicamenteuses (Pôle 3)

Personnes en charge : Valérie Salomon, Maryam Mehmandoust, Paul Houeto, Guillaume Belliard

### Comité scientifique permanent Sécurité et Qualité des médicaments

**Séance du jeudi 2 décembre 2021 de 14h00 à 15h15**

#### Ordre du jour

| Points    | Sujets abordés                                                                       | pour audition, information, adoption ou discussion |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>                                                                  |                                                    |
| 1.1       | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | Pour info                                          |
| 1.2       | Adoption du compte-rendu de la séance du 4 juin 2020                                 | Pour avis                                          |
| 1.3       | Présentation de la Direction des Métiers Scientifiques (DMS)                         | Pour info                                          |
| 1.4       | Présentation du projet de nouvelles missions du CSP                                  | Pour info                                          |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers thématiques</b>                                                          |                                                    |
| 2.1       | Point sur les travaux de la formation restreinte Non Clinique                        | Pour info                                          |
| 2.2       | Point sur les travaux de la formation restreinte Sécurité Virale                     | Pour info                                          |
| <b>3.</b> | <b>Conclusion</b>                                                                    |                                                    |

## Participants

| Nom des participants             | Statut<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...)                   | Présent                             | Absent<br>/excusé                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>                   |                                                                   |                                     |                                     |
| AUBIN Jean-Thierry               |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BERINGUE Vincent                 |                                                                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BERNADOU Jean                    |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| CACHET Xavier                    |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DEBRUYNE Danièle                 |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DE ROUGEMONT Alexis              |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| FESSI Hatem                      |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GATTACCECA Florence              |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GAYOT Anne                       |                                                                   | <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"/>            |
| PAYAN Christopher                |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PETICOLLOT Nicole                |                                                                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PICARD Roger                     |                                                                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle    |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| POLLARD Hélène                   |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DE ROUGEMONT Alexis              |                                                                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| TCHORELLOFF Pierre               |                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>ANSM (DMS sauf précision)</b> |                                                                   |                                     |                                     |
| BEAULIEU Frédéric                | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BELLIARD Guillaume               | Référent Sécurité Virale                                          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BEREND Soline                    | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| CHENIVESSE Xavier                | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DELERME Céline                   | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DELIGNIVILLE Laure               | Cheffe de pôle 1                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GOGUET-RUBIO Perrine             | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| HOUETO Paul                      | Référent Non Clinique                                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| IOUGHLISSEN Saïd                 | Adjoint au Cheffe de Pôle IPPLF/DI<br>(Direction de l'inspection) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LOUIN Gaëlle                     | Cheffe de pôle 3                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MARTINEZ-PEYRAT Leticia          | Evaluateur                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MEHMAMDOUST Maryam               | Référente Qualité Pharmaceutique<br>Chimie                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PASCO Muriel                     | Cheffe de pôle 2                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| SALOMON Valérie                  | Directrice                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

## 1. Introduction

Valérie Salomon, directrice de la direction des métiers scientifiques (DMS) souhaite la bienvenue à l'ensemble des participants. Elle rappelle que dans le cadre de la nouvelle organisation de l'Agence, la DMS est désormais en charge des activités du CSP Sécurité et Qualité des médicaments et des formations restreintes depuis février 2021. L'objectif de la réunion est de faire le point sur les travaux et mettre en route la formation restreinte qualité pharmaceutique chimie. En effet, ce CSP comprend 3 formations restreintes : sécurité virale (SV), non clinique (NC) et qualité pharmaceutique.

Chacun des participants se présente avec son domaine d'expertise.

Après vérification que le quorum est atteint, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément au règlement intérieur.

L'ordre du jour est présenté et adopté.

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

Selon l'analyse des liens d'intérêts réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec les sujets à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié.

La secrétaire rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Elle précise que l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe sont consultables et peuvent être mises à disposition.

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

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 4 juin 2020

Le compte rendu (CR) de la première réunion du 4 juin 2020, repris pour le compte de la DMS est adopté.

### 1.3. Présentation de la Direction des Métiers scientifiques (DMS)

Avec cette direction des métiers scientifiques, l'ANSM souhaite favoriser une démarche d'ouverture et d'excellence scientifique possible grâce au regroupement des évaluateurs et un axe fort autour de l'innovation en matière de fabrication de médicament.

Chacun a pu profiter de l'innovation majeure des vaccins Covid à base d'ARN messenger, avec une partie de l'équipe du pôle 1 sur la qualité des médicaments biologiques qui a évalué le premier vaccin utilisé sur les aspects de qualité.

La DMS met l'accent sur l'innovation, priorité de l'EMA, aussi la première réunion de la formation restreinte qualité portera sur l'impression 3D. La formation restreinte sur la Non Clinique ayant particulièrement investi les organoïdes/organes sur puce (Cf. infra).

L'élargissement des groupes pourra être revu dans ce cadre d'innovation le cas échéant.

Autre axe stratégique portée par l'EMA dans l'orientation innovation est la prise en compte de l'environnement, pour des fabrications plus « vertes », sobres et respectueuses de l'environnement. La DMS développera des actions en lien avec ses innovations vertes.

L'ANSM a une organisation nouvelle sous le signe de l'ouverture, avec l'objectif de répondre aux enjeux suivants : inscrire l'ouverture au cœur des pratiques de l'agence et renforcer la culture du pilotage et la transversalité des modes de fonctionnement. Les enjeux et actions/organisations associés :

- **Renforcer la confiance sur la qualité et toxicité des produits**
  - Qui passera par la qualité de l'expertise, la transparence de l'expertise et également le renforcement des communications et publications scientifiques
- **Viser l'excellence scientifique**
  - via des collaborateurs spécialisés regroupés dans 3 pôles, la mobilisation d'expertise externe, les liens avec les universités, CHU, CNRS,... et l'animation de comités scientifiques permanents ou temporaires et les comités français de la Pharmacopée.
- **Organisation répondant aux enjeux de process « parcours dossier »**
  - **La Direction des autorisations remplit les missions de :** recevabilité, pilotage, évaluation de premier niveau, notification
  - **Les Directions médicales** réalisent l'évaluation du Bénéfice/risque des médicaments
  - **La Direction des métiers scientifiques** réalise : l'évaluation de la qualité pharmaceutique, la non clinique et de la pharmacologie clinique (PK/PD ainsi que les interactions médicamenteuses

#### **Regroupement des évaluateurs scientifiques spécialisés en 3 pôles**

- 1. Qualité des produits bio, sécurité virale
  - 2. Qualité des médicaments chimiques, Plantes, homéopathie, la Pharmacopée et les préparations pharmaceutiques
  - 3. Non clinique pharmacocinétique clinique, interactions médicamenteuses
- permettant notamment des Staffs scientifiques. Il y a des référents scientifiques sur chaque activité.

#### **1.4. Présentation du projet de nouvelles missions du CSP**

Rappel déontologique

**Obligation de l'expert :** En vue de sa nomination en tant **qu'expert membre d'instances** ou de sa désignation en tant **qu'expert ponctuel**, et préalablement à toute participation aux travaux de l'ANSM, l'expert doit produire, en application de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, une déclaration publique d'intérêts (DPI) **de moins d'un an**, à jour et complète, notamment au regard des informations publiées dans la **base de données Transparence santé**.

**Obligation de transparence des travaux des instances collégiales d'expertise :** Publication des ODJ et Consignation dans le CR de la nature des conflits et des décisions prises en conséquence. Les séances des comités scientifiques permanents et comités scientifiques temporaires font l'objet d'un enregistrement sonore. Les experts ont dans ce cadre signés une autorisation de cession de droit à la voix.

La DMS refera un point sur ces aspects déontologiques pour un retour en plénière sur les modalités de gestion des liens d'intérêt des associations d'usagers.

## 2. Dossiers thématiques

### Nom du dossier : Travaux de la formation restreinte Non Clinique

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Numéro/type/nom du dossier  |     |
| Laboratoire(s)              | N/A |
| Direction produit concernée | DMS |
| Expert(s)                   |     |

### Présentation sur les travaux de la formation restreinte Non Clinique

L'agence se préoccupe des technologies d'organes sur puces. C'est dans ce cadre qu'elle souhaite anticiper et 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.

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.

Un bilan chronologique des travaux suite à des sessions effectuées de 2020 à 2021 sur les technologies d'organes sur puces est présenté. Les parties prenantes auditionnées ont été identifiées grâce à leurs communications et avancées sur le sujet.

- **Session du 22 octobre 2020**

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.

- **Session du 17 décembre 2020**

Cette deuxième séance est axée sur une restitution des travaux effectués par chaque expert du groupe de travail afin d'identifier les points critiques de telles données dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'un essai clinique et d'élaborer le cas échéant des recommandations correspondantes.

Le constat montre qu'il existe peu de données comparant quantitativement les technologies d'organes sur puces versus les approches classiques en termes de prédictivité.

Il ressort des discussions qu'il serait opportun :

- d'adopter une approche globale en se focalisant sur une toxicité d'organe en l'occurrence le foie en sus des risques d'interactions ;
- d'élargir les classes pharmacologiques (tous azimuts)

- **Session du 12 mars 2021**

Cette troisième séance de travail est consacrée à l'audition d'une partie prenante, en l'occurrence la société Cherry Biotech, spécialisée dans la conception de système d'organes sur puces.

En se basant sur le fait que les organes-sur-puce (combinés aux méthodes in silico) pourraient remplacer à terme l'expérimentation animale pour le développement des médicaments et leur évaluation thérapeutique avant administration au patient (médecine personnalisée), une stratégie est proposée visant à encadrer efficacement ces nouvelles méthodes :

- faire des suivis de projets organes-sur-puce en cours de développement pour connaître l'état de l'art des problématiques, des verrous, des résultats et potentiels de ces technologies ;
- renforcer, lorsque cela est possible, la nécessité de présenter dans les dossiers soumis aux agences sanitaires une méthode alternative en parallèle des méthodes classiques pour collecter des données comparatives sur le long terme ;
- coopérer avec les agences nationales de l'UE pour rassembler les résultats sous forme de base de données structurées.

- **Session du 12 mai 2021**

Cette quatrième séance de travail vise aussi à auditionner la société Sanofi, qui a une expérience dans le développement de système d'organes sur puces, usages et limites actuelles.

Le constat est que ces technologies sont en constante et surtout rapide évolution et qu'un partage des avancées est nécessaire. En effet, bien que ces systèmes soient utiles et très prometteurs, il est encore nécessaire d'améliorer leur reproductibilité et leur robustesse afin de pouvoir les utiliser dans un processus de décision et d'acceptation réglementaire.

- **Session du 1<sup>er</sup> juillet 2021**

Lors de cette cinquième séance de travail la société Servier a été auditionnée dans le but de s'enquérir de leur expérience dans le développement de système d'organes sur puces, usages et limites actuelles. La présentation de Servier confirme les dires des autres parties prenantes auditionnées. Le manque de résultats clairement définis représente un frein à l'exploitation des données générées sur les organes sur puces. Il se pose la question de la soumission de ces données aux autorités sanitaires pour mieux apprécier l'utilité de ces outils comme approche alternative à l'expérimentation animale. Le fait d'encourager la soumission de ces données permettra d'asseoir une ligne directrice qui précisera les contours des exigences réglementaires en matière de prérequis.

- **Session du 25 novembre 2021**

Cette sixième séance complète le champ des auditions en donnant la parole au fabricant de puces CN-BIO Innovation qui a présenté ses modèles d'organes-sur-puce et leurs différentes applications dans la recherche médicamenteuse.

Les systèmes d'organes sur puce offrent de belles perspectives et confortent l'utilité de ces modèles dans le développement du médicament.

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.

- **Autres actions menées dans le cadre de la formation restreinte non clinique**

L'agence sollicite le concours d'autres institutions (CEA, groupement de recherche (GDR) organoïde, CNRS) dans le but de favoriser l'acquisition partagée de connaissances sur les méthodes de production, de caractérisation et de validation des organoïdes dans les domaines de la recherche fondamentale. Et ce, pour des initiatives tant au niveau de la France qu'au plan international.

Il s'impose d'établir une vision globale des technologies organes sur puces déployées actuellement. Il semble que chaque équipe travaille isolément sur des sujets spécifiques, l'intérêt du GDR est de fédérer les équipes de recherche. Les enjeux de validation, de standardisation mais aussi du positionnement voire d'évolution réglementaires sont encore à l'étude.

**Nom du dossier : Travaux de la formation restreinte Sécurité virale et Sécurité microbiologique**

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Numéro/type/nom du dossier  |     |
| Laboratoire(s)              | N/A |
| Direction produit concernée | DMS |
| Expert(s)                   |     |

### **Présentation sur les travaux de la formation restreinte Sécurité virale et Sécurité microbiologique**

---

Le périmètre de l'évaluation de la sécurité virale (produits concernés) ainsi que les agents impliqués dans l'évaluation de ces produits sont évoqués.

Les activités récentes du CSP Sécurité virale et Sécurité microbiologique sont citées et résumées :

- Dossiers Produits, Audition des firmes (PSL)

Concernant le PSL qui a fait l'objet des discussions, de nouvelles données de validations virales ont été demandées conformément à la réglementation en vigueur et selon les bonnes pratiques en sécurité virale avec les virus revendiqués. Une analyse de risque actualisée est demandée, incluant les virus émergents. Les détails de l'examen de dossiers sont exposés dans le CR de la séance du 22 juillet 2020.

- Sécurisation de la transplantation de microbiote fécal dans le contexte COVID-19

Les critères de sélection des donneurs en début et en cours de campagne de prélèvement ont été révisés ainsi que les exigences relatives aux contrôles virologiques sur les selles. Les éléments détaillés sont exposés dans le CR de la séance du 14 septembre 2020.

- Qualification biologique des cornées, dépistage des maladies transmissibles, algorithmes de validation biologique, cas de résultats positifs (séance du 9 décembre 2020).

Au vu des avancées des connaissances et des progrès des tests, le réexamen des algorithmes de 2013 paraît légitime.

### **3. Conclusion**

---

La secrétaire de séance remercie les participants pour la qualité des échanges et rappelle l'importance de la séance plénière du CSP pour les discussions multidisciplinaires. L'information sur les travaux des formations restreintes se poursuivront lors des prochaines réunions.