

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

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

Séance du jeudi 16 mars 2023 de 14h00 à 17h30

Réunion n°10

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts (DPI)	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Bilan des travaux réalisés à l'agence	Pour information
2.2	L'acceptation réglementaire des organes sur puce. La <i>perspective de l'UE</i>	Pour discussion et avis
2.3	Echanges avec les experts	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
DEBRUYNE Danièle		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERBET Michel		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joël		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICARD Roger		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Autres			
Sonja BEKEN	AGENCE DU MEDICAMENT BELGE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
ANSM			
EL-OUISI Sawssen	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FABRE Isabelle	Chef de pôle CTROL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANGIER Elsa	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUETO Paul	Référent non clinique DMS, Modérateur	<input checked="" 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"/>
SALOMON Valérie	Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANH Alan	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOUCHAL Morgane	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. 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)	/
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.

II. Dossiers thématiques

L'agence s'intéresse à la mise en œuvre des technologies innovantes de culture cellulaire en 3 D et en conditions dynamiques dans la chaîne de développement de nouveaux médicaments. Depuis environ plus de 2 ans, elle collecte des informations sur ces nouvelles technologies, leur validation ainsi que leurs avantages et leurs limites.

C'est un travail qui est mené principalement dans le cadre de la formation restreinte non clinique du Comité Scientifique Permanent (CSP) dans la perspective de proposer un cadre réglementaire et des critères d'évaluation de ces nouvelles technologies auprès de l'UE.

C'est dans ce contexte que ce travail sera présenté à la représentante de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui anime le « Joint 3Rs Working Party (3RsWP) » concernant l'acceptation réglementaire des méthodes 3Rs.

2.1. Dossier 1 : Bilan des travaux réalisés à l'agence

Un état des lieux de l'art a été effectué avec le concours des experts membres du Comité Scientifique Permanent (CSP) "Sécurité et qualité des médicaments". Ce travail a permis d'élaborer une ébauche de liste de critères pharmaco-toxicologiques concernant les organes sur puce.

Plusieurs parties prenantes (sociétés utilisatrices et fabricants) ont été auditionnées dans le cadre de ce CSP dans le but de mieux appréhender la faisabilité et l'utilité de ces technologies d'organes sur puce dans le processus de développement d'un candidat médicament.

En effet, il est connu que les différences inter-espèces représentent un obstacle lors du développement de médicaments, notamment lorsque la toxicité de certaines molécules n'est pas détectée sur des modèles animaux et se manifeste lors des essais cliniques.

- Importance et intérêt des technologies organes sur puce (OoC)

Les OoC présentent de nombreux avantages par rapport aux cultures sur plaques bidimensionnelles, tels qu'une meilleure durée de vie des cultures cellulaires permettant de réaliser des études plus longues, la prédiction de la réponse à un médicament et également la possibilité de coupler plusieurs organes différents afin d'observer leurs interactions.

- État de l'art réglementaire

Ce sujet des technologies innovantes et de leur application en toxicologie prédictive a pris de l'essor au niveau international ces dernières années. Les agences réglementaires, notamment, font preuve d'une forte implication dans l'avancement de ces technologies afin d'obtenir, *in fine*, une approbation réglementaire. Il a également été défini que l'une des clés pour parvenir à faire avancer la filière OoC au niveau international réside dans les collaborations et les discussions entre les agences de réglementation et les différentes parties prenantes. Ces dernières peuvent aussi bien être les utilisateurs finaux des OoCs, que leurs fabricants.

Du côté européen, la mise en place du projet ORCHID (Organ-on-Chip development) marque notamment la volonté de l'Europe de faire avancer la technologie des OoCs et leur standardisation.

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) porte un intérêt particulier aux technologies innovantes et notamment aux systèmes microfluidiques. En 2017, une feuille de route sur la toxicologie prédictive a été élaborée par le groupe de travail sur la toxicologie de la FDA (Toxicology Working Group). Cette feuille de route décrit les moyens de favoriser le développement et l'évaluation des méthodes émergentes et des nouvelles technologies, afin de les incorporer dans l'examen réglementaire de la FDA.

- Standardisation et ébauche de critères technico-réglementaires

L'une des préoccupations principales pour la validation et l'acceptation des OoC dans le processus de développement de médicaments concerne le manque de standards et de molécules de référence, qui représente un frein considérable à la caractérisation de ces modèles, à leur validation et à la preuve de leur efficacité et de leur prédictivité.

Il est intéressant de noter que certaines molécules, notamment le bosentan, la fialuridine et la trovafloxacin, ont montré une forme d'hépatotoxicité dans les modèles OoC alors qu'aucune toxicité du foie n'avait été détectée dans les modèles animaux auparavant. Cela a notamment posé problème pour la fialuridine, dont le développement a dû être arrêté en phase II des essais cliniques à la suite de décès, et pour la trovafloxacin qui a été retirée du marché pour cause d'hépatotoxicité.

Afin d'aider à une standardisation future des OoC, une ébauche de pré-requis réglementaires a été élaborée. Il s'agit de regrouper dans un document les informations et données qui pourraient être demandées aux utilisateurs des OoC, ainsi que les justifications associées, afin de valider les études utilisant cette technologie (quantification des concentrations utilisées, justification du choix de la puce microfluidique, validité du modèle, contrôle de qualité...).

- Perspectives

Bien que de nombreux systèmes organiques et leurs fonctions puissent être modélisés à l'aide de dispositifs OoC, la pertinence physiologique des OoC est généralement moins validée que celle des organoïdes et d'autres modèles *in vitro*. Il est pourtant nécessaire que les données issues des OoC soient validées comparativement à celles issues des modèles *in vitro* et *vivo* existants.

De manière générale, afin de réussir à adapter les capacités de la technologie OoC aux meilleures applications, il semble important de comprendre certaines de leurs limites actuelles et les défis à relever dans ce domaine.

De nos jours, la conception, la fabrication et les procédures d'utilisation des OoC n'ont pas encore été normalisées, ce qui limite grandement leur usage en laboratoire. En effet, cela implique que les utilisateurs finaux de ces technologies doivent investir du temps et des ressources pour mettre en place un système et personnaliser leurs essais, limitant ainsi la fréquence d'utilisation de ces technologies.

La technologie des OoC suscite actuellement un intérêt croissant au niveau international, que cela soit du point de vue des autorités de réglementation, des industriels ou des utilisateurs finaux. La perspective d'utiliser les OoC dans le cadre d'une médecine personnalisée, grâce aux cellules souches pluripotentes induites (iPSC), existe également.

Les échanges au niveau de la sphère internationale, représentent l'une des clés pour faire évoluer la filière OoC. C'est dans ce contexte qu'une structuration d'une future filière OoC en France est évoquée lors des discussions entre l'agence réglementaire française et les parties prenantes, dans l'optique de faire intervenir plusieurs acteurs du domaine OoC et de partager cette expérience avec les autres pays européens.

L'émergence de nouveaux consortiums internationaux, ne pourra qu'accélérer le processus d'évolution des OoC dans les années à venir.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié le bilan des travaux. La finalité de ces travaux est d'en faire deux articles, l'un sur les critères technico-réglementaires et l'autre sur les molécules de référence dans des revues internationales de choix. Le groupe propose d'établir un calendrier dans le processus de publication.

2.2 Dossier 2 : L'acceptation réglementaire des organes sur puce. La perspective de l'UE

Nom du dossier :	Critères réglementaires OOCs : la perspective de l'EU
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

Les essais réglementaires des médicaments visent à s'assurer de leur qualité, sécurité et activité avant leur mise sur le marché.

Des considérations éthiques et de bien-être animal exigent que l'utilisation des animaux soit limitée autant que possible. Dans l'UE, la directive 2010/63/UE sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques encourage sans ambiguïté l'application du principe des 3R (remplacement, réduction et raffinement) lors du choix des méthodes à utiliser.

L'approche de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de son Joint 3Rs Working Party (3RsWP) concernant l'acceptation réglementaire des méthodes de tests 3Rs, y compris les organes sur puce, sera présentée. En outre, les conclusions du premier atelier de l'EMA sur les approches non animales à l'appui du développement de produits médicinaux seront discutées, ainsi que l'expérience acquise dans le cadre de projets européens tels que ORCHID (Organ-on-Chip In Development). L'accent sera mis sur l'importance du contexte d'utilisation dans l'établissement des critères de qualification, et l'identification des composés de référence et des normes de performance.

Objectifs

L'objectif est de nous enquérir de la perspective européenne dans l'acceptabilité réglementaire des OoCs.

Contexte

Il a été rappelé les raisons pour lesquelles l'Europe s'intéresse aux technologies OoCs. En effet, le taux d'attrition des nouvelles molécules est d'environ 90%. Au sein de ce taux d'attrition, environ 30% des médicaments échouent une fois administrés chez l'Homme en raison d'effets indésirables, notamment des toxicités hépatiques ou cardiaques, et environ 60% en raison d'un manque d'efficacité.

Fort de ce constat, l'Europe incite à utiliser des nouvelles méthodes d'approches (NAMs) dans un contexte des 3R (remplacer, réduire, raffiner). Des statistiques publiées annuellement par la Commission européenne (ALURES Statistical EU Database on animal use, 2019) montrent que la plupart des expérimentations animales sont conduites dans le secteur pharmaceutique (produits à usage humain et vétérinaire). Il s'agit aussi de recourir à des modèles plus prédictifs.

Guideline sur les principes réglementaires des 3R

Il existe une guideline sur l'acceptabilité réglementaire des approches 3 R incluant les technologies OoCs (EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012 ; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-principles-regulatory-acceptance-3rs-replacement-reduction-refinement-testing-approaches_en.pdf). Elle décrit des critères d'acceptabilité à savoir :

- la méthodologie du test défini (protocole et critères de jugement) ;
- le contexte d'utilisation (incluant les limitations) ;
- la pertinence de la méthode dans un contexte d'utilisation particulier ;
- les limites de la méthode ;
- la reproductibilité / la robustesse / la précision ;
- la possibilité de soumission des données obtenues avec la nouvelle méthode en parallèle avec les études précliniques classiques.

Actions européennes

L'action européenne vise à asseoir un rôle stratégique dans le domaine des 3 R en collaboration avec des parties prenantes et des partenaires internationaux en se fixant des objectifs jusqu'en 2025. Ainsi un groupe de travail spécifique, le Joint CHMP/CVMP 3Rs Working Party (3RsWP) a entamé ses activités en Novembre 2023. Un plan d'action a été publié (<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/3rs-working-party>).

L'EMA veut intégrer le monde des 3 Rs tant au niveau européen qu'international en identifiant des actions concrètes telles que l'élaboration de « reflection paper » sur la définition de critères d'acceptabilité réglementaire des OoCs dans un contexte particulier appliqué au secteur pharmaceutique.

De plus, plusieurs révisions de textes réglementaires (3Rs/EMA/CHMP/CVMP/3Rs/742466/2015 ; 3Rs/EMA/CHMP/CVMP/3Rs/164002/2016) sont prévues afin d'actualiser l'état des lieux sur l'implémentation de bonnes pratiques 3R dans les guidelines de l'EMA et de l'ICH, en incluant l'identification de nouvelles actions visant à accélérer la transition du passage à l'innovation sans utilisation d'animaux (2021/2784 (RSP)).

Importance de la qualification dans l'acceptabilité réglementaire des OoCs

En préambule, il a été fait un rappel sur le projet ORCHID qui avait pour but d'établir une stratégie OoCs en Europe dans un contexte d'utilisation et de critères de qualification nécessaires avec quatre grandes catégories identifiées portant ; 1) sur le mécanisme pathologique, 2) la démonstration de l'efficacité, 3) la toxicité et 4) la médecine personnalisée.

Le 3RsWP a pour objectif de définir des critères de qualification pour les OoCs dans un contexte d'utilisation spécifique. A cette fin, des « Workshops » seront organisés avec des parties prenantes et le réseau européen réglementaire, ce qui permettra de statuer sur ces critères de qualification. A ce propos, l'accent sera sur l'utilisation des OoCs pour la prédiction de la toxicité hépatique et cardiovasculaire. Suite à ces « Workshops » des « drafting group » seront créés pour préciser ces notions de qualification pour les OoCs dans ces contextes d'utilisation. Ces travaux feront l'objet de deux « reflection paper ».

La nécessité d'établir une liste de molécules de référence par système d'organe et de contexte d'utilisation a été évoquée.

Tout ceci démontre qu'il est essentiel d'encourager le dialogue entre les parties prenantes, les utilisateurs et les autorités réglementaires pour faciliter l'acceptabilité des OoCs. C'est dans ce sens qu'une approche à plusieurs niveaux est engagée (développeurs d'OoCs, industriels, l'EMA, FDA etc) pour formuler des recommandations harmonisées et accélérer le processus d'implémentation des nouvelles technologies microfluidiques, telles que les OoCs.

Perspectives

De multiples initiatives sont en cours dans le domaine des 3Rs et l'EMA est à l'écoute de toute activité, y compris celles réalisées avec les OoCs.

D'une manière générale, les actions à venir visent à :

- identifier les obstacles liés aux systèmes microfluidiques, y compris les OoCs, et leur acceptabilité réglementaire ;
- développer des guides de qualification des systèmes microfluidiques ;
- définir les contextes d'utilisation (COU) ;
- s'accorder sur le « gold standard » pour COU ;
- compiler des listes de molécules de référence par COU ;
- aider à définir les besoins de standardisation ;
- encourager la soumission de données, ainsi que des études de cas, au sein de l'EMA (p.ex. par l'Innovation Task Force (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-implements-new-measures-minimise-animal-testing-during-medicines-development>) ou par la procédure de qualification du Scientific Advice Working Party (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development-0>));
- former les évaluateurs du réseau européen.

L'exemple de la guideline ICHS5(R3) ('Guideline on reproductive toxicology') comme modèle d'introduction de critères de qualification pour des méthodes 3Rs, a été évoqué. Les critères de qualification dans un contexte d'utilisation de chaque méthode 3Rs sont bien décrits : justification du modèle, plausibilité biologique, comparaison avec des composés de référence, performance de la méthode, sensibilité, spécificité, précision, pouvoir de prédiction positif ou négatif. Il a été établi une liste de témoins positifs et négatifs pour différentes classes pharmaceutiques. Tout ceci pourrait être appliqué aux OoCs.

Discussion / échanges

Le groupe de travail a apprécié la présentation de la représentante européenne.

Il est noté une réticence à fournir des données obtenues avec des OoCs aux autorités compétentes comme l'EMA. La procédure de dialogue informel spécifique pour les méthodes 3Rs, par le biais de 'Innovation Task Force' au sein de l'EMA, a pour but d'encourager la soumission de données à un stade précoce de développement. De plus, dans le but d'une qualification, la soumission volontaire des données devrait être encouragée dans un contexte de « safe harbour » sans que ces dernières ne soient interprétées hors contexte et ne puissent avoir un impact sur la décision finale pour l'estimation de bénéfice/risque d'un médicament spécifique. Il n'est pas exclu qu'un « Honest broker », intermédiaire entre les industriels et les autorités réglementaires soit à l'origine d'une collecte de données anonymisées dans le but de vérifier la pertinence méthodologique de ces outils.

Certes l'utilisation des OoCs n'est pas une réponse ultime à l'expérimentation animale, mais elle pourrait permettre de réduire le programme animal afin d'éviter certaines études non nécessaires. L'EMA et la FDA vont dans le sens d'une moindre utilisation d'animaux dans l'optique d'aller vers une évaluation de risque plus optimisée et de bien-être animal. La promotion des OoCs pour avancer sur des modèles

spécifiques et une acceptabilité réglementaire ne peuvent se faire sans le concours intégré des développeurs, des utilisateurs et des autorités réglementaires.

Il se pose aussi la question de développer des OoCs sur l'animal avant une extrapolation à l'Homme. Cette étape supplémentaire de transférabilité pourrait ralentir le processus d'acceptabilité réglementaire des OoCs, sachant que le modèle animal a ses limites par rapport à la transposition chez l'homme. Une discussion est nécessaire afin de définir le « gold standard » à utiliser pour la qualification des méthodes OoCs.

Il ne s'agit pas seulement de réduire l'expérimentation animale, mais d'améliorer la prédiction de la toxicité pour l'homme

Les experts se posent la question de savoir comment les travaux qui ont été conduits au sein de l'ANSM peuvent s'intégrer dans cette dynamique européenne voire internationale qui revêt déjà un panorama d'activités réalisées sur les OoCs.

Il est préconisé que l'ANSM puisse intégrer au travers de ce bilan le « drafting group » européen pour poursuivre la réflexion et éviter le doublonnage.

D'autres pistes de réflexion ont été évoquées telles que la médecine personnalisée. Dans ce prolongement, il a été signalé que le CSP constitue un vivier de réflexion, dont les comptes rendus y résultant sont publiés en ligne pour accompagner les opérateurs français en toute transparence et ouverture, caractéristiques qui s'inscrivent dans les objectifs de l'Agence.

2.2 Dossier 3 : Echange avec les experts.

Le groupe de travail souligne :

- la nécessité de publier un article sur les organes de puce sur la base des travaux conduits dans le cadre des CSP en y apportant une actualisation ;
- de mettre en place une veille événementielle avec participation d'une ou d'un des experts.
- d'envisager des échanges avec l'Europe, notamment via une adhésion aux groupes européens ;
- de solliciter des compétences spécialisées dans le domaine de la médecine personnalisée (audition CEA) ;
- d'élargir le spectre des thématiques à explorer en rapport avec la pratique quotidienne.
- de créer et mettre à jour un calendrier d'actions à mener

Conclusions du CSP

Prochaine réunion

Une prochaine réunion est prévue pour novembre ou décembre 2023 suite à la mise en place de nouveaux CSP à l'été 2023.

Votes	
Nombre de votants	4/4
Nombre d'avis favorables	4/4
Nombre d'avis défavorables	0/4
Nombre d'abstention	0/4
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. Une participation active à des groupes européens est à explorer.

Références documentaires

Présentations