

Ordre du jour

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

Comité Scientifique Permanent (CSP) Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte non clinique

Ordre du jour de la séance du jeudi 04 avril 2024
Réunion n°2
14h00-17H00 Présentiel

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Introduction	NA
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III - Evolution, utilisation et application des nouvelles approches méthodologiques (NAMs) dans l'évaluation de la sécurité des médicaments	Pour discussion et avis
IV - Restitution et partage d'information des Workshop de Bruxelles et Anvers : 30 et 31 janvier 2024.	Pour information
V - Echanges avec les experts	Pour discussion

Dossier 1

	Nom du dossier:	Evolution, utilisation et application des nouvelles approches méthodologiques (NAMs) dans l'évaluation de la sécurité 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

Objectif

Les technologies d'organes sur puce s'appuient sur la microfluidique (systèmes micro-électro-mécaniques) et le génie génétique et servent de support à la culture de cellules qui vont mimer une fonction physiologique d'un organe. Les organoïdes et les organoïdes sur puce devraient à plus long terme permettre de réduire le recours à l'expérimentation animale, d'où l'importance de la perspective d'acceptabilité réglementaire. Les domaines d'applications sont variés à savoir : la recherche fondamentale, la recherche pharmacologique, la médecine personnalisée et la médecine régénératrice.

Contexte

La toxicité non clinique et clinique sont des obstacles majeurs à la progression des candidats médicaments, constituant un frein dans leur développement, des restrictions d'utilisation voire le retrait du marché de certains médicaments.

Cette présentation offrira une analyse de l'évolution, de l'usage et de l'application des Nouvelles Approches Méthodologiques (NAMs) ou Méthodologie Non-Animales dans l'évaluation de la sécurité des produits pharmaceutiques. Elle prendra en considération les progrès scientifiques et technologiques dans l'évaluation du profil de sécurité des médicaments, les changements de paradigme dans le processus de leur découverte et développement et, en conséquence, l'évolution du paysage réglementaire.

Les NAMs englobent toutes les technologies, méthodologies ou approches visant à remplacer, réduire ou affiner les tests sur les animaux (principes des 3Rs), permettant ainsi la prise en compte du bien-être animal et une évaluation plus rapide et plus efficace des produits chimiques d'intérêt. Intégrées ou utilisées de manière ponctuelle, les NAMs contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes pharmacologiques, cinétiques ou toxicologiques des candidats médicaments. Elles fournissent des informations complémentaires pour la sélection et la priorisation de leur développement.

Les insuffisances actuelles dans le domaine de l'évaluation de la sécurité des médicaments résultent de divers facteurs, notamment de l'incapacité à identifier totalement les dangers au niveau des principaux organes cibles (exemples ; système cardiovasculaire, nerveux, hépatique et gastro-intestinal) et des organes / fonctions interconnectés. Palier à ces insuffisances suppose de mieux comprendre les mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires à l'origine de toxicité et de développer, valider et intégrer dans le processus de développement des NAMs, incluant des systèmes de test *in silico*, et *in vitro* pertinents pour l'Homme.

Des exemples concrets de stratégies d'identification des dangers et des risques seront présentés en mettant particulièrement l'accent sur la pharmacologie de sécurité cardiovasculaire en utilisant le paradigme de test CiPA (Comprehensive *In vitro* Proarrhythmia Assay) qui a finalement alimenté les Questions et Réponses ICH E14/S7B (Anon, 2022) qui sont en cours d'implémentation.

D'autres exemples pourront être brièvement évoqués faisant référence à la pharmacologie secondaire, l'hépatotoxicité, la génotoxicité, la phototoxicité et la toxicité embryofœtale. Le déploiement des NAMs dépend du contexte d'utilisation. La gestion optimale et d'atténuation des risques associés à la sécurité des produits pharmaceutiques dépendent d'une meilleure estimation des marges de sécurité, du développement et de l'utilisation de biomarqueurs de sécurité pertinents pour l'Homme, ainsi que de la compréhension de la translation des études non cliniques *in silico*, *in vitro* et *in vivo* vers l'Homme.

Accroître la confiance dans l'utilisation des NAMs dans un processus intégrant une validation pourrait faciliter leur acceptation réglementaire et contribuer ainsi à des prises de décision plus rapides et plus pertinentes dans le domaine pharmaceutique.

Questions posées	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est la place actuelle des NAMs dans l'évaluation de la pharmacologie de sécurité des médicaments en particulier, et de celle plus générale de la sécurité des médicaments ? Quelle est celle des organes sur puce ? - Quelles méthodes peuvent être considérées comme validées ? - Quels sont les biomarqueurs de sécurité ? - Les NAMs sont-elles déjà incorporées en recherche industrielle pharmaceutique et dans les tests réglementaires, notamment en ce concerne la pharmacologie de sécurité ? - Quelle est l'origine des organoïdes utilisés (animale ou humaine) et les problèmes techniques voire éthiques liés à l'obtention de ces échantillons biologiques ?
-------------------------	---

Dossier 2 2

	Nom du dossier:	Restitution et partage d'information des Workshop de Bruxelles et Anvers : 30 et 31 janvier 2024.
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

Deux événements scientifiques portant sur les organes sur puce et les principes des 3 Rs ont eu lieu à Bruxelles et Anvers dans le cadre de la présidence européenne Belge. Il s'agit de « workshop » relatifs :

- à la qualification des MPS incluant les organes sur puce (30 janvier 2024 à Bruxelles, Belgique)
- aux avancées réglementaires concernant les 3 R (31 janvier 2024 à Anvers, Belgique).

Un agent de l'ANSM et un expert du CSP ont assisté à ces deux événements. Une restitution sera faite lors de cette séance de travail.

Objectifs

Se mettre au diapason des dernières avancées en termes d'exigences réglementaires.

Question posée	Quelles sont les avancées réglementaires relatives aux organes sur puce ?
-----------------------	---

Dossier 3

	Nom du dossier:	Echanges avec les experts : suite des travaux
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Contexte

Les progrès des dernières années ont permis l'émergence des organoïdes / organes sur puces intégrant des systèmes de gestion microfluidique. Ces technologies en plein essor répondent à l'exigence de réduction de l'expérimentation animale selon le principe des 3 R. Fort de ce constat, il demeure plus qu'essentiel de continuer la réflexion dans le développement de cet outil, notamment en termes de qualification et d'exigence réglementaire.

Objectifs

Il s'agit d'étudier les axes de poursuite des travaux dans un contexte européen.

Question posée

- Quelles sont les autres pistes d'investigation à envisager dans la poursuite des travaux ?