

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 03 octobre 2024
Réunion n°3
14h00-17H00 Visioconférence

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Introduction	NA
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III – Présentation de mémoire : « Etat de l'art et règle des 3 Rs appliquée à l'efficacité /la sécurité des médicaments cardio-vasculaires humains : limites des modèles non cliniques et apports des organes sur puce »	Pour discussion et avis
IV - Restitution et partage d'information du Congrès EUROoCs, Milan du 3 au 5 juillet 2024.	Pour information
V - Echanges avec les experts sur les nouvelles thématiques du CSP	Pour discussion

Dossier 1

	Nom du dossier:	Présentation de mémoire : « Etat de l'art et règle des 3 Rs appliquée à l'efficacité /la sécurité des médicaments cardio-vasculaires humains : limites des modèles non cliniques et apports des organes sur puce »
	Dossier thématique	☒
	Dossiers Produits – Substances (National)	☐
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Présentation de la problématique

Objectif

Lors de nos premières réunions de CSP consacrées au thème des organes sur puce, nous avons fait le choix de travailler sur un organe cible, le foie. Le focus à présent s'est porté sur un autre organe, le cœur qui constitue aussi une préoccupation majeure en matière de sécurité des médicaments. Cela nous permet d'être en phase avec la ligne directrice relative au principe des 3 R élaborée par l'EMA en 2012 et qui est en cours de révision (EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012). En effet, cette actualisation de la ligne directrice 3 R vise à inclure des critères d'acceptation réglementaire pour les systèmes microphysiologiques (MPS), incluant les organes sur puce notamment pour le foie (DILI ou « Drug-Induced Liver Injury ») et le cœur (pharmacologie de sécurité cardiovasculaire).

Contexte

Les pathologies cardiaques, telles que la fibrose, l'infarctus du myocarde, la cardiomyopathie qui entraînent un allongement de l'intervalle QT et un phénomène de torsade de pointes constituent des préoccupations majeures pouvant entraîner des retraits de médicaments du marché. En réponse à ces défis, les lignes directrices pour le développement de nouveaux médicaments intègrent désormais des tests cliniques et non cliniques visant à détecter les modifications électrophysiologiques susceptibles de prédire spécifiquement les altérations de l'intervalle QT.

Les études explorant le potentiel cardiaque font appel à des techniques *in silico*, *in vitro* et *in vivo*. Cependant, les modèles animaux ne sont pas toujours prédictifs des effets indésirables observés chez les humains. 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 nouvelles approches.

Ainsi, ce constat a conduit au développement de Nouvelles Approches Méthodologiques (NAMs) ou Méthodologies Non-Animales incluant les organes sur puces (OoC). Ces NAMs englobent toutes les technologies, méthodologies ou approches telles que la modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), le modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK), les Adverse Outcome Pathways (AOP) ou encore l'intelligence artificielle (IA). Parmi ces NAMs, les technologies OoCs se développent de plus en plus afin de réduire le recours à l'expérimentation animale. Elles s'appuient sur la microfluidique (systèmes micro-électro-mécaniques) et servent de support à la culture de cellules qui vont mimer une fonction physiologique d'un organe.

Dans ce contexte, l'objectif de cette présentation est de faire état d'une revue des connaissances relatives aux organes sur puces sur le cœur, afin de savoir si ces nouvelles techniques peuvent prédire et éviter le retrait des médicaments sur le marché en relation avec la survenue de torsades de pointes et du risque QT. Pour cela, il s'agit de répondre à ces interrogations ci-dessous :

Questions posées

- Quelle est la validation du modèle OoC comparée à celle des méthodes conventionnelles (*in vitro*, expérimentation animale) ?
- Les technologies d'organes sur puce offrent-elles une meilleure prédiction comparée à celle des approches classiques ?.

Dossier 2**2**

	Nom du dossier:	Restitution et partage d'information du Congrès EUROoCs, Milan du 3 au 5 juillet 2024.
	Dossier thématique	☒
	Dossiers Produits – Substances (National)	☐
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

Contexte

Rappelons que suite au développement des technologies d'organe, des efforts concertés ont eu lieu au niveau européen pour promouvoir cette méthodologie innovante (comme le projet ORCHID « ORgan-on-CHIp in Development »). En parallèle, s'est mis en place un réseau transeuropéen de chercheurs ayant abouti à la création d'une société européenne sur les organes sur puce (European Organ-on-Chip Society EUROoCS). Ce réseau devrait jouer un rôle déterminant dans la qualification et la standardisation des organes sur puces en contribuant à la formation de la nouvelle génération de chercheurs et en communiquant sur les opportunités de ces technologies dans le domaine de la santé.

EUROoCS Milan 2024 est le deuxième congrès scientifique après celui de Grenoble en 2022 portant tant sur les aspects techniques de standardisation/qualification des MPS que sur les avancées réglementaires.

Un agent de l'ANSM et un expert membre du CSP ont assisté à ce congrès. Une restitution sera faite lors de cette séance de travail.

Objectifs

Faire le point sur les dernières avancées sur les organes sur puces en matières d'exigences techniques et réglementaires.

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

Dossier 3**3**

	Nom du dossier:	Echanges avec les experts sur les nouvelles thématiques du CSP
	Dossier thématique	☒
	Dossiers Produits – Substances (National)	☐
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐

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

Les OoCs restent d'actualité, mais le CSP souhaite diversifier les thématiques. Certains thèmes sont proposés ici.

Nouvelles thématiques du CSP :

- Nouvelle législation pharmaceutique et implications de l'industrie du médicament dans une démarche environnementale
- Modèles PB/PK et organes sur puces
- Les premières bases du développement d'un modèle PBPK pour les nanomédicaments, afin d'aboutir à une plateforme PBPK pour guider le développement des nanomédicaments, sur le modèle de ce qui existe pour les petites molécules et les anticorps.
- Les limites des essais de bioéquivalence et la sécurité de certains excipients considérés comme "neutres".
- Les perspectives d'apport de l'intelligence artificielle dans le développement des nouveaux médicaments ?

Question posée

- Quels thèmes retenir pour diversifier les échanges dans le cadre de ce CSP ?
- A quelle fréquence cette diversification pourrait-elle se faire ? (exemple, alterner un CSP sur deux ?).