

Compte-rendu

Direction : Direction des Métiers Scientifiques (DMS)

Pôle : 3

Personnes en charge : Paul Houeto

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

Ordre du jour de la séance du jeudi 18 juin 2026

de 14h00 à 17h00

Réunion n°8 en visioconférence

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
I	Introduction	NA
II	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
III	Démarche européenne sur l'acceptation des nouvelles approches méthodologiques dans un contexte 3R (réduction de l'expérimentation animale)	Pour information
IV	Quelle est la place des Nouvelles Méthodes Alternatives (NAMs) à l'expérimentation animale: aspects techniques et perspectives réglementaires?	Pour information
V	PEPPER, NAMWISE, FRANCOPIA ; Des projets en synergie pour des nouvelles méthodes alternatives	Pour information
VI	Echanges avec les experts sur les travaux futurs	Pour information

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
CINQUIN Bertrand	Membre	☐	☒	☐
COSNIER Marie-Line	Membre	☐	☒	☐
DEBRUYNE Danièle	Membre	☐	☒	☐
GARCIA (ex-FABRE) Isabelle	Membre	☐	☒	☐
GATTACCECA Florence	Membre	☐	☒	☐
GUERBET Michel	Membre	☐	☒	☐
GUILLEMAIN Joël	Membre	☐	☐	☒
KLONJKOWSKI Bernard	Membre	☐	☒	☐
PETITCOLLOT Nicole	Membre	☐	☒	☐
PELLEGRINO-ARONICA Audrey	Membre	☐	☐	☒
BELHOUARI Hanane	DMS	☐	☒	☐
CHAUVIER David	DMS	☐	☒	☐
COBO Sandra	CTROL/BIOMIC	☐	☒	☐
CREPY Justina	DMS	☐	☒	☐
DELERME Céline	DMS	☐	☒	☐
EL-HEDJAJ Cynthia	DMS	☐	☒	☐
EL-OUISI Sawsen	DMS	☐	☒	☐
HOUETO Paul	DMS	☐	☒	☐
LOUIN Gaëlle	DMS	☐	☐	☒
MESLIN Matthieu	DMS	☐	☒	☐
NAFFAA Vanessa	DMS	☐	☒	☐
SANH Alan	DMS	☐	☐	☒
SOUCHAL Morgane	DMS	☐	☒	☐
ULLIO-GAMBOA Gabriela	DMS	☐	☐	☒

I. Introduction

Au cours de cette session du Comité Scientifique Permanent (CSP) qualité et sécurité des médicaments dans le cadre de la formation restreinte sécurité non clinique, il a été abordé la démarche européenne sur l'acceptation des nouvelles approches méthodologiques (NAMs) en mettant en exergue les aspects techniques et les perspectives réglementaires. Quelques projets en synergie tels que : PEPPER, NAMWISE, FRANCOPIA ont été décrits à l'appui pour corroborer cette thématique.

II. 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 NAMs.

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

Les liens identifiés ont été compilés dans le tableau ci-dessous

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
	GATTACCECA Florence	Subvention association	Type 2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒
	COSNIER Marie-Line	Salariée du CEA	Type 2		Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒

III. Démarche européenne sur l'acceptation des nouvelles approches méthodologiques dans un contexte des 3 R

Numéro/type/nom du dossier	Démarche européenne sur l'acceptation des nouvelles approches méthodologiques dans un contexte des 3R (réduction de l'expérimentation animale)
Laboratoire(s)	Pôle 3 (NCI)
Direction médicale concernée	DMS
Expert(s)	Paul Houeto

Objectifs

L'objectif est d'étudier la possibilité d'inclure des données issues des Nouvelles Méthodes Alternatives (NAMs) dans une future demande d'essai clinique ou dans une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament.

Contexte global

Les NAMs désignent des méthodes novatrices conformes aux principes dits des « 3R » relatifs à l'utilisation éthique des animaux dans le développement des médicaments au sein de l'Union européenne (UE).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) soutient la reconnaissance de ces méthodes d'approche innovantes qui pourraient être utilisées dans le cadre de la prise de décision réglementaire. Elles peuvent être intégrées à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des nouveaux médicaments.

Pour ce faire, l'EMA propose aux développeurs de NAMs des réunions d'échanges sur le développement des NAMs et leur état de préparation en vue d'une acceptation réglementaire. Ces réunions se déroulent dans le cadre du groupe de travail sur l'innovation (ITF) de l'EMA. Cela offre aux développeurs un forum permettant un dialogue précoce avec l'EMA sur les médicaments innovants et les nouvelles méthodologies.

Quelles sont les différentes étapes visant à l'intégration des données issues des NAMs dans le processus réglementaire ?

Les différentes actions portent sur les aspects suivants :

- Les résultats attendus

A partir des données issues des NAMs, le comité des médicaments à usage humain ou CHMP (« Committee for Medicinal Products for Human Use ») de l'EMA va rendre un avis final incluant les réponses aux questions des promoteurs. Les résultats de l'exploitation de ces données aideront à mieux avancer dans le processus décisionnel réglementaire.

- La qualification

Le facteur essentiel de la qualification repose sur le contexte d'utilisation (CoU). Le CoU décrit les circonstances dans lesquelles la NAM est appliquée lors de l'évaluation des médicaments à usage humain. Afin de préciser le CoU spécifique, il est nécessaire de générer des données suffisantes et fiables pour démontrer l'utilité et la pertinence réglementaire d'une approche non conventionnelle (NAM).

Une équipe de qualification composée de membres de l'EMA et d'experts du réseau européen de réglementation des médicaments évaluera ensuite les données soumises à l'appui de l'utilisation de la NAM dans le cadre du développement de médicaments.

Avant d'adopter un avis de qualification, le CHMP soumet son évaluation à une consultation publique auprès de la communauté scientifique. Afin de rendre public les avis, l'EMA publie tous les avis de qualification.

- La soumission volontaire des données

Dans le cadre de la procédure de soumission volontaire de données, les concepteurs de NAMs peuvent soumettre leurs données. L'EMA n'utilise pas les données générées par la NAM dans le cadre de son processus décisionnel réglementaire, par exemple lors d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Toutefois, l'EMA évalue ces données de manière indépendante. Cette évaluation a pour but d'examiner la NAM en vue d'une éventuelle acceptation réglementaire future. Elle vise également à aider l'EMA à mieux comprendre la valeur ajoutée potentielle des NAMs.

La procédure de soumission volontaire n'est pas vouée à une sanction au sens réglementaire même si les résultats de ces données ne concordent pas avec ceux de l'expérimentation animale.

- La finalité

Cette chronologie d'actions peut contribuer à la génération, la compilation et l'examen de données afin de définir et/ou à affiner un CoU pour une NAM. Elle aide également à évaluer l'état de préparation et les limites de l'acceptation réglementaire des NAMs dans un CoU spécifique.

En outre, elle permet aux autorités réglementaires de gagner en confiance dans les données relatives aux NAM.

De plus, cette approche peut fournir à l'EMA des éléments de rédaction de critères de qualification pour les NAM sur la base d'un CoU.

Discussion / échanges

Les questions ont porté autour de défis fondamentaux qui restent encore à relever à savoir la robustesse de ces outils qui visent à reproduire des fonctions physiologiques, leur harmonisation et leur qualification au plan d'acceptabilité réglementaire.

IV. Quelle est la place des Nouvelles Méthodes Alternatives (NAMs) à l'expérimentation animale : aspects techniques et perspectives réglementaires

Numéro/type/nom du dossier	Quelle est la place des Nouvelles Méthodes Alternatives (NAMs) à l'expérimentation animale : aspects techniques et perspectives réglementaires
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Isabelle Garcia

Présentation du dossier

Objectifs

Il s'agit de faire un état des lieux de la place des NAMs comme alternatives à l'expérimentation animale en précisant les fondamentaux technico-réglementaires.

Contexte global

Selon l'EMA, les New Approach Methodologies (NAMs) regroupent un ensemble d'approches expérimentales et computationnelles fondées sur des mécanismes biologiques humains, destinées à améliorer l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments tout en réduisant le recours aux études animales. Elles reposent sur des approches mécanistiques et « human-relevant », combinant des systèmes in vitro (cellules humaines, organoïdes), in silico (QSAR, modélisation PBPK, intelligence artificielle), des technologies avancées (organes-sur-puce, approches omiques) ainsi que des stratégies intégrées telles que les AOP (Adverse Outcome Pathways) et les IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment), largement développées par l'OCDE. L'objectif n'est plus de remplacer un test animal par une méthode alternative unique, mais de construire une preuve intégrée fondée sur la convergence de données biologiques, mécanistiques et quantitatives.

D'un point de vue scientifique, la maturité des NAMs reste très variable selon les « endpoints » considérés. Certaines approches sont aujourd'hui bien établies sur le plan réglementaire, notamment

dans les domaines de l'irritation et de la corrosion cutanées et oculaires, de la sensibilisation, de la phototoxicité, de certaines évaluations ADME ou encore de la génotoxicité (1). Leur utilisation progresse dans des domaines plus complexes comme la perturbation endocrinienne, certaines toxicités systémiques ou la reprotoxicité. Les effets multifactoriels et chroniques - toxicité chronique, cancérogénicité, interactions multi-organes ou immunotoxicité - demeurent encore difficiles à modéliser de manière robuste.

Les approches *in silico* et les modèles PBPK occupent désormais une place croissante dans l'estimation de l'exposition, l'extrapolation inter-espèces, l'optimisation des doses et la prédiction pharmacocinétique humaine. Les organes-sur-puce (organ-on-chip) apportent quant à eux une meilleure pertinence biologique pour l'étude des mécanismes de toxicité et la sélection précoce des candidats médicaments.

Dans le domaine pharmaceutique, les NAMs sont progressivement intégrées dans les stratégies de développement, principalement comme outils complémentaires d'aide à la décision. Les agences réglementaires, notamment la FDA et l'EMA, convergent désormais vers une vision commune fondée sur des approches plus mécanistiques, quantitatives et « human-relevant ». Citons à titre d'exemple, les modèles PBPK qui sont utilisés pour soutenir l'extrapolation pédiatrique, optimiser les schémas posologiques et limiter certaines études animales juvéniles. Des systèmes hépatiques humains *in vitro* et des « liver-on-chip » permettent également d'identifier précocement des signaux de toxicité hépatique parfois non détectés par les modèles animaux conventionnels. Une étude marquante a montré qu'un modèle de liver-on-chip détectait près de 87 % des molécules hépatotoxiques non identifiées lors des études animales précliniques, illustrant le potentiel de ces approches pour améliorer la prédictivité toxicologique et réduire les attritions tardives du développement pharmaceutique (2).

Plusieurs exemples récents illustrent l'émergence concrète des NAMs dans les dossiers réglementaires. L'immunothérapie Tebentafusp, destinée au mélanome uvéal métastatique, a notamment été développée en l'absence de modèle animal pertinent du fait d'une cible strictement humaine, conduisant à un recours renforcé aux approches mécanistiques et *in vitro* (3). Des organoïdes rétiniens humains ont également été utilisés dans certains dossiers afin d'évaluer des toxicités oculaires difficilement modélisables chez l'animal. Les technologies de type organ-on-chip sont désormais étudiées dans des programmes de qualification réglementaire portant sur le DILI, la cardiotoxicité, la neurotoxicité ou encore certains biomarqueurs numériques.

Aux États-Unis, le FDA Modernization Act 2.0 adopté en 2022 a constitué un signal réglementaire fort en supprimant l'obligation générale de recourir aux études animales avant les essais cliniques lorsque des approches alternatives scientifiquement justifiées sont disponibles. La FDA soutient activement les systèmes microphysiologiques (MPS), les approches de Model-Informed Drug Development (MIDD) et les biomarqueurs numériques, avec déjà plusieurs cas d'utilisation en soutien de dossiers réglementaires (4). En Europe, l'EMA adopte une approche plus progressive mais désormais clairement convergente, fondée sur le « Context of Use », le « fit-for-purpose » et l'intégration progressive des NAMs dans une logique de « weight-of-evidence » (Cf supra). Cette convergence se traduit notamment par des initiatives communes de dialogue réglementaire et d'harmonisation internationale associant EMA, FDA, PMDA (Japon), Health Canada ou encore Swissmedic (5).

L'évolution récente des lignes directrices ICH illustre également cette transition vers une toxicologie plus mécanistique et quantitative. Les guidelines M7(R2), M12, M15, S11 ou S1B(R1) ouvrent progressivement la voie à l'intégration du QSAR, du PBPK, des approches mécanistiques et des stratégies intégrées de type weight-of-evidence dans l'évaluation réglementaire du médicament.

Le développement, l'évaluation et la qualification réglementaire de ces approches reposent aujourd'hui sur un écosystème structuré associant agences réglementaires, centres de validation et consortiums collaboratifs. En Europe, l'EURL ECVAM joue un rôle central dans l'évaluation des méthodes alternatives, tandis que des initiatives telles que PARC, NAMWISE, NC3Rs ou l'International Medicines Regulators Working Group on 3Rs (IMRWG3Rs) favorisent le partage des données, l'harmonisation méthodologique et le développement de critères d'acceptation communs.

Malgré ces avancées, plusieurs verrous scientifiques et réglementaires persistent : reproductibilité inter-laboratoires, standardisation des systèmes complexes, qualification des données, extrapolation à l'humain et définition du niveau d'incertitude acceptable pour la prise de décision réglementaire. Le principal enjeu semble désormais moins être la démonstration du potentiel scientifique des NAMs que la construction d'une confiance et validation réglementaire partagées entre développeurs, industriels et agences.

À court terme, l'évolution la plus réaliste reste celle d'une coexistence entre données animales et NAMs, avec un poids croissant de ces dernières dans les dossiers pharmaceutiques et toxicologiques. À plus long terme, les NAMs pourraient contribuer à une transformation progressive du paradigme du développement du médicament vers une évaluation davantage fondée sur la biologie humaine, l'intégration quantitative des données et la modélisation mécanistique. Pour les agences réglementaires, l'enjeu est désormais stratégique : accompagner cette transition afin d'améliorer la pertinence scientifique et translationnelle des évaluations tout en maintenant un niveau de sécurité au moins équivalent au programme actuel de l'expérimentation animale.

Références:

1. Rapport ECVAM 2025.
2. Ewart L, et al. Performance assessment and economic analysis of human Liver-Chip for predictive toxicology. *Commun Med.* 2022;2:154.
3. Rapport NC3Rs 2025.
4. Reducing animal testing in non-clinical studies. Year on progress and the path forward. FDA (2026)
5. 3R working party meeting report (EMA 2025)

Discussion / échanges

Les New Approach Methodologies (NAMs) constituent aujourd'hui un enjeu majeur dans le développement d'alternatives à l'expérimentation animale. Leur essor s'inscrit pleinement dans la stratégie intégrée des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner), qui guide désormais l'évolution des approches non cliniques.

Le développement et l'évaluation de ces technologies innovantes reposent dorénavant sur deux concepts fondamentaux : le Context of Use (CoU), qui définit précisément l'objectif et le domaine d'application de chaque méthode, et le Weight of Evidence (WoE), qui consiste à intégrer différentes sources de données afin d'étayer une décision scientifique ou réglementaire. Cette approche traduit un changement profond de paradigme, en privilégiant la pertinence biologique et la prédictivité pour l'Homme plutôt que la simple reproduction des résultats obtenus chez l'animal, modèle globalement peu corrélé avec la biologie humaine (50-60%)

La question du processus d'adoption réglementaire d'une NAM a été posée. Ce processus varie selon le cadre réglementaire considéré. Toutefois, la seule réduction de l'expérimentation animale n'est désormais plus considérée comme une finalité en soi. L'enjeu principal est de démontrer la capacité de ces méthodes à prédire de manière plus fiable les effets observés chez l'Homme. Dans cette perspective, les NAMs doivent faire la preuve de leur fiabilité, c'est-à-dire de leur valeur prédictive, mais également de leur robustesse, en produisant des résultats reproductibles et répétables. Ces nouvelles méthodes ne sont pas figées et peuvent évoluer au gré des avancées scientifiques, technologiques ou réglementaires afin de mieux répondre aux besoins identifiés.

Dans le prolongement des questions précédentes la stratégie de comparaison entre les résultats issus de l'expérimentation animale et ceux obtenus grâce aux NAMs fait encore l'objet de nombreuses discussions. Faut-il continuer à utiliser les données animales comme référence ou, au contraire, privilégier une approche centrée sur les données humaines afin de s'affranchir des différences physiologiques et mécanistiques entre les espèces ? Si l'abondance des données animales accumulées au cours des dernières décennies constitue une ressource précieuse pour construire des stratégies de validation, la tendance actuelle est d'accorder une place croissante aux données humaines, notamment

issues d'échantillons biologiques et de modèles in vitro avancés, afin d'améliorer la pertinence des prédictions.

Les échanges ont également souligné que la question n'est plus tant de savoir s'il faut utiliser les NAMs, mais comment les intégrer efficacement dans les processus réglementaires. Cette évolution est illustrée par le Sommet mondial 2026 sur les systèmes microphysiologiques (MPS), organisé à Washington D.C., au siège de la Food and Drug Administration (FDA), où une large part des sessions était consacrée aux enjeux de qualification, de standardisation et d'acceptation réglementaire de ces nouvelles approches.

Enfin, la nécessité d'encourager les industriels à partager les données générées à partir des NAMs a de nouveau été soulignée. La mise à disposition de ces données est considérée comme un levier essentiel pour renforcer la confiance dans ces méthodes, accélérer leur qualification et favoriser leur intégration dans les évaluations réglementaires. Dans cette démarche de diffusion des bonnes pratiques et de valorisation des données scientifiques, l'Agence s'inscrit pleinement dans une dynamique européenne de collaboration et d'harmonisation.

V. PEPPER, NAMWISE, FRANCOPIA ; Des projets en synergie pour des nouvelles méthodes alternatives

Numéro/type/nom du dossier	PEPPER, NAMWISE, FRANCOPIA ; Des projets en synergie pour des nouvelles méthodes alternatives
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	CTROL MONTP / BIOMIC
Expert(s)	Sandra Cobo

Présentation du dossier

Objectif

L'objectif de la collaboration entre **PEPPER**, **NAMWISE** et **FRANCOPIA** est d'accélérer l'adoption de ces méthodes, qui se veulent plus éthiques et prometteuses que les tests traditionnels sur animaux. La complémentarité de ces trois acteurs renforce leur impact dans la promotion des NAMs.

Contexte

Pour être reconnues sur le plan réglementaire ou normatif, les nouvelles méthodes alternatives (NAMs) doivent démontrer leur fondement scientifique, ainsi que leur transférabilité, leur répétabilité et leur reproductibilité.

- **PEPPER**, plateforme française créée en 2021, vise à combler le manque de méthodes validées pour l'étude des perturbateurs endocriniens (PEs). Elle identifie les méthodes matures et accompagne leurs porteurs dans le processus de validation.
- **NAMWISE** (*New Approach Methodologies Within Integrated Safety & Efficacy Evaluation of Chemicals and Pharmaceuticals*) est un projet européen piloté par l'INERIS. Son ambition est de faciliter l'adoption des NAMs à l'échelle européenne.
- **FRANCOPIA**, créée en 2007 à l'initiative du ministère de la Recherche et de l'ANSM, est la plateforme française dédiée au développement, à la validation et à la diffusion des NAMs.

Cette synergie a déjà permis des avancées scientifiques et réglementaires majeures, grâce à la mise en commun des savoir-faire et des ressources.

Discussion / échanges

Il a été rappelé que ces trois projets (PEPPER, NAMWISE et FRANCOPIA) collaborent pour promouvoir les nouvelles approches méthodologiques pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens, des produits chimiques et pharmaceutiques. Ces initiatives s'appuient sur le principe des 3 R et les NAMs pour réduire les tests sur animaux, répondant aux exigences réglementaires et éthiques actuelles.

Une question a été soulevée à propos des systèmes de financement de ces projets. NAMWISE est financé par des fonds européens. Quant au projet PEPPER, il dépend d'un financement privé. FRANCOPIA est soutenu par des parties prenantes.

L'ANSM est représentée auprès de FRANCOPIA et participe au comité sur l'opportunité de PEPPER, garantissant ainsi l'indépendance et la gestion des conflits d'intérêts.

Ces projets s'inscrivent dans un objectif de pré-validation en formant un écosystème cohérent permettant d'accélérer l'adoption des NAMs plus éthiques et efficaces.

La discussion s'est terminée par des questions sur la formation et l'utilisation des cellules souches dans ces projets.

VI. Echanges avec les experts sur les travaux futurs

Numéro/type/nom du dossier	Echanges avec les experts sur les travaux futurs
Laboratoire(s)	Tous
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Tous

Contexte

Il s'agit de discuter des sujets qui pourraient être abordés aux prochains comités.

Discussion / échanges

Un expert nous a fait part de nouveaux développements concernant la fabrication d'organes artificiels, notamment la peau et les poumons. Il a expliqué que ces organes posent des défis intéressants en termes d'ingénierie et de biologie, et au niveau de l'interface avec l'air et la vascularisation. L'équipe a discuté de la possibilité de créer un sous-groupe pour travailler sur ces projets. Les membres du groupe ont exprimé leur intérêt pour ces domaines de recherche. L'expert envisage faire une présentation sur l'état de l'art de ces projets afin d'affiner la thématique sur laquelle le sous-groupe de travail statuera.

Le sous-groupe de travail sur l'intégration des techniques IA aux modèles OoC a fait un retour sur l'avancement de leurs travaux de publication. Des réunions régulières d'étapes sont organisées afin d'exploiter la bibliographie qui est assez pléthorique, mais aussi de procéder à un cadrage des données colligées pour donner une originalité au manuscrit qui sera soumis au journal « Artificial intelligence in the Life Sciences ».

Conclusions du CSP

La prochaine date du CSP est fixée au 3 décembre 2026. Une partie prenante de l'Institut Gustave-Roussy sera conviée. Elle fera une présentation sur le développement de modèles d'organoïdes dérivés de patients pour orienter les stratégies thérapeutiques personnalisées dans les cancers colorectaux métastatiques.

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	
Laboratoire(s)	CSP
Direction médicale concernée	
Expert(s)	Tous
Explication des votes	
Avis majoritaires	Aucun vote
Avis minoritaires	Aucun vote
Conclusions	
Références documentaires	

