

Compte-rendu

Direction : DPAI (Direction des Politiques, d'autorisations et d'innovation)

Pôle : Politique publique et processus d'innovation

Personne en charge : Paul Houeto

Numéro du document : 20201217_CR_CSP_NC

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

Séance du 17 décembre 2020 de 14h à 17h00

Points	Sujets abordés	Action : pour discussion	Liens DPI non
1.	Introduction		
2.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts		
3.	Analyse critique des données issues de la littérature		
4.	Perspectives à venir		
5.	Elargissement du groupe à d'autres experts en la matière		
6.	Fréquence des réunions et date de la prochaine réunion		

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Nom prénom	statut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUYNE Danièle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GATTACCECA Florence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERBET Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMAIN Joel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEGALLAIS Cécile	Intervenant externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITCOLLOT Nicole	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PICARD Roger	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HOUETO Paul	Référent non clinique ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

1.1 Rappel de l'ordre du jour

Lors de la première réunion, Madame Legallais a présenté l'ensemble des technologies d'organes sur puces actuellement déployées dans la recherche et leur intérêt. Si ces modèles sont désormais admis et plébiscités dans les laboratoires de recherche, ils ne sont pas encore répertoriés dans les référentiels réglementaires relatifs à l'expérimentation préclinique sur lesquels s'appuient les autorités réglementaires, en dépit des limites des autres modèles actuels.

Afin de promouvoir ces nouveaux modèles dans les guidelines scientifiques, il a été décidé de démontrer leur pertinence au travers de pilotes : dans un premier temps de travailler sur un organe cible (le foie) et une classe de médicaments (analgésique et anti-inflammatoire). Il s'agit de capitaliser les données générées par différentes études (organes sur puces, systèmes 2D/3D, *in vivo*, *in silico*...) et vérifier leur standardisation ce qui pourrait conduire à les inscrire comme standard scientifique dans les référentiels réglementaires.

Une répartition des tâches a été faite au sein de l'ensemble des experts qui avaient chacun 2 articles scientifiques à analyser.

Objectif

Cette deuxième séance de travail vise à une restitution des travaux effectués par chaque expert suite à l'analyse critique des données issues de la littérature.

Ce recueil des travaux doit permettre 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.

Question posée

- 1- Elaborer une doctrine d'évaluation des technologies d'organes sur puces dans le processus de développement d'un candidat médicament ?

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.

Isabelle Fabre de la CTROL (ANSM) a rejoint le groupe de travail.

2. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Tous les participants 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.

3. Analyse critique des données issues de la littérature

- Restitution

A tour de rôle, chaque expert a fait une restitution d'analyse critique des articles attribués.

D'une manière générale il en ressort les conclusions suivantes :

- Avantages

Les modèles hépatiques ont été plus particulièrement étudiés, en raison de l'importance de cet organe dans le métabolisme des médicaments et des réponses incomplètes apportées par les modèles animaux actuels en regard des atteintes hépatiques parfois observées chez l'Homme. Plusieurs auteurs ont rapporté des réponses tissulaires cliniquement pertinentes, montrant des améliorations des techniques 3D par rapport aux cultures 2D conventionnelles.

D'une manière générale, il s'avère qu'il y a une meilleure prise en compte des interactions cellule-cellule dans leur propre microenvironnement avec les techniques 3D, ce qui visiblement améliore la prédiction d'hépatotoxicité. La culture de cellules hépatiques dans un milieu circulant et en présence d'autres types de cellules permet une meilleure différenciation et maturation par rapport à leur utilisation en culture classique. A titre d'exemple, pour les hépatocytes primaires, les fonctions enzymatiques et la production d'albumine peuvent être maintenues pendant plus d'un mois dans un système 3D (versus 3-9 jours en 2D). Des auteurs (Bhise et al., 2016) ont montré que l'exposition aigue au paracétamol extrapolée à partir d'un système 3D (bio-impression 3D HepG2/C3A sphéroïdes) est similaire à celle qui est observée *in vivo*. Ces auteurs concluent que les structures 3D peuvent améliorer les fonctions clés du modèle hépatique versus 2D.

Les modèles de culture sphéroïdale, de co-culture, de perfusion et de bio-impression 3D semblent être prometteurs pour le criblage à haut débit de molécules. Ces systèmes sont actuellement étudiés par plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques. La Food and Drug Administration (FDA) et des agences de réglementation des médicaments d'autres pays s'intéressent à ces technologies d'organes sur puces qui peuvent compléter et/ou remplacer les modèles animaux dans les tests précliniques de médicaments.

A ces modèles, peuvent être associés des outils de modélisation (PBPK) permettant d'optimiser les paramètres du système *in vitro/in vivo*. La complémentarité des études PBPK et d'organes sur puces prennent en compte les biotransformations et les interrelations entre types cellulaires différents.

- Limites

Il existe peu de données comparant les technologies d'organes sur puces avec celles qui sont issues de l'*in vivo* dans des conditions identiques.

Ces technologies sont encore confrontées à certains défis en termes de types de matériaux de fixation sur la puce, des supports d'origine cellulaire du matériel organique et de débit des liquides nutritionnels et solutions testées.

Un objectif clé de la technologie des organes sur puces dans le domaine de la toxicité est de disposer de grilles de standardisation afin d'améliorer la reproductibilité et la comparabilité des résultats entre les différentes équipes proposant ces approches versus les méthodes classiques *in vitro* ou *in vivo* et les données cliniques. Il serait utile de disposer d'une liste de molécules ayant entraîné des effets délétères hépatiques afin de comparer leur toxicité sur ces modèles « organes sur puces » avec les approches classiques.

Ce travail est nécessaire a priori, dans une optique de validation et de standardisation des modèles à des fins réglementaires.

- **Discussion / échanges**

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 :

- 1- d'adopter une approche systémique en se focalisant sur une toxicité d'organe en l'occurrence le foie en sus des risques d'interactions
- 2- d'élargir les classes pharmacologiques (tous azimuts)
- 3- de s'appuyer sur un système de validation plus adapté au modèle actuel

Ce projet nécessite une expertise multidisciplinaire.

- **Travaux complémentaires**

Il s'agit de poursuivre les travaux qui ont été initiés en analysant les références jugées pertinentes citées dans les articles attribués initialement qui étaient, dans la quasi-totalité des cas, des articles de revue ne présentant pas de données originales. A partir, de ces références, il est nécessaire de cibler les plus pertinentes en particulier celles qui présentent une réelle comparaison quantitative de la technique d'organe sur puce par rapport à un système de référence et de les analyser pour enrichir le recueil de données relatives aux technologies d'organes sur puces.

4. Perspectives à venir

L'agence se préoccupe des technologies innovantes et souhaite anticiper en cherchant à leur donner au plus tôt un cadre afin d'assurer une évaluation robuste et de qualité. C'est dans ce contexte qu'elle envisage d'auditionner des acteurs majeurs de ces technologies (grandes entreprises pharmaceutiques, CRO, start-up..) afin d'évaluer l'évolution de ces technologies d'organes sur puces et de mesurer la capacité de leur mise en place. Il s'agit d'échanger sur les modèles hépatiques existants et autres systèmes, les domaines d'application, les utilisations à des fins de recherche ou en routine, les bénéfices apportés par l'intégration de ces méthodologies.

5. Elargissement du groupe à d'autres experts en la matière

Madame Legallais a été auditionnée dans le cadre du CSP pour son expertise dans le domaine des technologies d'organes sur puces. Le référent non clinique de l'ANSM a proposé que Madame Legallais rejoigne le groupe en qualité de membre à part entière de la formation restreinte non clinique. Madame Legallais a manifesté son intérêt.

6. Fréquence de réunions et prochaine date

Il a été adopté la fréquence d'une réunion tous les deux mois.

A priori, la prochaine réunion est prévue pour le 28 janvier 2021, mais cela dépend aussi de la disponibilité des parties prenantes concernant l'audition. Le cas échéant, elle aura lieu le 12 mars 2021.