

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 : 20201022_CR_CSP_NC

Comité scientifique permanent Sécurisation de l'utilisation des médicaments - Formation restreinte non clinique

Séance du 22 octobre 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.	Validation du programme de travail		
4.	Méthodes alternatives : organes sur puces		
5.	Planification des réunions 2020-2021		

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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

Le développement clinique de nouveaux médicaments découle des résultats obtenus à partir de modèles précliniques (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*). Chacun de ces modèles présente des limites qui peuvent aboutir à l'éviction d'un candidat médicament lors des essais cliniques, voire ultérieurement, par le fait que les effets toxiques n'avaient pas été détectés auparavant ou par manque d'efficacité. Depuis un certain temps, des scientifiques travaillent sur des approches alternatives *in vitro* plus complexes. Ainsi, en cherchant à recréer les fonctions de divers organes sur de petits dispositifs appelés organes-sur-puce (« organ on chip »), il est envisageable de réduire le temps et le coût des essais de sécurité et d'efficacité des nouveaux médicaments. Ces dispositifs miniaturisés utilisent les technologies de microfabrication et de microfluidique, et la culture de cellules vivantes, pour reproduire/mimer la complexité d'organes humains. Cette technologie d'organe sur puce pourrait contribuer, seule ou en combinaison avec d'autres approches, à réduire la dépendance à l'expérimentation animale du développement des médicaments et des cosmétiques. Plus important, elle soulève moins de préoccupations éthiques par rapport aux expérimentations sur les animaux et peut contribuer à une stratégie des 3 R (« Replace, Reduce, Refine ») (ou remplacer, réduire, raffiner).

L'atout de ces dispositifs est de pouvoir intégrer directement des cellules humaines, ce qui constitue un avantage indéniable par rapport aux tests pratiqués sur des modèles animaux. Dans l'approche conventionnelle, il peut exister une faible corrélation entre les résultats obtenus sur l'animal et chez l'homme liée à des différences biologiques, et au fait que les voies métaboliques impliquées dans la transformation d'un médicament ingéré par l'organisme ne sont pas toujours les mêmes. Les systèmes microfluidiques, qui s'approchent de la complexité de structure et de fonction de certains organes, peuvent apporter un nouvel éclairage dans la résolution de ces incertitudes. Il est également envisageable d'associer plusieurs dispositifs hébergeant différents types cellulaires (plusieurs micro-organes) pour se rapprocher du concept d'humain sur puce, voire de créer des modèles de tissus ou d'organes d'un état pathologique. Par ailleurs, ces technologies peuvent s'intégrer dans les approches de modélisation et simulation, en particulier par le biais de modèles PBPK calqués sur la structure des puces (approche middle-out) qui permettent d'améliorer les paramètres des puces et de faciliter l'extrapolation à un organisme entier. Si ces modèles s'avèrent pertinents, le coût et la durée de recherche et développement de nouveaux médicaments pourraient être réduits. En effet, ces dispositifs permettraient de prédire la toxicité d'une molécule, d'identifier le meilleur produit parmi plusieurs en développement, de mieux préciser les mécanismes d'action d'une substance, d'étudier le devenir d'un médicament dans différents organes afin de déterminer, avec une marge de sécurité, les doses à administrer avant les essais cliniques.

La technologie d'organe sur puce associée à des cellules souches humaines pour recréer les différents types cellulaires au sein des organes constitue donc une alternative prometteuse. Des efforts concertés démarrent au niveau européen pour promouvoir cette méthodologie innovante (comme par exemple le projet ORCHID « organ-on-chip in development »). En parallèle, s'est mis en place récemment un réseau transeuropéen de chercheurs (European Organ-on-Chips EUROoC) axé sur le développement et l'application de ces technologies émergentes. Ce réseau devrait jouer un rôle déterminant dans la qualification et la normalisation des organes sur puce en contribuant à la formation de la nouvelle génération de chercheurs et en communiquant sur les opportunités de cette dernière dans le domaine de la santé.

Objectif

Cette première séance de travail vise à fournir au comité une vision globale des technologies d'organes sur puces pour asseoir un programme de travail afin de définir une doctrine d'analyse des données issues de ces nouvelles approches.

Cette technologie ne fait pas l'objet d'une validation réglementaire à ce jour. Le développement des médicaments va faire appel dans le futur à ces nouvelles technologies qu'il convient de confronter aux études conventionnelles *in vitro/in vivo* afin d'aboutir à une approche intégrée et aussi de détecter les effets secondaires plus tôt dans les essais.

Aussi, il s'agit d'anticiper les futurs dépôts des dossiers comprenant des essais réalisés avec des technologies d'organes sur puces pour modéliser les maladies et tester la toxicité et l'efficacité des médicaments.

Questions posées

- 1- Quel est l'état des lieux de ces technologies innovantes dans le cadre de la démonstration de l'activité et du profil de sécurité dans le processus de développement d'un candidat médicament ?
- 2- Quels sont les acquis concrets et validés à l'heure actuelle ?
- 3- En regard des domaines ou des modèles actuels qui peuvent, dans certains cas, être peu prédictifs, quelles sont les orientations à privilégier avec les organoïdes ?

1.2 Tour de table

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

Le modérateur a remercié Madame Cécile Legallais, Directrice de recherche CNRS, Directrice de l'UMR CNRS 7338 Biomécanique et Bioingénierie de l'université de technologie de Compiègne, et spécialisée en ingénierie tissulaire, d'avoir accepté de faire une présentation sur la problématique des organes sur puces.

Un tour de table des participants a été effectué.

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. Validation du programme de travail

Le modérateur a présenté les différentes thématiques qui sont susceptibles d'être abordées dans le cadre de ce groupe de travail :

- Evaluation du risque environnemental

Avant d'aborder cet aspect, il serait opportun d'attendre que la ligne directrice relative à l'évaluation du risque environnemental soit effective dans l'optique de saisir le groupe de travail pour amorcer une réflexion sur la nécessité d'établir un arbre décisionnel d'évaluation. De plus, l'idée de la création d'une

base de données d'écotoxicité des médicaments à usage humain peut être soumise au groupe de travail pour étude.

- **Méthodes alternatives**

L'accent a été mis dans un premier temps sur la thématique portant sur les organes sur puces. D'autres aspects pourront être abordés par la suite (OMICs, techniques *in silico*, *in chemico*...).

- **Nanomatériaux : le cas du dioxyde de titane**

Le dioxyde de titane, un agent de coloration et d'opacification des formes orales pharmaceutiques est présent dans plusieurs spécialités pharmaceutiques commercialisées en France sous forme nanoparticulaire. La problématique du dioxyde de titane a pris une dimension européenne et des études mandatées par cette dernière sont en cours. Les résultats de ces études sont attendus pour le 3^{ème} trimestre 2020, voire 1^{er} trimestre 2021. Ces résultats pourraient être discutés au sein d'un CSP afin de définir une conduite à tenir pour les spécialités pharmaceutiques contenant du dioxyde de titane.

- **Médicaments et génotoxicité**

L'état de l'art conduit les titulaires à soumettre des données précliniques, notamment de génotoxicité-cancérogenèse ou de reproduction. Ces données sont susceptibles de modifier les AMM voire de faire l'objet d'une réévaluation du bénéfice-risque du médicament.

- **Perturbateurs endocriniens**

La question des perturbateurs endocriniens (PE) est à l'étude depuis 2012 (Conférence environnementale septembre 2012 et Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens (SNPE) 1 février-juin 2013). L'objectif de la SNPE 1 était axé autour de la prise en compte des PE, de la mobilisation des acteurs et de la contribution à l'action européenne en articulation avec les autres plans existants (PNSE3, PNRM et PNRPE). Sur le sujet, l'Agence travaille en étroite collaboration avec l'ANSES. Le dernier plan d'actions 2019-2022 liste une cinquantaine d'actions à prévoir. Une méthode de priorisation visant à établir une liste de substances d'intérêt sera mise à disposition des parties prenantes.

- **Problématiques sanitaires liées à des dossiers médicaments**

Exemple : le cas des nitrosamines dans les médicaments.

Toutes ces thématiques ont été validées par le groupe de travail.

4. Méthodes alternatives : organes sur puces

- **Introduction du modérateur**

Le modérateur a introduit le sujet en rappelant les limites des résultats obtenus à partir de modèles précliniques (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*), d'où l'importance de nouvelles technologies pour optimiser l'extrapolation à l'homme. L'objectif de cette réunion autour de ce thème est de bénéficier d'une vision globale partagée dans le but d'une analyse de la décision dans la chaîne du développement du médicament. Il s'agit aussi d'anticiper et de se doter des moyens (exemple via une doctrine) d'évaluation de ces technologies innovantes dans les dossiers d'AMM.

Pour aboutir à ce résultat, des réponses à des questions doivent être apportées à savoir :

- 1- Quel est l'état des lieux de ces technologies innovantes dans le cadre de la démonstration de l'activité et du profil de sécurité dans le processus de développement d'un candidat médicament ?
- 2- Quels sont les acquis concrets et validés à l'heure actuelle ?

- 3- En regard des domaines ou des modèles actuels qui peuvent être peu prédictifs, quelles sont les orientations à privilégier avec les organoïdes ?

- **Présentation de l'expert**

Madame Legallais a fait un tour d'horizon des technologies visant à reproduire des organes en version lilliputienne, qui pourraient permettre de tester la toxicité et/ou l'efficacité de molécules. Elle a insisté de manière didactique et pédagogique sur les notions fondamentales de définition d'un organe sur puce/organoïde, du rôle des bioréacteurs, de la microfabrication, du concept de « human on chip » ou « body on chip » avec à l'appui des cas concrets d'illustration de résultats de son équipe et de différentes équipes nationales ou internationales travaillant sur les organes sur puces. La tendance est aussi d'aller vers des systèmes plus sophistiqués du type « body on chip » pour reproduire les interactions physiologiques.

Des approches génomiques/transcriptomiques/*in silico* couplées à celles des organes sur puces ont été mises en exergue.

Il en ressort de manière synthétique que :

- la littérature est très étayée sur le bénéfice de la culture 3D en microsystèmes/activités cellulaires,
- il existe la possibilité de mettre en place du « moyen débit » en parallélisant les systèmes de culture et les couplages approches « omics » et imagerie,
- la modélisation des pathologies est envisageable via l'utilisation des cellules de patients conduisant à une médecine prédictive/personnalisée.

Par ailleurs, il faut noter qu'il existe des voies vers le développement de méthodes alternatives et de nombreux transferts de technologie sont en cours, dans un paysage constitué essentiellement de start-ups. Les grandes entreprises pharmaceutiques évaluent différentes solutions en interne. Cependant, aucune méthode n'est à l'heure actuelle validée sur le plan réglementaire. En effet, les questions relatives à la standardisation, aux choix de matériaux, la comparaison des données d'extrapolation *in vitro/in vivo* restent des points d'achoppement. Un volet sur les différents acteurs/parties prenantes/institutions/agences a été évoqué, en insistant en particulier sur le contexte USA et européen (initiative UK et Pays-Bas, par exemple).

En conclusion, il faut souligner que les modèles 3D sont désormais admis et plébiscités dans les laboratoires de recherche. Il s'agit d'une technologie encore jeune qui présente de multiples facettes. Une filière est en cours de structuration, mais reste soumise à la concurrence. Ces technologies ne sont pas encore reconnues sur le plan réglementaire/expérimentation préclinique, malgré les limites actuelles des autres modèles.

- **Discussion / échanges**

Au regard, des éléments de cette présentation, il s'impose d'établir une vision globale des technologies organes sur puces déployées actuellement. Il semble que chaque équipe travaille isolément sur des sujets spécifiques et qu'il serait opportun qu'une mutualisation des travaux tant au niveau national qu'international se fasse. Une capitalisation de toutes ces données serait un atout non seulement dans la résolution du problème de standardisation mais aussi du positionnement réglementaire.

- **Réponses aux questions posées :**

- 1- Quel est l'état des lieux de ces technologies innovantes dans le cadre de la démonstration de l'activité et du profil de sécurité dans le processus de développement d'un candidat médicament ?

La réponse est apportée en partie via l'état des lieux présenté par Mme Legallais. Certaines méthodes sont certainement employées, mais aucune n'est officiellement reconnue. Une des difficultés est d'accéder aux données. Il y a donc nécessité de faire une revue comparant les technologies d'organes sur puces avec les méthodes classiques pour valider le niveau de fiabilité. Se pose aussi la question de travaux existants déjà au niveau FDA ou EMA, afin de ne pas reproduire un travail déjà mené. C.

Legallais propose de mettre à disposition le rapport ORCHID mentionné dans l'exposé, ainsi que quelques revues de la littérature.

Les suggestions vont dans le sens d'envisager de travailler sur 1 ou 2 organes cibles (exemple le foie) et définir une classe de médicaments (ou tout azimut) afin de vérifier la pertinence des résultats publiés. Il serait intéressant de capitaliser les données générées par différentes études (Organes sur puces, systèmes 2D/3D, in vivo, in silico...).

En fonction de la feuille de route retenue, la répartition des tâches se fera au sein de l'ensemble des experts.

Ce travail préliminaire de définition de l'étude pourrait se concrétiser par le recrutement d'un stagiaire pour faire ce travail dans le cadre d'un Master 2. Au regard, du temps que cela peut prendre, le travail en groupe de travail est dans un premier temps privilégié.

- 2- Quels sont les acquis concrets et validés à l'heure actuelle ?

La réponse à cette question est tributaire de la 1^{ère}.

- 3- En regard des domaines ou des modèles actuels qui sont parfois peu prédictifs, quelles sont les orientations à privilégier avec les « organoïdes / organ on chip » ?

La réponse à cette question est tributaire de la 1^{ère}.

5. Planification des réunions de 2020-2021

A définir à la prochaine réunion.