
●

Protection des animaux

Utilisation responsable des animaux dans la recherche et la production

●

RÉSUMÉ

En tant que leader mondial en santé, centré sur les besoins des patients, Sanofi est moralement et légalement tenu de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses médicaments, vaccins et dispositifs médicaux. Tout en s'engageant à développer et à mettre en œuvre des méthodes non animales et à réduire le recours aux animaux, Sanofi estime que l'utilisation responsable des animaux reste essentielle dans le processus de recherche et de production au bénéfice des patients, au-delà des exigences réglementaires. Pour cette raison, l'utilisation d'animaux reste une partie mineure mais essentielle de notre stratégie intégrée de recherche et d'essais, en complément des méthodes non animales et des études cliniques.

La recherche impliquant des animaux pose des dilemmes non seulement aux scientifiques qui utilisent des

animaux dans la recherche médicale, mais également à la société dans son ensemble. Chez Sanofi, le consensus est que l'utilisation des animaux pour la recherche et la production est justifiée lorsqu'il existe des avantages évidents pour la santé humaine et lorsque les principes des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux) sont appliqués.

En tant qu'élément clé de la responsabilité sociale d'entreprise, Sanofi autorise l'utilisation des animaux uniquement lorsque le mérite réglementaire et scientifique est établi et sous une stricte supervision éthique, s'engage à respecter ou à dépasser les réglementations et les normes pour la protection des animaux et à développer des approches alternatives.

Dans ce contexte, notre démarche consiste à utiliser des animaux uniquement lorsqu'une méthode non animale n'est pas adaptée à l'utilisation requise ou n'est pas acceptée par les autorités (remplacement), à employer le plus petit nombre d'animaux nécessaire pour pouvoir mener des recherches scientifiques de qualité (réduction), et à recourir à des méthodes de pointe afin d'améliorer le bien-être des animaux et de prévenir toute souffrance ou détresse dans tout ce qui a trait à l'hébergement et à l'utilisation des animaux (raffinement).

Sanofi promeut une culture de soins qui considère pleinement la valeur intrinsèque des animaux en tant qu'êtres sensibles, adopte l'utilisation responsable des animaux comme valeur primordiale et engage chaque employé travaillant avec des animaux à cet égard. Chaque fois qu'il est nécessaire d'utiliser des animaux, Sanofi fournit des programmes de haute qualité pour les soins et l'utilisation.

Toute question peut être posée au vétérinaire responsable de la protection animale, à l'adresse suivante : <https://www.sanofi.com/fr/contact>.

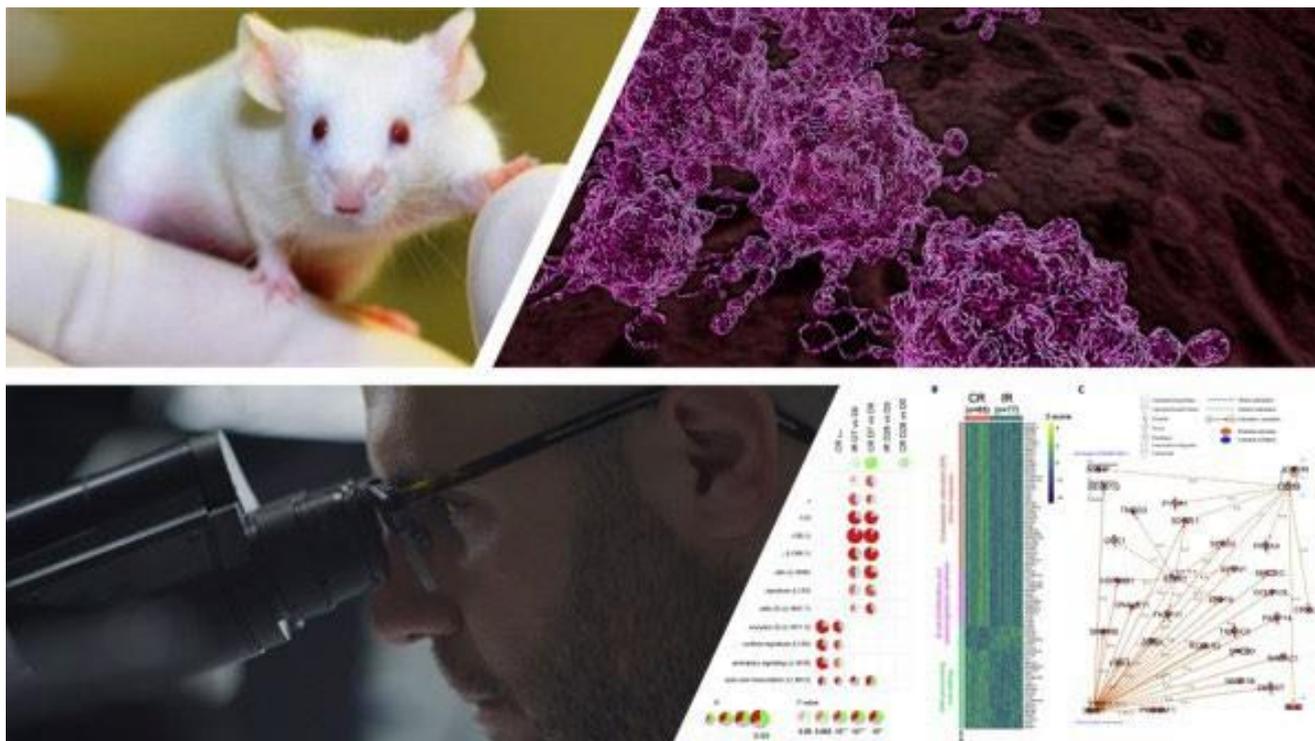


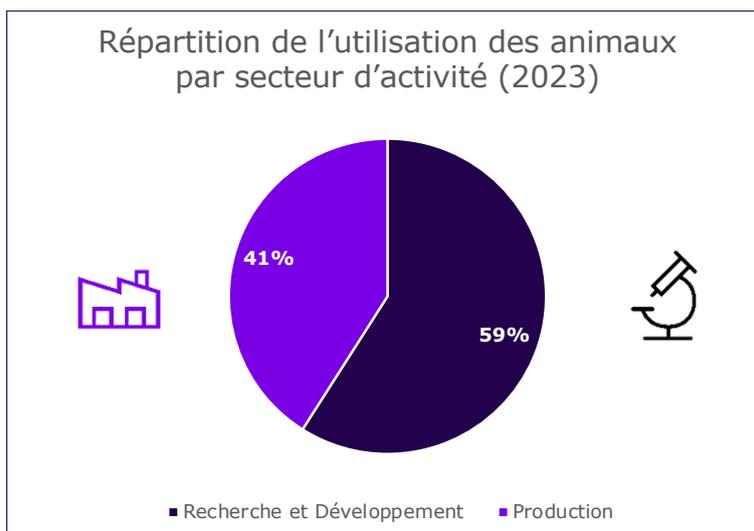
TABLEAU DES CONTENUS

1.	<i>L'utilisation d'animaux reste une nécessité au bénéfice des patients.....</i>	<i>5</i>
2.	<i>Notre approche globale d'entreprise en matière de normes élevées de protection des animaux.....</i>	<i>6</i>
2.1.	POUR SOUTENIR NOS ACTIVITÉS DE R&D ET DE PRODUCTION, LES ANIMAUX SONT UTILISÉS DANS LE MONDE ENTIER.....	6
2.2.	L'UTILISATION DES ANIMAUX EST HAUTEMENT RÉGLEMENTÉE À L'ÉCHELLE MONDIALE.....	7
2.3.	NOTRE POLITIQUE MONDIALE POUR APPLIQUER DES NORMES ÉLEVÉES EN MATIÈRE DE PROTECTION DES ANIMAUX.....	7
2.4.	NOS PRIORITÉS POUR FAVORISER DES NORMES ÉLEVÉES EN MATIÈRE DE PROTECTION DES ANIMAUX.....	10
3.	<i>Faits et chiffres 2023 de notre feuille de route pour la protection des animaux.....</i>	<i>11</i>
3.1.	ESPÈCES ANIMALES UTILISÉES POUR SOUTENIR LE PORTEFEUILLE SANOFI R&D ET LE CONTRÔLE QUALITÉ.....	11
3.2.	UTILISATION DES ANIMAUX EN CONSTANTE DIMINUTION.....	11
3.3.	RÉALISATIONS LIÉES AU DÉVELOPPEMENT ET À L'ADOPTION DE NOUVELLES APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES.....	12
3.4.	INSPECTIONS, ACCRÉDITATIONS ET AUDITS.....	14
3.5.	INFORMATIONS ADDITIONNELLES SUR LE BIEN-ÊTRE ANIMAL ET LE PRINCIPE DES 3R.....	14
3.6.	SENSIBILISATION ET OUVERTURE.....	17
4.	<i>Principales références.....</i>	<i>18</i>
5.	<i>Annexes.....</i>	<i>19</i>

1. L'utilisation d'animaux reste une nécessité au bénéfice des patients

Sanofi a l'obligation morale et légale d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses médicaments, vaccins et dispositifs médicaux. Bien qu'engagée à développer et à mettre en œuvre des méthodes non animales et à réduire l'utilisation des animaux, Sanofi estime que l'utilisation responsable des animaux reste essentielle dans le processus de recherche et de production au bénéfice des patients, au-delà des exigences réglementaires. L'approche scientifique la plus fiable doit être utilisée, visant à évaluer de manière robuste l'efficacité et la sécurité d'emploi de nouveaux médicaments et vaccins. Elle repose généralement sur une combinaison de modèles ; ceux-ci peuvent être *in silico* (modèle informatique, intelligence artificielle, big data...), *in vitro* (cellules et tissus, y compris les tissus humains, organoïdes, organes sur puce, biochimie, microbiologie, -omics...), et *in vivo* (modèles animaux), avec des informations supplémentaires issues des données des patients et de la recherche clinique.

En 2023, pour Sanofi à l'échelle mondiale, environ 40 % des animaux ont été utilisés par le secteur de la production pour soutenir l'activité de libération des lots qui vise à assurer la sécurité et l'efficacité des vaccins et médicaments commercialisés. Le nombre d'animaux utilisés à cette fin est en constante diminution. En comparaison, bien qu'en nombre assez stable, la partie relative des animaux utilisés à des fins de recherche et de développement était de près de 60 % afin d'améliorer la connaissance des maladies et l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de nouveaux médicaments et vaccins candidats.



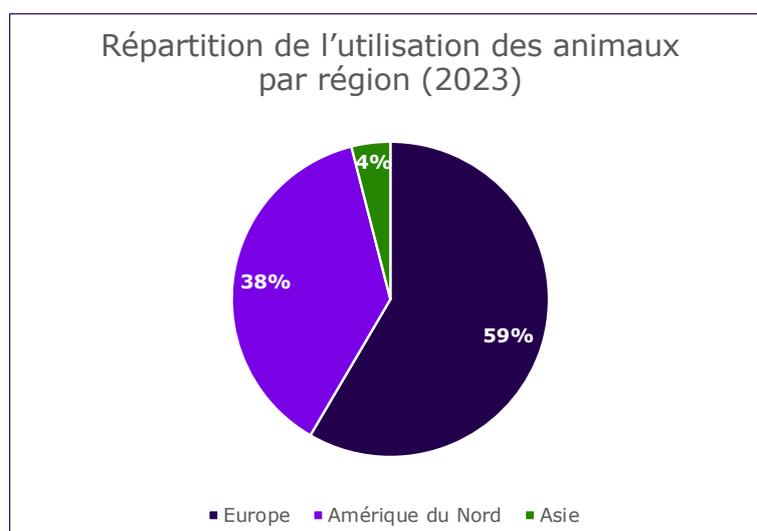
2. Notre approche globale d'entreprise en matière de normes élevées de protection des animaux

2.1. POUR SOUTENIR NOS ACTIVITÉS DE R&D ET DE PRODUCTION, LES ANIMAUX SONT UTILISÉS DANS LE MONDE ENTIER

Fin 2023, les animaux étaient utilisés en interne dans 12 sites Sanofi situés dans 7 pays.



En 2023, 96 % de l'utilisation des animaux en interne a eu lieu en Europe et en Amérique du Nord, pour soutenir les activités de R&D et de fabrication de nos médicaments et vaccins. La partie restante, principalement dédiée au contrôle qualité des vaccins, a été réalisée en Asie.



2.2. L'UTILISATION DES ANIMAUX EST HAUTEMENT RÉGLEMENTÉE À L'ÉCHELLE MONDIALE

L'utilisation des animaux à des fins scientifiques est un domaine hautement réglementé dans les pays où Sanofi exerce ses activités. Plusieurs règles s'appliquent pour la protection de ces animaux, englobant tous les aspects à prendre en compte pour l'approvisionnement et l'utilisation des animaux : animaux, personnel, installations et études.

Au cours des dernières décennies, des réglementations majeures et des références nationales et internationales (en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Chine...) ont été mises en place ou révisées en tenant compte de l'avancement des connaissances en matière de bien-être animal et de l'intérêt croissant du public pour la protection des animaux (voir [Références principales](#)).

Dans ces pays ou régions, des dispositions légales en matière de bien-être animal s'appliquent et la conformité est surveillée régulièrement : tous les sites Sanofi sont soumis à des inspections (fréquemment inopinées) par les autorités compétentes nationales ou locales et doivent s'assurer de répondre constamment aux exigences légales.

A titre d'exemple, voici les principales exigences légales applicables dans les États membres européens :

Obligations telles que définies par la Directive 2010/63/UE

Évaluation et autorisation des projets par les autorités indépendantes avant l'utilisation d'animaux

Publication du résumé non technique du projet et des statistiques relatives à l'utilisation des animaux

Mise en œuvre et suivi du principe des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner l'utilisation des animaux)

Comités dédiés à l'évaluation éthique des projets, au bien-être des animaux, vétérinaires désignés

Supervision de la création, de l'entretien et de l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés

Conditions restreintes pour l'utilisation de primates non humains

Formation obligatoire du personnel. Évaluation et maintien de leurs compétences

Animaux élevés à des fins d'utilisation en recherche et fournis par des éleveurs autorisés

Inspection et autorisation des éleveurs, fournisseurs et utilisateurs par les autorités compétentes

Néanmoins, il existe des disparités concernant les niveaux d'exigences réglementaires dans les différentes régions. Pour remédier à ces différences, des normes supplémentaires sont appliquées de manière cohérente dans toutes les activités de Sanofi.

2.3. NOTRE POLITIQUE MONDIALE POUR APPLIQUER DES NORMES ÉLEVÉES EN MATIÈRE DE PROTECTION DES ANIMAUX

Afin de promouvoir une vision partagée de l'attention à porter aux animaux au sein de l'entreprise, dans toutes les zones géographiques et *en plus des obligations légales, des principes fondamentaux de protection des animaux sont intégrés dans une politique mondiale*. Dans le cadre de notre engagement de longue date envers le principe des 3R, la politique s'applique à tous les animaux utilisés par Sanofi pour la recherche,

les tests et la production de médicaments, de médicaments expérimentaux, de vaccins, de dispositifs médicaux et d'ingrédients pharmaceutiques actifs. Elle s'applique également aux éleveurs et fournisseurs d'animaux à des fins de recherche, de test et de production, ainsi qu'aux partenaires externes et sous-traitants utilisant des animaux sous le parrainage de Sanofi et en collaboration avec Sanofi.

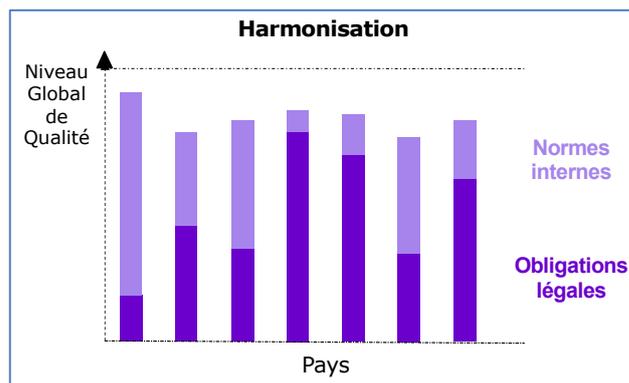
Les normes de Sanofi complètent les obligations légales visant à mettre en place des programmes de soins et d'utilisation des animaux de haute qualité, à l'échelle mondiale.

Au-delà des réglementations qui fixent les normes minimales applicables, Sanofi établit des exigences et des structures supplémentaires pour intégrer des principes de bien-être élevés sur tous les sites, en interne et chez les éleveurs et autres partenaires.

Ces principes s'appliquent :

- aux espèces animales et leur approvisionnement,
- aux installations, aux conditions d'hébergement et de soins appliquées aux animaux,
- au personnel et
- à l'autorisation et au suivi des études réalisées sur les animaux.

Étant donné que les exigences légales peuvent varier d'un pays à l'autre (barres violet foncé), l'établissement de règles et de principes internes (barres violet clair) contribue à améliorer la qualité globale et à favoriser l'harmonisation entre les sites et les pays.



2.3.1. Principes de Sanofi pour harmoniser les normes dans le monde

Conformément à notre [politique globale d'entreprise](#), l'utilisation d'animaux n'est autorisée que lorsque le mérite réglementaire et scientifique est établi, c'est-à-dire qu'il est clair que les résultats contribueront à la protection et/ou à l'amélioration de la santé humaine, et avec une surveillance éthique stricte.

Sanofi soutient les programmes en faveur du principe des 3R par le développement scientifique et technologique pour remplacer, réduire et raffiner de manière proactive l'utilisation des animaux dans la mesure du possible.

Une bonne science exige que les animaux restent en bonne santé et soient soumis à une douleur ou une détresse minimale. Sur chaque site, un comité d'éthique et/ou en charge du bien-être des animaux assure la supervision du programme local de soins et d'utilisation des animaux. Des experts en médecine vétérinaire et en bien-être animal, du personnel qualifié et expérimenté assurent des soins respectueux des animaux et une utilisation appropriée des animaux au quotidien.

En plus des obligations légales, afin d'harmoniser les normes internes dans le monde entier et d'assurer des considérations de bien-être élevé, tous les sites Sanofi recherchent et maintiennent une accréditation indépendante de leur programme de soins et d'utilisation des animaux par le biais d'organisations d'experts reconnues telles que AAALAC International¹.

En outre, notre politique promeut une *culture de soins*, c'est-à-dire une culture organisationnelle qui adopte l'utilisation responsable des animaux comme valeur essentielle, qui soutient et valorise la bienveillance et le comportement respectueux envers les animaux et les professionnels.

Sanofi applique les mêmes principes aux sous-traitants et aux éleveurs : leur programme de bien-être animal est évalué par les professionnels de Sanofi pour assurer la cohérence des considérations relatives aux soins aux animaux dans toutes les zones géographiques.

¹ AAALAC International est une organisation privée à but non lucratif qui promeut le traitement respectueux des animaux en science grâce à des programmes d'accréditation et d'évaluation volontaires. <https://www.aaalac.org/> (en anglais)

2.3.2. Supervision de l'utilisation responsable des animaux

Lorsque l'utilisation d'animaux est nécessaire pour soutenir les tests d'efficacité, de sécurité ou de qualité des médicaments ou des vaccins, des procédures sont effectuées conformément aux principes éthiques afin de minimiser la douleur ou la détresse.

Sur chaque site, un comité d'éthique animale assure la supervision des soins et de l'utilisation des animaux, y compris la mise en œuvre efficace du principe des 3R dans la conception des projets et la réalisation des procédures. Le comité évalue les objectifs de l'étude et la probabilité d'atteindre les objectifs liés à la protection et/ou à l'amélioration de la santé humaine par rapport à la nécessité d'utiliser des animaux et aux dommages possibles pour les animaux. Avant d'être mis en œuvre, tous les projets de recherche et d'essais doivent être autorisés par les comités d'éthique animale et les autorités compétentes, dont les décisions sont contraignantes.

Les membres des comités d'éthique comprennent des chercheurs ayant une certaine séniorité dans l'utilisation des animaux, du personnel impliqué dans les soins et l'utilisation des animaux, au moins un vétérinaire et au moins un membre indépendant ou non spécialisé du comité (non affilié à Sanofi). Dans la mesure du possible, un biostatisticien siège au comité, ou est consulté par le comité, pour s'assurer que l'étude utilise le plus petit nombre d'animaux nécessaire pour produire des résultats statistiquement valides.

Au niveau mondial, sous la direction du Responsable vétérinaire du Groupe, qui est un membre permanent du Comité de bioéthique de Sanofi, un comité consultatif sur l'éthique animale a été créé en 2017 pour traiter les questions sociétales liées à l'utilisation et à la protection des animaux. Ce comité vise à définir *les directives et les positions de Sanofi en matière de soins et d'utilisation des animaux conformément aux recommandations internationales*. Le Responsable vétérinaire du Groupe s'assure de la cohérence globale notamment en favorisant le partage entre les vétérinaires et les comités d'éthique animale dans tous les sites. À cette fin, le comité consultatif sur l'éthique animale se réunit tous les trimestres et a développé des politiques mondiales approuvées par le Comité de bioéthique de Sanofi (Annexe I).

Conformément au Code de conduite de Sanofi, tout employé qui a une préoccupation et croit de bonne foi qu'une loi, une politique ou le Code de conduite de Sanofi a été ou est sur le point d'être violé a le devoir de le signaler. Cela s'applique aux préoccupations liées au bien-être animal et à l'utilisation appropriée des animaux par Sanofi. Dans ce but, une ligne d'assistance dédiée « Speak-up » est disponible, et toute question peut être posée au Responsable vétérinaire du Groupe à l'aide d'un formulaire en ligne (disponible à l'adresse : <https://www.sanofi.com/fr/contact>).

2.3.3. Engagement fort envers l'éthique animale et le principe des 3R

Nos politiques visent à favoriser un environnement d'utilisation responsable et de traitement respectueux des animaux.

En tant que tel, elles instaurent des principes clés afin qu'une justification solide soit établie avant l'utilisation d'animaux, en particulier pour les primates ou les animaux génétiquement modifiés, que les comités d'éthique animale opèrent de manière indépendante et impartiale, que les membres du personnel assument l'entière responsabilité de l'utilisation des animaux, en interne et chez des partenaires externes, que le principe des 3R soient ancrés dans la stratégie de recherche et de test, et, enfin mais non des moindres, que la valeur intrinsèque de la vie animale soit pleinement prise en considération, en toutes circonstances, y compris dans les situations de crise, et que le placement des animaux, après leur utilisation pour la science, soit une option privilégiée dans la mesure du possible.

Lorsque la science ou la réglementation nécessite l'utilisation d'animaux, *le principe des 3R est au cœur de chaque projet afin de combiner le meilleur de la science et de l'innovation avec des considérations de bien-être animal*.

Ainsi, notre démarche consiste à utiliser des animaux uniquement lorsqu'une méthode non animale n'est pas adaptée à l'utilisation requise ou n'est pas acceptée par les autorités (remplacement), à employer le plus petit nombre d'animaux nécessaire pour pouvoir mener des recherches scientifiques de qualité (réduction), et à recourir à des méthodes de pointe afin d'améliorer le bien-être des animaux et de prévenir toute souffrance ou détresse dans tout ce qui a trait à l'hébergement et à l'utilisation des animaux

(raffinement).

Plutôt que de s'opposer, l'utilisation de modèles animaux et non animaux offre des approches complémentaires qui s'informent mutuellement pour répondre à une question scientifique ou réglementaire.

L'utilisation d'animaux fait entièrement partie d'une stratégie de recherche et de test intégrée qui comprend des méthodes non animales (telles que des modèles informatisés et des tests *in vitro*) et la recherche clinique.

- Méthodes non-animales
- Modèles animaux
- Données de patients
- Recherche clinique

Modèles et approches complémentaires
Convergence des résultats d'analyse

Pour les nouveaux médicaments et vaccins, les dossiers précliniques, qui comprennent l'analyse informatique de données d'origine multiple, les modèles *in vitro* et les études *in vivo*, sont basés sur les derniers développements scientifiques et adaptés à chaque projet pour déchiffrer les mécanismes d'action et évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des nouveaux candidats avant la réalisation des essais cliniques : les meilleures options sont choisies pour répondre aux questions scientifiques, au cas par cas.

Dans le domaine réglementaire, le test des vaccins avant la libération des lots reste obligatoire dans le monde entier pour des raisons de santé publique et l'utilisation d'animaux est justifiée pour garantir la sécurité et l'efficacité des vaccins commercialisés. Grâce à l'innovation dans les sciences analytiques et à une sécurité accrue dans la chaîne de fabrication, il y a de plus en plus d'opportunités pour réduire le nombre de tests requis pour chaque produit et pour remplacer l'utilisation des animaux par des approches synthétiques, à condition que les autorités sanitaires l'acceptent.

Notre « *Stratégie intégrée de recherche et de test* », motivée par les progrès scientifiques pour favoriser la mise en œuvre du principe des 3R, comprend également des initiatives de collaboration interdisciplinaire pour promouvoir l'acceptation de nouvelles méthodologies par la communauté scientifique et par les régulateurs, dans le monde entier. Conformément à cette stratégie, Sanofi vise à réduire de 50 % le nombre d'animaux utilisés dans la recherche et les tests, entre 2020 et 2030.

2.4. NOS PRIORITÉS POUR FAVORISER DES NORMES ÉLEVÉES EN MATIÈRE DE PROTECTION DES ANIMAUX

Au titre de notre stratégie pour la protection des animaux, *plusieurs priorités* ont été définies et les progrès sont suivis régulièrement :

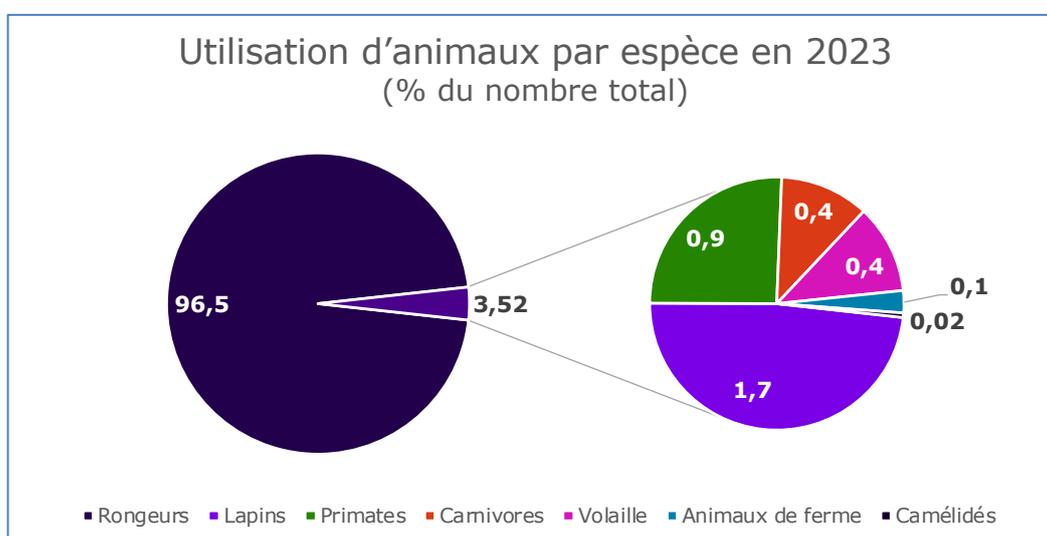
- Élaborer des feuilles de route et fixer des objectifs afin d'assurer le succès de la « Stratégie intégrée de recherche et de test » en réduisant l'utilisation des animaux ;
- Maintenir les normes les plus élevées en matière de soins et d'utilisation des animaux au-delà des inspections réglementaires et par le biais de l'accréditation, et favoriser une culture des soins ;
- Surveiller la conformité des tiers (éleveurs, organismes de recherche sous contrat, collaborations scientifiques) ;
- Contribuer aux débats réglementaires, en relation avec les règles de protection des animaux d'une part et avec l'acceptation réglementaire des méthodes non animales d'autre part ;
- Répondre aux préoccupations sociétales et renforcer les considérations éthiques concernant l'utilisation des animaux à des fins scientifiques ;
- Améliorer la communication concernant l'utilisation des animaux et initier une culture d'ouverture.

Les réalisations dans ces différents secteurs sont illustrées dans la section suivante.

3. Faits et chiffres 2023 de notre feuille de route pour la protection des animaux

3.1. ESPÈCES ANIMALES UTILISÉES POUR SOUTENIR LE PORTEFEUILLE SANOFI R&D ET LE CONTRÔLE QUALITÉ

En 2023, la plupart des animaux utilisés (98 %) étaient des rongeurs et des lapins. Les autres espèces utilisées étaient les primates, les carnivores, les volailles, les animaux de ferme et les camélidés. Le choix de l'espèce est systématiquement fait sur la base d'arguments scientifiques et éthiques pour chaque projet. Les justifications sont examinées au cas par cas par les comités d'éthique animale, responsables de l'approbation du projet.

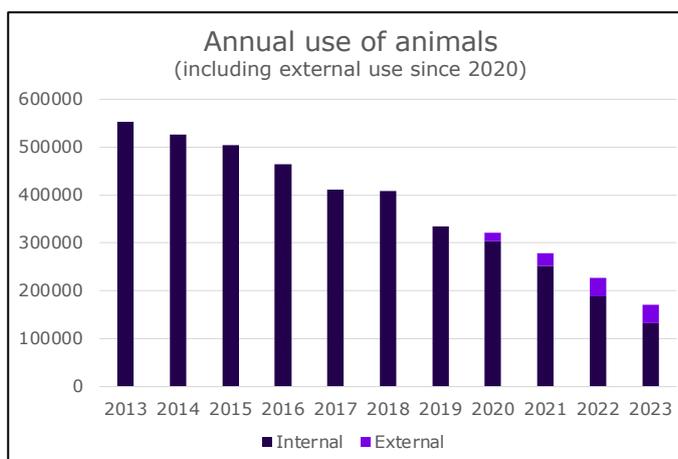


3.2. UTILISATION DES ANIMAUX EN CONSTANTE DIMINUTION

Chaque année, une cartographie complète de l'utilisation des animaux dans les installations de Sanofi est effectuée, *mettant en évidence une diminution constante de l'utilisation des animaux*.

Le nombre total d'animaux utilisés dans les sites Sanofi en 2023 était de 132 799².

Par rapport aux chiffres rapportés pour 2022 (188 821 animaux), cela représente une réduction de 30 %. Depuis 2013, ce total a diminué de 76 %.



² Calculé conformément à la législation nationale dans chaque pays où nous utilisons des animaux. Pour les sites européens, la référence est la décision d'exécution 2020/569 de la Commission, disponible à l'adresse www.eur-lex.europa.eu.

Conformément à la « Stratégie intégrée de recherche et de test », l'objectif de Sanofi est de réduire le nombre total d'animaux utilisés dans la recherche et les tests de 50 %, entre 2020 et 2030. Depuis 2020, la référence comprend les animaux utilisés dans les centres Sanofi (c.-à-d., utilisation interne) et ceux utilisés pour le compte de Sanofi (dans les organismes de recherche sous contrat et par le biais de collaborations dont Sanofi est promoteur, c.-à-d., utilisation externe).

Utilisation annuelle des animaux	2020	2021	2022	2023	...	Objectif 2030
Utilisation interne	302 890	252 312	188 821	132 799		-
Utilisation externe	18 323	25 532	37 839	38 302		-
Total	321 213	277 844	226 660	171 101		Cible : 160 000
Évolution Année N/Année N-1		-13,5%	-18,4%	-24,5%		-
Évolution par rapport à 2020		-13,5%	-29,4%	-46,7%		Cible : -50%

En 3 ans, une réduction significative a été obtenue. Néanmoins, les entités de Sanofi maintiennent la ferme intention de poursuivre la tendance à la réduction.

3.3. RÉALISATIONS LIÉES AU DÉVELOPPEMENT ET À L'ADOPTION DE NOUVELLES APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES

Les nouvelles approches méthodologiques (en anglais, NAMs : *New Approach Methodologies*) sont intégrées dans la stratégie de recherche et de test. Elles englobent une variété de disciplines en développement qui, en tant que méthodes individuelles ou combinées entre elles, permettent à terme de minimiser ou remplacer l'utilisation des animaux, plus particulièrement dans le domaine des tests réglementaires. Certaines de ces nouvelles approches scientifiques ne permettent pas le remplacement complet de l'utilisation animale, mais représentent des modèles translationnels nouveaux et souvent plus précis et prédictifs autorisant la conduite de la recherche et des essais réglementaire en utilisant moins d'animaux. En tout état de cause, la validité scientifique et la prédictivité doivent systématiquement être démontrées, au cas par cas, par rapport au contexte spécifique d'utilisation.

Vous trouverez ci-dessous quelques exemples de la manière dont les « NAMs » jouent un rôle essentiel et sont progressivement intégrées dans le développement et les tests de contrôle de qualité des médicaments et des vaccins pour les patients.

3.3.1. Succès relatif au remplacement du test d'irritation oculaire *in vivo* pour l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un nouveau vaccin administré par instillation nasale

Un nouveau vaccin est en cours de développement sous la forme d'un spray nasal utilisant un dispositif d'atomisation afin de contrer l'infection par le virus respiratoire syncytial chez les tout-petits (RSVt). Pendant la phase de développement, l'EMA (Agence européenne des médicaments) a imposé l'évaluation du potentiel d'irritation oculaire du vaccin avant d'autoriser les essais cliniques de phase III.

L'approche conventionnelle pour le potentiel d'irritation oculaire est basée sur l'instillation *in vivo* du composé testé chez 3 lapins, suivie d'une évaluation oculaire et d'une analyse tissulaire (histopathologie).

En tenant compte du principe des 3R et pour encourager la mise en œuvre de nouvelles approches (« NAMs »), le service de sécurité préclinique a développé une stratégie à plusieurs niveaux basée sur une méthode alternative qualifiée disponible pour les tests oculaires.

Dans le cadre de cette approche, la méthode de test d'irritation oculaire *in vitro* réalisée en premier lieu a démontré l'absence d'irritation oculaire avec un niveau de confiance tel que l'étude *in vivo* n'a finalement pas été nécessaire.

Cette approche a été acceptée par l'EMA et est un exemple approprié où, pour un contexte d'utilisation spécifique, le principe des 3R est parfaitement aligné avec le développement et la mise en œuvre des « NAMs » pour le critère d'évaluation de la sécurité oculaire.

3.3.2. Succès relatif au développement et à la mise en œuvre de tests *in vitro* pour remplacer les tests sur animaux pour le contrôle de qualité des vaccins

Pour le contrôle de la qualité des vaccins, notre société a une stratégie globale qui s'appuie sur le développement et la validation scientifique de tests *in vitro* fiables et pertinents pour remplacer les tests sur les animaux. Il existe un intérêt croissant pour remplacer les tests sur animaux régulièrement utilisés pour tester l'efficacité des vaccins, car ils sont très variables, coûteux et posent des questions éthiques.

Par exemple, pour les vaccins DTaP-IPV (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire et poliovirus inactivé), en utilisant l'antigène de la pertactine (PRN), un test ELISA d'antigénicité PRN a été développé en utilisant deux anticorps monoclonaux avec : 1) une affinité élevée avec les épitopes PRN uniques, 2) une pertinence pour les réponses immunitaires humaines et 3) des preuves de fonctionnalité.

La méthode ELISA a été utilisée pour évaluer la cohérence de l'antigénicité PRN entre les lots de vaccins et a été validée pour démontrer son exactitude, sa précision, sa linéarité et sa spécificité. Notamment, la méthode ELISA d'antigénicité PRN s'est avérée plus sensible que le test d'efficacité sur souris et pour différencier plus efficacement les lots de vaccins dégradés et intacts, par rapport au test *in vivo*. La méthode ELISA d'antigénicité du PRN a été proposée et acceptée par les autorités sanitaires comme substitut *in vitro* au test d'efficacité *in vivo* pour le PRN dans les formulations à base de DtaP-IPV.

Ce travail a été présenté au [12e Congrès mondial sur les alternatives et l'utilisation des animaux en sciences de la vie](#) (en anglais) au Canada en août 2023 et a remporté le prix *ATLA (Alternatives to Laboratory Animals) Replacement in Practice Poster Award* intitulé « *Removing the mouse from the house: An ELISA method to replace mouse-based potency testing for pertactin antigen* ».



Pour le contrôle qualité des vaccins contre la poliomyélite, le test d'efficacité *in vivo* a été entièrement remplacé par un test *in vitro* pour la libération des lots. Le modèle de rat utilisé pour les vaccins nord-américains et le modèle de poulet utilisé pour les vaccins européens ont été remplacés par un immunodosage (ELISA), évitant ainsi l'utilisation d'environ 10 000 rats et 1 000 poulets par an.

Cependant, certaines autorités exigent encore des données basées sur un modèle de rat pour la validation des modifications du processus de fabrication. En réponse à cela, notre société a développé une approche alternative pour caractériser l'antigène de la polio et prévoit de le soumettre en remplacement du modèle *in vivo* historique à l'occasion de futurs changements dans les processus.

3.3.3. Remplacement du dosage de la glycémie de lapin pour la détermination quantitative de l'activité biologique des insulines par un dosage *in vitro*

Pour la libération des lots d'insuline, le chapitre général récent de la Pharmacopée des États-Unis exige un test de bio-identité non quantitatif, tel qu'un dosage de glycémie chez le lapin ou un dosage *in vitro* basé sur des cellules d'insuline à l'aide de la technologie Western dans les cellules (ICW). Cependant, pour les besoins de quantification au cours des études de stabilité ou de comparabilité, le test de glycémie chez le lapin est toujours requis en utilisant un minimum de 24 lapins pour obtenir un résultat.

Sur la base du principe des 3R, nous avons cherché à qualifier l'approche de dosage biologique cellulaire par ICW *in vitro* pour quantifier l'activité de l'insuline. Une étude complémentaire avec différentes insulines et échantillons témoins a révélé une corrélation claire entre les résultats des tests *in vitro* et *in vivo*. Le remplacement du test d'origine animale par le test biologique cellulaire *in vitro* ICW quantitatif pour le contrôle de la qualité des lots a permis d'économiser en coût financier, de réduire les temps de cycle tout en obtenant des données plus significatives et fiables et, surtout, de réduire l'utilisation de nombreux lapins³.

3.4. INSPECTIONS, ACCRÉDITATIONS ET AUDITS

En fin d'année 2023, 12 sites de Sanofi répartis dans 7 pays différents utilisaient des animaux. Pour 10 de ces sites, Sanofi est directement responsable du programme de soins et d'utilisation des animaux. Ces sites sont régulièrement inspectés par les autorités nationales et locales compétentes en matière de protection des animaux et nos programmes se sont avérés conformes aux lois et réglementations sur le bien-être des animaux.

En outre, ces 10 sites disposent de l'accréditation octroyée par [AAALAC International](#), qui garantit des normes élevées en matière d'utilisation et de bien-être des animaux, conformément à notre engagement volontaire d'avoir une certification indépendante sur tous les sites Sanofi. Les 2 autres sites, où les animaux ne sont pas hébergés dans des locaux de Sanofi, sont conformes aux normes AAALAC International ou aux normes équivalentes.

Dans le cadre de ce processus continu, en 2023, trois sites ont reçu la confirmation de la part d'AAALAC International que leur accréditation avait été renouvelée dans sa totalité, et un autre centre devait recevoir le résultat de cette évaluation en 2024 (suite à une visite de l'AAALAC International à l'automne 2023).

Au cours de l'année 2023, conformément à notre procédure mondiale d'évaluation du bien-être animal chez nos partenaires externes impliquant l'élevage ou l'utilisation d'animaux, 41 organismes de recherche sous contrat et 10 universités effectuant des tests sur les animaux, ainsi que 7 éleveurs et fournisseurs d'animaux et de produits d'origine animale, ont fait l'objet d'une évaluation et ont été approuvés par nos spécialistes internes pour leur conformité à notre politique de protection des animaux (aucune divergence critique identifiée).

3.5. INFORMATIONS ADDITIONNELLES SUR LE BIEN-ÊTRE ANIMAL ET LE PRINCIPE DES 3R

3.5.1. Placement des animaux utilisés en recherche

Permettre aux animaux d'être accueillis dans un ou un centre spécialisé après avoir contribué aux programmes de recherche est un pilier essentiel de notre engagement en faveur du bien-être animal. Par défaut, beaucoup, voire toutes, des espèces utilisées peuvent être adoptées : furets, chiens, porcs, moutons, chevaux, volailles, lamas et alpagas, ainsi que rats et souris. Le sort des animaux à la fin des projets de recherche est un sujet de préoccupation pour nos structures en charge du bien-être des animaux. Des programmes de socialisation sont mis en œuvre par le personnel en charge des soins aux animaux et

³ Animaux 2023, 13, 2953. <https://doi.org/10.3390/ani13182953>

les vétérinaires pour mieux préparer les chiens à l'adoption, à leur vie future et améliorer leur adaptation à un nouvel environnement. Les décisions sont prises au cas par cas, conformément aux exigences légales et en fonction de l'évaluation faite par nos vétérinaires de l'aptitude de l'animal à être replacé. Lorsque les possibilités d'adoption sont limitées et, uniquement dans la mesure où les conditions légales et éthiques de réutilisation sont remplies, les animaux peuvent être proposés à d'autres programmes ou institutions de recherche, pour être utilisés dans d'autres projets conformément aux obligations réglementaires strictes, évitant ainsi le besoin de s'approvisionner en animaux supplémentaires.

En 2023, 58 animaux ont été adoptés, soit directement par les employés de Sanofi ou leurs proches, soit par le biais de notre partenariat étroit avec [GRAAL](#) (Groupement de Réflexion et d'Action pour l'Animal), ajoutant plus d'animaux à la longue liste de belles histoires d'adoption.

3.5.2. Surveillance de biomarqueurs numériques pour améliorer le suivi du bien-être animal chez la souris

Les systèmes de surveillance au niveau de la cage des souris permettent un enregistrement prolongé, voire continu, de biomarqueurs numériques, tels que l'activité locomotrice. L'évaluation du dispositif *Digital Ventilated Cages (DVC®)* de Tecniplast® sur des animaux implantés avec une tumeur a montré que, sur la base de critères indiquant de possibles atteintes au bien-être animal, des alertes peuvent être générées automatiquement et utilisées comme avertissement précoce pour le personnel.

Par rapport à l'observation quotidienne des animaux par le personnel, l'utilisation de telles alertes permet une détection plus précoce des signes cliniques, notamment dans des circonstances où les animaux présentent une fourrure ébouriffée ou avant que la taille d'une tumeur n'entrave le mouvement de l'animal. Ce système fournit des données supplémentaires significatives pour affiner la surveillance de l'animal. Nous avons mis en œuvre ce système de surveillance du bien-être depuis près d'un an maintenant, ce qui offre un avantage complémentaire concret à notre programme de suivi vétérinaire des souris utilisées pour maintenir les lignées cellulaires tumorales⁴.

3.5.3. Fin du recours aux animaux sentinelles pour le suivi sanitaire des installations de rongeurs

Pour assurer leur bien-être ainsi que la qualité de la science, il est essentiel de maintenir les animaux de laboratoire dans des conditions environnementales strictes et d'effectuer des contrôles réguliers de leur statut sanitaire. Pendant des décennies, la surveillance sanitaire des rongeurs a été réalisée sur des échantillons obtenus sur des « animaux sentinelles » supplémentaires hébergés dans les mêmes locaux que les animaux utilisés pour la recherche.

Depuis 2020, pour nos sites de R&D de la branche pharmaceutique à travers le monde, nous sommes entièrement passés à une méthode de suivi sanitaire des rongeurs qui ne nécessite plus d'animaux sentinelles. L'utilisation de nouvelles approches, telles que les tests environnementaux (filtres placés dans des cages sentinelles sans animaux ou dans un plénum d'échappement de racks de cages ventilés) et les diagnostics moléculaires, nous ont permis de remplacer progressivement l'utilisation d'animaux sentinelles, ce qui conduit aujourd'hui à éviter l'utilisation de plus de 430 rongeurs par an.

Ce programme est progressivement développé sur tous les sites.

3.5.4. Une utilisation d'animaux adaptée aux besoins de notre portefeuille R&D, exemple de test de nage de Porsolt

L'utilisation des animaux pour la recherche et le développement est systématiquement remise en question eu égard à des considérations morales et la validité scientifique des approches proposées questionnée, dans le but de s'assurer que les patients ont toujours accès aux médicaments, vaccins, dispositifs médicaux et autres produits de santé dont la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité ont été prouvées au regard des normes scientifiques les plus élevées. L'utilisation d'animaux est méthodiquement remise en cause par

⁴ Cancers (Bâle). 29 sept. 2023 ; 15(19) :4798. <https://doi.org/10.3390/cancers15194798>

rapport aux méthodes alternatives non animales. En cas d'utilisation d'animaux, la plus grande attention est accordée à leurs soins et à leur bien-être, en particulier dans les situations où les animaux risquent de subir des dommages en raison de la complexité ou de la gravité de la condition humaine à étudier.

Dans ce contexte, pour répondre aux besoins de notre portefeuille préclinique, il y a eu des cas dans le passé où l'utilisation du test de natation Porsolt a été autorisée sur les rongeurs, sous stricte surveillance éthique. Cependant, ce test n'a pas été utilisé chez Sanofi depuis plusieurs années, conformément à notre éthique, nos normes et nos procédures décrites ci-dessus. Aujourd'hui, Sanofi n'utilise pas le test de natation Porsolt, n'a pas de projets de recherche impliquant l'utilisation de ce test et ne prévoit pas que ce test soit utilisé à l'avenir, que ce soit en interne ou chez un partenaire de recherche sous contrat.

Sanofi s'engage pleinement à utiliser les animaux de manière responsable et à réduire considérablement l'utilisation des animaux lorsque des moyens alternatifs appropriés, scientifiquement valides, sont disponibles.

3.5.5. « Ensemble, donnons la priorité au bien-être animal » : Promouvoir la « Déclaration de Marseille »

En 2022, Sanofi a été l'un des premiers signataires de la « Déclaration de Marseille sur la mise en œuvre mondiale de normes élevées pour les animaux hébergés et utilisés en interne et en externe par l'industrie à des fins scientifiques » (Annexe II, en anglais), visant à étendre et accélérer la mise en œuvre homogène des normes les plus élevées pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire, à l'échelle mondiale.

En 2023, grâce aux discussions continues avec les autres précurseurs et à la promotion des principes de la Déclaration de Marseille, quatre autres entreprises ont décidé de rejoindre l'initiative, dont deux autres sociétés pharmaceutiques et deux organisations de recherche sous contrat, ce qui a lancé la dynamique pour élargir la prise en compte de ces principes fondamentaux du bien-être animal.

3.6. SENSIBILISATION ET OUVERTURE

3.6.1. Améliorer la sensibilisation et la communication par l'ouverture

Sanofi considère que l'ouverture est une valeur clé et fait partie de notre politique sur la protection des animaux. La Société est signataire et fortement favorable à 4 accords d'ouverture en Europe, en [France](#), mais aussi en [Belgique](#) (en anglais), en [Allemagne](#) (en allemand) et au [Royaume-Uni](#) (en anglais), et soutient l'initiative d'ouverture aux [États-Unis](#) (en anglais). Ce sont autant d'opportunités de contribuer au côté d'autres établissements de recherche à des rapports annuels sur les progrès de nos programmes de soins et d'utilisation des animaux, y compris en matière de bien-être des animaux, d'application du principe des 3R et de sensibilisation.

En 2023, plusieurs sites Sanofi ont organisé des événements dans le cadre de la Journée de sensibilisation à la recherche biomédicale ([BRAD](#), en anglais). Au niveau local, les professionnels impliqués dans la gestion des animaleries, dans les soins et l'utilisation des animaux, dans les comités d'éthique et de bien-être des animaux, ainsi que les vétérinaires ont organisé des présentations et/ou tenu des stands pour interagir avec leurs collègues et d'autres membres du personnel, fournir des informations et répondre aux questions sur les soins et l'utilisation des animaux au quotidien et sur la justification scientifique de leur utilisation.

3.6.2. Promouvoir l'intégration progressive de nouvelles approches méthodologiques pour réduire la nécessité d'utiliser des animaux

Ces dernières années, Sanofi a affirmé son ambition de réduire considérablement l'utilisation des animaux pour ses portefeuilles de recherche, développement et production. Pour soutenir cet objectif, les activités de coordination et de partage ont augmenté en interne. En outre, diverses opportunités et des forums externes ont été utilisés à bon escient pour exprimer et expliquer davantage notre aspiration à mettre en place de nouvelles approches méthodologiques et à favoriser l'acceptation de méthodes non animales.

Au cours de l'année 2023, on mentionnera comme principales illustrations :

- Présentation orale lors du [webinaire coorganisé par l'EFPIA et la RSCPA](#) (respectivement, la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques et la *Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals*, la principale organisation britannique de protection des animaux) le 22 juin 2023 « Comment l'industrie pharmaceutique travaille pour éviter et remplacer l'utilisation des animaux à des fins scientifiques » ;
- Présentations orales et posters lors du [12e Congrès mondial sur les alternatives et l'utilisation des animaux dans les sciences de la vie](#) au Canada (août 2023) ;
- Participation active à l'[atelier organisé par NC3Rs](#) (le Centre britannique pour les 3R) : « Mise en œuvre des 3R dans les directives biologiques de l'OMS », à Londres, du 19 au 20 septembre 2023, afin d'échanger ouvertement et directement avec d'autres industriels et les autorités sanitaires mondiales, en vue de favoriser une mise en œuvre plus rapide et plus large des nouvelles méthodologies pour le contrôle de qualité et les tests de libération des lots de vaccins et de traitements biologiques ;
- Présentation lors de la [conférence annuelle de l'EPAA](#) (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing), à Bruxelles, le 15 novembre 2023.

En outre, pour promouvoir la contribution scientifique au principe des 3R, Sanofi a poursuivi son parrainage au Programme mondial « [Global 3Rs Awards Program](#) » développé par AAALAC International et le « Consortium international pour l'innovation et la qualité dans le développement pharmaceutique » (*International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development, IQ Consortium*) afin de reconnaître les innovations contribuant significativement au principe des 3R pour faire progresser la science dans une démarche éthique.

4. Principales références

- STE 123—Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales et autres fins scientifiques, 1986 et ses annexes révisées, 2006.
- Directive européenne 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
- United States Animal Welfare Act (Titre 7 U.S.C 2131–2159) et United States Animal Welfare Regulations, CFR, Titre 9, Chapitre 1, Sous-chapitre A, Partie 1-4.
- Institute for Laboratory Animal Research—Guide for Care and Use of Laboratory Animals (8e édition, 2011).
- Federation of Animal Science Societies—Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching (3rd Edition, 2010).
- Animals for Research Act, R.S.O. 1990, c. A.22, Ontario, Canada, amended 2024.
- Canadian Council on Animal Care guidelines and policies.
- Experimental Animal Management Regulation, China, 2017
- EFPIA: Putting animal welfare principles and 3Rs into action. European Pharmaceutical Industry 2022 Report Update.

5. Annexes

Annexe I : Politiques mondiales élaborées par le Comité consultatif sur l'éthique animale et approuvées par le Comité de bioéthique de Sanofi (BEC)

Titre de la politique	Description
Protection des animaux	La Politique sur la protection des animaux énonce les principes directeurs auxquelles toute personne et tout comité <i>ad hoc</i> , travaillant sous la responsabilité ou pour le compte de Sanofi sur tous les sites, doit se conformer lorsqu'elle utilise des animaux.
Production et utilisation d'animaux génétiquement modifiés pour la recherche	Le développement de technologies d'ingénierie génétique, telles que CRISPR, accélère la capacité à développer de nouveaux modèles génétiquement modifiés de maladies humaines chez les rongeurs. Ces techniques représentent également un raffinement significatif dans le développement de modèles animaux.
Utilisation éthique de primates non humains dans la recherche et le contrôle qualité des médicaments et des vaccins	L'utilisation de primates non humains est généralement limitée aux phases tardives de découverte de médicaments dans des programmes de recherche vitaux, et pendant la phase de développement, pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de certains nouveaux médicaments dans des conditions spécifiques.
Signalement des préoccupations en matière de bien-être animal	Pour garantir que le bien-être des animaux de laboratoire est pleinement mis en œuvre, tous les employés doivent se sentir libres d'exprimer toute préoccupation et être habilités à signaler toute préoccupation concernant le bien-être des animaux sans conséquences négatives pour eux-mêmes et pour leur carrière.
Placement des animaux utilisés dans la recherche et la production	En complément de la tendance globale à la réduction de l'utilisation des animaux, la réglementation encourage désormais le placement des animaux : lorsque, après avoir été utilisés dans un projet, les animaux sont en bonne santé et ne représentent aucun risque pour eux-mêmes, le public ou l'environnement, une « seconde vie » peut commencer pour eux dans un foyer ou un site adapté à leur espèce. <i>Annexe: lignes directrices en matière d'éligibilité à l'adoption</i>
Responsabilités du commanditaire pour les services et études sur les animaux externalisés	Les rôles et responsabilités du personnel de Sanofi qui demande ou utilise les services d'un partenaire externe pour la réalisation d'activités s'appuyant sur l'utilisation d'animaux vivants sont définis pour assurer la qualité des études externalisées et le respect des principes de Sanofi en matière de protection des animaux. <i>Annexe: lignes directrices pour aider le partenaire externe à mettre en œuvre les principes de Sanofi relatives à l'utilisation des animaux</i>
Considérations éthiques liées aux animaux utilisés à des fins scientifiques en cas de crise	Prendre en compte les questions éthiques critiques lorsqu'une crise commence et nécessite une réponse rapide. Saisir le comité d'éthique animale devient une exigence. Ce texte décrit les bonnes pratiques applicables sur la base d'expériences passées notamment pendant la pandémie de COVID.
La stratégie intégrée de recherche et de test (Integrated Research and Testing Strategy, IRTS)	Une stratégie progressive pour aller au-delà du principe des 3R et atteindre la réduction globale de 50 % de l'utilisation des animaux entre 2020-2030.
Bonnes pratiques pour assurer l'indépendance et l'impartialité des comités d'éthique animale de Sanofi	Au-delà des exigences réglementaires, Sanofi s'appuie sur l'engagement et l'intégrité de chaque membre du comité d'éthique animale pour assurer la qualité de l'évaluation éthique et de l'autorisation des projets d'utilisation des animaux dans le respect des meilleures pratiques en matière de bien-être animal. Assurer la qualité du travail effectué par les comités d'éthique animale, en particulier l'évaluation éthique des projets et des procédures, est notre responsabilité sociétale. L'objectif de cette politique est de fournir des critères et des principes pour garantir l'impartialité et l'indépendance des comités d'éthique animale de Sanofi.

First joint pharmaceutical industry declaration on animal housing and use
from Marseille, France; September 2022

Marseille Declaration on the worldwide implementation of high standards for animals housed and used internally and externally by the industry for scientific purposes

The company-signatories of this declaration share common values and believe that the welfare of animals used in the research and production of medicines and vaccines requires the greatest consideration. This work demands application of high and most consistent standards of animal welfare and laboratory animal science regardless of where it is performed.

In this document, the company-signatories state their expectations related to animal welfare practices to be used at their own sites in whatever country and by external partners worldwide when using living animals to conduct studies on their behalf. The company-signatories request that their external partners meet the following criteria or agree on a plan for implementation when using and caring for animals in connection with an existing business relationship.

- **Culture of Care:** The company commitment and dedication to and engagement of individual employees towards animal welfare is promoted via support of a strong and clearly defined and documented Culture of Care program. Such program is a key asset for a continuously evolving high quality animal care and use program.
- **Oversight Bodies:** Institutional independent multidisciplinary expert governance or oversight bodies¹ approve all animal use by ensuring the scientific merit and regulatory requirements of in vivo protocols are met. The considerations of the 6 Principles of Animal Research Ethics² are applied to ensure that the value and quality of life is considered for each individual animal and the 3Rs and that the quality of the animal care and use program is assessed.
- **Continuous Education & Training:** A holistic program of professional education and continuous professional development exists for all staff working with animals and conducting animal studies. The training program should be adjusted to the relevant needs of each employee and performed in respect with current best practices. This training program shall define training requirements for all roles that use animals directly or are responsible for animals via management of work or staff.
- **Veterinary Care:** Appropriate veterinary care to manage animals both at an individual and a colony-wide level. Presence of a competent veterinarian with sufficient authority for rapid intervention and veterinary advice. Institutional commitment to veterinary care is clearly in place and consistent with current best practice in veterinary medicine.
- **Housing & Husbandry:** Housing and husbandry conditions shall ensure that the basic needs of animals are fulfilled unless required by the objective of an experiment that is unavoidable and can technically and scientifically not be achieved in any other way. The basic needs of animals are species specific and entail at least: species adapted temperature, humidity, and noise; nutritious food and clean water; safe shelter; adequate and species specific stimulation; species specific environmental conditions that allow setting-up functional units (meals, sleep, play/explore, defecation, urination); social species socialization in groups according to species specific needs; provision of veterinary care; sufficient rest to maintain physical and mental health; freedom from harm, pain and fear; freedom from disease, injury and disability; freedom of movement with adequate space to execute physiological movement sequences and behavioral patterns.

Final version 1 - September-09-2022

First joint pharmaceutical industry declaration on animal housing and use
from Marseille, France; September 2022

- **Environmental Conditions:** Controlled species-specific environmental conditions ensuring at a minimum that animal discomfort is prevented and that provisions for animal behavioral and physiologic needs are in place.
- **Caging and enrichment program:** Caging systems must be designed to meet the fundamental behavioral characteristics of each species, and the environmental enrichment program should be designed around the specific social, behavioral, and nutritional needs of every animal.
- **Species:** With special attention to the specific needs of dogs, pigs and non-human primates, all signatories are committed to applying and promoting the care and accommodation standards that are consistent with those required by the European Union and United Kingdom. If external partners do not meet these welfare and care expectations, they should provide a specific plan indicating how they will implement their intent to meet this goal. These species should be purpose-bred and NHPs should have a pedigree with individual animal history data provided and should preferably be from self-sustaining colonies.
- **Post Approval Monitoring:** A formal Post Approval Monitoring program of the site-specific animal care program, including regular program review and vivarium walkthroughs is in place and documented to ensure compliance and appropriate animal use. Relevant performance standards are used to advise the staff about the function of the animal care and use program. A qualified person is appointed who regularly oversees performance of animal activities.
- **Risk Management:** A program of disaster planning and risk management that covers all risks that may impact the welfare of animals or quality of results is implemented and regularly reviewed.
- **Incident Reporting:** A formal incident reporting process with a clear program for the development and implementation of corrective and preventative actions and parties responsible for implementation of actions is implemented and successes are documented. All incidents with the potential to impact animal welfare, quality of results, or company reputation must immediately be reported to the relevant sponsor.

¹Depending on the local regulation, this may be an Institutional Animal Care and Use Committee, an Animal Ethics Committee, an Animal Welfare (and Ethical Review) Body or other comparable body.

²Beyond the 3 Rs to a More Comprehensive Framework of Principles for Animal Research Ethics. David DeGrazia and Tom L. Beauchamp. ILAR Journal, 2019, Vol. 00, No. 00, 1–10

Principles of Social Benefit

- (1) The Principle of No Alternative Method
- (2) The Principle of Expected Net Benefit
- (3) The Principle of Sufficient Value to Justify Harm

Principles of Animal Welfare

- (1) The Principle of No Unnecessary Harm
- (2) The Principle of Basic Needs
- (3) The Principle of Upper Limits to Harm

Final version 1 - September-09-2022

First joint pharmaceutical industry declaration on animal housing and use
from Marseille, France; September 2022

Signatory Pharmaceutical Companies

	Merck KGaA, Darmstadt, Germany, 2022 September 9th
	Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark, 2022 September 9th
	Sanofi, Paris, France, 2022 September 9th
	Novartis AG, Basel, Switzerland, 2022 September 9th
	Lundbeck, Copenhagen, Denmark, 2023 March 27 th
	Leo Pharma, Ballerup, Denmark, 2023 March 27 th

Signatory Contract Research Organizations

	BioReliance, a Brand of Merck KGaA Darmstadt, Germany, 2022 September 9th
	EyeCRO, Oklahoma City, Oklahoma, USA 2023 August 11th
	Preclinics GmbH, Potsdam, Germany 2023 October 17th