



Inspection générale
des affaires sociales

**ENQUETE SUR DES INCIDENTS GRAVES
SURVENUS DANS LE CADRE DE LA
REALISATION D'UN ESSAI CLINIQUE**

**TOME 1 :
RAPPORT DEFINITIF**

Établi par

Christine d'AUTUME et Dr Gilles DUHAMEL

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Mai 2016 -

2016-012R

SYNTHESE

Par lettre du 15 janvier 2016, la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a saisi en urgence l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) suite à l'hospitalisation successive au Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes (CHU), à compter du 10 janvier 2016, de cinq volontaires participant à un essai clinique de première administration à l'homme d'un médicament expérimental, l'un d'entre eux se trouvant dans un état critique¹. La firme portugaise BIAL était le promoteur de cet essai, conduit par une entreprise française prestataire de recherche, la société BIOTRIAL sur son site rennais. Au regard de ces événements d'une exceptionnelle gravité, il était demandé à l'IGAS d'établir les conditions dans lesquelles il avait été fait application de la réglementation en matière de recherche biomédicale, « *la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles devant être clairement établie* ». La lettre de mission demandait à l'IGAS d'examiner notamment les conditions :

- d'autorisation de réalisation de l'essai clinique ;
- d'autorisation de lieu habilité à réaliser une activité de recherche biomédicale ;
- de respect des dispositions de recrutement de volontaires sains ;
- d'administration d'un produit pharmaceutique ;
- de signalement d'événements indésirables graves ;
- de modalités d'information des familles.

Au terme de ses investigations, la mission estime :

- qu'il n'y a pas lieu de remettre en cause l'autorisation accordée, le protocole BIA 10-2474 ne contrevenant pas à la réglementation ni aux recommandations en vigueur en matière d'essais de 1^{re} administration à l'homme de produits expérimentaux ;
- que pour autant, l'économie d'ensemble du protocole et la latitude laissée pour sa mise en œuvre n'offraient pas un cadre suffisant pour la protection des personnes participant à l'essai ;
- que la conduite de l'essai s'est accompagnée de trois manquements majeurs, de portée inégale.

S'agissant des perspectives, la mission tient d'abord à souligner l'impératif qui s'attache à la compréhension de la ou des causes des événements dramatiques survenus. Au premier chef, pour les victimes et leurs proches qui les ont subis. Ensuite, pour les volontaires qui s'engagent chaque jour dans des essais et dont la protection doit être renforcée. Enfin, parce que l'ignorance persistante de leurs causes pourrait avoir pour effet de freiner, par précaution, des pistes de recherche de 1^{re} administration humaine porteuses d'avancées médicales et thérapeutiques.

Elle juge également indispensable de reconsidérer, à la lumière des accidents survenus, le cadre de protection des personnes participant à des essais de 1^{re} administration humaine. Elle formule, dans cette perspective cinq séries de recommandations.

- La mission ne remet pas en cause les conditions d'autorisation du protocole *BIA 10-2474*

¹ Cette personne est décédée au CHU quelques jours après son hospitalisation.

BIOTRIAL, en charge de la conduite de l'essai, bénéficiait d'une autorisation de lieu de recherche en cours de validité pour son site rennais délivrée par l'ARS de Bretagne (décision 2012/004 du directeur général de l'ARS). Les services de l'ARS ont vérifié préalablement, conformément à l'article L1121-13 du code de la santé publique (CSP), que BIOTRIAL « *disposait des moyens humains matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec la protection des personnes qui s'y prêtent* ». L'instruction qu'ils ont réalisée n'appelle pas d'observations. BIOTRIAL a par ailleurs fait l'objet de deux inspections successives favorables de l'ANSM en 2014, portant l'une sur ses bonnes pratiques cliniques et l'autre sur ses bonnes pratiques de laboratoire.

La demande d'autorisation de l'essai BIA 10-2474, en date du 30 avril 2015 a été accordée par l'ANSM le 26 juin 2015. L'instruction du dossier d'autorisation a donné lieu à plusieurs demandes d'informations complémentaires de l'ANSM, portant notamment sur la qualité pharmaceutique du produit, sur les données précliniques concernant son affinité avec la FAAH² ainsi qu'avec d'autres enzymes et récepteurs et sur des données relatives au métabolisme humain in vitro.

La mission estime, suite à ses investigations sur ce point, que les données précliniques du dossier d'autorisation, complété suite aux demandes de l'ANSM, étaient pertinentes et suffisantes et permettaient l'administration à l'homme. Les données pharmacocinétiques permettaient, notamment, une extrapolation suffisante pour déterminer la dose initiale à administrer à l'homme.

De même, l'architecture du protocole BIA 10-2474 et ses dispositions n'apparaissent pas contraires aux prescriptions réglementaires ni aux recommandations applicables ou aux pratiques usuelles. Aussi bien la combinaison de 4 phases (doses uniques croissantes ou SAD ; interaction repas ou FI ; doses multiples croissantes ou MAD ; pharmacodynamie ou PD) que le recours au placebo sont admis et de pratique courante. Par ailleurs, ni le choix de la dose initiale, ni la limitation du recours à des sujets sentinelles, ni les intervalles entre cohortes ne contrevenaient à une norme établie. Enfin, les escalades de doses sont admises et les conditions de progression des doses ne contrevenaient pas à la réglementation.

Au total, la mission estime que le protocole ne contrevenait pas à la réglementation ni aux recommandations et pratiques usuelles.

- La mission souhaite néanmoins apporter des précisions sur le niveau de risque pressenti du produit et l'architecture consécutive de l'essai

Le produit n'a pas été jugé à niveau de risque élevé dans le cadre du processus d'autorisation. L'ANSM n'a pas remis en cause l'appréciation du promoteur sur ce point.

Le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) mis en place par l'ANSM ne s'est pas prononcé formellement sur l'appréciation qui avait été faite du niveau de risque ex ante du produit. Il n'est pas toutefois allé dans un sens opposé.

Au vu des questions qui subsistent, la mission préconise que ce point fasse l'objet d'un nouvel examen dans le cadre d'un comité indépendant d'experts internationaux.

S'agissant de l'architecture du protocole, la mission note que les diverses recommandations invitent les promoteurs, dans l'ensemble, à prévoir des modalités prudentes d'escalades de dose, les méthodes proposées étant assez diverses (limitation du nombre de sujets exposés ; principe de l'administration séquentielle sauf dérogation motivée ; modulation en fonction du niveau de risque pressenti ; définition de règles d'arrêt en cas de problèmes de tolérance).

² La FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) est une enzyme qui dégrade l'anandamide (AEA), l'un des principaux médiateurs du système endo-cannabinoïde. Le produit expérimental BIA 10-2474 était présenté comme un inhibiteur de la FAAH.

Elle constate que BIAL n'a pas jugé nécessaire, compte-tenu du niveau de risque qu'il anticipait, de prévoir de précaution particulière pour limiter l'exposition simultanée de plusieurs volontaires au produit. Son appréciation peut susciter la discussion. Pour autant, le protocole ne dérogeait pas à la réglementation ni aux pratiques courantes et la mission ne remet pas en cause les conditions dans lesquelles il a été validé par l'ANSM, même si elle regrette l'absence d'observation de celle-ci sur les conditions d'escalade de dose.

Elle constate que le comité compétent de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (CPP Ouest VI) a siégé régulièrement et formulé des remarques pertinentes sur le protocole et les documents d'information et de consentement des volontaires, en particulier sur deux points, les critères d'inclusion et de non inclusion des volontaires d'une part et l'information des volontaires sur les conditions d'escalade de dose d'autre part. Elle regrette que les questions soulevées par ces remarques n'aient pas été mieux prises en compte dans la version finale du protocole et des documents d'information et de consentement. Comme pour l'ANSM, elle regrette l'absence de remarques du CPP sur les conditions d'escalade de dose. Elle estime qu'il n'y a pas lieu, néanmoins, de remettre en cause l'évaluation et l'avis favorable du CPP Ouest VI.

- Le protocole et la latitude laissée aux opérateurs pour sa mise en œuvre n'offraient pas un cadre suffisant pour une protection optimale des participants

Si le protocole était compatible avec les requis et recommandations nationales et internationales et s'inscrivait dans le cadre de pratiques non inhabituelles pour ce type d'essais de 1^{re} administration à l'homme, il n'a pas permis de mettre en œuvre un niveau optimal de protection des volontaires et a suscité différentes critiques à ce titre.

En premier lieu, la question du bien-fondé même de l'essai a été soulevée. La valeur ajoutée potentielle du produit dans l'arsenal thérapeutique pouvait être mise en doute aux yeux de certains experts. Le protocole évoquait ainsi une panoplie très large de bénéfices thérapeutiques potentiels futurs sans argumenter l'apport spécifique attendu du produit par rapport à d'autres molécules. Dans ces conditions, la décision d'exposer des volontaires aux risques par définition non totalement prévisibles d'un médicament expérimental pouvait poser question. La mission note que la question pose en filigrane celle du caractère éthiquement acceptable du développement des médicaments de mécanisme d'action identique et d'effet thérapeutique similaire, dits « me-too ». Cette question de fond mérite à ses yeux d'être portée au débat public à un niveau international. Il reste que la réglementation n'interdit pas ni n'encadre de façon spécifique, aujourd'hui, le développement des « me-too ». Au cas particulier, la qualification de « me-too » pour le produit BIA 10-2474 ne paraît pas établie³.

En deuxième lieu, on peut estimer que le protocole n'a pas offert un niveau de protection optimal sur plusieurs points, en sus des conditions d'escalade de dose évoquées supra. L'effet potentiel hors-cible de la molécule n'a fait l'objet que d'une évaluation standard. Le recours à des échelles spécifiques d'évaluation neuro-comportementale pour le suivi des volontaires n'a pas été prévu⁴. Les critères de sélection des volontaires en matière d'habitudes de vie auraient pu être plus rigoureux, notamment pour la consommation de cannabis et de substances psycho-actives et pour l'âge.

En troisième lieu, une large latitude était laissée à l'investigateur et au promoteur sur plusieurs points associés à des enjeux importants de protection.

³ Il n'existe aucune molécule princeps bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché pour cette classe de produits. .

⁴ Hormis l'utilisation ponctuelle au démarrage de l'essai d'un outil destiné à mettre à l'épreuve les effets « cannabis-like » de la molécule, la « marijuana scale ».

La mission constate à cet égard que les conditions d'escalade de dose en phase MAD étaient fonction des données de sécurité d'emploi et de tolérance et des données pharmacocinétiques disponibles, les décisions devant être prises conjointement par l'investigateur et le promoteur. En pratique, le choix de passer de 20 mg à 50 mg pour le groupe dans lequel sont survenus les événements indésirables graves pose question, les données à disposition pour y procéder pouvant apparaître insuffisantes, a fortiori dans la mesure où le protocole ne prévoyait pas de sujet sentinelle. Les données pharmacocinétiques de la cohorte immédiatement précédente, non disponibles, n'ont en particulier pas été prises en compte en l'absence de certitude avérée sur la linéarité de la cinétique du produit.

Un seuil conditionnant la suspension de l'escalade de dose était précisé⁵ en cas de survenue d'événements indésirables sévères mais pas pour les événements indésirables graves⁶. Seules les conditions de suspension de l'escalade de dose étaient par ailleurs traitées par le protocole. Les conditions de suspension et d'arrêt de l'essai susceptibles d'intervenir au sein d'une cohorte n'étaient pas précisées.

Les conditions de levée d'aveugle pour l'ensemble des volontaires d'une même cohorte n'étaient pas non plus définies.

- La répartition floue des rôles entre BIAL et BIOTRIAL en matière de déclaration des événements indésirables graves et des faits nouveaux n'étaient pas propices à l'information rapide des autorités

Ce flou ne favorisait pas l'information rapide des autorités sanitaires en cas d'urgence et la prise éventuelle de mesures éventuelles de protection à leur initiative.

- Les conditions de réalisation de l'essai appellent peu d'observations avant la survenue du 1^{er} événement indésirable grave dont la gestion s'est accompagnée de trois manquements majeurs

BIOTRIAL offrait des conditions adaptées à la conduite des essais de phase 1 pour lesquels il disposait d'une expérience reconnue. La gestion de l'essai BIA 10-2474 en amont du 1^{er} événement indésirable grave, conforme aux exigences attendues pour ce type d'essai, appelle peu d'observations. La traçabilité du suivi des volontaires et des décisions d'escalade de dose était globalement assurée. La conduite de l'essai a été conforme au protocole. Les conditions et modalités du suivi des volontaires appellent peu d'observations.

En revanche, la gestion du 1^{er} événement indésirable grave s'est accompagnée de trois manquements majeurs.

Le 1^{er} manquement porte sur l'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état de santé du 1^{er} volontaire hospitalisé et la non-suspension corrélative de l'administration du produit aux autres volontaires de la cohorte MAD n° 5 (50 mg) au lendemain de cette hospitalisation. .

En amont de son hospitalisation, la mission estime, sur la base des éléments dont elle dispose, que la prise en charge du volontaire n° 5 n'appelle pas de critique majeure. La chronologie fait apparaître qu'il a été vu par un médecin à 4 reprises le dimanche 10 janvier et que son hospitalisation est intervenue rapidement lorsque des signes de gravité sont apparus.

⁵ Au moins 50 % des membres de la cohorte

⁶ Les premiers étant définis comme ceux plaçant le volontaire dans l'impossibilité d'effectuer ses activités quotidiennes et les seconds comme ceux qui mettent en danger la vie ou l'autonomie du volontaire ou conduisent à son hospitalisation.

L'équipe de BIOTRIAL a procédé le lendemain matin, à l'heure habituelle, à l'administration du produit (6^{me} dose) aux autres volontaires de la cohorte, sans s'être informée au préalable de l'évolution de l'état de santé de ce volontaire, hospitalisé depuis plus de 10 heures. Elle ne s'est pas donné les moyens qui lui auraient permis de décider, en toute connaissance de cause, de la poursuite de l'administration suite à un évènement indésirable grave potentiellement lié au produit. Cette démarche lui aurait permis d'avoir connaissance de la dégradation de l'état de santé du volontaire au petit matin. La mission estime que faute de s'être activement tenue informée de l'état de santé du volontaire et de son évolution, alors qu'elle avait elle-même reconnu l'existence d'un lien possible entre l'EIG et le produit lors de l'hospitalisation, BIOTRIAL a manqué à son devoir de protection des volontaires. Elle estime qu'aucune responsabilité du CHU qui avait pour seule obligation d'hospitaliser le volontaire et d'assurer sa prise en charge ne peut utilement être invoquée par BIOTRIAL à cet égard.

Le 2^{me} manquement majeur concerne l'absence de demande de confirmation de leur consentement adressée aux autres volontaires le lundi 11 janvier, avant l'administration du produit.

La mission constate qu'aucune information relative à l'état du patient hospitalisé ne leur a été donnée avant l'administration du produit. La lettre d'information et le formulaire de consentement prévoyaient, pourtant, que les volontaires seraient informés de toute nouvelle information significative qui pourrait affecter leur volonté de poursuivre l'étude. Ils n'ont pas davantage été sollicités pour réitérer leur consentement à la poursuite de l'étude. Que BIOTRIAL ne se soit pas mis en situation de recueillir l'information nécessaire ne saurait justifier qu'il ne se soit pas acquitté de son obligation envers les autres volontaires. En tout état de cause, l'article L1123-10 du CSP indique clairement qu'en cas d'évènement indésirable, le consentement des personnes participant à l'essai doit être à nouveau sollicité après qu'ils ont reçu une information adéquate, le CPP étant chargé de vérifier qu'il y a été procédé.

Le 3^{me} manquement majeur porte sur le non respect du devoir d'information sans délai de l'autorité sanitaire compétente. La réglementation prévoit en effet qu'en cas de fait nouveau de sécurité, le promoteur doit en informer sans délai l'autorité sanitaire ainsi que des mesures prises pour assurer la sécurité des volontaires. La modification de la conduite d'un essai suite à la survenue d'un évènement indésirable grave est constitutive d'un fait nouveau de sécurité. BIOTRIAL et BIAL devaient donc informer sans délai l'autorité sanitaire de l'évènement indésirable grave survenu et de la mesure de suspension de l'administration du produit. La mission constate que cette information n'a été effectuée que le jeudi 14 janvier dans le cadre de la déclaration d'un évènement indésirable grave. L'importance de ce manquement est à apprécier au regard de ses conséquences potentielles, l'obligation de déclaration sans délai des faits nouveaux de sécurité ayant pour but de mettre l'autorité sanitaire en mesure de prendre si nécessaire des mesures urgentes, notamment pour assurer la sécurité des autres volontaires impliqués dans l'essai ou dans d'autres essais de même nature. La mission prend acte, néanmoins, du flou de la réglementation sur ce point.

Après la suspension et l'arrêt de l'essai, BIOTRIAL n'a pas, par ailleurs, mis en place de suivi renforcé des autres volontaires de la cohorte MAD 50 mg, notamment sur le plan neurologique.

La mission note par ailleurs que des difficultés ont affecté les échanges d'informations concernant l'état de santé des volontaires hospitalisés entre le CHU de Rennes et BIOTRIAL, faute de cadre clair de référence.

- Il est primordial de comprendre les causes des évènements graves survenus et de reconsidérer le cadre de protection des volontaires dans le cadre des essais de 1^{re} administration à l'homme

Les perspectives qui s'ouvrent face à ces évènements d'une gravité inédite nécessitent d'être appréciées à la lumière du cadre actuel des essais de 1^{re} administration à l'homme, des enjeux de la protection des personnes qui s'y prêtent et du développement des recherches biomédicales.

Le cadre actuel a permis, jusqu'à présent, de développer des essais de 1^{re} administration à l'homme dans de bonnes conditions de sécurité pour les participants. Il importe à cet égard de rappeler que les essais de 1^{re} administration d'un médicament expérimental à des volontaires sont aujourd'hui très encadrés et nécessitent de conduire de nombreuses études précliniques préalables. Par ailleurs, des outils de modélisation permettent de façon croissante d'anticiper certains effets toxiques possibles des molécules. L'ensemble de ces études permet, selon les promoteurs, d'écartier un grand nombre de produits du passage à l'administration humaine en raison d'une absence de sécurité suffisante, avérée ou potentielle⁷.

Les enjeux de la protection des personnes commandent par ailleurs, comme la mission l'a déjà souligné, d'élucider les causes des accidents qui se sont produits, après les derniers connus de très grande gravité survenus à Londres en 2006.

La mission s'est appliquée à passer en revue les différentes hypothèses ayant pu causer les événements indésirables graves survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474, en particulier celles impliquant une éventuelle toxicité du produit expérimental, actuellement privilégiées par les experts. Différents mécanismes pourraient être en cause qu'il convient d'explorer⁸. Il appartient à la communauté scientifique de déterminer le périmètre et le contenu des explorations et études complémentaires à conduire. La mission tient à souligner, à cet égard la responsabilité de BIAL dans la recherche des causes de ces accidents.

S'agissant des perspectives de réduction des risques encourus par les personnes qui se prêtent à des recherches de 1^{re} administration humaine, la mission rappelle que leur appréciation nécessite de prendre en compte leur impact potentiel sur les activités de recherche dans ce domaine, avec la préoccupation d'opérer la meilleure conciliation entre le renforcement de la protection des volontaires et la préservation du développement de recherches porteuses de bénéfices potentiels futurs pour les patients.

La mission préconise, à la lumière de ces considérations générales et de ses analyses sur l'autorisation et la conduite de l'essai BIA 10-2474, de reconsidérer le cadre de protection des volontaires dans les essais de 1^{re} administration humaine en retenant 5 orientations principales:

- mieux garantir un haut niveau de sécurité et de qualité des protocoles de 1^{re} administration humaine ;
- mieux garantir l'indépendance et la qualité des travaux des CPP ;
- mieux garantir la sécurité dans la conduite des essais ;
- revoir le cadre de déclaration des événements indésirables graves et des faits nouveaux à l'autorité sanitaire ;
- mieux organiser la prise en charge des alertes dans le champ des recherches biomédicales.

Elle formule un ensemble de recommandations à cet effet récapitulées en annexe du présent rapport. Elle estime qu'il importe de susciter dans les meilleurs délais une concertation internationale sur l'évolution du cadre de protection des personnes participant à des essais de 1^{re} administration à l'homme.

La mission estime que la responsabilité de BIAL est engagée sur les points suivants :

- choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission ;
- retard à l'information de l'autorité sanitaire qui constitue un manquement majeur ;
- devoir de poursuite des investigations relatives au(x) mécanisme(s) des EIG qui relève de sa responsabilité scientifique et éthique.

⁷ Il n'existe pas néanmoins de données publiques permettant de quantifier l'importance de cette sélection préalable.

⁸ Notamment : inhibition par la molécule BIA 10-2474 d'autres enzymes cérébrales que la FAAH ; toxicité spécifique d'un métabolite ; interaction de l'anandamide accumulée avec un autre système que le système endocannabinoïde.

La mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur les points suivants :

- choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission;
- trois manquements majeurs lors de la gestion de crise :
 - poursuite de l'administration du produit aux volontaires de la cohorte n°5 de la phase MAD le lundi matin 11 janvier 2016 et manquement à son devoir d'information préalable sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé ;
 - manquement à son devoir d'information des autres volontaires du groupe n°5 de la phase MAD sur le fait nouveau et absence de recherche de confirmation de leur consentement à la poursuite de leur engagement dans la recherche compte tenu de sa gravité.
 - retard à l'information de l'autorité sanitaire.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
RAPPORT.....	13
1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL	13
1.1 La saisine en urgence.....	13
1.2 Descriptif synthétique et chronologie de l'étude.....	13
1.3 Le cadre des investigations de l'IGAS.....	16
2 LES CONDITIONS DANS LESQUELLES L'ESSAI A ETE AUTORISE SONT GLOBALEMENT CONFORMES MAIS APPELLENT PLUSIEURS REMARQUES ILLUSTRANT LES LIMITES DE LA SITUATION ACTUELLE	18
2.1 Des conditions d'autorisation globalement conformes.....	18
2.1.1 L'autorisation du lieu de recherche n'appelle pas d'observation.....	18
2.1.2 Les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation dans son état actuel.....	19
2.1.3 Le protocole de l'essai ne contrevenait pas aux règles et aux recommandations méthodologiques.....	22
2.1.4 Toutefois, la mission souhaite apporter des précisions sur le niveau de risque pressenti pour le produit et l'architecture du protocole.....	23
2.1.5 Le CPP a rendu un avis conforme à la réglementation et formulé des remarques pertinentes.....	24
2.2 La latitude laissée aux opérateurs pour la définition et la mise en œuvre du protocole n'a pas permis une protection suffisante des participants.....	31
2.2.1 La question préalable de la pertinence du développement d'un produit dépend du promoteur.....	31
2.2.2 La comparaison du protocole BIA 10-2474 avec d'autres essais du même type appelle plusieurs observations.....	31
2.2.3 Une latitude importante laissée à l'investigateur et au promoteur pour la définition et la mise en œuvre du protocole.....	33
2.2.4 Le flou de la répartition des rôles entre le promoteur BIAL et l'investigateur BIOTRIAL en matière de déclaration des EIG et faits nouveaux avec l'autorité ne favorisait pas son information rapide en cas d'urgence.....	37
2.3 Le contexte de fonctionnement du CPP Ouest VI met en évidence différents points de préoccupation.....	39
3 LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'ESSAI APPELLENT PEU D'OBSERVATIONS AVANT LA SURVENUE DU 1^{ER} EFFET INDESIRABLE GRAVE DONT LA GESTION S'EST ACCOMPAGNEE DE 3 MANQUEMENTS MAJEURS	41
3.1 Les conditions générales de réalisation appellent peu d'observations.....	41
3.1.1 Une gestion de l'essai qui appelle peu d'observations en amont de la survenue des EIG.....	41
3.1.2 Les conditions et modalités de suivi des volontaires durant l'essai n'appellent pas d'observation majeure.....	42
3.2 La gestion du 1 ^{er} évènement indésirable grave s'est accompagnée de trois manquements majeurs.....	42
3.2.1 L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche aux autres volontaires de la cohorte MAD n° 5 (dose 50 mg).....	43
3.2.2 L'absence d'information suffisante donnée à ces personnes pour qu'ils soient en mesure de confirmer de manière suffisamment éclairée leur consentement expressément renouvelé à participer à l'essai.....	46
3.2.3 Le non respect du devoir d'information sans délai à l'autorité.....	47
3.3 La gestion après la suspension et l'arrêt de l'essai.....	51

3.3.1	Les autres volontaires auraient dû bénéficier d'un suivi renforcé suite à la suspension de l'administration du produit.....	51
3.3.2	Les difficultés en matière d'échanges d'information entre BIOTRIAL et le CHU de Rennes en période de gestion de crise.....	52
3.3.3	Les difficultés de coordination des différents acteurs impliqués dans la crise.....	53
3.3.4	Le suivi des volontaires par BIOTRIAL et par le CHU au décours de l'essai.....	53
3.4	La mission conditionne le maintien de l'autorisation du lieu de recherche à la mise en place très rapide d'un plan d'action spécifique.....	55
4	IL EST PRIMORDIAL DE COMPRENDRE LA OU LES CAUSES DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SURVENUS ET DE RECONSIDERER LE CADRE DE PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT A DES ESSAIS DE 1^{RE} ADMINISTRATION A L'HOMME	57
4.1	Des essais indispensables, précédés de multiples études et offrant globalement un haut niveau de sécurité.....	57
4.1.1	L'encadrement du développement de nouveaux candidats-médicaments vise à garantir un niveau de sécurité élevé.....	57
4.1.2	La littérature laisse à penser que les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités	58
4.1.3	Une 1 ^{re} administration chez l'humain ne se conçoit que dans un cadre de recherche	59
4.2	Un impératif de compréhension des accidents survenus	59
4.2.1	Les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer les accidents survenus doivent être explorées.....	59
4.2.2	Les causes écartées ou paraissant pouvoir l'être	60
4.2.3	Les pistes pour avancer relèvent de la responsabilité du laboratoire BIAL	60
4.3	Reconsidérer le cadre de protection des volontaires dans les essais de 1 ^{re} administration humaine.....	62
4.3.1	Ces études mettent en jeu des intérêts potentiellement divergents	62
4.3.2	Mieux garantir un haut niveau de sécurité et de qualité des protocoles <i>FIH</i>	63
4.3.3	Mieux garantir l'indépendance et la qualité du travail des CPP.....	67
4.3.4	Mieux garantir la sécurité dans la conduite des essais et mettre en place des orientations claires de suspension et d'arrêt	69
4.3.5	Revoir le cadre de déclaration des évènements indésirables graves et des faits nouveaux à l'autorité sanitaire.....	70
4.3.6	Mieux organiser la prise en charge des alertes dans le champ des essais <i>FIH</i> et des recherches biomédicales	72
	RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....	75
	LETTRE DE MISSION.....	77
	LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU CONTACTEES.....	79
	ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DES REMARQUES DU CPP SUR LE PROTOCOLE BIA 10-2474	83
	ANNEXE 2 : OBSERVATIONS DE BIOTRIAL SUR LA NOTE D'ETAPE 2016-012N DE LA MISSION	85
	ANNEXE 3 : RECAPITULATIF DES DISPOSITIONS APPLICABLES EN MATIERE D'EVENEMENT INDESIRABLES ET DE FAITS NOUVEAUX.....	111
	ANNEXE 4 : SYNTHÈSE CHRONOLOGIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES VOLONTAIRES AU CHU DE RENNES.....	113
	ANNEXE 5 : NOTE DE BIOTRIAL SUR LA CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SURVENUS DANS LE CADRE DE L'ESSAI BIA 10-2474.....	117

RAPPORT

Enquête sur des effets indésirables graves survenus dans le cadre d'un essai clinique de première administration chez l'homme

1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL

Des évènements indésirables graves successifs sont survenus à compter du 10 janvier 2016 dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 de 1^{re} administration à l'homme conduit par la société BIOTRIAL pour le compte du laboratoire BIAL à Rennes. L'un des volontaires impliqué dans l'essai, hospitalisé le 10 janvier au soir, est secondairement décédé. Quatre autres volontaires du même groupe de l'essai présentant des troubles neurologiques graves ont par la suite été hospitalisés au CHU de Rennes. Le sixième patient du même groupe ayant reçu le produit, asymptomatique, a été hospitalisé pour surveillance. Ces effets indésirables graves (EIG) et leur signalement à l'autorité sanitaire intervenu avec retard le jeudi 14 janvier 2016 ont conduit la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes à diligenter deux inspections le vendredi 15 janvier. L'une a été confiée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'autre à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Le Parquet a diligenté de son côté une enquête préliminaire conduite par l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP).

1.1 La saisine en urgence

L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été saisie le 15 janvier 2016 par la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes pour lui indiquer dans quelles conditions il a été fait application de la réglementation en matière :

- d'autorisation de réalisation de l'essai clinique ;
- d'autorisation de lieux habilités à réaliser une activité de recherche biomédicale ;
- de respect des dispositions de recrutement de volontaires sains ;
- d'administration d'un produit pharmaceutique ;
- de signalement d'évènements indésirables graves ;
- de modalités d'information des familles ;

« la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles devant être clairement établie ».

La ministre a souhaité pouvoir disposer d'une première note d'étape qui lui a été remise à la fin du mois de janvier et d'un rapport final pour la fin du mois de mars 2016.

Madame Christine D'AUTUME et le Dr Gilles DUHAMEL, inspecteurs généraux des affaires sociales, ont été chargés de cette mission le 15 janvier 2016 par le chef de l'IGAS.

1.2 Descriptif synthétique et chronologie de l'étude

Le laboratoire portugais BIAL est le promoteur de l'étude en question : l'essai EudraCT n° 2015-001799-24). Celui-ci porte sur la première administration à l'homme d'un produit (BIA 10-2474). La réalisation de l'essai a été confiée à la société BIOTRIAL, société basée à Rennes, dont la vocation est de faire de l'évaluation de médicament et de candidat-médicament et de la recherche en pharmacologie, agissant en tant que prestataire (*contract research organisation* CRO) comme investigateur principal de la recherche.

L'essai concerné est une étude de phase 1 visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamique d'un médicament expérimental, le BIA-10-2474, dans le cadre d'une première administration à l'homme chez des volontaires sains. Ce produit a au préalable été testé dans différentes espèces animales dans le cadre d'études précliniques.

Le BIA 10-2474 a une action sur le système endo-cannabinoïde présent dans le système nerveux central, le système nerveux périphérique et dans le système immunitaire. Il offre selon le promoteur des « promesses thérapeutiques dans un grand nombre de maladies et d'états pathologiques, allant des troubles de l'anxiété et de l'humeur, des troubles moteurs tels que les maladies de Parkinson et de Huntington, des douleurs chroniques complexes (douleurs neuropathiques), de la sclérose en plaques et lésions de la moelle épinière, au cancer, à l'athérosclérose, à l'infarctus du myocarde, à l'AVC, à l'hypertension, au glaucome, à l'obésité/syndrome métabolique et à l'ostéoporose ».

Le BIA 10-2474 est une molécule à longue durée d'action dont le mécanisme consiste, selon le laboratoire BIAL, à inhiber de façon réversible l'action d'une enzyme, la FAAH (hydrolyse des amides d'acides gras), qui dégrade l'anandamide (AEA). L'anandamide est une molécule similaire aux cannabinoïdes, naturellement présente dans le corps humain. Le BIA 10-2474 a pour effet d'augmenter les niveaux d'AEA dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques. Selon BIAL Les effets du produit sur la FAAH et sur les niveaux d'AEA dans le cerveau dépendent de la durée et de la dose administrée. L'essai 1BIA-1035 visait à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance pour ce produit de différentes doses uniques (SAD) ou multiples (MAD) croissantes administrées à des volontaires sains. Il comporte une partie destinée à évaluer les interactions du produit avec la nourriture (*Food interaction* ou FI) et une partie relative à ses effets pharmacodynamiques potentiels (PD).

Les volontaires sains ne peuvent retirer aucun bénéfice direct de leur participation à l'étude. Ils sont indemnisés au titre des contraintes qu'ils subissent du fait de leur participation à l'essai.

Le produit est administré par voie orale.

La société BIAL a délégué à la société BIOTRIAL différentes responsabilités concernant l'autorisation et la gestion de l'essai, notamment :

- la gestion du processus d'obtention de l'autorisation de l'essai (autorisation de l'autorité administrative, l'ANSM, et avis du comité de protection des personnes (CPP) ;
- le monitoring ;
- le data management ;
- l'enregistrement électronique des données ;
- la rédaction médicale.

Le protocole prévoyait quatre étapes pour cet essai. Deux ont été réalisées. La troisième a été interrompue du fait de la survenue des EIG. La quatrième, une étape de pharmacodynamie, n'a pas été réalisée l'essai ayant été arrêté.

- 1ère étape : administration de doses orales uniques croissantes (SAD = Single Ascending dose)

Cette phase de l'essai a débuté le 7 juillet 2015. Dans cette première phase, les volontaires ont reçu une seule dose de produit : soit du verum (produit à l'étude) soit du placebo.

Huit doses croissantes ont été testées, chaque dose étant testée dans une cohorte de 8 volontaires (soit 64 sujets au total).

Pour la 1ère cohorte de sujets testant la première dose, 2 volontaires ont d'abord reçu le traitement (1 verum et 1 placebo) faisant office de sujets « sentinelles », puis, 24 heures plus tard, les 6 autres volontaires (5 verum et 1 placebo).

Pour les 7 cohortes suivantes, les 8 volontaires ont reçu une dose de traitement en même temps (6 verum et 2 placebo).

Le déroulé de cette 1^{re} phase est le suivant :

- la première administration a eu lieu le 9 juillet 2015 (cohorte SAD n°1) à la dose de 0,25 mg chez 2 volontaires. Les 6 autres volontaires de la cohorte (cohorte SAD n°1) ont reçu la même dose de 0,25 mg 24h après les 2 premiers volontaires.
- l'étude sur la deuxième cohorte de cette phase (cohorte SAD n°2) a débuté le 9 août 2015, la dose administrée a été de 1,25 mg.
- l'administration du produit à l'étude à la 3^{ème} cohorte (administration d'une dose de 2,5 mg) est intervenue 8 jours après.
- l'administration du produit à l'étude aux 8 volontaires de la 4^{ème} cohorte (administration d'une dose à 5 mg) est intervenue 7 jours plus tard (le 26 août 2015).
- l'étude a débuté le 1er septembre 2015 pour la 5^{ème} cohorte (cohorte SAD n° 5) : l'administration du produit (dose de 10 mg) est intervenue le 3 septembre, soit 8 jours après celle de la 4^{ème} cohorte.
- l'administration du produit à l'étude aux 8 volontaires de la 6^{ème} cohorte (administration d'une dose à 20 mg) est intervenue 13 jours plus tard (le 16 septembre 2015).
- le 28 septembre 2015 débute l'étude de la 7^{ème} cohorte (cohorte SAD n°7), l'administration de la dose à 40 mg est intervenue le 30 septembre (soit 14 jours après celle de la 6^{ème} cohorte).
- le 7 octobre 2015 débute l'étude de la 8^{ème} cohorte (cohorte SAD n°8), chaque volontaire de ce groupe a reçu une dose de 100 mg le 9 octobre 2015 (soit 9 jours après l'administration à la 7^{ème} cohorte).

La décision du comité de suivi BIAL-BIOTRIAL a été de laisser des intervalles entre cohortes de 7 à 31 jours.

Aucun effet indésirable grave n'a été noté au cours de cette première partie de l'essai.

➤ 2^{ème} étape : étude d'interaction avec la nourriture

Une cohorte de 12 volontaires a reçu à 2 reprises une dose de verum à 40 mg, soit lors d'une prise le matin à jeun, soit après un petit déjeuner riche en matières grasses :

- 21 octobre 2015 : administration à jeun d'une dose de verum à 40 mg.
- 10 novembre 2015 : administration après un petit-déjeuner d'une dose de verum à 40 mg (20 jours après l'administration à jeun).

Aucun effet indésirable grave n'a été noté au cours de cette partie de l'essai.

➤ 3^{ème} étape : administration de doses orales multiples et croissantes (MAD : Multiple Ascending dose)

Chaque volontaire a reçu, jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude du fait de la survenue des EIG, une dose de traitement 1 fois par jour pendant 10 jours.

Cinq doses croissantes (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg puis 50 mg) ont été testées, chaque dose l'ayant été dans une cohorte de 8 volontaires. Dans chaque cohorte, 6 volontaires ont reçu du produit verum et 2 du placebo. Il n'y avait pas de sujets « sentinelles ».

Le déroulé de cette 1^{re} phase est le suivant :

- 1^{ère} cohorte (dose de 2,5 mg) : du 6 octobre au 15 octobre 2015
- 2^{ème} cohorte (dose 5 mg) : du 28 octobre au 6 novembre 2015
- 3^{ème} cohorte (dose 10 mg) : du 17 au 26 novembre 2015
- 4^{ème} cohorte (dose 20 mg) : du 9 au 18 décembre 2015

Aucun effet indésirable grave n'a été porté à la connaissance de l'ANSM depuis la cohorte 1 et jusqu'à la fin de la cohorte 4.

- 5ème cohorte (dose 50 mg) : début du traitement à la dose de 50 mg le mercredi 6 janvier 2016 (19 jours après la fin de la cohorte 4)
- Dimanche 10 janvier 2016 (5ème jour d'administration d'une dose de 50 mg aux 8 volontaires de la cohorte 5) : apparition des symptômes chez un des volontaires de la cohorte. Le volontaire (2508) est hospitalisé le soir même.
- Lundi 11 janvier 2016 : les 7 autres volontaires de la cohorte 5 reçoivent la 6ème dose de produit à l'étude le matin ; décision de suspension de l'essai l'après midi après accord entre le promoteur BIAL et la société BIOTRIAL.
- Entre le mercredi 13 et le vendredi 15 janvier 2016 : hospitalisation des 5 autres volontaires de la cohorte traités par le verum.
- Jeudi 14 janvier 2016 : l'ANSM est informée par BIOTRIAL de la survenue d'un EIG dans le cadre de l'essai.

1.3 Le cadre des investigations de l'IGAS

Pour ce qui concerne l'autorisation du protocole BIA 10-2474, les travaux de la mission se sont appuyés, outre les règles et recommandations en vigueur, sur les réponses de BIAL et de BIOTRIAL et les réponses de l'ANSM et du CPP aux questionnaires qu'elle leur a adressés ainsi que sur les avis des experts mobilisés dans le cadre du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) complétés par des avis d'experts indépendants dont la liste figure en annexe.

Ses analyses et conclusions reposent sur les documents et éléments recueillis suite aux demandes qu'elle a formulées.

Les investigations de la mission ont porté sur :

- Les conditions de conduite des essais de première administration à l'homme : règles et recommandations concernant les requis précliniques et la méthodologie de recherche ;
- Les conditions de réalisation de l'essai EudraCT n°20155-001799-24, et principalement :
- Les conditions d'autorisation du lieu de recherche octroyée à BIOTRIAL : articles L. 1121-13 et R.1121-11 du code de la santé publique (CSP) et arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R.1121-11 du CSP devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L.1121-13 du CSP ;
- Les conditions d'autorisation de la recherche (article L.1121-1 à 4 du CSP) et notamment :
 - Les données précliniques mises à disposition et prises en compte ;
 - La pertinence du protocole de l'essai ;
 - Les conditions dans lesquelles le Comité de protection des personnes (CPP OUEST VI) de Brest, sollicité par BIOTRIAL, a rendu son avis (article L.1123-7 du CSP) ;
 - Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente, l'ANSM, a autorisé l'essai (article L.1123-8 du CSP) ;
- Les conditions dans lesquelles la recherche a été conduite (L.1121-13 à 16 du CSP) et notamment :
 - Les conditions dans lesquelles les volontaires du groupe ayant présenté des effets indésirables graves (EIG) ont été recrutés et inclus dans l'essai ;
 - Les conditions dans lesquelles ils ont été tenus informés et ont exprimés leur consentement (article L.1122-1 du CSP) ;
 - Les conditions dans lesquelles les volontaires du groupe ayant présenté des EIG ont été suivis et pris en charge ;
 - Les conditions de levée d'aveugle et d'arrêt de l'essai ;
 - Les conditions dans lesquelles l'information relative aux EIG a été transmise au CPP, à l'ANSM et à l'autorité administrative régionale, l'ARS de Bretagne ;

- Les conditions dans lesquelles ont été prises en charge les autres personnes s'étant prêtées à la recherche.
- Les autres protocoles de BIAL récemment conduits par BIOTRIAL ;
- Les autres protocoles de première administration à l'homme d'inhibiteurs de FAAH conduits en Europe.

La mission s'est entretenue avec⁹ :

- les représentants de BIAL, venus en France ;
- les responsables de BIOTRIAL et les principales personnes de BIOTRIAL impliquées directement ou indirectement dans l'élaboration du protocole et dans la conduite de la recherche ;
- les principales personnes du Comité de protection des personnes (CPP) de Brest impliquées dans la délivrance de l'avis rendu par le CPP dans le cadre de l'autorisation de l'essai ;
- les principales personnes impliquées à l'ANSM dans la procédure d'autorisation de l'essai ;
- au CHU, la direction générale, des représentants de la CME et les principaux médecins impliqués dans la prise en charge des personnes ayant participé à la recherche et ayant été hospitalisées (services de neurologie et de réanimation médicale). La mission (Dr GD) a analysé les dossiers médicaux des volontaires de la cohorte MAD 50mg (dossiers chez BIOTRIAL, dossiers du CHU) ;
- certains des volontaires de la cohorte MAD 50 mg ;
- les principales personnes ayant été impliquées dans la gestion de cette crise à l'ARS ;
- les principales personnes impliquées à l'ANSM dans l'inspection menée par l'ANSM à la suite de la survenue des EIG.

La mission a pris contact et/ou rencontré de multiples experts français et étrangers : toxicologues, médecins, pharmacologues.

Elle a participé en tant qu'observateur aux travaux du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) » mandaté par l'ANSM pour (1) mieux comprendre les mécanismes d'action et d'une éventuelle toxicité des substances qui, comme le BIA 10-2474, agissent directement ou indirectement sur le système endocannabinoïde, (2) sur cette base formuler et hiérarchiser des hypothèses permettant d'expliquer l'accident, et (3) formuler, le cas échéant, des recommandations générales visant à renforcer la sécurité lors des études de première administration à l'homme (Phase 1)¹⁰.

La mission a conduit son analyse au regard :

- des règles générales applicables à la protection des personnes en matière de santé et aux droits de la personne (art. L.1110-1 du CSP) ;
- de la réglementation en matière de recherche biomédicale : articles de loi (art. L.1121-1 à L.1123-14 du CSP), dispositions réglementaires (art. R.1121-1 à R.1123-61 du CSP) ;
- des règles de bonnes pratiques cliniques L.1121-3, R.5121-11 du CSP, Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain J.O du 30 novembre 2006 ;
- des règles générales de bonnes pratiques d'organisation et des règles de bonnes pratiques professionnelles, notamment médicales ;
- de l'arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R.1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L.1121-13 du CSP ;

⁹ Voir la liste des personnes rencontrées ou contactées en annexe.

¹⁰ Le mandat de ce comité, mis en place par l'ANSM, portait ainsi sur la connaissance et les mécanismes d'action du produit, les experts n'étant pas chargés d'examiner les conditions d'autorisation du produit par l'ANSM - la composition du comité auquel participait l'Agence ne s'y prêtant pas compte tenu de la collaboration régulière d'une partie des experts avec l'Agence et de la présence de l'Agence dans ce comité.

- de l'arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches devant faire l'objet d'une autorisation au sens de l'article L.1121-13 du CSP ;
- de la recommandation européenne (non opposable) « *Guidelines on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* » EMEA-CHMP september 2007;
- des dispositions de la note "Essais cliniques de première administration à l'Homme, en dose unique d'un médicament expérimental (nouvelle substance active : choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires » AFSSAPS juillet 2006 ;
- des recommandations de l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) relatives aux impuretés (ICHQ3A(R2), ICHQ3C(R5), aux études de sécurité non cliniques (ICH M3) et aux bonnes pratiques cliniques (ICHE6, ICH 8) ;
- des dispositions canadiennes : Lourenco C. " *Clinical trial assessment Phase I clinical trial. Presentation to APEC preliminary workshop*" Therapeutic products directorate Health Canada 2008 ;
- des recommandations de la FDA (non opposables) : « *Guidance for industry : General considerations for clinical trial*" July 2001; « *Guidance for industry : Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers*» July 2005 ; " *Guidance for industry : Exploratory IND studies*" January 2006; " *Guidance for industry : CGMP for phase I investigational drugs*" July 2008;
- des pratiques habituelles dans le cadre des recherches de primo-administration chez l'humain (First-in-Human) ;

Et au regard des cadres d'hypothèses susceptibles d'éclairer la survenue des EIG.

2 LES CONDITIONS DANS LESQUELLES L'ESSAI A ETE AUTORISE SONT GLOBALEMENT CONFORMES MAIS APPELLENT PLUSIEURS REMARQUES ILLUSTRANT LES LIMITES DE LA SITUATION ACTUELLE

2.1 Des conditions d'autorisation globalement conformes

2.1.1 L'autorisation du lieu de recherche n'appelle pas d'observation

La réglementation actuelle prévoit que les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu adapté à la recherche et permettant de garantir la sécurité des personnes qui s'y prêtent. Les lieux doivent être autorisés par le directeur général de l'Agence régionale de la santé (ARS) lorsque la recherche est réalisée en dehors d'un lieu de soins.

Par décision n° 2012/004 du directeur général de l'ARS de Bretagne, une autorisation de lieu de recherches biomédicales a été accordée à la société BIOTRIAL pour son site situé à Rennes 7-9 rue Jean-Louis Bertrand, placé sous la responsabilité de Mr Jean-Marc Gandon. Le rapport d'instruction de l'ARS ayant servi de base à cette décision notait que la société BIOTRIAL répondait aux exigences requises regroupées en cinq points :

- possibilité d'assurer en cas d'urgence une prise en charge immédiate par un service de soins approprié ;

BIOTRIAL est situé à moins d'1km du CHU. Une présence médicale 24h sur 24 est assurée, impliquant des médecins de garde formés au suivi de l'étude. Il existe un protocole d'accord entre le SAMU/SMUR du CHU de Rennes et BIOTRIAL permettant la prise en charge en urgence des volontaires. Un deuxième protocole d'accord entre le service de réanimation du CHU et BIOTRIAL organise en tant que de besoin la prise en charge des volontaires sains dans ce service.

- mise en place d'une organisation permettant de garantir la conservation et la confidentialité des données et informations ;
- conditions techniques de fonctionnement et qualifications du personnel satisfaisantes ;
- compétences pharmaceutiques dotées de l'expérience requise;
- locaux, équipements et personnels adaptés aux nécessités de la gestion des médicaments expérimentaux.

Le rapport formulait trois remarques subsidiaires dont la société BIOTRIAL a tenu compte.

2.1.2 Les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation dans son état actuel

2.1.2.1 Le processus d'autorisation a conduit à modifier le protocole sur certains points

Antérieurement à la demande d'autorisation de l'essai, la société BIOTRIAL avait été inspectée par l'ANSM en octobre 2014 sur ses bonnes pratiques cliniques et en décembre 2014 sur ses bonnes pratiques de laboratoire. L'issue de ces inspections avait été favorable dans les deux cas.

L'essai BIA 10-2474 a fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM le 30 avril 2015. Le protocole a été autorisé dans les délais réglementaires le 26 juin 2015, soit au 57^{me} jour, après :

- des demandes d'informations supplémentaires de la part de l'ANSM pour les données précliniques ayant porté sur la qualité pharmaceutique du produit : impuretés potentielles des matières premières, justification de la limite retenue pour les impuretés potentiellement génotoxiques, caractère approprié des méthodes d'analyse ;
- des demandes d'informations supplémentaires de la part de l'ANSM pour les données précliniques ayant porté sur la liaison du produit à la FAAH humaine, la liaison du produit à d'autres enzymes ou récepteurs, des données de métabolisme humain in vitro, des clarifications sur la conduite du test d'Ames en matière de génotoxicité, et sur une demande d'évaluation sur le risque phototoxique ;
- des demandes de modifications pour le protocole ayant porté sur des mesures à prendre en matière de contraception pour le cas où seraient inclus des volontaires de sexe féminin ;
- la fourniture de données supplémentaires à l'ANSM et l'apport des modifications du protocole demandées par l'ANSM ;
- des demandes de clarifications de la part du CPP et la prise en compte des observations du CPP (cf. infra).

2.1.2.2 Les données précliniques, conformes aux requis réglementaires, permettaient l'administration à l'homme

La mission s'est interrogée sur :

- la pertinence et la complétude¹¹ des données précliniques du produit fournies par BIAL via BIOTRIAL dans le cadre de la demande d'autorisation de l'essai de première administration chez l'homme ;

¹¹ Les pratiques usuelles laissent à penser que les entreprises développant un candidat-médicament sont très soucieuses à ce stade de recherche très précoce de préserver au maximum le secret industriel des données dont elles disposent. Et elles seraient peu enclines à fournir aux autorités de tutelle auprès desquelles elles s'adressent pour obtenir l'autorisation de poursuivre leur recherche chez l'homme plus de données que celles attendues ou explicitement demandées par les dites autorités. De plus, elles cherchent à limiter au maximum les délais d'instruction par l'autorité administrative et dans cette perspective ne seraient pas

- leur caractère suffisant pour répondre aux exigences réglementaires et aux bonnes pratiques, et notamment leur caractère suffisant en matière d'extrapolation possible à l'homme pour permettre une première administration chez l'humain ;
- leur contribution à la compréhension sinon à la prédiction des EIG survenus lors de l'essai, et notamment les éléments permettant d'expliquer en quoi ils n'ont pas été suffisamment prédictifs des EIG survenus.

La mission a pris connaissance :

- des éléments initialement fournis par BIAL via BIOTRIAL dans le cadre de la procédure d'autorisation de l'essai qui sont ceux contenus dans la brochure pour investigateur : « Investigator's brochure Product BIA 10-2474 » en date du 13/04/2013 établie par BIAL ;
- des demandes complémentaires d'informations formulées par l'ANSM dans le cadre de son instruction de demande d'autorisation de l'essai ;
- des données supplémentaires fournies par BIAL dans le cadre de cette instruction dans un délai indiquant que BIAL était en possession de ces données ;
- des conclusions qu'en a tirées l'ANSM en octroyant son autorisation d'essai ;
- des commentaires formulés par les personnes de l'ANSM en charge de l'autorisation sur ce sujet lorsqu'elles ont été auditionnées par la mission ;
- des conclusions de la revue interne du processus d'instruction du dossier de demande d'autorisation de l'essai réalisée par l'ANSM en date du 27 janvier 2016 ;
- des discussions et des compléments d'information apportés par BIAL dans le cadre des auditions conduites d'une part par l'ANSM le 29 janvier 2016 et d'autre part par des membres du CSST le 18 mars 2016, auditions auxquelles la mission a pris part en tant qu'observateur ;
- des discussions et conclusions du CSST ad hoc réuni par l'ANSM le 15 février 2016 et le 24 mars 2016 ;
- des réponses apportées par BIAL aux questionnaires que lui a adressé la mission.

La mission a fondé ses constats essentiellement sur l'analyse et les dires d'experts du CSST relatifs à la pertinence méthodologique des études fournies par BIAL et leurs résultats. Leurs analyses ont porté principalement sur les données concernant le mode d'action attendu de la molécule objet de la recherche, la nature attendue de sa cible, les données de cinétique et la pertinence des modèles animaux étudiés en matière de toxicité

Il ressort de ces éléments qu'aux yeux des experts, les données précliniques disponibles étaient globalement conformes et suffisantes au regard des requis réglementaires.

Il en est ainsi notamment des études de toxicité conduites sur 4 espèces animales, des résultats des études in vitro sur microsomes de foie dans différentes espèces et des résultats relatifs au potentiel d'inhibition chez l'animal, des études de profil métabolique potentiel chez l'homme, des études d'effet inhibiteur autre que celui sur la FAAH, et des études vis-à-vis des principaux métabolites retrouvés.

Il ne ressort pas des éléments d'expertise, en l'état actuel des discussions et des éléments disponibles, que les études précliniques comportaient des éléments conduisant à suspecter une toxicité particulière éventuelle de la molécule.

Les données pharmacocinétiques ont permis une extrapolation suffisante pour déterminer la dose initiale à administrer chez l'homme.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, la mission estime qu'il n'y a pas lieu de remettre en cause la décision prise par l'ANSM de donner une suite favorable à la demande d'autorisation sur le versant des données précliniques.

- En revanche, l'analyse rétrospective des données précliniques par les experts a identifié certaines limites et a soulevé certaines interrogations :
 - La composition chimique de la molécule interroge sur son action inhibitrice réversible (comme avancée par BIAL) ou irréversible (comme questionnée par le CSST)
 - Incertitude sur le devenir métabolique de la molécule et la formation éventuelle de métabolite(s) actif(s) sur d'autres cibles
 - Les études d'activité inhibitrice sur la FAAH ont montré un degré d'activité relativement faible, notamment par rapport à d'autres produits inhibiteurs de la FAAH, posant la question de la pertinence même du développement de ce produit ;
 - Les tests utilisés comme preuve d'activité pharmacologique sont recevables mais s'avèrent d'utilité probablement limitée ; les experts du CCST réunis par l'ANSM estiment que le promoteur n'avait pas procédé à des études comparatives suffisantes pour apprécier la valeur ajoutée de sa molécule par rapport à un analgésique de référence ;
 - Les études d'activité testée sur d'autres cibles que la FAAH ont montré un degré de sélectivité de la molécule vis-à-vis de la FAAH relativement faible et le panel de cibles potentielles aurait pu être plus large, soulevant la question (non résolue à ce jour) d'autres récepteurs cibles potentiels pour le produit.

De plus, la question a été soulevée des signes éventuels de toxicité de la molécule que les études précliniques et leurs résultats auraient pu suggérer.

Trois points ont notamment été évoqués à cet égard :

- le caractère inhabituel de la conduite d'études de toxicité menées chez 4 espèces animales,
- la survenue de décès chez plusieurs chiens au cours de cette phase préclinique.

Les études de toxicité chez l'animal conduites par BIAL ont porté sur 4 espèces animales, deux rongeurs (souris, rat) et deux non rongeurs (chien, singe), alors que les requis se limitent à deux études, une sur des rongeurs et une sur des non rongeurs. Sur ce point, il peut être indiqué que le choix de la stratégie d'études en préclinique appartient au promoteur, auquel on peut difficilement reprocher d'en faire plus que demandé. La question posée est de savoir si cette répétition d'études était liée à la suspicion d'une éventuelle toxicité de la molécule. BIAL a indiqué procéder de la sorte dans les phases de développement de ses produits en ayant recours à des études sur plusieurs espèces animales. Les experts du CSST ont interrogé la rationalité de cette stratégie, mais ils ont considéré pour leur part que les résultats à disposition des études de toxicité chez l'animal ne montrent pas d'éléments laissant présager une toxicité telle que survenue dans l'essai.

Les décès d'animaux en cours d'étude de toxicité préclinique ne sont pas inhabituels, l'objectif de ces études étant en particulier d'identifier les effets toxiques du produit testé. Les animaux peuvent être soumis à de très fortes doses du produit expérimental, susceptibles d'entraîner des effets adverses sérieux et le cas échéant létaux. Les décès survenus chez les chiens de l'étude étaient liés à des lésions broncho-pulmonaires que les experts toxicologues ne relient pas aux événements indésirables graves constatés chez les volontaires de la cohorte n°5, qui étaient d'ordre neurologique.

- Un petit nombre de lésions du système nerveux central a été observé chez un très petit nombre d'animaux, mais dans différentes espèces, dont l'interprétation a posteriori se révèle non univoque.

Au total :

- c'est davantage la logique du développement de la molécule qui semble pouvoir être interrogée.

- des incertitudes demeurent sur son action inhibitrice enzymatique - réversible ou non, sur sa ou ses cibles d'action, sur certaines lésions dans les études de toxicité animale.

2.1.3 Le protocole de l'essai ne contrevenait pas aux règles et aux recommandations méthodologiques

Concernant le protocole de la recherche (Clinical study protocol n° BIAL-102474-101 Biotrial code 1BIAL35 "A double-blind, randomised, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers", la mission a analysé ses différentes versions: version 1.0 en date du 30 avril 2015 et son résumé n°EUDRACT :20156001799-24 ; version 1.1 en date du 23 juin 2015 ; version 1.2 en date du 1er juillet 2015 et version 2.0 en date du 16 octobre 2015.

- L'analyse faite par la mission a particulièrement porté sur :
 - la justification et les objectifs (primaires et secondaires) de la recherche ;
 - la conception de l'étude, son plan expérimental (*study design*) : nombre de sujets par groupe, paramètres de l'étude, durée de participation... ;
 - les critères d'inclusion, de non-inclusion et de sortie d'étude ;
 - le schéma et la chronologie d'administration des différentes doses en phase d'administration unique (*single ascending doses SAD*), et en phase d'administration multiple à des doses croissantes (*multiple ascending doses MAD*);
 - les règles d'augmentation et d'arrêt de doses en phases SAD et MAD en fonction des données de sécurité d'emploi, de tolérance et de pharmacocinétique ;
 - les procédures à mettre en œuvre (*study flow chart*) et notamment celles relatives aux critères de suivi et celles relatives à l'évaluation pharmacocinétique ;
 - les procédures et dispositions relatives à la sécurité et aux effets indésirables, à la levée d'aveugle et à la suspension ou l'arrêt de l'administration du produit en recherche.
- La mission ne remet pas en cause la conformité globale du protocole de l'essai au regard de la réglementation. Le protocole ne contredit pas les bonnes pratiques et les recommandations et paraît conforme aux pratiques usuelles.

Il en est ainsi notamment :

- de l'intégration de 4 phases (SAD, FI, MAD, PD) au sein d'un même protocole compte tenu de l'ordre séquentiel prévu par ce protocole et des éléments devant être pris en compte à chaque étape ;
- du recours au placebo qui renforce le degré d'évidence des résultats en matière de sécurité et de tolérance ;
- de la taille des différentes cohortes ;
- des demandes formulées par l'ANSM relatives à la contraception des femmes qui pourraient être incluses et des modifications apportées en ce sens au protocole ;
- de la définition de la première dose administrée, de l'identification de deux sujets « sentinelles », des intervalles d'administration prévus et des doses croissantes en phase d'administration unique (SAD) ;
- du principe et du schéma général envisagé pour les augmentations de doses (doses incrémentales d'escalade) en phase d'administration multiple (MAD).

2.1.4 Toutefois, la mission souhaite apporter des précisions sur le niveau de risque pressenti pour le produit et l'architecture du protocole

Le niveau de risque pressenti pour le produit et sa prise en compte dans le protocole ont été analysés.

- Le produit n'a pas été jugé à niveau de risque élevé

Le niveau de risque pressenti pour le produit et sa prise en compte dans le protocole ont été analysés.

- Le laboratoire BIAL n'a pas estimé être dans une situation de risque particulièrement élevé devant le conduire à adopter des dispositions maximales de protection au sens des recommandations européennes, du fait :
 - du produit et de ce que l'on savait des produits de la même classe, non considérés comme particulièrement toxiques chez l'homme ;
 - de la cible et du mode d'action présumés de la molécule ;
 - de l'absence de signal dans les études précliniques pharmacocinétiques et de toxicité chez l'animal, notamment les études de doses multiples élevées et prolongées chez le primate.
- L'ANSM dans la revue interne rétrospective de son processus d'instruction a confirmé ne pas avoir considéré le produit comme présentant a priori un haut niveau de risque au regard des critères proposés par la recommandation européenne de 2007.

Toutefois, comme l'indique sa revue interne, elle avait décidé que tous les essais cliniques de phase I relèvent d'une procédure d'évaluation approfondie. Or, la mission note que le modèle de rapport clinique utilisé dans le cadre de l'instruction du protocole n'était pas celui en vigueur à l'Agence mais un modèle précédent. A l'analyse comparée de ces deux documents, il apparaît que le modèle actuellement en vigueur souligne la nécessité de vérifier la fréquence et les intervalles d'administration intra et inter-cohortes, les modalités d'administrations séquentielles et les modalités de surveillance spécifique en fonction des effets du traitement administré, toutes précisions ne figurant pas dans le modèle utilisé dans le cadre de l'instruction menée pour l'essai BIAL. La mission observe que même si la recommandation de l'EMA de 2007 ne souligne l'importance de prendre en compte ces éléments que pour les produits estimés présenter un haut niveau de risque, l'utilisation du modèle en vigueur aurait ainsi conduit l'agence à se positionner expressément sur le sujet du niveau de risque pressenti et des dispositions du protocole relatives à l'administration séquentielle.

- Le CSST n'a pas formalisé d'observation sur la question du niveau de risque pressenti vis-à-vis du produit

Ses conclusions, suite à la réunion du 15 février 2016, ne vont pas dans un sens opposé à celui de BIAL et de l'ANSM sur ce point comme l'a confirmé à la mission le président du CSST, expressément interrogé sur ce point.

- De l'analyse des recommandations européennes et de leur analyse dans la littérature¹², il ne ressort pas à l'évidence que le niveau de risque du produit était élevé

Cependant, au vu des questions qui subsistent, la mission estime nécessaire que ce point (le niveau de risque du produit) soit réexaminé par une commission par une commission indépendante d'experts internationaux.

Au total, malgré les réserves formulées, il apparaît à la mission que le protocole ne dérogeait pas aux dispositions réglementaires ni aux pratiques courantes en matière d'essais cliniques de 1^{re} administration à l'homme. A ce titre, à la lumière des données qui leur ont été fournies par BIAL, il a été validé par le CPP et l'ANSM dans des conditions que la mission ne remet pas en cause.

¹² Speid L "A first-in-man phase 1 clinical trial. A tragic ending leads to a new guideline" Regulatory Focus April 2008 p36-40.

- Les conditions d'administration du produit prévues par le protocole en phase MAD n'offraient pas une sécurité optimale mais n'étaient pas contraires aux recommandations compte-tenu du niveau de risque pressenti

Le protocole ne prévoyait pas en phase MAD de sujets « sentinelles » ni une administration séquentielle comportant des délais suffisants pour permettre de disposer de l'ensemble des données, notamment pharmacocinétiques, de toutes les cohortes précédentes avant de débiter une nouvelle cohorte. Le protocole prévoyait seulement qu'en cas de problème de sécurité, l'administration entre volontaires serait décalée (au maximum 4 sujets recevraient une administration le même jour et l'administration aux autres sujets serait décalée de 24 heures).

Les recommandations soulignent l'intérêt de limiter le nombre de sujets exposés simultanément à une dose donnée mais ces recommandations restent peu précises¹³ et ne sont pas univoques :

- l'Agence française (AFSSAPS en 2006) recommande de justifier le nombre de volontaires recevant simultanément la nouvelle substance active (et d'en limiter le nombre) en fonction des données précliniques et des facteurs de risques identifiés¹⁴ ;
- l'EMA dans sa recommandation de 2007 portant spécifiquement sur la 1ère administration chez l'humain identifie les produits et les situations devant être considérées comme particulièrement à risque et recommande de justifier expressément toute administration non séquentielle¹⁵ ;
- l'agence anglaise (MHRA) distingue pour sa part la conduite à tenir en fonction du niveau de risque pressenti avec le produit¹⁶ ;
- la FDA préconise de définir une liste de manifestations d'intolérance acceptables afin de retenir des règles d'arrêt d'essai¹⁷.

2.1.5 Le CPP a rendu un avis conforme à la réglementation et formulé des remarques pertinentes

2.1.5.1 Le cadre réglementaire des avis des CPP

Une recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable d'un comité de protection des personnes et autorisation de l'autorité compétente (article L1121-4 du CSP). Dans le cadre de la réglementation actuelle, le promoteur doit saisir l'un des comités de protection des personnes compétents vis-à-vis du lieu où sera conduit l'essai¹⁸.

Le code de la santé publique¹⁹ énumère précisément les points qui doivent être examinés par le CPP lorsqu'il est saisi d'un protocole de recherche, en vue de garantir la protection des personnes qui se prêteront à la recherche. Le comité rend ainsi son avis notamment au regard de :

« -la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

¹³ Recommandations de l'industrie pharmaceutique en Angleterre: ABPI « First in human studies : points to consider in study placement, design and conduct » January 2011.

¹⁴ « Essais cliniques de première administration à l'homme, en dose unique d'un médicament expérimental (nouvelle substance active) : choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires » Note AFSSAPS juillet 2006.

¹⁵ « Guidelines on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products » EMEA- CHMP September 2007.

¹⁶ MHRA. « Clinical trials for medicines : apply for autorisation in the UK » 2016.

¹⁷ Nambiar S. « Safety considerations in phase I trials » FDA's clinical investigator course, November 8, 2011.

¹⁸ Le lieu de l'essai détermine un ensemble de CPP compétents pour donner un avis sur le projet de recherche. Le promoteur doit en effet obligatoirement saisir pour avis l'un des CPP de l'inter-région correspondant au lieu de l'essai. Au sein de l'inter-région concernée, le promoteur dispose d'une liberté de choix du CPP auquel soumettre l'essai (articles L1123-1 et L1123-6 du CSP)

¹⁹ Article L1123-7 du CSP

-l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
 -la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
 -la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
 -la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
 -l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
 -la qualification du ou des investigateurs ;
 -les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
 -les modalités de recrutement des participants.
 Dans le protocole de recherche soumis à l'avis du comité de protection des personnes et à l'autorisation de l'autorité compétente, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.»

Le CPP dispose d'un délai maximal de deux mois pour rendre son avis sur la recherche²⁰.

La composition réglementaire des comités de protection des personnes²¹ vise à leur permettre d'assurer aux mieux leur mission de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale, celle-ci comportant deux volets principaux :

- un volet scientifique, médical et méthodologique destiné notamment à apprécier la pertinence scientifique et méthodologique de l'essai et le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus ;
- un volet « éthique », destiné à apprécier la qualité et la complétude des documents fournis aux personnes se prêtant à la recherche en vue de recueillir leur consentement, leurs conditions de recrutement et leurs modalités de rémunération.

Chaque CPP se compose en conséquence de quatorze membres répartis en deux collèges de 7 membres chacun. Le premier collège à orientation scientifique et sanitaire regroupe des personnes compétentes en matière de recherche et des professionnels de santé²² et le deuxième réunit des personnes qualifiées pour apprécier la qualité et la conformité des conditions de recueil du consentement éclairé des participants à l'essai²³. Le président du CPP est élu à la majorité des membres présents. La nomination des membres du CPP est prononcée par arrêté du directeur général de l'ARS à la suite d'un appel à candidatures. Pour délibérer valablement, le CPP doit réunir au moins 7 membres, dont au moins trois au titre du collège scientifique dont un qualifié en bio-statistique ou en épidémiologie, et trois au titre du 2^{me} collège dont au moins un au titre des associations de patients et d'usagers agréées²⁴.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée²⁵. Les membres des CPP ont l'obligation de transmettre à l'ARS compétente une déclaration d'intérêt (DI), à défaut de laquelle ils ne peuvent siéger valablement²⁶.

²⁰ Article R1123-24 du CSP : le comité doit en principe se prononcer dans un délai de 35 jours, porté à 60 jours en cas de demande d'information complémentaire ou de modification adressée au promoteur.

²¹ Article R1123-11 du CSP

²² Ce premier collège regroupe 7 membres dont 4 au titre de leur compétence en matière de recherche biomédicale, un médecin généraliste, un pharmacien et un infirmier.

²³ Ce 2^{me} collège comprend également 7 membres (une personne qualifiée en matière d'éthique, deux juristes, deux représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé, un psychologue et un travailleur social).

²⁴ Article R1123-11 du CSP

²⁵ Article L1123-3 du CSP

²⁶ Article L1451-1 du CSP

Les comités délibèrent sur la base de deux rapports, établis respectivement par un membre de chacun des deux collèges. Le cas échéant, ils peuvent s'appuyer sur le rapport d'un expert ou d'un spécialiste en fonction des spécificités de l'essai²⁷.

2.1.5.2 L'avis a été rendu dans des conditions au total conformes à la réglementation

Deux points ont été examinés par la mission : la régularité des conditions de délibération des membres du CPP relatives à l'essai BIA 10-2474 et la complétude de l'examen du protocole BIA 10-2474 au regard des prescriptions réglementaires.

Avant de les aborder, il convient de rappeler succinctement le déroulé de l'examen de l'essai par le CPP :

- BIOTRIAL, par délégation du promoteur BIAL, a adressé au CPP un courrier en date du 18 mai 2015 de demande d'avis relatif au protocole BIA 10-2474 (version 1.0);
- le CPP s'est réuni une première fois le 23 juin 2015 pour en délibérer et a rendu un avis favorable à l'unanimité sous réserve de prise en compte d'un ensemble de remarques transmises à BIOTRIAL;
- BIOTRIAL a adressé au CPP un courrier de réponse à ces remarques en date du 1^{er} juillet 2015, accompagné d'un protocole mis à jour ;
- le CPP réuni a nouveau le 3 juillet 2015 a rendu un avis définitif favorable à l'unanimité.

L'avis du CPP a été rendu dans un délai total de 15 jours.

- Les conditions de délibération du CPP n'appellent pas d'observations particulières, à l'exception de la gestion des déclarations d'intérêt

Les membres titulaires du CPP Ouest VI ont été régulièrement nommés par arrêté du DG de l'ARS en date du 3 juillet 2015, après un appel à candidature. Le CHU de Brest est fortement représenté au sein du CPP avec huit membres titulaires sur quatorze, dont six au titre du 1^{er} collège. Cette implication du CHU n'est pas en elle-même contraire à la réglementation même si elle nécessite une vigilance du CPP vis-à-vis des essais dont le CHU serait le promoteur et/ou l'investigateur.

Lors de ses deux délibérations successives sur l'essai BIAL 10-2474, le CPP a réuni 9 membres titulaires sur 14, dont 4 au titre du 1^{er} collège, deux d'entre eux étant compétents en matière de recherche biomédicales. Trois membres suppléants du CPP ont également participé aux délibérations sans voix délibérative.

Le CPP a délibéré sur la base de deux rapports, l'un établi par la présidente du CPP (membre du 1^{er} collège, compétente en matière de recherche) et l'autre par un membre du 2^{me} collège (siégeant au titre des représentants des patients et des usagers).

²⁷ Article R1123-12 du CSP

Les conditions de délibération du CPP apparaissent sur ces différents points conformes à la réglementation. En revanche, la mission a constaté que le CPP ne disposait pas de la déclaration d'intérêt de l'un des membres ayant participé à ces délibérations²⁸. L'examen des déclarations d'intérêt remplies par les membres du CPP ne font pas apparaître de conflits d'intérêt potentiels avec l'examen d'une recherche²⁹. Pour autant, l'éventualité de conflits d'intérêt ne semble pas être examinée systématiquement en préalable aux séances du CPP alors que les situations initiales peuvent avoir évolué. Par ailleurs, les déclarations d'intérêt ne semblent pas être actualisées lors du renouvellement des membres du CPP. Ces constats, qui ne sont sans doute pas propres au CPP Ouest VI, nécessitent que les autorités rappellent aux ARS et aux CPP les obligations qui leur incombent respectivement dans ce domaine.

Recommandation n°1 : Rappeler aux ARS et aux CPP les obligations qui leur incombent en matière de recueil des déclarations d'intérêt et de prévention des conflits d'intérêt potentiels lors de l'examen des projets de recherche biomédicale

➤ L'ensemble des items prévus par l'article L1123-7 du CSP ont été examinés par le CPP.

L'examen des avis fait apparaître que le CPP Ouest VI a pris connaissance de l'ensemble des documents afférents à l'essai, pertinents pour apprécier les conditions de protection des personnes impliquées dans l'essai. Il a formulé quatre séries d'observations, relatives respectivement à la recherche, aux documents d'information remis aux participants, au formulaire d'information et de consentement, et aux documents Presse/Internet.

Les deux rapports ayant servi de base à la 1^{re} délibération du CPP et l'avis rendu le 23 juin font apparaître que les points énumérés à l'article L1123-7 ont dans l'ensemble été examinés par le CPP³⁰ et ont donné lieu à plusieurs remarques.

Il apparaît donc que le processus d'examen de l'essai BIA 10-2474 par le CPP est conforme à la réglementation.

Un point mérite d'être précisé s'agissant du caractère suffisant de l'évaluation des bénéfices et des risques mentionné par l'article L1123-7. Dans le cas des essais cliniques de 1^{re} administration d'un produit à l'homme (*First in Human* ou « FIH »), l'évaluation des risques attendus se heurte par définition à des limites. Les études précliniques et l'analyse des effets indésirables graves survenus lors d'essais cliniques sur la même classe de produit ont, notamment, vocation à permettre d'identifier les risques qui peuvent l'être et à adapter en conséquence la conduite de l'essai. Il reste que l'objectif d'un essai de 1^{re} administration à l'homme est d'évaluer, chez des volontaires sains, la tolérance et la sécurité du produit expérimental, ce qui signifie qu'on cherche à identifier les risques attachés à son utilisation. C'est donc davantage sur la réduction des risques dans la conduite de l'essai que peut porter l'examen du CPP.

Il ressort par ailleurs de l'analyse *a posteriori* des travaux du CPP Ouest VI sur le protocole BIA 10-2474 que celui-ci a formulé des remarques pertinentes qui auraient pu être mieux prises en compte.

2.1.5.3 Le CPP a soulevé des questions pertinentes qui auraient mérité d'être mieux prises en compte

Les analyses du CPP et les avis rendus appellent trois séries d'observations.

²⁸ L'ARS de Bretagne a transmis par la suite à la mission les déclarations d'intérêt de tous les membres ayant participé aux réunions du CPP.

²⁹ Il peut être précisé qu'hormis le renseignement des éléments d'identité civile et professionnelle, les membres du CPP n'ont dans l'ensemble pas déclaré d'intérêts dans les différentes rubriques de leurs déclarations. Un membre a déclaré avoir participé à la conduite de recherches biomédicales.

³⁰ La liste figurant à l'article L1123-7 n'implique pas nécessairement un examen exhaustif point par point de la part des CPP. Au regard des critères énumérés, l'objectif est de centrer les observations sur les éléments qui n'apparaissent pas garantir une protection suffisante et adéquate des participants et de leurs droits.

- le CPP a formulé un ensemble de remarques pertinentes

Le tableau figurant en annexe n°1 met en regard les remarques présentées dans le 1^{er} avis du CPP du 23 juin 2016, et les suites qui leur ont été données par BIOTRIAL, agissant par délégation de BIAL. Il permet de mettre en évidence le travail conséquent fourni par le CPP dans le cadre de l'examen du protocole BIA 10-2474.

A la lumière des accidents survenus, il est certes possible d'identifier des points qui auraient pu, soit appeler des remarques de la part du CPP, soit être mieux pris en compte dans le protocole et les documents destinés aux volontaires. Toutefois, le CPP pouvait difficilement exiger des modifications allant au-delà des pratiques observées et des recommandations publiées.

Parmi les points ayant fait l'objet de remarques du CPP, deux méritent plus particulièrement d'être commentés.

- Deux remarques du CPP méritent d'être commentées, l'une portant sur la combinaison des critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à la consommation de substances psycho-actives, d'une part, l'autre sur les conditions d'information des volontaires de la phase MAD des doses administrées.

Sans reprendre dans le détail l'ensemble des remarques transmises à la société BIOTRIAL par l'intermédiaire de la société BIOTRIAL, la mission note qu'elles ont dans l'ensemble été prises en compte. Sur quelques points, la société BIAL a indiqué qu'elle ne souhaitait pas suivre l'avis du CPP et développé une argumentation à l'appui.

- Les critères de non-inclusion et d'inclusion relatifs à la consommation de cannabis

Le CPP Ouest VI demande à la société BIOTRIAL dans son avis du 23 juin 2015 d' « apporter des explications sur l'adéquation entre les critères de sélection de volontaires sains (recherche de toxiques) et le critère de non-inclusion n° 6 sur la consommation du cannabis » (1er axe relatif à la recherche). Le CPP demande par ailleurs à BIOTRIAL de lui fournir la *marijuana scale* dont l'utilisation est prévue par le protocole pour les volontaires inclus dans l'essai pour le volet SAD, aux jours j-1 et 1-mais pas pour les volontaires de la partie MAD.

La première remarque visait, selon le CPP, à remédier à une incohérence, à savoir inclure des sujets ayant une recherche négative de toxique, d'une part (critère d'inclusion n° 6), et leur permettre une « certaine » consommation de cannabis, d'autre part (critère d'exclusion n°6).

La version initiale du protocole prévoyait à cet égard :

critère d'exclusion n° 5 : sujets avec un passé de consommation abusive d'alcool ou de drogues ;
 critère d'exclusion n° 6 : sujets ayant consommé dans les 6 derniers mois 2 cigarettes de marijuana en moyenne au moins 4 fois par semaine ;
 critère d'exclusion n° 7 : sujets ayant une consommation d'alcool supérieure à 14 unités par semaine [1 verre de bière (25cl) à 3° d'alcool=7,5g, ou un verre de bière (25cl) à 6° d'alcool=15g, ou 1 verre (12.5 cl) de vin à 10° d'alcool=12g ou un verre (4cl) d'apéritif à 42 ° d'alcool=17g]
 Critère d'inclusion n° 6 : test négatif pour l'alcool et la drogue lors de la phase de tests précédent l'admission et à l'admission ;
 Critère d'inclusion n° 7 : non-fumeurs ou anciens fumeurs (arrêt du tabac au moins 3 mois avant la visite de tests).

La remarque du CPP sur la contradiction potentielle entre le critère d'exclusion n° 6 et le critère d'inclusion n° 6 apparaissait pertinente.

Dans sa réponse au CPP en date du 1er juillet 2015, la société BIOTRIAL agissant pour le compte de BIAL indique que « *le critère d'inclusion n° 6 prévaut sur le critère d'exclusion, et nous avons décidé de supprimer le critère d'exclusion n° 6 relatif à la consommation de cannabis* ». Une nouvelle version du protocole rectifiée en conséquence accompagne le courrier de la société.

La nouvelle version des critères d'inclusion et d'exclusion qui en résulte appelle de la part de la mission plusieurs commentaires :

En premier lieu, les différentes substances psycho-actives ne sont pas traitées de façon homogène du point de vue des critères d'inclusion et d'exclusion. On note en effet que l'alcool et le cannabis font l'objet de critères d'exclusion mais pas le tabac. L'absence de consommation de tabac figure néanmoins au nombre des critères d'inclusion des volontaires. La raison pour laquelle la consommation de tabac n'a pas été rangée dans les critères d'exclusion n'apparaît pas clairement.

En deuxième lieu, on note suite à la suppression du critère d'exclusion n° 6 concernant la marijuana une dissymétrie entre cette substance et l'alcool sur le plan des critères d'exclusion. La consommation abusive d'alcool et de marijuana, et plus généralement de toute drogue par le passé, conduit à l'exclusion du volontaire. Pour l'alcool, un critère additionnel d'exclusion concerne la consommation régulière significative. Pour la marijuana, une éventuelle consommation régulière par le sujet n'est plus recherchée.

En troisième lieu, la pertinence de la combinaison des critères d'exclusion et d'inclusion pour la consommation de cannabis mérite d'être éclairée du point de vue des objectifs poursuivis. La recherche d'une habitude de consommation régulière significative au cours de la période récente (6 derniers mois) conduisant à l'exclusion peut sembler justifiée comme critère d'exclusion au regard du produit expérimental³¹. Les tests pratiqués pour l'inclusion permettent certes de mettre en évidence une consommation récente, pouvant remonter à un mois voire plus, mais pas forcément d'écarter un volontaire qui aurait suspendu temporairement ses habitudes de consommation régulière afin de pouvoir intégrer l'essai ni d'écarter un ancien consommateur régulier de cannabis. Par ailleurs, le critère d'exclusion n° 5 portant sur la consommation abusive d'alcool ou de drogue par le passé n'apparaît pas recouvrir de façon évidente une situation de consommation régulière « modérée » de cannabis ou d'autres substances psycho-actives ou d'alcool, un critère d'exclusion spécifique concernant la consommation modérée d'alcool ayant d'ailleurs été prévu comme noté précédemment.

Au total, la mission regrette que la remarque pertinente du CPP ait abouti à supprimer tout questionnement portant spécifiquement sur les habitudes de consommation de cannabis.

Elle regrette par ailleurs que la demande du CPP concernant la *marijuana scale* n'ait pas trouvé de prolongements dans une remarque préconisant de compléter la surveillance des volontaires en utilisant des échelles d'évaluation psycho-comportementales.

Les critères de sélection validés par le CPP dans son 2me avis ne peuvent pour autant être jugés déficients ni contraires aux usages, comme la mission l'a constaté en examinant les critères de sélection des volontaires prévus dans d'autres essais.

- L'information des volontaires sur le schéma de détermination des doses des volets 2,3 et 4 du protocole

Le protocole prévoit une lettre d'information et un formulaire de consentement spécifique pour chaque partie de l'étude 1 (SAD), 2 (FI), 3 (MAD) et 4 (PD).

³¹ Il est apparu au cours des entretiens de la mission avec BIOTRIAL que l'introduction de ce critère - que la mission n'a pas retrouvé dans d'autres essais portant sur la même classe de produits - visait surtout à permettre l'inclusion de sujets consommant du cannabis de façon très modérée, situation susceptible de concerner des patients en nombre non négligeable en cas de développement éventuel ultérieur du produit.

Le CPP a transmis à la société BIOTRIAL la remarque suivante : « le Comité souhaite recevoir l'engagement du demandeur de faire valider les documents d'information des parties 2, 3 et 4 dès la connaissance du choix de dose » (2^{me} axe relatif aux documents d'information) ».

La deuxième rapporteure du CPP, nommée au titre de la composante société civile du CPP, présente dans son rapport un ensemble de remarques destinées à améliorer la lisibilité de ces différentes notes d'information ainsi que la clarté et la complétude de l'information délivrée au volontaire, préalablement au recueil de son consentement à participer à l'essai. Pour la note d'information relative au volet MAD de l'essai, elle préconise « *de préciser que les doses que recevront les volontaires de la partie MAD seront déterminées en fonction des données recueillies chez les volontaires ayant participé à l'étude SAD et d'indiquer l'échelle des doses prévues initialement* ».

Dans sa réponse au CPP, la société BIOTRIAL agissant par délégation de BIAL indique qu'elle ne souhaite pas corriger et transmettre les documents d'information des parties 2, 3 et 4 dès la connaissance du choix des doses « *compte-tenu de la planification de l'étude qui est très serrée* ». La société ajoute que ces données pourront être communiquées au CPP pour information et qu'il est noté dans les formulaires d'information et de consentement que « *le médecin de l'étude informera les sujets de la dose testée* ». La dernière version de la note d'information remise aux volontaires indique page 5 que « *les doses testées seront déterminées après l'évaluation de la sécurité d'emploi, de la tolérance et des données pharmacocinétiques recueillies au cours de la partie précédente (partie de doses uniques croissantes) et des éventuels groupes précédents de cette partie. Le passage à la dose supérieure suivante sera décidé par l'investigateur et le promoteur après avoir revu les données disponibles de sécurité d'emploi, de tolérance, de pharmacocinétique des groupes de dose précédents. Avant de signer ce formulaire de consentement, le médecin investigateur vous informera de la dose testée qui a été attribuée au groupe auquel vous participerez* ».

Les volontaires de la partie MAD n'ont ainsi pas reçu, avant de signer leur formulaire de consentement, d'information sur le schéma de dose envisagé. Il ne leur a été délivré qu'une information orale sur le niveau de dose qui leur serait administrée quotidiennement, ce qu'on peut regretter compte tenu de l'importance de cette information dans le cadre d'une administration répétée.

Au total, il apparaît que :

- les analyses du CPP et ses remarques ont contribué à améliorer la lisibilité du protocole et l'information des volontaires ;
- des échanges plus approfondis auraient pu permettre d'améliorer la pertinence, la cohérence et la clarté des critères visant à exclure les volontaires ayant des habitudes de consommation de substances psycho-actives, en particulier de cannabis, d'intégrer dans la note d'information et le formulaire de consentement une information écrite sur les niveaux de doses testées et, le cas échéant, de préconiser le recours à des échelles d'évaluation psycho-comportementales.

2.2 La latitude laissée aux opérateurs pour la définition et la mise en œuvre du protocole n'a pas permis une protection suffisante des participants

2.2.1 La question préalable de la pertinence du développement d'un produit dépend du promoteur

La question de la pertinence du développement d'un produit candidat à devenir un médicament doit être posée. Or, le choix et la pertinence de développer un candidat-médicament sont laissés à la seule appréciation des entreprises pharmaceutiques. Les dispositions législatives et réglementaires fixant les conditions d'intervention de l'autorité sanitaire à ce sujet se focalisent sur les modalités du développement du produit telles qu'elles apparaissent dans les protocoles des études vis-à-vis desquelles elle est amenée à se positionner, en autorisant ou non l'étude en question.

Dans le cas du produit de BIAL si la question de la pertinence de son développement avait été posée à l'autorité sanitaire, la question de la pertinence de l'essai aurait pu être abordée différemment sans se cantonner à l'appréciation du caractère adéquat des moyens mis en œuvre par le protocole au regard de ses objectifs.

Cette question a été soulevée par les membres du CSST au regard d'un ensemble d'observations, parmi lesquelles l'absence de résultats convaincants des essais conduits sur des produits comparables inhibiteurs de la FAAH, l'éventail très large de ses effets thérapeutiques potentiels et l'absence de test mené avec un analgésique de référence ou un autre produit de référence en phase préclinique permettant de documenter l'apport spécifique attendu du produit compte tenu des nombreuses perspectives thérapeutiques mises en avant par le laboratoire. Ces observations tendent à mettre en doute la valeur ajoutée potentielle du produit dans l'arsenal thérapeutique et par là-même à mettre en question le bien-fondé de l'essai, le développement d'un « me-too » ne justifiant pas a priori d'exposer des volontaires aux risques par définition non prévisibles que comportent tout essai de 1^{re} administration à l'homme.

BIAL a apporté des éléments de réponse en précisant les objectifs thérapeutiques et l'apport spécifique attendu du produit sous-jacents à l'essai, focalisé sur un effet antalgique particulier. La question du développement des médicaments à mécanisme d'action identique et effet thérapeutique comparable (médicaments dits « *me-too* »), bien que soulevée de longue date, n'a pas jusqu'à présent été considérée comme justifiant un encadrement réglementaire, ce qui rend difficile de l'opposer spécifiquement à BIAL.

2.2.2 La comparaison du protocole BIA 10-2474 avec d'autres essais du même type appelle plusieurs observations

Si le protocole de l'essai BIAL était compatible avec les requis et recommandations nationales et internationales, et s'inscrivait dans le cadre de pratiques courantes, il appelle néanmoins plusieurs observations. La mission souligne en particulier le flou qui caractérise certaines de ses dispositions, latitude étant donnée au promoteur et à l'investigateur pour décider de la conduite à tenir sur un certain nombre de points. La critique formulée par la mission sur ce point fait écho à une critique générale qui a pu être formulée vis-à-vis de la marge laissée aux promoteurs pour ce type d'étude³².

³² Goldacre B. « Bad Pharma : How does drug companies and doctors harm patients » Faber & Faber, Inc. New Yorkk 2013.

De son côté, la communauté scientifique a formulé plusieurs critiques vis-à-vis du protocole de l'essai BIAL une fois le protocole rendu public. Celles-ci ont porté essentiellement sur l'absence de sujets « sentinelles » et sur les intervalles de temps entre administrations aux différentes cohortes³³. Elles sont en concordance avec le point de vue du CSST et celui de la mission.

2.2.2.1 L'effet potentiel hors-cible de la molécule a fait l'objet d'une évaluation standard

Ce potentiel a été testé par BIAL. L'évaluation a porté sur une batterie de tests standards portant sur un nombre relativement limité de cibles. Aux yeux de certains experts, une évaluation plus approfondie aurait pu être diligentée au regard de la structure de la molécule. Il apparaît à la mission que cette question nécessite d'être approfondie en vue d'identifier, le cas échéant, des critères permettant éventuellement de définir différents niveaux d'investigation du potentiel hors cible d'une molécule.

2.2.2.2 Le suivi des effets neuro-comportementaux du produit n'était pas adapté

La mission a pris connaissance des protocoles d'essais cliniques portant sur la même classe de produit. Elle a constaté que certains de ces protocoles prévoyaient d'utiliser, lors de la sélection et au cours de l'essai, des échelles d'évaluation neurocomportementales en vue de suivre et d'évaluer finement les effets du produit expérimental tout au long de l'essai. Le protocole BIA 10-2474 prévoyait seulement d'utiliser une échelle de base, la « *marijuana scale* », au début de l'essai, comme vu précédemment. Le suivi des effets neurocomportementaux du produit reposait, comme précisé par BIAL à la mission, sur la surveillance des effets indésirables du produit. Selon le promoteur, la faible taille statistique des cohortes incluant des volontaires différents limitait fortement la valeur ajoutée potentielle du recours à des échelles d'évaluation neurocomportementales. La mission observe que le CSST ne partage pas cette manière de voir. Il lui apparaît que les critères conduisant à préconiser dans des essais de 1^{re} administration à l'homme le recours à des échelles neurocomportementales mériteraient d'être précisés.

2.2.2.3 Le recrutement et l'admission dans l'essai auraient dus être plus rigoureux pour certains critères

Comme indiqué supra, la mission estime que les critères d'inclusion et d'exclusion concernant les habitudes de consommation de substances psycho-actives manquent de cohérence et de précision. Il aurait semblé judicieux de maintenir un critère d'exclusion spécifique des volontaires présentant des habitudes de consommation régulière de cannabis.

L'opportunité de maintenir, comme le prévoyait la version initiale du protocole, un critère d'exclusion spécifique des volontaires ayant eu des habitudes de consommation régulière de cannabis modérée ou significative aurait mérité d'être davantage discutée. Il ressort en effet des éléments d'expertise fournis à la mission qu'une exposition préalable au cannabis peut être « *à l'origine d'une susceptibilité accrue à certains effets mutagènes ou induire des modifications cellulaires de la barrière cérébro-méningées* », ce que corrobore la littérature³⁴. Dès lors, la préoccupation de minimiser, pour les volontaires participant à l'essai, les risques associés à l'administration du produit expérimental, aurait dû conduire à exclure rigoureusement de l'essai, par prudence, les consommateurs ou anciens consommateurs réguliers de cannabis et à conserver un critère d'exclusion spécifique comme pour l'alcool ou l'usage de tabac³⁵.

³³ Callaway E et al. "Researchers question design of fatal French clinical trial" Nature 25 jan 2016?

³⁴ Volkow N et al. "Adverse health effects of marijuana use" N Engl J Med 2014;370:2219-2227

³⁵ Le critère initial visant à n'exclure les consommateurs réguliers de cannabis qu'au-delà d'un seuil déterminé nécessitait néanmoins d'être revu, comme pointé par le CPP, car il pouvait conduire à sélectionner des volontaires avec une consommation légère ou occasionnelle de cannabis qui auraient ensuite été écartés de l'essai suite à un test positif.

BIOTRIAL a indiqué à la mission que les volontaires de la cohorte MAD avaient néanmoins tous été interrogés lors du recrutement sur leurs habitudes de consommation concernant le cannabis: « *L'usage en cours de drogues était documenté par une question directe et par un dépistage urinaire réalisé à Biotrial (dépistage avec le kit Surestrep en sélection et en Jour-2 lors du début d'hospitalisation et capable de détecter la consommation récente de substances addictives). Les anciennes intoxications (consommation régulière légère ou et à fortiori des épisodes de dépendance) devaient être signalées dans la partie « antécédents médicaux » du sujet et conduire à la non inclusion du volontaire* ». La mission a pris connaissance des fiches individuelles renseignées lors de la sélection des volontaires de la cohorte n°5. Elle a constaté que la question relative à la consommation de drogue était libellée de façon moins précise que pour l'alcool (« consommez-vous des drogues » versus « consommez-vous ou avez-vous consommé de l'alcool de façon abusive » avec indication de durée de la consommation). Dans les délais impartis et compte tenu des circonstances, elle n'a pas vérifié directement auprès des volontaires concernés les réponses portées dans ces fiches.

BIAL a précisé pour sa part que la suppression du critère d'exclusion n° 6 qui tolérait une certaine consommation de cannabis avait abouti à renforcer la rigueur de la sélection des volontaires. Le promoteur a de plus indiqué à la mission que l'exclusion des consommateurs avec une consommation modérée à forte d'alcool ou de cannabis est habituelle dans les essais de phase 1, y compris dans les essais portant sur l'inhibition de la FAAH. La version initiale du protocole laissait la possibilité d'inclure des volontaires avec une consommation « légère » (critère d'exclusion n° 6) mais cela était de fait contradictoire avec l'exigence d'un test négatif de dépistage de drogues lors de l'inclusion dans l'essai (critère d'inclusion n°6) également prévue par le protocole. Le promoteur a considéré que la suppression du critère spécifique portant sur la consommation régulière de cannabis ne posait pas de difficultés, celle-ci pouvant être repérée via le critère d'exclusion sur la consommation abusive de drogues ou via le test de dépistage urinaire.

La mission prend acte de ces précisions. Elle souligne toutefois les limites des critères de sélection fondés sur les déclarations des volontaires. Elle estime que la sélection des volontaires participant à des essais de 1^{re} administration à l'homme doit permettre d'écarter le plus sûrement possible ceux qui présentent ou ont présenté des habitudes de vie défavorables pour leur santé. En conséquence, il était souhaitable d'intégrer dans la procédure de sélection un questionnaire spécifique et plus poussé sur les habitudes de consommation de cannabis et de substances psychoactives autres que l'alcool et le tabac.

La question de l'âge des volontaires susceptibles de participer à des essais peut aussi poser question, le risque qu'un candidat présente une maladie chronique non détectée augmentant avec l'âge.

La mission considère nécessaire d'approfondir les recommandations sur ces questions de sélection des volontaires dans les essais FIM.

2.2.3 Une latitude importante laissée à l'investigateur et au promoteur pour la définition et la mise en œuvre du protocole

2.2.3.1 Des conditions d'escalade de dose qui relevaient de la décision conjointe du promoteur et de l'investigateur

► Une pente de progression rapide des doses pour les cohortes MAD

La mission s'est interrogée sur les conditions de transition entre groupes (ou cohortes) de doses différentes (escalades de doses) dans le cadre de la phase d'administration multiple (MAD).

Le protocole indique que les conditions générales d'escalades de doses seront identiques en phase MAD et en phase SAD, c'est-à-dire fonction des données de sécurité d'emploi et de tolérance et des données pharmacocinétiques disponibles, les décisions devant être prises conjointement par le promoteur BIAL et la société BIOTRIAL en charge de la conduite de l'essai.

Une marge d'appréciation est laissée aux décideurs, ce qui est habituel dans ce type de protocole.

La mission s'est particulièrement interrogée sur la pertinence et les conditions d'escalades de doses pour le groupe MAD 50 mg dans lequel sont survenus les EIG, et notamment sur :

- le choix du niveau d'incrémentation ;
- le caractère suffisant des données à disposition lors de la prise de décision, a fortiori du fait de l'absence de sujet sentinelle dans ce groupe.

L'objectif de l'étude étant avant tout d'étudier la tolérance et la sécurité du produit, il était normal d'administrer des doses croissantes et il paraissait légitime de chercher à établir une marge de sécurité suffisante vis-à-vis des doses observées jugées suffisantes pour être efficaces. Toutefois, les données disponibles relatives à l'activité inhibitrice laissaient entrevoir une activité pour des faibles doses de produit, interrogeant sur l'importance de la marge envisagée par le protocole entre une inhibition complète de l'enzyme FAAH obtenue pour des doses administrées faibles (probablement inférieures à 5 ou 10 mg) et une dose d'escalade pouvant aller jusqu'à 100 mg soit 10 à 20 fois plus.

Dans ce contexte, le choix de la raison de progression peut faire débat. Plutôt qu'une progression arithmétique ou de type Fibonacci, c'est une suite géométrique qui a été retenue, donc une progression plus rapide. En outre, le saut de dose entre les premières cohortes MAD a fait intervenir un rapport de progression de 2 (passages de 2,5 mg à 5 mg puis à 10mg puis à 20 mg) tandis que le saut entre 20 mg et 50 mg a fait intervenir un rapport de 2,5.

Du point de vue de la mission, une évolution plus circonspecte aurait du être attendue avec un produit nouveau, à savoir un coefficient de progression diminuant au fur et à mesure de l'escalade de dose à l'inverse du schéma mis en œuvre. Bien que rien ne l'eût interdit, la mission regrette que ni l'ANSM ni le CPP n'aient soulevé le débat avec le promoteur sur ce point.

- Des sauts de dose retenus sans disposer des données pharmacocinétiques de la cohorte précédente, sans certitude avérée sur la linéarité de la cinétique plasmatique du produit

Le caractère suffisant des données à disposition lors du passage à la cohorte MAD 50 mg peut, lui aussi, faire débat dans la mesure où les données de pharmacocinétique de la cohorte précédente n'étaient pas disponibles lors de la prise de décision - comme le prévoyait explicitement le protocole. Cependant, compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles de la cohorte MAD 10 mg et du facteur d'accumulation d'environ 1,7 observé à cette dose, le choix par BIAL d'une dose de 50 mg n'exposait théoriquement pas les volontaires de la cohorte MAD 50 mg plus que ne l'avaient été ceux de la cohorte SAD 100 mg qui n'avaient pas eu d'EI notables, au plan de la tolérance et de la sécurité.

Les données disponibles relatives aux concentrations plasmatiques ont soulevé secondairement à la conduite de l'essai une interrogation sur la continuité de la linéarité de la cinétique plasmatique du produit à partir de 40 mg. Ces données peuvent laisser supposer qu'à partir de ce seuil, le niveau d'exposition au produit a été plus élevé qu'attendu au vu des estimations fondées sur les valeurs moyennes³⁶ de concentrations plasmatiques obtenues aux doses inférieures. Dans cette hypothèse, une progression de dose plus circonspecte, intégrant les données de la précédente cohorte, aurait pu permettre de détecter une éventuelle rupture de linéarité de la cinétique du produit.

Cette question fait l'objet de divergences d'appréciation entre les experts du CCSST et le laboratoire BIAL que la mission n'est pas en mesure de trancher. Les experts du CSST estiment que les données disponibles ne peuvent faire écarter l'hypothèse d'une accumulation potentiellement toxique du produit en phase MAD à partir d'un seuil possiblement proche de 40 mg. Ceux de BIAL considèrent pour leur part que:

³⁶ Alors que les données observées montraient une certaine différence entre les concentrations des différents individus d'une même cohorte.

- les données de pharmacocinétique disponibles permettaient de considérer que l'administration de doses inférieures à 100 mg offrait des garanties de sécurité suffisantes compte tenu de la bonne tolérance observée en SAD ;
 - les variations inter-individuelles des concentrations plasmatiques se situaient dans un intervalle communément rencontré en pharmacocinétique.
- Des conditions de suspension de l'escalade de doses non définies en cas d'événement indésirable grave

Le protocole BIA 10-2474 précise les situations imposant de surseoir à l'escalade de dose (point 9.2 du protocole) :

- survenue d'évènements indésirables « sévères³⁷ » de même nature reliés au produit expérimental chez au moins quatre sujets au sein d'une même cohorte ;
- survenue d'anomalies de laboratoire cliniquement significatives reliées au produit expérimental chez au moins 6 sujets de la même cohorte ;
- survenue de modifications de même nature cliniquement significatives reliées au produit expérimental dans les paramètres vitaux d'au moins 6 sujets au sein d'une même cohorte ;
- survenue de modifications de même nature cliniquement significatives reliées au produit expérimental dans les ECG d'au moins 6 sujets au sein d'une même cohorte.

Le protocole précise qu'il s'agit des critères minimaux requis pour suspendre l'escalade de dose mais que la suspension peut néanmoins être décidée sur la base d'autres informations de sécurité entraînant un risque pour les volontaires. Le protocole indique qu'il est possible de modérer le schéma d'escalade de dose initialement prévu, soit en répétant l'administration de la même dose dans la nouvelle cohorte, soit en la fixant à un niveau intermédiaire entre la dose précédente et la dose suivante initialement prévue. Cette possibilité est laissée à l'appréciation de l'investigateur et du promoteur, en fonction de l'analyse qu'ils font des évènements indésirables survenus.

Ces dispositions appellent les commentaires suivants :

- conditionner la suspension de l'escalade de dose à la survenue d'évènements indésirables sévères chez au moins la moitié des volontaires d'une même cohorte -soit au moins 4 volontaires sur huit dont deux sous placebo- peut sembler peu exigeant du point de vue de la protection des volontaires ;
En effet, même s'il ne s'agit pas d'évènements indésirables graves, les volontaires concernés sont quand même dans l'impossibilité d'effectuer leurs activités habituelles. Il ne s'agit donc pas de manifestations anodines et on peut s'étonner que la suspension ne soit pas envisagée en deçà d'un seuil de 50 % de volontaires affectés ; la mission a constaté à cet égard que d'autres protocoles faisaient preuve de plus de vigilance, avec un seuil de suspension fixé à un tiers et non 50 % de volontaires affectés.
- la conduite à tenir en cas d'évènement indésirable graves ne fait l'objet d'aucune orientation³⁸ ;
- toutefois, ces dispositions ne semblent pas déroger de façon manifeste aux recommandations ni aux pratiques en usage dans les essais de première administration chez l'homme.

Au total, les modalités retenues par BIAL et BIOTRIAL en matière d'escalade de doses ne contrevenaient pas aux pratiques usuelles dans ce type d'essai. Pour autant, elles ne se situaient pas dans la fourchette haute des exigences de sécurité assignées aux protocoles par les promoteurs.

³⁷ Il convient de préciser que la notion d'évènement indésirable « sévère » est différente de celle d'évènement indésirable grave. Elle fait référence à un niveau d'intensité de l'effet mais correspond à un moindre degré de risque : elle vise en effet les évènements qui ne permettent pas au sujet de mener ses activités habituelles et qui nécessitent un traitement.

³⁸ La mission a constaté qu'au moins un protocole portant sur la même classe de produits prévoyait de suspendre l'escalade de dose dans cette hypothèse.

Il semble en conséquence souhaitable de réexaminer le caractère adéquat des recommandations actuelles concernant les critères de suspension des escalades de doses dans les essais FIH.

2.2.3.2 Des conditions de suspension et d'arrêt de l'essai peu explicites

- Le protocole ne précise pas les conditions de suspension et d'arrêt de l'essai

Le protocole, dans sa rubrique, « *Adverse events and treatment emergence* » définit notamment les EI et les EIG. Il indique qu'une hospitalisation doit être considérée comme un EIG lorsqu'elle est liée à un effet indésirable du produit. Il indique les conditions d'imputabilité des EI. Il prévoit - comme indiqué supra- que la survenue d'EI sévères de même nature chez la moitié au moins des volontaires d'une même cohorte doit conduire à suspendre l'escalade de dose. En revanche, le protocole ne précise pas si ces critères, qui imposent de suspendre l'escalade de dose, imposent aussi de suspendre l'administration du produit même si on peut penser que c'est implicite. Le protocole ne donne pas de précision sur les conditions de suspension de l'administration du produit ni sur les critères d'arrêt de l'essai. Il n'indique pas, à cet égard, la conduite à tenir en cas d'EIG, contrairement à d'autres protocoles portant sur la même classe de produit.

Au total, ni les conséquences à tirer de la survenue d'évènement(s) indésirable(s) grave(s), ni les critères de suspension de l'essai et les situations susceptibles d'y conduire ne sont clairement décrits par le protocole.

- La levée d'aveugle n'est abordée que sous l'angle de la gestion individuelle dans le protocole

A tout moment, l'investigateur ou le promoteur peuvent arrêter la participation d'un sujet à l'étude s'ils estiment qu'elle met en jeu sa sécurité compte tenu de son état clinique. De même, à tout moment l'investigateur et le promoteur peuvent arrêter une cohorte en cours ou l'essai dans son ensemble. De leur côté, les volontaires se prêtant à l'étude peuvent également retirer leur consentement.

Plusieurs situations peuvent conduire à un arrêt de cohorte ou d'essai :

- le constat de données cliniques et/ou para-cliniques dans la cohorte et dans les cohortes précédentes et/ou de données pharmacocinétiques préoccupantes ;
- l'incidence et/ou la sévérité des EI ;
- des données nouvelles sur le produit ou des produits similaires attestant ou laissant préjuger d'un danger potentiel ;
- des conditions de conduite d'essai insatisfaisantes.

Le protocole BIA 10-2474, dans sa rubrique « rupture du code (de randomisation) en urgence » (« *Emergency code-break procedure* ») indique qu'en cas d'urgence, la levée d'aveugle peut intervenir si celle-ci est nécessaire pour la prise en charge médicale de la personne concernée. Il précise la procédure de documentation à suivre dans ce cas. En revanche, le protocole reste muet sur la conduite à tenir vis-à-vis des autres volontaires de la même cohorte en cas de confirmation de l'administration du produit à cette personne.

Lors de la survenue du premier EIG qui a conduit à l'hospitalisation du volontaire de la MAD cohorte n°5 (D50mg) qui est secondairement décédé, la levée d'aveugle du code de randomisation permettant de savoir s'il recevait du produit objet de la recherche ou du placebo a été effectuée par BIOTRIAL pour ce seul volontaire en début d'après midi du lundi 11 janvier 2016, à la demande des médecins du CHU compte tenu de la gravité du tableau clinique et de l'incertitude sur son étiologie.

A ce stade, la levée d'aveugle pour les autres volontaires de la même cohorte n'a pas été jugée nécessaire par les investigateurs de BIOTRIAL. Les commentaires faits par ces derniers à la mission sur ce sujet se focalisent sur deux points :

- le fait que l'imputabilité de l'EIG au produit en recherche étant loin d'être établie et sa seule probabilité incertaine, même s'agissant d'un EIG lié au système nerveux central (tout comme l'est l'action du produit de recherche) ;
- le fait qu'il n'y avait pas urgence pour les autres volontaires. Ces derniers ne nécessitaient pas une prise en charge particulière. La levée d'aveugle n'était donc pas nécessaire pour leur prise en charge médicale.

A cet égard, leur point de vue ne déroge pas aux dispositions prévues par le protocole.

La décision d'arrêter/de suspendre l'administration pour les autres volontaires de la cohorte MAD 50 mg a été prise le lundi 11 janvier 2016 dans l'après-midi. Il n'a en revanche été procédé à la levée d'aveugle pour les autres volontaires de la cohorte que deux jours plus tard, le mercredi 13 janvier, suite à la survenue d'un nouvel EIG chez un 2^{ème} puis un 3^{ème} volontaire.

En l'absence de dispositions réglementaires spécifiques et de recommandations de bonnes pratiques plus précises, la mission note que la conduite de BIOTRIAL a été conforme à des préconisations ayant fait l'objet de publication³⁹ et qu'on retrouve une telle façon de faire dans d'autres protocoles de 1^{ère} administration chez l'homme⁴⁰.

Elle observe, avec d'autres⁴¹, que laisser à l'arbitrage des promoteurs et des investigateurs la latitude de prendre ou non des mesures renforcées de sécurité s'avère contestable, compte tenu de la balance qu'ils auront à opérer vis-à-vis de leurs impératifs de gestion. Ce contexte lui semble être de nature à faire obstacle à la bonne application, en toutes circonstances, des dispositions de l'article L.1121-2 du CSP selon lesquelles « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ». Elle estime qu'il conviendrait, en conséquence, d'adosser l'exercice de leurs responsabilités par les promoteurs et les investigateurs à un corpus plus clair de recommandations.

2.2.4 Le flou de la répartition des rôles entre le promoteur BIAL et l'investigateur BIOTRIAL en matière de déclaration des EIG et faits nouveaux avec l'autorité ne favorisait pas son information rapide en cas d'urgence

Les événements indésirables graves inattendus et les faits nouveaux doivent être signalés à l'ANSM et à la Commission européenne. Ils doivent par ailleurs être transmis au CPP compétent.

Aux termes de l'article L1123-10 du CSP :

- l'investigateur doit notifier au promoteur les événements et effets indésirables définis pour chaque type de recherche ;
- le promoteur doit les notifier à l'ANSM et au CPP compétent ;
- en cas de fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures urgentes appropriées
- le promoteur doit informer sans délai l'autorité compétente et le CPP des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

³⁹ Sibille M et al. « A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies » Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):736-748. Il convient de préciser que l'un des membres de BIOTRIAL est co-auteur de cette publication.

⁴⁰ Hagenbeek A. et al. "First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial". Blood 2008;111(12):5486-95.

⁴¹ Ritter JM. "More on first-in-man studies" Br J Clin Pharmacol 2010;70(5):629-630.

Le promoteur doit également aviser l'autorité compétente de l'arrêt anticipé de la recherche et en indiquer les raisons.

La réglementation applicable (article R.1123-39 6° et 7° du CSP) distingue les événements indésirables graves et les événements indésirables inattendus. Est considéré comme événement ou effet indésirable grave (EIG) « tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne (.), nécessite une hospitalisation ou sa prolongation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ..(..) ». Est considéré comme événement indésirable inattendu « tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution » ne concordent pas avec les informations de la brochure pour investigateur dans le cas des médicaments expérimentaux.

L'article R1123-47 du CSP précise les conditions de déclaration des suspicions d'effets indésirables graves inattendus ou SUSARs (*suspected unexpected severe adverse drug reaction*) survenus au cours de recherches biomédicales portant sur le médicament :

- le promoteur doit déclarer à l'ANSM et au CPP sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;
- pour les autres effets indésirables graves inattendus, au plus tard dans un délai de 15 jours.

En revanche, en vertu des dispositions de l'article L.1123-10 du CSP, les faits nouveaux doivent être signalés sans délai par le promoteur à l'ANSM et au CPP compétent.

Comme le relève l'ANSM, la répartition des rôles et des responsabilités en matière de déclaration des faits nouveaux et des SUSARS n'est pas clairement définie dans les documents contractuels liant BIAL et BIOTRIAL.

L'accord-cadre souscrit par les deux parties (« *Master Services Agreement* ») renvoie à des protocoles spécifiques (« *Work Orders* ») le soin de définir au cas par cas, pour chaque opération ponctuelle, le détail des prestations à fournir par BIOTRIAL et des conditions et clauses contractuelles spécifiques associées. L'accord-cadre définit des principes généraux destinés à régir pour l'essentiel le paiement des prestations, la modification des *Work Orders*, la confidentialité des données du promoteur, les droits de propriété intellectuelle, le respect de la réglementation et des règles de bonne pratique par BIOTRIAL, les limites de la responsabilité civile des parties, l'indemnisation des tiers, le partage des responsabilités en matière civile, la fin de l'accord, et la coopération du promoteur en matière de fourniture de données et d'informations nécessaires pour l'exécution des prestations.

Le *Work Order* signé par BIAL et BIOTRIAL le 28 avril 2015 comporte quatre parties qui définissent respectivement pour le protocole de l'essai clinique du produit BIA-10-2474 :

- le périmètre des prestations ;
- la proposition financière de BIOTRIAL pour l'opération ;
- l'échéancier de l'opération ;
- le transfert des obligations.

La répartition des tâches en matière de gestion des événements indésirables est décrite dans la partie 1 (tableau de répartition des tâches entre BIAL et BIOTRIAL figurant ci-dessous) et non dans la partie 4 relative au transfert des obligations. Il ressort de ce tableau que la plupart des tâches en matière de gestion des événements indésirables sont partagées entre BIAL et BIOTRIAL. Le tableau ne comporte pas de précisions sur la répartition des responsabilités en matière de déclaration des EIG.

Des précisions figurent au paragraphe 13.7.6 du protocole de l'essai.

Il est indiqué que BIOTRIAL est responsable pour le compte de BIAL de la déclaration à l'autorité compétente (l'ANSM) et au CPP des SUSARs dans un délai maximal de 7 jours après leur connaissance. Il lui incombe de rédiger le rapport initial de déclaration et le rapport complémentaire de suivi qui doit être transmis en cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu engageant le pronostic vital d'un volontaire.

BIOTRIAL a fourni en complément à la mission un tableau issu du protocole de l'essai :

ROLE & RESPONSIBILITIES RELATED TO SAE / CIOMS MANAGEMENT
cf. protocol (§ 13.7.2 to § 13.7.6) and SIV presentation (slides 80-81)

Activities related to SAE/CIOMS management	BIAL	BIOTRIAL	Comments
Writing of SAE report		X	By the Investigator
Writing of CIOMS	X		
Submission of CIOM to EC		X	Within 7 calendar days after 1st knowledge, followed by a complete report within 8 additional calendar days in case of fatal or life-threatening SUSARs
Submission of CIOM to ANSM		X	
Declaration in EudraVigilance database	X		

Source : BIOTRIAL

La mission constate que les tâches incombant à BIAL décrites dans ce tableau, à savoir la rédaction du CIOMS et la déclaration dans la base européenne de vigilance EUDRACT, ne sont pas mentionnées dans le protocole. Le protocole ne fait pas non plus référence à la situation de faits nouveaux. En tout état de cause, la répartition des tâches concernant les SUZARs n'est décrite ni dans les documents contractuels généraux (*Master Services Agreement*) ni dans le *Work Order* relatif à l'essai sur le produit BIA-10-2474.

Cette imprécision est de nature à contrarier le bon accomplissement des diligences prévues par la réglementation en matière d'évènement indésirable grave, en vue de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.

2.3 Le contexte de fonctionnement du CPP Ouest VI met en évidence différents points de préoccupation

Les observations supra relatives à l'avis du CPP Ouest VI nécessitent d'être mises en perspective avec son contexte de fonctionnement, qui a suscité diverses critiques. La question de l'indépendance des membres du comité et de la gestion des déclarations d'intérêt a été abordée supra. La mission a examiné par ailleurs l'activité du CPP et les moyens dont il dispose pour y faire face.

Un élément important de contexte mérite auparavant d'être signalé, à savoir la participation du CPP Ouest VI au mouvement de grève des CPP du 1er mars 2015 à juin 2015. Le retard pris à cette occasion dans l'examen des protocoles a pu contribuer à renforcer la pression pesant sur les délais d'examen du protocole BIA 10-2474 par le CPP. Le projet de protocole n'a toutefois été transmis au CPP que le 23 mai 2015, soit à la fin du mouvement de grève.

- Une part très importante de protocoles soumis par BIOTRIAL dans l'activité du CPP

Le tableau ci-dessous présente l'activité du CPP en matière de recherches sur le médicament dans les trois dernières années :

Tableau 1 : Part de BIOTRIAL dans l'activité du CPP Ouest VI

	TOTAL PROTOCOLES MEDICAMENT	dont protocoles soumis par BIOTRIAL
2013	18	14
2014	31	23
2015	23	18
Total	72	55

Source : CPP Ouest VI

Il fait apparaître le poids massif des protocoles soumis par BIOTRIAL pour ce qui concerne les recherches sur le médicament. Ce constat pose question dans la mesure où tant la fréquence que l'ancienneté des relations entre le CPP et BIOTRIAL ne peuvent que favoriser des liens de proximité, susceptibles d'émousser la vigilance du CPP. La mention qui figurait sur le site internet du CPP qui invitait les personnes souhaitant participer à des essais de phase 1 à se rapprocher de BIOTRIAL en est une illustration malheureuse. Cette intensité de relations entre un CPP et un promoteur n'est pas contraire à la réglementation dans son état actuel. Elle révèle néanmoins la difficulté réelle à gérer les situations de liens et de conflits éventuels d'intérêt. C'est dans un tel contexte que le législateur a souhaité modifier le cadre actuel d'attribution des protocoles par un dispositif de répartition aléatoire.

S'ajoutent à l'activité d'examen des protocoles médicaments :

- l'examen de protocoles de recherche concernant d'autres produits de santé que le médicament et de protocoles de recherche médicales ne concernant pas des produits de santé ;
- l'examen des demandes de modification substantielle des protocoles de recherche ;
- l'examen de protocoles de recherche concernant les soins courants ;
- l'examen de demandes relatives aux collections d'échantillons biologiques et éléments du corps humain.

Au total, en 2014, les demandes d'examen tous motifs confondus se sont élevées à 172. La charge d'examen du CPP apparaît donc globalement soutenue. Différents éléments viennent l'alourdir selon la présidente du CPP :

- une complexité croissante des protocoles soumis;
- une forte pression sur les délais d'examen ;
- un CPP incomplet, certains membres prévus réglementairement n'étant toujours pas nommés, et une faible attractivité des fonctions, celles-ci étant bénévoles.

➤ Les moyens de fonctionnement du CPP Ouest VI

Ces moyens sont limités à un mi-temps de secrétariat et un mi-temps d'assistant scientifique.

La question des outils mis à leur disposition pour exercer leurs missions est abordée au point 4.3.3 infra.

➤ Le positionnement difficile des CPP

Le contexte dans lequel les CPP, instances composées de bénévoles, exercent leurs missions mérite d'être commenté. La mission a pu constater que la pression était forte sur les CPP bretons, une partie des acteurs institutionnels ayant à cœur de soutenir la recherche et la promotion des essais cliniques dans la région⁴². Cette situation, qui n'est sans doute pas propre aux CPP de la région Bretagne, est révélatrice d'attentes institutionnelles susceptibles d'être délicates à concilier entre protection des personnes et promotion de la recherche biomédicale. Les CPP apparaissent de fait exposés à deux risques opposés : faire preuve d'une vigilance insuffisante vis-à-vis de la protection des personnes participant à des recherches biomédicales ou, à l'inverse, se voir reprocher une vigilance excessive, préjudiciable au dynamisme de la recherche biomédicale en France. Une vigilance insuffisante est indiscutablement le seul véritable risque pour les CPP au regard de leurs missions. Les CPP peuvent difficilement, pour autant, faire totalement abstraction des attentes qui pèsent sur eux, notamment en matière de délais d'examen et d'autorisation des protocoles.

3 LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'ESSAI APPELLENT PEU D'OBSERVATIONS AVANT LA SURVENUE DU 1^{ER} EFFET INDESIRABLE GRAVE DONT LA GESTION S'EST ACCOMPAGNEE DE 3 MANQUEMENTS MAJEURS

3.1 Les conditions générales de réalisation appellent peu d'observations

3.1.1 Une gestion de l'essai qui appelle peu d'observations en amont de la survenue des EIG

Compte tenu des investigations conduites par la mission et des constatations faites par l'inspection de l'ANSM, il apparaît -à l'exception des écarts constatés ci-dessous- que les conditions de réalisation de l'essai se sont déroulées conformément au protocole et témoignent chez BIOTRIAL d'un niveau d'expérience conforme aux exigences attendues pour ce type d'essai.

Les écarts constatés par l'inspection de l'ANSM ne sont pas considérés comme critiques et ont concerné :

- certains formulaires de délégation de tâche (au sein de BIOTRIAL) et un relevé de décision d'escalade de dose complétés de manière rétrospective ;
- certaines incohérences en matière de transcription de données relatives à 3 EI non graves.

Les différentes étapes d'escalades de doses ont été réalisées – hormis l'écart souligné - selon le protocole et les pratiques attendues (données de tolérance et pharmacocinétique à disposition, réunions ad hoc, comptes-rendus de réunions disponibles, préparation des prescriptions par la pharmacie...). En particulier, les dispositions du protocole prévoyant une décision conjointe du promoteur et de l'investigateur en matière d'escalades de doses ont été respectées.

En matière de traçabilité, le rapport préliminaire de l'inspection de l'ANSM avait noté que le relevé de décision pour le passage à la cohorte MAD 3 avait été signé avec retard par l'investigateur, postérieurement à l'administration du produit aux volontaires de la cohorte. Cet écart au protocole n'est toutefois pas considéré comme critique dans la mesure où les données de tolérance de la cohorte précédente étaient disponibles avant l'administration du produit, conformément au protocole.

⁴² La Préfecture a souhaité en particulier rappeler aux CPP de Bretagne engagés dans un mouvement de grève au printemps 2015 l'importance de la promotion de la recherche clinique et leurs responsabilités à cet égard.

3.1.2 Les conditions et modalités de suivi des volontaires durant l'essai n'appellent pas d'observation majeure

Les conditions d'organisation et de fonctionnement du suivi des volontaires durant l'essai ne semblent pas devoir être remises en cause. Le recueil des EI éventuels a suivi une procédure habituelle selon une logique de déclaration spontanée et d'interrogation systématique régulière mais non suggestive. Les documents consultés par la mission ont permis d'en faire un contrôle de qualité.

La mission s'est interrogée toutefois sur l'intérêt qu'il y aurait eu à adopter une approche plus systématique et proactive pour ce type de produit agissant sur le système nerveux central. D'autant que les personnes volontaires se prêtant à des recherches de phase I pourraient avoir tendance à moins rapporter certains effets secondaires⁴³ et une propension à continuer une fois engagées dans un essai⁴⁴.

La survenue d'effets indésirables orientant vers le système nerveux central (troubles de la vision, maux de tête) chez des volontaires de la cohorte MAD 10 mg n'ont pas été considérés comme des effets indésirables graves. De fait, leur caractère non inhabituel, dans ce type d'études, leur évolution réversible, leur intensité ne relevaient pas⁴⁵ de la définition réglementaire des EIG admise internationalement. Associés au fait qu'ils n'ont pas été retrouvés chez les volontaires du groupe suivant (cohorte MAD 20 mg), la mission n'a pas considéré qu'ils auraient dû conduire à une suspension de l'essai. Toutefois leur caractère orientant vers le système nerveux central associé aux caractéristiques du produit à l'étude aurait dû inciter l'investigateur à exercer une surveillance neurologique particulière dans la poursuite de l'essai.

3.2 La gestion du 1^{er} évènement indésirable grave s'est accompagnée de trois manquements majeurs

Dans le contexte de l'hospitalisation d'un des volontaires participant à l'essai qui a marqué la fin de la conduite de l'essai, la mission a relevé trois manquements majeurs eu égard à la déontologie et à la réglementation :

1. L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche chez les autres volontaires de la cohorte MAD n° 5 (dose 50 mg) se trouvant dans les locaux de BIOTRIAL le lundi 11 janvier 2016 ;
2. L'absence d'information suffisante donnée à ces personnes pour qu'ils soient en mesure de confirmer de manière suffisamment éclairée leur consentement expressément renouvelé;
3. Le non respect du devoir d'information sans délai à l'autorité, du fait de ses conséquences potentielles sur la sécurité d'autres essais sur la même classe de produits.

La mission considère que les 2 premiers manquements n'ont pas la même portée que le troisième.

⁴³ Almeida L. et al. « Adverse non-drug-related complaints by healthy volunteers in Phase I studies compared to healthy general population ». Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:81-90. Almeida et al. "Non-drug related adverse complaints in volunteers to phase I studies and in normal population"; Drug Safety 2008;31(10):885-960. Almeida L. "Personality characteristics of volunteers in phase I studies and likelihood of reporting adverse events" Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46 (7):340-348. Almeida L. "Who volunteers for phase I clinical trials ? Influences of anxiety, social anxiety and depressive symptoms on self-selection and the reporting of adverse events" Eur J Clin Pharmacol 2008;64:575-582.

⁴⁴ Goldacre B. opus cité.

⁴⁵ Sous réserve qu'ils aient été correctement appréhendés et retracés par l'investigateur.

3.2.1 L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche aux autres volontaires de la cohorte MAD n° 5 (dose 50 mg)

3.2.1.1 Le suivi avant l'hospitalisation

Les conditions de suivi du 1^{er} volontaire hospitalisé et secondairement décédé n'appellent pas, au vu des éléments dont dispose la mission, d'observation particulière. La mission appuie son appréciation sur le témoignage oral et écrit du médecin investigateur principal, sur celui de BIOTRIAL, écrit à la demande de la mission, sur celui-oral-des deux médecins qui ont assuré successivement la garde du week-end sur site (la transmission entre les deux gardes se faisant à 18h), sur la chronologie reconstituée par l'inspection de l'ANSM, ainsi que sur les éléments correspondants contenus dans le dossier médical du CHU et dans la chronologie reconstituée par le CHU à la demande de la mission.

La chronologie reconstituée aurait été la suivante :

- Le volontaire aurait présenté le dimanche dans la matinée une première symptomatologie fonctionnelle banale vers 9 h, n'orientant pas vers le système nerveux central et qui ne se serait pas confirmée, puis une deuxième symptomatologie lorsqu'il a été revu par le médecin de garde 2h plus tard ;
- Il présentait alors une deuxième symptomatologie, qui aurait pu (rétrospectivement) alerter vers le système nerveux central, mais elle aussi banale et elle aussi transitoire, le volontaire ayant été revu par le médecin une heure plus tard et n'ayant pas rapporté de trouble particulier en réponse à ses questions ;
- Enfin, il aurait été revu déambulatoire par le médecin de garde entre 15h et 16h, sans tableau apparent de confusion mais n'a pas été examiné alors ;
- il aurait ensuite fait une sieste et c'est seulement après son réveil, que les autres volontaires auraient attiré vers 18H30 l'attention d'une personne travaillant sur place sur son état. Le médecin qui débutait sa garde, alerté par celle-ci, l'a alors examiné, a trouvé des signes alarmants à l'examen clinique, a contacté le médecin investigateur d'astreinte, a examiné à nouveau le malade après 30 minutes environ à la demande du médecin investigateur d'astreinte ;
- Après discussion avec un autre médecin investigateur de BIOTRIAL, le médecin investigateur d'astreinte demande à 20h23 le transfert aux CHU ;
- Celui-ci a été réalisé dans les conditions suivantes : arrivée de l'ambulance à BIOTRIAL à 20h46 ; enregistrement au CHU à 21h28, début de prise en charge à 21h40.

Il ressort ainsi de l'ensemble de ces éléments que le volontaire a été vu par un médecin à quatre reprises le 10 janvier avant d'être hospitalisé. Une infirmière était présente sur le site le dimanche. Les responsables de BIOTRIAL ont fait valoir que tous les lits étaient équipés de sonnette que les volontaires pouvaient actionner en cas de besoin.

Sur certains points les conditions de suivi des effets indésirables des volontaires au cours de cet essai peuvent être interrogées : l'absence d'échelle d'évaluation neuro-comportementale et les conditions d'alerte et de détection des événements indésirables⁴⁶.

Néanmoins, au cas particulier, la mission estime sur la base des éléments dont elle dispose que la prise en charge du volontaire avant son hospitalisation n'appelle pas de réserve particulière.

⁴⁶ Le suivi des effets indésirables n'est efficace qu'à certaines conditions, à condition notamment de les rechercher sans adopter une attitude par trop suggestive et d'avoir une approche attentive et singulière de chaque volontaire permettant de guider efficacement l'interrogatoire et l'examen clinique.

3.2.1.2 L'absence de recherche d'information avant l'administration du produit aux autres volontaires de la cohorte le lundi 11 janvier au matin

Le lundi 11 janvier au matin alors que l'un des volontaires du groupe MAD n° 5 – le volontaire 2508 qui allait ultérieurement décéder - avait été transféré au CHU depuis plus de 10 heures, les autres volontaires de la cohorte ont reçu la dose prévue au protocole pour leur 6^e jour d'administration sans que BIOTRIAL se soit informé de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé⁴⁷.

Dans le document écrit demandé à BIOTRIAL par la mission sur la chronologie des principaux faits survenus dans la conduite de la phase de l'essai relative aux volontaires de la cohorte MAD n°5 qui figure en annexe 5, il est relaté plusieurs éléments relatifs au volontaire hospitalisé et à la poursuite de l'essai le lundi qui n'indiquent pas que celle-ci ait été remise en cause par l'équipe en charge de l'essai chez BIOTRIAL. Selon ce document :

- Dimanche 10/01/2016 (D5) : « 20h40 : Dr... [médecin investigateur d'astreinte] informe Dr ... (qui doit assurer l'administration du produit le lendemain matin) du transfert du volontaire 2508 » ;
- Lundi 11/01/2016 (D6) : « vers 07h55 : ... [médecin de garde du dimanche 18h au lundi 8h] fait des transmissions au Dr ... et l'informe de son refus d'accepter le retour du volontaire 2508 pendant la nuit » ;
- Lundi 11/01/2016 (D6) : « Administration [à partir de 8h] du produit testé après recueil des évènements indésirables » ;
- Lundi 11/01/2016 (D6) : « Vers 9h00 : ... (médecin de BIOTRIAL) appelle les urgences pour avoir des nouvelles du volontaire 2508... »

L'équipe de BIOTRIAL en charge de l'essai a poursuivi la conduite de l'essai conformément au protocole mais n'a pas pris en compte l'état de la personne hospitalisée depuis plus de 10 heures alors même que le courrier de transfert de BIOTRIAL au CHU la veille au soir fait état « d'état...majeur » et d'un lien possible avec le produit administré.

Interrogé par la mission, le médecin de garde chez BIOTRIAL ayant fait hospitaliser le sujet volontaire 2508 a précisé :

- (1) que le médecin des urgences du CHU avait évoqué/demandé le retour de principe du malade s'il n'y avait pas d'anomalie au scanner ;
- (2) qu'il s'y était opposé, estimant ne pas être en situation de pouvoir surveiller correctement le malade chez BIOTRIAL.

L'équipe BIOTRIAL en charge de l'essai ne s'est pas tenue informée de l'état de santé du volontaire 2508 qu'elle avait fait hospitaliser la veille et qu'elle n'avait pas accepté de « reprendre» la nuit, avant de procéder à l'administration du produit en recherche chez les autres volontaires de la cohorte. Elle ne s'est pas donnée les moyens qui lui auraient permis de décider en toute connaissance de la poursuite ou non de l'administration du produit de recherche. Elle n'a pas donné de consignes pour que l'administration du produit de recherche soit suspendue le lundi matin. Elle n'a pas procédé à un examen neurologique approfondi des autres personnes volontaires de la cohorte MAD 50 mg.

Les commentaires relatifs à cette administration, recueillis par la mission auprès de plusieurs des personnes impliquées directement dans la conduite de la recherche, et notamment les médecins, en particulier le médecin investigateur principal (qui n'était pas encore présent sur le site à l'heure d'administration) et le médecin ayant procédé à l'administration du produit de recherche le lundi 11 janvier au matin sont sans ambiguïté :

⁴⁷ Voir en annexe n° 3 la note du CHU établie à la demande de la mission et relative aux échanges entre BIOTRIAL et les professionnels du CHU ayant pris en charge le sujet volontaire hospitalisé.

- « On s’attendait à le [le volontaire hospitalisé] voir revenir »
- « L’hôpital [le CHU] ne nous a pas appelé »
- « Personne ne s’est posé la question »

Le Directeur général de BIOTRIAL indique de son côté dans Le Monde (du 12 mars 2016) « Nous n’avions aucune idée de la situation ».

Les témoignages recueillis par la mission auprès de plusieurs des membres de l’équipe BIOTRIAL impliqués dans la conduite de l’essai qui sont intervenus -directement ou non- dans les actions conduites le dimanche 10 janvier et le lundi 11 janvier et le document écrit demandé à BIOTRIAL par la mission et relatant la chronologie des principaux faits survenus dans la conduite de la phase de l’essai relative aux volontaires de la cohorte MAD n°5 corroborent ces points de vue.

Il est à noter que parmi les très nombreuses procédures écrites élaborées par BIOTRIAL la mission n’a eu connaissance d’aucune définissant la conduite à tenir dans une telle circonstance.

La réglementation n’indique rien de précis sur les conditions obligeant un investigateur à interrompre ou à arrêter une recherche avec un candidat-médicament. Mais, dans ces circonstances, la mission estime que l’esprit des bonnes pratiques et de la réglementation n’ont pas été respectés par BIOTRIAL :

- La recommandation européenne « *Guidelines on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* » EMEA- CHMP septembre 2007 indique que dans la mesure où il n’est pas attendu que les personnes participant à ce type d’étude (first-in-human) puissent en tirer bénéfice, leur sécurité et le respect de leurs droits doivent primer avant toute chose. » ;
- L’article L.1121-2 du CSP est sans ambiguïté en disposant que : « L’intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ».

Si BIOTRIAL s’était tenu informé avant de poursuivre l’administration du produit aux autres personnes de la cohorte, il aurait su que l’état de santé du sujet hospitalisé était resté préoccupant toute la nuit, qu’il ne s’était pas amélioré, mais qu’au contraire il s’était aggravé au petit matin (son score de Glasgow est passé de 14 à 5h12 à 8 à 9h56), que l’interne de neurologie avait été rappelé à 7h30 et que la demande d’IRM avait été réitérée en urgence⁴⁸. Ces éléments étaient en faveur d’un fait nouveau de sécurité qui aurait dû avoir une incidence sur la conduite de l’essai et était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration aux autres volontaires sains de l’essai. BIOTRIAL souligne qu’à l’heure de l’administration ni l’étiologie du tableau clinique ni son imputabilité au produit de recherche n’étaient établies. Cet argument n’est pas de nature à modifier les conclusions de la mission sur ce point.

S’il ne s’agit pas d’une omission délibérée de la part de l’équipe médicale de BIOTRIAL cette non prise de conscience du devoir premier de protection de l’investigateur vis-à-vis des personnes se prêtant à une recherche dont il a la charge est d’autant plus surprenante que l’interview par le Figaro (le 29/01/2016) de son directeur général laisse entendre que la prise en compte du principe de précaution est une préoccupation prioritaire de BIOTRIAL :

- « Le volontaire hospitalisé le dimanche 10 janvier...Mais nous l’avons envoyé aux urgences vers 20 heures pour des explorations complémentaires, à titre de précaution ; » ;
- « Mais, par mesure de précaution, nous suspendons l’administration du produit, lundi en fin d’après midi. » ;
- Propos réitéré dans le Monde (le 12 mars 2016) : « L’état de M...n’avait rien d’inquiétant dimanche en début de soirée...Nous l’avons envoyé au CHU par précaution... » .

La préoccupation de précaution aurait dû conduire à encadrer l’administration du produit le lundi 11 janvier au matin par des vérifications préalables. Elle n’a pas bénéficié aux volontaires de la cohorte MAD n°5 ce matin là.

⁴⁸ L’IRM n’étant pas opérationnelle la nuit en garde.

BIOTRIAL dans ses observations adressées à l'IGAS sur sa note d'étape (cf. annexe n°3) ne partage pas l'analyse faite par la mission et souligne notamment :

- « L'IGAS n'est donc pas fondée à considérer que le fait de ne pas avoir obtenu de nouvelles ... quant à l'état de santé du volontaire 2508 subissant des examens complémentaires, puisse constituer un quelconque manquement à des règles spécifiques. » ;
- « L'article R.4127-63 du Code de la santé publique précise ... le médecin qui prend en charge un malade à l'occasion d'une hospitalisation doit en aviser le praticien désigné par le malade ou son entourage. Il doit le tenir informé des décisions essentielles auxquelles ce praticien sera associé dans toute la mesure du possible. » ;
- « ... s'agissant du cas spécifique d'un essai clinique et lorsqu'un investigateur confie aux soins d'un service d'urgences un volontaire, la combinaison des articles R.4127-63 et R.4127-59 du Code de la santé publique, confirme que les médecins consultés ont l'obligation de tenir informé l'investigateur afin de le mettre en mesure de prendre les décisions essentielles en lien avec le protocole destinées à protéger les autres participants. ».

La mission, pour sa part, estime que si la réglementation ne fait pas expressément mention du devoir de recherche d'information dans une situation comme celle dont il est question, elle est, par contre, très claire sur le devoir premier de protection qui incombe aux professionnels de santé, et en l'occurrence à l'investigateur vis-à-vis des personnes se prêtant à une recherche et dont il a la charge. Ce devoir impliquait la nécessité pour BIOTRIAL de se tenir activement informé de l'état de santé du volontaire hospitalisé et de son évolution, a fortiori dès lors qu'il avait lui-même admis l'existence d'un lien possible entre l'EIG à l'origine de l'hospitalisation et l'administration du produit expérimental, d'aller chercher l'information relative à l'état de santé du sujet hospitalisé et non d'attendre que celle-ci lui soit donnée, les dispositions des articles R.4127-59 et R.4127-63 du CSP ne s'appliquant pas à la situation présente.

Le manquement majeur reproché par la mission porte sur le devoir de protection des volontaires incombant à l'investigateur qui exigeait de sa part de s'informer activement et régulièrement de l'état de santé du volontaire hospitalisé. Le fait que BIOTRIAL ne se soit pas mis en situation de recueillir cette information relève de sa responsabilité et non de celle du CHU.

3.2.2 L'absence d'information suffisante donnée à ces personnes pour qu'ils soient en mesure de confirmer de manière suffisamment éclairée leur consentement expressément renouvelé à participer à l'essai

Le lundi 11 janvier 2016 les volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50 mg) - hormis celui d'entre eux qui était hospitalisé au CHU - ont reçu le produit de recherche comme indiqué supra. Aucune information relative à l'état du volontaire 2508 hospitalisé au moment où le produit allait leur être administré, ne leur a été donnée.

Il s'agissait pourtant d'une nouvelle information significative telle qu'évoquée dans la « Lettre d'information et formulaire de consentements des volontaires sains » de BIOTRIAL : « Le produit à l'étude et les procédures présentent des risques encore inconnus à ce stade. Vous serez informé de toute nouvelle information significative qui pourrait affecter votre volonté de poursuivre l'étude. ». Cette disposition était conforme aux recommandations de la littérature⁴⁹ en la matière.

Les volontaires présents n'ont donc pas été à même de pouvoir réviser leur consentement à continuer à participer à l'étude alors même qu'un fait significatif était survenu.

Ils n'ont pas été non plus sollicités par BIOTRIAL en vue de confirmer leur consentement à participer à la poursuite de l'étude.

⁴⁹ Speid L « Characterization of risks, research subjects and the regulatory professional » Regulatory Focus June 2008 ; p39-42.

L'engagement de BIOTRIAL vis-à-vis des volontaires qu'il a recruté et enrôlé dans cette recherche n'a donc pas été respecté.

BIOTRIAL sur ce point n'a pas fait application correcte des dispositions :

- de l'article L.1122-1-1 du CSP qui prévoit que le consentement de la personne est libre et éclairé ;
- de l'article L.1122-1 du CSP qui prévoit un droit de retrait du consentement à tout moment.

BIOTRIAL dans ses observations adressées à l'IGAS sur sa note d'étape conteste l'analyse faite par la mission et souligne notamment :

- « Contrairement aux affirmations de l'IGAS... aucune nouvelle information médicale significative n'était connue au moment de l'administration... à 8h le 11 janvier 2016, celle-ci n'étant visiblement apparue cliniquement qu'après 9h00. » ;
- « ... aucune disposition légale ni réglementaire n'impose à un investigateur de rechercher, sans délai, un nouveau consentement des volontaires à chaque survenue d'événements indésirables, étant précisé qu'il est préalablement nécessaire avant la communication de toute information, de déterminer si les événements indésirables sont bien consécutifs au produit. » ;
- « Dans l'hypothèse de la survenue d'événements et d'effets indésirables, l'article L.1123-10 du CSP, prévoit qu'il incombe au CPP, après avoir été informé de tels événements par le promoteur, de s'assurer si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.».

La mission n'affirme pas que BIOTRIAL disposait d'une nouvelle information médicale significative sur l'état du patient hospitalisé au moment d'administrer le produit le 11 janvier au matin. Elle reproche précisément à BIOTRIAL de ne pas s'en être enquis.

Comme indiqué précédemment, l'état clinique du sujet hospitalisé au petit matin du 11 janvier s'était dégradé. Le lien avec le produit à l'étude ne pouvait en aucun cas être écarté. Il s'agissait clairement, aux yeux de la mission, d'une information médicale nouvelle et significative qui nécessitait d'être portée à la connaissance des autres volontaires impliqués dans l'essai.

En tout état de cause, l'article L1123-10 du CSP confirme, s'il en était besoin, qu'en cas d'évènement indésirable et a fortiori d'évènement indésirable grave, le consentement des personnes participant à l'essai doit être à nouveau sollicité après qu'ils ont reçu une information à ce sujet. La responsabilité de cette information claire et complète incombe évidemment à l'investigateur et non au CPP qui a seulement pour mission de vérifier qu'il a été procédé aux diligences nécessaires.

Quand bien même l'état de santé du volontaire hospitalisé serait resté stable, la réitération du consentement des autres volontaires aurait dû être sollicitée après délivrance d'une information complète sur les circonstances de l'hospitalisation et son lien éventuel avec le produit expérimental.

La mission maintient donc son appréciation quant à la gravité du manquement constaté.

3.2.3 Le non respect du devoir d'information sans délai à l'autorité

3.2.3.1 Le cadre réglementaire

Ces règles sont fixées par les dispositions du Code de la santé publique relatives à la vigilance et aux mesures urgentes de sécurité en matière de recherches biomédicales⁵⁰. Elle sont précisées par l'arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. S'y ajoutent des recommandations européennes de bonne pratique.

⁵⁰ Articles L1123-1 à L1123-14 et R1123-1 à R1123-64 du CSP.

Cet arsenal ne permet pas toutefois d'avoir un *modus operandi* suffisamment clair de la conduite à tenir en cas d'évènement susceptible d'affecter la sécurité des volontaires impliqués dans l'essai. En particulier, la distinction entre les évènements indésirables graves inattendus et les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent apparaît peu explicite. Le tableau 1 en annexe n°3 récapitule les dispositions applicables en matière de vigilance et de mesures urgentes de sécurité dans le cadre des essais cliniques.

Aux termes du 3° de l'article R1123-39 du Code de la santé publique, on entend par effet indésirable d'un médicament expérimental, « toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée ». Par ailleurs, l'article L1123-10 du Code de la santé publique définit comme fait nouveau « tout fait intéressant la recherche ou le médicament faisant l'objet de la recherche et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes s'y prêtent, qui conduit le promoteur et l'investigateur à prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées ».

Les définitions respectives des évènements indésirables et des faits nouveaux et leurs modalités de déclaration sont précisées dans les textes réglementaires et les recommandations publiées par la Commission européenne.

Les évènements indésirables

Tout essai clinique d'un produit de santé donne lieu à des évènements indésirables. Les personnes se prêtant à l'essai doivent en être informées préalablement au recueil de leur consentement. Le recueil, l'évaluation et la notification des effets indésirables, essentiel pour la sécurité des personnes qui s'y prêtent, reposent sur une double distinction :

- les effets indésirables « inattendus »⁵¹, par opposition aux évènements indésirables prévisibles au vu de l'état des connaissances sur le produit;
- les effets indésirables « graves » ou EIG⁵², dont la définition dans le tableau ci-contre illustre la sévérité (décès, risque vital, incapacité ou handicap important ou permanent, nécessité d'une hospitalisation);

La combinaison de ces deux critères de gravité et d'absence de prévisibilité permet d'identifier une 3^{me} catégorie d'évènement indésirable, les « évènements ou effets indésirables graves inattendus » ou « SUSARs⁵³ », au cœur du dispositif de vigilance des essais cliniques. Ces effets indésirables doivent être déclarés sans délai par le promoteur à l'autorité sanitaire, avec un délai maximal de notification de 7 jours en cas de décès ou de risque vital, et de 15 jours dans les autres cas⁵⁴.

La conjugaison dans les textes réglementaires de la qualification de « sans délai » avec celle de délai maximal de notification « de 7 jours » et a fortiori « de 15 jours » peut surprendre. Au-delà de la contradiction apparente, ces délais permettent difficilement à l'autorité sanitaire d'intervenir en urgence le cas échéant en vue d'assurer la protection des personnes impliquées dans l'essai.

⁵¹ Article 1123-39 7° du CSP.

⁵² Article R 1123-39 6° du CSP.

⁵³ *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* (SUSARs)

⁵⁴ Article R1123-47 1° et 2°.

Les faits nouveaux de sécurité

Peu de précisions sont apportées par les textes sur la définition et les modalités de déclaration des faits nouveaux survenant dans le cadre d'un essai. Elles mettent l'accent sur leurs conséquences, les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent nécessitant, de la part du promoteur et de l'investigateur, de prendre « des mesures de sécurité urgentes appropriées »⁵⁵. L'article 10 (b) de la directive 2001/20 précise que le promoteur doit informer sans délai l'autorité sanitaire des faits nouveaux survenus et des mesures prises.

Le guide CT-3 de la Commission européenne fournit différents exemples de faits nouveaux, tels par exemple qu'un évènement indésirable grave nécessitant de revoir la méthodologie de l'essai, ou des données nouvelles majeures sur la sécurité du produit issues d'une étude sur les animaux (par exemple son caractère cancérigène). Par ailleurs, l'arrêté du 14 avril 2014⁵⁶ fait référence, en particulier, à « toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques ».

Au total, il apparaît que les faits nouveaux sont porteurs d'un enjeu collectif de sécurité. C'est la sécurité des personnes participant à la la recherche et de ce type d'essais qui est en cause et c'est pourquoi des mesures urgentes s'imposent. Par suite logique, les faits nouveaux dans le cadre d'un essai doivent déboucher soit sur des modifications de la recherche, soit sur son arrêt.

Curieusement, les délais de déclaration des faits nouveaux ne font l'objet d'aucune précision claire. Seul le délai de transmission du rapport de suivi du fait nouveau est fixé⁵⁷.

Il ressort néanmoins de la CT-1 précitée que le promoteur doit procéder dès que possible à l'information des autorités, la notification des faits nouveaux et des mesures de sécurité prises pouvant être faite ex-post⁵⁸. En cas de suspension temporaire de l'essai, il est indiqué que la notification devrait être immédiate, et en tout état de cause, effectuée dans un délai maximal de 15 jours⁵⁹.

Là encore, le flou des dispositions ne favorise pas la réactivité des autorités sanitaires en cas d'urgence, par exemple pour permettre de suspendre tous les essais conduits sur le même type de produit.

L'ensemble de ces dispositions conduit au total à considérer qu'en cas de fait nouveau de sécurité, le promoteur - ou l'investigateur si cette compétence lui a été déléguée- a l'obligation d'en informer sans délai et par tout moyen l'autorité sanitaire et à le notifier formellement dans un délai maximal de 15 jours, et enfin à transmettre à l'autorité sanitaire un rapport de suivi dans un délai de 8 jours suivant ce premier délai.

Sur le fond, cette obligation est justifiée par une double nécessité : permettre à l'autorité sanitaire de prendre si nécessaire des mesures d'urgence complémentaires pour assurer la protection des personnes impliquées dans l'essai et d'informer sans délai, en tant que de besoin, les autorités sanitaires des autres pays éventuellement engagés dans le même type d'essai du fait nouveau survenu et des mesures prises. Comme indiqué supra, la gravité d'un manquement à cette obligation est à apprécier à l'aune de ses conséquences potentielles, le fait de déclarer tardivement la suspension de l'essai et le fait nouveau à son origine plaçant les autorités sanitaires dans l'impossibilité de prendre d'éventuelles mesures de protection complémentaires appropriées.

⁵⁵ Point 1.27 des bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain fixées par décision du DG de l'AFSSAPS du 24 novembre 2006.

⁵⁶ Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain.

⁵⁷ Article R1123-47 du CSP : le rapport de suivi doit être transmis dans les 8 jours suivant un premier délai de 15 jours visant la notification, non des faits nouveaux, mais des SUSARs autres que les décès et situation de risque vital..

⁵⁸ §144 de la CT1

⁵⁹ § 147 de la CT1

3.2.3.2 Le retard à l'information de l'autorité sanitaire

L'ANSM lors de son rapport préliminaire d'inspection relatif à la conduite de cette recherche a retenu en la matière un écart majeur.

BIOTRIAL n'a procédé à la déclaration formelle des effets indésirables graves que le jeudi 14 janvier, soit trois jours après la décision d'interrompre l'administration du produit aux volontaires du groupe MAD et de mettre fin en conséquence à l'essai.

Tableau 2 : Récapitulatif des opérations de signalement des événements indésirables graves survenus et de leur chronologie

Auteurs du signalement	Destinataires du signalement		
	ANSM	ARS	CORRUS (DGS)
BIAL/BIOTRIAL	13/01 BIOTRIAL : courriel indiquant la décision d'arrêter l'étude suite à la survenue d'effets indésirables graves ; 14/01 16H49 BIOTRIAL: courriel signalé urgent informant l'ANSM des EIG survenus et des mesures prises 14/01 BIOTRIAL pour le compte de BIAL : envoi du CIOMS correspondant aux EIG subis par le 1 ^{er} volontaire		
ARS Bretagne	14/01 19H15 Copie de la fiche de signalement adressée au CORRUS		14/01 19H15 : Fiche de signalement EIG à partir des informations recueillies auprès de BIOTRIAL
CHU de Rennes		14/01/2015 à 20H57: transmission d'une fiche de signalement d'évènement indésirable grave à l'ARS	
ANSM		14/01/22H57 : l'ANSM adresse à l'ARS un courriel comportant une synthèse précise des circonstances de l'accident et de l'état de la situation	

Source : ANSM, ARS de Bretagne, CHU de Rennes

La décision de BIAL reflète sa prise de conscience de la survenue d'un fait nouveau lié au produit susceptible de compromettre la sécurité des patients impliqués dans l'essai. En conséquence, il convenait de déclarer sans délai ce fait nouveau à l'ANSM. BIOTRIAL n'a donc pas fait une application correcte de la réglementation en se référant au délai maximal de 7 jours visé en cas de déclaration d'évènement grave inattendu. Au vu de la gravité de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé et de son lien possible avec le produit, il existait un enjeu de sécurité global, pour les volontaires du groupe MAD considéré, pour les autres volontaires SAD, FI et MAD ayant antérieurement participé à l'essai et pour d'autres personnes éventuellement incluses dans des protocoles portant sur une même classe de produit.

La mission estime qu'il s'agit d'un manquement majeur dans la mesure où les délais pris pour déclarer ce fait nouveau à l'ANSM auraient pu avoir pour conséquence de retarder les mesures requises pour assurer la sécurité des personnes impliquées dans cet essai ou d'autres essais utilisant la même classe de produit.

Ce manquement peut sans doute être mis en perspective avec les circonstances de fait et de droit qui l'ont entouré. On peut relever tout d'abord qu'en dépit du caractère tardif de la déclaration faite à l'Agence, BIOTRIAL et BIAL avaient pris la mesure de sécurité la plus importante pour les volontaires de la cohorte 50 mg, à savoir la suspension de l'administration du produit. On peut estimer, ensuite, que le flou de la réglementation ne facilitait pas le bon accomplissement des diligences requises comme il a été analysé ci-dessus. La mission observe néanmoins que BIOTRIAL ne fonde pas son argumentaire sur ces circonstances mais sur le fait que la suspension ne constituait pas une mesure de sécurité mais une simple « mesure de précaution prise dans l'intérêt des volontaires » car on est alors, selon lui, en présence d'un EIG dont « le lien avec le produit n'est pas en cause à ce stade ». La mission estime au contraire que ce lien de causalité pouvait alors être fortement suspecté et que la suspension de l'administration du produit constituait donc une mesure de sécurité primordiale pour les autres volontaires de la cohorte.

3.3 La gestion après la suspension et l'arrêt de l'essai

3.3.1 Les autres volontaires auraient dû bénéficier d'un suivi renforcé suite à la suspension de l'administration du produit

L'analyse des conditions de suivi et de prise en charge des autres volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50mg) s'est fondée sur les témoignages recueillis chez BIOTRIAL (cf. annexe n° 5), la synthèse chronologique réalisée, à la demande de la mission, par le CHU de Rennes (cf. annexe n°4) et l'analyse par le médecin de la mission de leurs dossiers médicaux

La mission estime que, suite à la décision prise par BIAL et BIOTRIAL le 11 janvier après-midi de suspendre l'administration du produit, un suivi renforcé permettant de détecter d'éventuels effets indésirables et d'assurer aussitôt une prise en charge particulièrement attentive des volontaires concernés aurait dû être mis en place.. Les dossiers médicaux ne font pas état, de la réalisation à titre systématique et de façon répétée d'examen neurologiques approfondis pour tous les volontaires après la suspension même si certains ont pu bénéficier ponctuellement d'un examen neurologique réalisé à titre systématique. Or, d'une part le 1er volontaire hospitalisé était déjà dans un état grave et d'autre part le lien de l'accident avec le produit administré était très fortement suspecté, sachant qu'au surplus, ces volontaires avaient reçu une dose supplémentaire le matin même.

Hormis cette réserve et l'écart majeur relatif à la poursuite de l'administration du produit chez ces volontaires le lundi 11 janvier, elle n'a pas relevé de manquement notable, qu'il s'agisse :

- des échanges entre BIOTRIAL et le CHU,
- des « allers et retours » des volontaires entre BIOTRIAL et le CHU,
- des examens réalisés aux urgences du CHU - notamment par le neurologue de garde- et en radiologie,
- des décisions de transfert et d'hospitalisation.

On peut s'interroger également sur le point de savoir si l'hospitalisation d'un 2me volontaire en relation avec un trouble neurologique n'aurait pas dû conduire à hospitaliser l'ensemble des volontaires du groupe MAD n°5. Toutefois, la décision d'hospitaliser l'ensemble des volontaires de la cohorte, prise conjointement par BIOTRIAL et les responsables du service de neurologie du CHU est intervenue rapidement après la survenue de nouveaux événements indésirables.

Enfin, une dernière question relative au caractère approprié du suivi et de la prise en charge de ces volontaires a trait aux conditions de levée d'aveugle les concernant, celle-ci n'ayant pas été décidée en même temps que la suspension de l'administration du produit. La mission constate sur ce point que :

- ces volontaires n'avaient pas présenté d'effets indésirables les jours précédents et la levée d'aveugle ne présentait donc pas d'utilité pour adapter la surveillance sur cette base ;

- la mise en place d'un suivi renforcé était suffisante pour assurer la sécurité de ces volontaires.

C'est donc au total l'absence de mise en place d'un suivi renforcé des autres volontaires au décours de la suspension qui appelle une réserve de la mission.

3.3.2 Les difficultés en matière d'échanges d'information entre BIOTRIAL et le CHU de Rennes en période de gestion de crise

L'échange d'information entre BIOTRIAL et le CHU en amont de la crise, lors de l'hospitalisation du 1^{er} volontaire, a été évoqué supra. La mission a souligné que quelles que soient les possibilités de diagnostic envisagée par les médecins du service d'accueil des urgences le soir de son hospitalisation, il appartenait à BIOTRIAL de se tenir informé de l'évolution de l'état de santé de ce volontaire et de la progression de la démarche diagnostique.

Dans le cadre de la prise en charge du patient au CHU à compter du 10 janvier au soir, les différents intervenants disposaient des éléments d'information utiles sur les circonstances de survenue de l'évènement indésirable grave, à savoir son occurrence au cours d'un essai clinique mené par BIOTRIAL, avec une description chronologie précise de la symptomatologie et de la prise en charge transmise par l'interne de garde de BIOTRIAL⁶⁰. Suite à l'aggravation rapide de son état, le CHU a demandé la levée d'aveugle à BIOTRIAL. Les informations sur l'évolution de l'état de santé et la prise en charge du volontaire échangées entre le CHU et BIOTRIAL dans la journée du 11 janvier ont conduit BIOTRIAL à lever l'aveugle pour le volontaire hospitalisé et à suspendre secondairement l'administration du produit aux autres volontaires de la cohorte. Par la suite, compte tenu de la survenue d'EI chez d'autres volontaires de la cohorte, ceux-ci ont été hospitalisés et l'aveugle levé pour l'ensemble de la cohorte. Puis l'hospitalisation a été décidée de concert entre le CHU et BIOTRIAL de manière à ce que l'ensemble des volontaires de la cohorte sous verum soient pris en charge par le service de neurologie du CHU.

En revanche, les médecins du CHU ont refusé de communiquer à BIOTRIAL et BIAL les données enregistrées dans les dossiers médicaux des volontaires hospitalisés au nom du secret médical.

Les protocoles d'accord liant le CHU à BIOTRIAL ne comporte pas de précisions sur les données susceptibles d'être échangées en cas d'hospitalisation d'un volontaire.

Faute de précisions en ce sens, et dès lors que la suspension de l'administration du produit était intervenue et que la protection des autres volontaires n'était plus en jeu, le refus des médecins du CHU n'apparaît pas critiquable.

La mission constate néanmoins que cette situation n'était pas de nature à faciliter, pour BIAL et BIOTRIAL, l'accomplissement des déclarations nécessaires à l'autorité sanitaire. L'absence de connaissance précise des effets indésirables observés ne facilitait pas non plus la formulation d'hypothèses sur les mécanismes d'action susceptibles d'être envisagés.

Au total, deux difficultés sont apparues :

- l'absence d'information sur le produit en expérimentation disponible pour les médecins du service des urgences ce dimanche soir⁶¹, cette information étant potentiellement importante pour la prise en charge et les traitements susceptibles d'être administrés ;

⁶⁰ Ils ne connaissaient pas le produit administré : ils ne savaient pas si le patient avait reçu du produit en expérimentation ou un placebo. Ils savaient néanmoins qu'il pouvait s'agir d'un produit ayant un tropisme pour le système nerveux central.

⁶¹ Dans le cadre du protocole d'accord passé entre BIOTRIAL et le service de réanimation le 20 juillet 2009, le résumé du protocole de l'essai avait été transmis par Biotrial au service de réanimation médicale du CHU le 6 juillet 2015. Le document a été archivé au secrétariat de l'unité dès réception et était disponible pour l'équipe médicale locale. La brochure investigateur a été transmise à un des médecins du service de réanimation le mardi 12 janvier 2016, archivée

Il convient impérativement de prévenir ce type de difficulté à l'avenir et de prendre les mesures nécessaires en termes d'organisation interne au sein du CHU.

- le refus de communication des données au promoteur et à l'investigateur concernant l'évolution de l'état de santé des volontaires hospitalisés et leur prise en charge.

Il serait utile de conduire une réflexion permettant de préciser les éléments dont la communication pourrait être prévue dans le cadre des conventions liant l'hôpital d'accueil et l'investigateur.

3.3.3 Les difficultés de coordination des différents acteurs impliqués dans la crise

La mission a constaté qu'il n'existait pas de schéma d'organisation de gestion de crise dans le cas d'évènements survenant dans le cadre de recherche biomédicale.

Cette situation n'a pas fait obstacle à la prise en charge des volontaires mais s'est traduite, dans un 1^{er} temps, par une certaine accumulation de sollicitations institutionnelles non coordonnées adressées à BIOTRIAL. Cette situation trouve son origine dans le fait que les ARS n'ont que peu de compétences en matière de recherches biomédicales, les autorisations des essais de produits étant gérées directement par l'ANSM et les CPP. L'ARS a dès lors rencontré des difficultés pour mobiliser les informations nécessaires à la gestion de la situation.

Comme il est rapidement apparu que les actions à mener portaient prioritairement sur le rappel des volontaires ayant participé à l'essai, d'une part, et la surveillance des volontaires hospitalisés de la cohorte n° 5, d'autre part, la cellule de crise a été installée au CHU de Rennes qui a assuré le pilotage des opérations en lien avec l'ARS et le ministère de la santé.

3.3.4 Le suivi des volontaires par BIOTRIAL et par le CHU au décours de l'essai

Tous les volontaires ayant participé à l'essai ont été invités à bénéficier d'un suivi après la suspension de l'essai.

Il ressort de la chronologie et du rapport établis respectivement par l'ARS de Bretagne et le CHU de Rennes à la demande de la mission que la prise en charge de ces volontaires a été assurée de façon satisfaisante, en tenant compte de la volonté des personnes participant à l'essai.

- vendredi 15 janvier

La décision d'organiser dans un temps court le rappel de tous les volontaires ayant participé à l'essai est communiquée par le DGS au DG de l'ARS (8h55).

Afin d'organiser cette opération, celui-ci appelle le DG de BIOTRIAL et lui demande de prendre contact avec le CHU de Rennes pour en préparer les modalités concrètes et de lui transmettre une liste détaillée de tous les volontaires ayant participé à l'essai avec les références permettant de les contacter ainsi que celles des familles des volontaires hospitalisés.

au secrétariat et tenue disponible pour l'équipe médicale. Dans le cadre du protocole d'accord passé entre BIOTRIAL et le SAMU du CHU le 2 mars 2011, le SAMU a eu l'information de la mise en place de l'étude en juillet 2015 pour un démarrage prévu en octobre – novembre 2015 avec transmission du protocole de l'essai. Le médecin responsable de l'unité neuro vasculaire a disposé du résumé du protocole d'avril 2015 destiné aux volontaires dès l'arrivée aux urgences du 2^{ème} patient qui a été hospitalisé dans cette unité comme les 4 autres volontaires hospitalisés.

A 10h40, l'ARS de Bretagne reçoit l'instruction ci-dessous de la DGS :

Suite au signalement d'un décès⁶² et de quatre hospitalisations pour des effets indésirables graves neurologiques dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 mené par le laboratoire BIOTRIAL nous souhaitons que l'ARS puisse :

- procéder au recensement exhaustif des personnes exposées, en lien avec le laboratoire BIOTRIAL, le CHU de Rennes et le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ;
- demander au CHU de mandater un médecin expert en neurologie pour analyser l'ensemble des dossiers des personnes exposées.

Afin de suivre cette situation, nous vous demandons également de bien vouloir nous faire remonter quotidiennement un bilan de l'évolution de l'état de santé des personnes hospitalisées ainsi que les modalités et l'évolution du suivi des personnes exposées.

L'ARS reçoit la liste des volontaires ayant participé à l'essai avec les précisions nécessaires⁶³ à 17h18. Les familles des volontaires hospitalisés ont déjà été contactées par l'intermédiaire des médecins du CHU.

Dans le cadre de la cellule de crise ARS-CHU mise en place au CHU à 17h45 à laquelle BIOTRIAL a été associé, il est décidé d'organiser le rappel des 84 volontaires concernés ayant reçu le produit et de leur proposer une consultation neurologique et une IRM de contrôle, en commençant par les 24 volontaires ayant reçu les plus fortes doses. L'opération commence le soir même.

Par ailleurs, la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, qui s'est rendue sur place et a rencontré les volontaires hospitalisés et leurs familles, annonce la mise en place d'un n° vert pour les volontaires ayant participé à l'essai.

➤ Samedi 16 janvier

Les 84 volontaires ont tous été rappelés par le CHU.

Pour les 24 volontaires prioritaires, 18 ont obtenu un rendez-vous, 2 vont le prendre à proximité de leur domicile en lien avec le CHU et 4 ont reçu un message les invitant à rappeler.

Pour les 60 autres personnes ayant participé à l'essai, 45 ont été jointes et invitées à rappeler dans le courant de la semaine pour prendre rendez-vous. L'une est venue directement. Quatorze ont reçu un message téléphonique.

➤ Lundi 18 janvier

La planification suivante des opérations de rendez-vous est mise en place par le CHU :

- semaine 3 (18/1) : les 23 volontaires ayant reçu 100 ou 40 mg⁶⁴ ;
- semaine 4 (25/1) : les 12 volontaires ayant reçu 20 ou 10 mg ;
- semaine 5 (1/2) : les 12 volontaires ayant reçu 5 ou 2.5 mg
- semaine 6 (8/2) : les 12 volontaires ayant reçu 1.25 ou à.25 mg.

L'état de santé des volontaires hospitalisés évolue favorablement et la sortie est envisagée soit dans des établissements de soins de suite et de réadaptation proches de leur domicile (3 volontaires), soit à domicile (2 volontaires).

➤ 20 janvier

Seuls deux volontaires n'ont pas répondu aux sollicitations téléphoniques adressées par l'équipe dédiée. Par ailleurs, un volontaire a refusé de donner suite. Des plis recommandés leur sont transmis en mains propres avec le concours de la force publique.

➤ 26 février

⁶² En réalité, le décès a été constaté le dimanche 17 janvier.

⁶³ Cohorte de référence, dose administrée, dates de traitement et statut (placebo ou verum).

⁶⁴ Le 24me ayant été vu au cours du week-end

Tous les volontaires qui l'ont souhaité, ont bénéficié d'une consultation de neurologie et d'une IRM au CHU ou à proximité de leur domicile. Les 5 patients hospitalisés ont été revus au CHU le 26 février. La poursuite de leur suivi est prévue.

Il peut être souligné que dans le cadre de ces opérations de rappel et de suivi, une attention particulière a été apportée à la prise en charge des frais de déplacement et d'hébergement des volontaires et le cas échéant de perte de rémunération. Pour les volontaires hospitalisés et leurs familles, BIOTRIAL a indiqué prendre en charge la couverture de ces frais.⁶⁵ A la demande de la ministre, le CHU a dans l'attente pris en charge les frais de séjour et annexes. Pour les volontaires rappelés, un relais a été organisé par le service social du CHU. Celui-ci a également mis en place une assistance psychologique pour les volontaires hospitalisés et leurs familles.

3.4 La mission conditionne le maintien de l'autorisation du lieu de recherche à la mise en place très rapide d'un plan d'action spécifique

La mission estime que BIOTRIAL et l'équipe en charge de l'essai ont manqué à leur devoir de protection des volontaires dans la gestion des événements indésirables graves survenus au cours de l'essai à un double titre :

- la poursuite de l'administration du produit sans s'être informés de l'évolution de l'état de santé du 1^{er} volontaire hospitalisé ;
- l'absence d'information des autres volontaires de la cohorte n°5 et de demande de confirmation de leur consentement à participer à l'essai.

De plus, les volontaires de cette cohorte n'ont pas bénéficié d'un suivi renforcé à compter de la suspension de l'essai le 11 janvier 2016, alors même que le lien entre l'hospitalisation du 1er volontaire et le produit était alors fortement suspecté et qu'ils avaient reçu une dose supplémentaire ce même jour.

La question se pose dès lors du maintien de l'autorisation de lieu accordé à la société BIOTRIAL. La gestion mise en œuvre par BIOTRIAL et son équipe lors de ces événements met en cause en effet leur compétence pour assurer la sécurité des volontaires participant à des essais.

Une autorisation de lieu ne peut en effet être accordée, comme indiqué supra, qu'au vu d'un ensemble d'éléments permettant de garantir que celui-ci dispose de moyens adaptés, notamment humains, compatibles avec les impératifs de sécurité des volontaires (article L1121-3) qui se prêtent aux recherches. L'arrêté du 29 septembre 2010 prévoit que le responsable du lieu de recherche vérifie que « *l'ensemble du personnel impliqué dans la recherche ou assurant la continuité des services de soins dispose de la compétence nécessaire à l'exercice de ses fonctions* ». A ce titre, il doit notamment s'assurer⁶⁶ :

- que « le personnel est informé de façon adaptée et formalisée sur chacun des protocoles de recherche, sur les produits utilisés dans la recherche et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de chaque recherche » ;
- « qu'une formation initiale et continue à la surveillance des personnes participant aux recherches et aux gestes de premier secours a été mise en place pour les investigateurs, les collaborateurs de l'investigateur, le personnel médical et paramédical » ;

Le responsable du lieu de recherche doit également s'assurer avec l'investigateur et le promoteur « des modalités de surveillance jour et nuit des personnes se prêtant à la recherche, pour les périodes de traitement et les périodes de suivi et de prise en charge immédiate en cas d'éventuels effets et événements indésirables »⁶⁷.

⁶⁵ Dans une 1^{re} étape à concurrence de 50 000 €

⁶⁶ Article 1 de l'arrêté du 29 septembre 2010

⁶⁷ Article 4 de l'arrêté du 29 septembre 2010

La mission observe tout d'abord que la réglementation prévoit ainsi un ensemble de moyens a priori conditionnant l'octroi ou le renouvellement de l'autorisation de lieu. Ces moyens, notamment ceux destinés à établir la compétence des personnels en charge des essais, sont d'ordre matériel (diplômes, formations) et formels (existence de procédures, de procédés). L'octroi de l'autorisation n'est pas fondé sur une appréciation de la mise en œuvre de ces moyens dans la conduite des essais, sauf à ce que l'ARS dispose d'autres éléments susceptibles de motiver un refus d'autorisation, par exemple des résultats d'inspection défavorables.

Elle observe en second lieu que les pratiques cliniques de BIOTRIAL ont fait l'objet d'une inspection de l'ANSM en 2014 qui a conclu à leur conformité aux règles et référentiels en vigueur.

Les manquements et insuffisances constatés au regard de la protection des volontaires résultent ainsi, non d'un déficit de compétences a priori, mais d'un déficit dans leur mise en œuvre dans une situation exceptionnelle. BIOTRIAL et son équipe ont manqué de la vigilance et la réactivité qu'elle exigeait pour assurer la protection des volontaires.

Des sanctions judiciaires sont susceptibles d'intervenir à l'issue des procédures en cours. Il est de la responsabilité de l'administration, par ailleurs, de sanctionner les manquements constatés au regard du cadre des recherches biomédicales. La mission estime, à cet égard, qu'une injonction doit être adressée à BIOTRIAL pour qu'il présente sans délai un plan d'action, conditionnant le maintien de son autorisation, et permettant d'assurer qu'à l'avenir le suivi des volontaires et la gestion des événements indésirables présenteront toutes les garanties nécessaires de vigilance et de réactivité. Sous ces réserves, la poursuite des essais chez BIOTRIAL ne paraît lui pas susceptible de compromettre la sécurité des personnes qui s'y prêtent du fait des conditions générales d'organisation et de fonctionnement du site, des moyens dont il dispose et de l'expérience acquise dans la gestion des essais cliniques.

Le plan d'action préconisé par la mission devra prévoir :

- la prise en compte par BIOTRIAL de ses recommandations en matière de réduction de risque pour la conduite ultérieure de ce type d'essais de 1^{ère} administration chez l'homme ;
- une mise à plat et une mise à niveau des conditions de suivi des volontaires pour ces protocoles identifiant les zones de risque et les mesures correctrices ;
- la mise en œuvre d'une formation renforcée des investigateurs et des autres personnels en matière de suivi clinique des volontaires et de gestion des événements indésirables ;

Enfin, une inspection conjointe des services de l'ARS et de l'ANSM devra évaluer les conditions de mise en œuvre de ce plan avant la fin de l'année 2016.

La mission a examiné, en dernier lieu, l'opportunité éventuelle de prévoir une procédure d'agrément des investigateurs pour les essais de 1^{ère} administration à l'homme. La mission a toutefois écarté cette perspective, considérant qu'elle n'offrirait que peu de garanties par rapport à la situation actuelle qui lie l'octroi de l'autorisation à la vérification a priori des compétences des professionnels participant à la conduite des essais.

4 IL EST PRIMORDIAL DE COMPRENDRE LA OU LES CAUSES DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SURVENUS ET DE RECONSIDERER LE CADRE DE PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT A DES ESSAIS DE 1^{RE} ADMINISTRATION A L'HOMME

La mission, tout comme la communauté scientifique⁶⁸, souligne l'importance de comprendre le mécanisme à l'origine des EIG survenus dans la cohorte MAD 50 mg. Elle fait des recommandations pour renforcer la protection des personnes se prêtant à ces recherches, tout en soulignant l'intérêt stratégique de ces essais.

4.1 Des essais indispensables, précédés de multiples études et offrant globalement un haut niveau de sécurité

4.1.1 L'encadrement du développement de nouveaux candidats-médicaments vise à garantir un niveau de sécurité élevé

Le choix de développer un nouveau médicament, comme indiqué supra, dépend exclusivement du propriétaire du produit, en règle une entreprise pharmaceutique. Et l'histoire du développement des médicaments au cours des dernières décennies ne s'est pas faite sans taches.

Ce sont les drames sanitaires successifs qui ont été le moteur des évolutions, et en particulier des évolutions réglementaires⁶⁹.

Aujourd'hui plusieurs types d'études doivent impérativement être réalisées pour ce qui concerne les molécules candidates en phase de développement avant leur administration chez l'humain, notamment :

- Des études destinées à brosser le tableau de la destinée du produit dans l'organisme : études d'absorption, de distribution dans l'organisme, de dégradation métabolique, et d'excrétion hors de l'organisme ;
- Des études pharmacologiques de sécurité pendant lesquelles sont testés les effets du produit utilisé à des doses pharmacologiques sur les fonctions vitales de l'organisme ;
- Des études de pharmacologie toxicologique au cours desquelles sont testés les effets du produit à des doses très élevées sur plusieurs espèces animales ;
- Un recours éventuel à des modèles animaux de maladies expérimentales ;
- Un recours, plus ou moins approfondi, à des batteries de tests in vitro permettant d'appréhender plus avant des voies de métabolisation chez l'homme, les affinités de liaison des molécules, leurs cibles potentielles, les mécanismes impliqués dans leur transport ;
- Un recours éventuel à des modèles de culture de cellules humaines ;

Différents systèmes de modélisation sont développés ou en cours de développement pour anticiper sur les interactions éventuelles des molécules en recherche avec différents récepteurs, sur leur activité, leur cinétique, leur risque de toxicité. Les recherches portent également sur différents biomarqueurs susceptibles d'alerter sur un premiers stade de toxicité qui précéderait les lésions histologiques et serait réversible.

Ces études conduisent à écarter du développement un grand nombre de produits du fait de leur insécurité avérée ou potentielle. Il n'existe pas de données publiques exhaustives permettant de quantifier précisément les pertes à ce stade⁷⁰.

⁶⁸ Eddlestone M et al. "Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials". Br J Clin Pharmacol 2016;81:582-586.

⁶⁹ Amiel Ph. « Drame de Rennes : risque et vigilance dans les essais cliniques » Revue Droit & Santé 2016 ;70 :275-280.

⁷⁰ Kimmelman J « The secret realm of phase I trials in healthy volunteers. Regulators should demand greater transparency » BMJ 2015 ;350 :h3444.

Mais ces études, pour multiples qu'elles soient, ne permettent pas de prédire très précisément ce que seront la sécurité d'emploi et la tolérance de ces produits durant leur phase de développement chez l'homme. Si bien qu'un grand nombre de produit voient leur développement abandonné seulement au cours d'administration et d'études chez l'homme. Au total, on estime qu'au moins 50% des produits en développement sont abandonnés pour des raisons de toxicité ou de mauvaise tolérance avant leur administration à l'homme ou dans les phases précoces de leur développement chez l'homme.

4.1.2 La littérature laisse à penser que les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités

Les données concernant les risques pour les personnes se prêtant à des essais de première administration chez l'homme, leur fréquence et leur degré de sévérité sont rares⁷¹. La survenue d'évènements de gravité majeure en 1^{ère} administration chez l'homme serait, quant à elle, rarissime.

Un accident mortel est survenu en 1999 chez une patiente⁷². Le décès en 2001 d'une jeune femme volontaire saine aux Etats-Unis avait mobilisé la communauté scientifique et conduit l'administration américaine à une mise à plat de sa réglementation⁷³.

Le dernier accident majeur intervenu et répertorié par la mission dans la littérature date de 2006⁷⁴ et avait conduit la commission européenne à recommander des mesures spécifiques de protection des personnes en cas de première administration chez l'humain.

Une méta-analyse récente basée sur des données provenant d'une seule entreprise pharmaceutique mais portant sur près de 400 essais donne des repères, même si elle a concerné un ensemble d'essais de phase I chez des volontaires sains et pas seulement des essais de première administration. Dans ce contexte plus large, il apparaît que les effets indésirables observés sous produit de recherche sont fréquents mais d'intensité légère à modérée et tout aussi fréquents chez les sujets sous placebo dans ces études. Alors que les effets indésirables graves sont rares (0,31%) aucun n'ayant engagé le pronostic vital dans cette revue⁷⁵.

⁷¹ Hakala H et al. « Accessibility of trial reports for drugs stalling in development: a systemic assessment of registered trials » BMJ 2015;350:h1116.

⁷² Raper SE et al. "Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer". Mol Genet Metab 2003;80:148-58.

⁷³ Johns Hopkins University." Report of internal investigation into the death of a volunteer research subject". Juillet

2001 http://www.hopkinsmedicine.org/press/2001/JULY/report_of_internal_investigation.htm

⁷⁴ Suntharalingam G et al. "Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412" N Engl J Med 2006;355:1018-28. Cormac Sheridan "TeGenero fiasco prompts regulatory rethink" Nature Biotechnology 2006;24(5):475-476.

⁷⁵ Emanuel EJ et al. "Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies" BMJ 2015;350:h3271.

4.1.3 Une 1^{re} administration chez l'humain ne se conçoit que dans un cadre de recherche

Quels que soient les progrès réalisés ces dernières décennies en matière de simulation, de modélisation et d'études *in vitro*, il n'est pas concevable aujourd'hui d'imaginer ne pas devoir avoir recours à des conditions particulières pour encadrer les premières administrations à l'homme de nouveaux produits de manière à en tirer un enseignement sur la façon de sécuriser et d'optimiser leur utilisation ultérieure dans un but thérapeutique. Et bien que s'inscrivant dans un contexte réglementaire contraignant, bien que précédée de requis précliniques nombreux, cette première administration ne sera jamais - du moins pour longtemps - dénuée de risque. Car la capacité dont on dispose actuellement pour prédire l'éventuelle toxicité et l'intolérance potentielle d'un produit en développement reste limitée.

4.2 Un impératif de compréhension des accidents survenus

Les enjeux de la protection des personnes et du développement des recherches biomédicales commandent de tout mettre en œuvre pour élucider les mécanismes d'actions des événements survenus. Cet investissement n'a évidemment pas pour objectif la poursuite du développement du produit BIA 10-2474 dont la mission estime qu'il n'a plus en l'état de destinée en utilisation thérapeutique. Au regard de la gravité des événements survenus, cette compréhension est impérative, d'abord pour les volontaires et leurs proches qui les ont subis. Elle l'est également pour assurer à l'avenir une meilleure protection des volontaires participant à des essais de 1^{re} administration à l'homme. Elle l'est enfin pour les perspectives en matière de progrès médical, ouvrant par exemple un nouveau champ de connaissance vers d'autres systèmes de régulation de l'homéostasie, notamment vis-à-vis du système vanilloïde, qui pourrait être impliqué ici.

L'ignorance des causes de ces événements pourrait avoir pour effet de freiner des pistes de recherche prometteuses, soit que les promoteurs délaissent les recherches sur certaines classes de produits expérimentaux jugés à risque, soit que par réaction à ces événements, des contraintes excessives non justifiées ne leur soient imposées, avec le risque subsidiaire de délocalisation de ce type d'essais dans des pays moins exigeants.

S'il est vrai que pendant des décennies, le cadre des recherches biomédicales, progressivement renforcé pour mieux garantir la protection des personnes, a permis leur essor dans de bonnes conditions de sécurité, avec à la clé des avancées thérapeutiques majeures, la répétition d'accidents inexpliqués concernant des produits expérimentaux après ceux survenus en 2006 à Londres crée un contexte inédit qui exige d'en démêler les causes.

4.2.1 Les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer les accidents survenus doivent être explorées

Différentes hypothèses ont été envisagées pour expliquer la survenue des EIG dans cet essai.

CADRE DES HYPOTHESES

- Dangerosité liée au produit :
 - Conditions de fabrication du produit utilisé lors de cette recherche (drug product)
 - Produit administré comportant le produit objet de la recherche et un produit toxique autre
 - Produit administré dans le cadre de l'essai différent de celui utilisé en pré-clinique
- Dangerosité liée à la molécule objet de la recherche (*drug substance*) :
 - Toxicité du produit parent ou d'un (de) métabolite(s) (par accumulation, par action sur une autre cible réceptorielle non identifiée en phase préclinique)

- Hypothèses en relation avec les données précliniques :
 - Données insuffisantes ou conduites selon des méthodes non adéquates pour pouvoir être autant que faire se peut extrapolées à l'homme
 - Problème(s) d'interprétation et d'extrapolation des résultats
 - Données existantes mais non fournies par le demandeur d'autorisation et/ou non demandées par l'autorité autorisant l'essai et qui auraient pu questionner la possibilité d'extrapoler ou les conditions d'extrapolation à l'homme
- Hypothèses liées à la conduite de l'étude :
 - Conditions de conservation du produit
 - Problème lié à l'administration du produit (non respect de dose...)
 - Interférence avec d'autres produits (inducteur ou inhibiteur enzymatique...)
- Par ailleurs, à titre subsidiaire, hypothèse d'une « fragilité » particulière, éventuellement liée aux habitudes de vie, ou d'une susceptibilité individuelle au produit du volontaire décédé

4.2.2 Les causes écartées ou paraissant pouvoir l'être

Les conditions de fabrication du produit ne sont pas mises en cause, la très grande pureté du produit fabriqué pour et administré durant l'essai a été attestée par BIAL et secondairement vérifiée par les laboratoires de l'ANSM à la demande de la justice. L'identité du produit – entre produit utilisé dans les études précliniques et produit administré dans l'essai – a été confirmée.

Les hypothèses liées à la conduite de l'essai peuvent également être écartées.

L'hypothèse d'une particularité génétique induisant un métabolisme particulier chez les volontaires de la cohorte MAD 50mg qui a seule présentée des EIG est très peu compatible avec les lois de la probabilité.

En revanche, plusieurs éléments cliniques et les données d'imagerie sont en faveur de la responsabilité d'un produit toxique : chronologie de survenue des manifestations neurologiques, de sévérité très variable mais sinon homogènes, similitude et topographie particulière bilatérale et symétrique des images en IRM, absence d'anomalie métabolique.

Seule l'enquête judiciaire est à même d'écarter l'hypothèse de la prise concomitante d'un autre produit que le produit de recherche, autre produit qui serait toxique, à lui seul⁷⁶ où en association avec la molécule de recherche.

4.2.3 Les pistes pour avancer relèvent de la responsabilité du laboratoire BIAL

Compte tenu des données disponibles à ce jour, l'hypothèse liée à une accumulation de la molécule et à un effet seuil - associée ou non à la prise concomitante d'un autre produit - paraît celle qu'il y a lieu de privilégier et d'explorer plus avant, quand bien même aucun effet/dose prédictif n'ait été observé chez l'animal.

Les éléments cliniques vont dans ce sens, en particulier la chronologie d'apparition des symptômes et la symptomatologie purement neurologique et relativement homogène (même si elle est de sévérité variable). Il en est de même des signes en imagerie, en particulier l'homogénéité et la répartition très particulière des images en IRM.

Cependant, les mécanismes potentiellement en cause demeurent multiples :

- Inhibition par la molécule BIA 10-2474 d'autres enzymes cérébrales que la FAAH ;
- Toxicité spécifique d'un métabolite ;
- Voire accumulation d'anandamide (normalement dégradée par l'enzyme FAAH que le produit de BIAL inhibe) qui interagirait avec un autre système que le système endocannabinoïde.

⁷⁶ Trecki J et al « Synthetic cannabinoid-related illnesses and deaths » N Engl J Med 2015 ;373 :103-7.

Néanmoins, l'absence de signal chez l'animal, la similitude des métabolites observés chez l'animal et chez l'homme et l'absence de toxicité observée avec d'autres inhibiteurs de la FAAH ne facilitent pas les spéculations. De plus, les résultats des études réalisées par BIAL⁷⁷, retrouvés chez les animaux testés et chez l'homme, s'avèrent non concluants et ne font pas progresser la compréhension. Il reste qu'il faut aller plus loin, comme le montre une étude réalisée avec le produit après l'essai de Rennes par un centre de recherche extérieur, et qui a montré une possibilité de liaison hors cible⁷⁸.

Aussi, plusieurs explorations complémentaires sont-elles envisageables pour contribuer à apporter un éclairage supplémentaire, dont il appartient à la communauté scientifique de préciser l'intérêt et l'ordre de priorité ainsi que les compléments nécessaires :

- Analyse pharmacocinétique des échantillons de sang prélevés chez les volontaires de la cohorte MAD 50 mg le lundi 11 janvier ;
- Analyse comparée des lésions histologiques retrouvées chez la personne décédée et chez les animaux testés ;
- Etude approfondie de distribution et d'accumulation intracérébrale et comparaison avec la présence plasmatique ;
- Recherche de fixation de la molécule sur d'autres enzymes, en particulier cérébraux ;
- Tests plus approfondis de recherche d'affinité et d'activité de la molécule sur d'autres récepteurs ;
- Criblage protéomique et tests in silico plus approfondis analysant les possibles interactions molécule-cible-effet ;
- Recherches plus approfondies sur les métabolites de la molécule parente (identification, toxicité...) ;
- Recherche de traces de consommation antérieure de cannabis ou de produits cannabinoïdes de synthèse non détectés par les tests urinaires habituels de recherche de toxiques expliquant une éventuelle fragilité particulière.

Il est impératif que BIAL, qui dispose du produit à analyser et d'un corpus de connaissances à son sujet, apporte sa contribution à ces explorations. La mission constate toutefois que la visibilité sur les intentions du laboratoire à ce sujet apparaît aujourd'hui des plus limitées.

La mission estime la responsabilité de BIAL d'autant plus engagée que le laboratoire est à l'origine du développement du produit et promoteur de l'essai conduit à Rennes, et que l'entreprise a reçu des financements itératifs de la Banque européenne d'investissement (BEI) – dernièrement, en octobre 2015 un prêt de 60 millions d'euros - pour le financement de ses activités de recherche-développement, notamment sur le système nerveux central.

Recommandation n°2 : Mobiliser la communauté scientifique internationale pour définir et que soient lancées les études nécessaires à la compréhension des événements survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474.

Recommandation n°3 : Définir avec BIAL les modalités de sa participation à ces études.

Les événements survenus imposent de reconsidérer le cadre des essais de 1^{re} administration chez l'homme en conciliant au mieux l'impératif de protection des personnes avec les enjeux du développement des recherches biomédicales.

⁷⁷ Etudes de pharmacocinétique et tests in vitro avec les métabolites

⁷⁸ Ekins S. "Differences between similar FAAH inhibitors and their in silico target predictions" Collaborative Chemistry 2016.

4.3 Reconsidérer le cadre de protection des volontaires dans les essais de 1^{re} administration humaine

Sans prétendre résoudre les différentes difficultés et insuffisances qu'elle a pu noter, la mission a cherché à proposer des recommandations de nature à renforcer la protection des personnes se prêtant à des essais de première administration chez l'homme tout en prenant en compte leur faisabilité.

Leur pertinence devra être soumise à la communauté scientifique et leur acceptabilité discutée avec les principaux acteurs du développement des médicaments : la communauté scientifique, les autorités sanitaires nationales et communautaires de l'Union européenne, les entreprises pharmaceutiques et les représentants des usagers.

4.3.1 Ces études mettent en jeu des intérêts potentiellement divergents

Plusieurs éléments sont à l'origine de conflits de valeurs ou d'intérêts divergents en matière d'essais de première administration chez l'homme.

- La protection des personnes participant aux essais et l'objectif d'estimer la dose maximale tolérée par l'homme

Les essais de phase I ont pour objet premier d'évaluer la tolérance par l'homme des produits en développement, et, dans la mesure du possible, de mesurer ou d'estimer la dose maximale tolérée par lui. Il s'agit notamment de déterminer la dose administrée à partir de laquelle le produit devient mal toléré et induit des effets toxiques chez l'homme. Cet objectif entre potentiellement en conflit avec l'exigence de protection des personnes qui se prêtent à ces recherches. Le conflit de valeurs se pose avec encore plus d'acuité dans le cas du développement de molécules dites « *me too* », pour lesquelles le bénéfice potentiel peut paraître très insuffisant à ce stade de développement.

Dès lors, imposer des mesures excessives en vue de réduire les risques d'intolérance et d'effets adverses dans les essais de phase I pourrait limiter leur efficacité. Toute mesure visant à réduire ces risques dans les centres qui pratiquent des essais de 1^{re} administration à l'homme devrait en conséquence reposer sur un consensus international.

- La préoccupation de réduire les risques des essais pour les volontaires peut entrer en conflit avec les impératifs économiques en matière de recherche

Sans pouvoir éradiquer tout risque d'effet adverse grave pour les volontaires, toute disposition de précaution est susceptible d'allonger les délais de réalisation des essais et d'en augmenter les coûts. Les intérêts en matière de sécurité des personnes impliquées et les intérêts économiques des promoteurs de ces recherches⁷⁹ sont ainsi potentiellement opposés.

Les règles et les recommandations en matière de protection des volontaires doivent ainsi être pertinentes et proportionnées aux risques auxquels les volontaires sont susceptibles d'être exposés dans les essais.

⁷⁹ Ritter JM. "More on first-in-man studies" Br J Clin Pharmacol 2010;70(5):629-630.

- L'allongement des délais de réalisation peut susciter des difficultés entre investigateur et promoteur.

Les délais de réalisation conditionnent la rentabilité des essais. D'autres facteurs influent sur cette rentabilité, au premier chef l'efficacité clinique effective de la molécule et les perspectives de son utilisation. Il reste que les phases successives des essais sont rigoureusement programmées et que tout délai supplémentaire susceptible d'être souhaité par l'investigateur pour minimiser des risques éventuels identifiés au cours de l'essai peut poser difficulté. Aussi une attention particulière doit-elle être apportée à l'intangibilité des principes⁸⁰ de la recherche biomédicale et à la façon dont ils sont appliqués⁸¹, en particulier pour ce qui concerne le devoir premier de protection des volontaires incombant au médecin investigateur. Il n'y a pas de distinction possible entre médecin thérapeute et médecin expérimentateur⁸².

- L'indemnisation des personnes peut poser la question de leur motivation réelle

Il existe un débat éthique relatif aux conditions de participation des personnes qui se prêtent à des recherches. En théorie, en particulier dans le droit français, la participation à des recherches doit être libre et volontaire - entendu comme l'expression de la volonté de la personne qui souhaite s'impliquer dans une recherche soit parce qu'elle peut en retirer un bénéfice potentiel soit parce qu'elle souhaite - dans le cas des essais de phase I - s'impliquer dans l'effort collectif en vue de contribuer à de futures avancées thérapeutiques. Certains estiment incompatibles cette notion de volontariat, qui doit conditionner et sous-tendre leur participation, et celle de paiement, de rétribution ou d'indemnisation - selon les pays - qui accompagnent leur engagement. Or, le motif économique, s'il n'est pas forcément l'unique raison de l'engagement des personnes se prêtant volontairement à ces recherches⁸³, n'est en tout état de cause pratiquement jamais étranger à leur participation⁸⁴.

La mission note qu'il importe, pour cette raison, de maintenir les règles actuelles encadrant le volontariat (fichier national et plafonnement des indemnisations).

- La notion de volontaire sain

La notion de volontaire « sain » apparaît imprécise et source de débat. Elle est imprécise car elle fait référence à l'absence d'affection ostensible alors que l'avancée en âge en éloigne la probabilité. Elle est source de débat dans la mesure où toute recherche sur des médicaments conduite chez des personnes saines éloigne des conditions réelles de leur utilisation future.

4.3.2 Mieux garantir un haut niveau de sécurité et de qualité des protocoles *FIH*

Compte tenu à la fois des champs et des perspectives d'innovation en matière préclinique, des marges méthodologiques laissées aux promoteurs et aux investigateurs, de l'univers concurrentiel du secteur et de l'enjeu sécuritaire pour les personnes se prêtant à ces recherches, la commission européenne devrait conduire une analyse comparative des pratiques des pays de l'Union en matière d'autorisation de première administration chez l'humain.

Recommandation n°4 : Inviter l'Union européenne à mener une étude comparative des pratiques d'autorisation des pays membres en matière d'essais de 1^{re} administration humaine

⁸⁰ Beecher HK. « Ethics and clinical research » N Engl J Med 1966 ;274(24) :1354-60.

⁸¹ Pellegrino ED. « The metamorphosis of medical ethics : a 30 years retrospective » JAMA 1993 ;269(9) :1158-62.

⁸² Demarez JP. « Recherches cliniques à Dachau » La lettre du Pharmacologue 2005;19(1):23-30.

⁸³ Almeida L. et al « Interpersonal values of healthy subjects who volunteer for phase I clinical trials » Phar Med 2009;23(5-6):299-303.

⁸⁴ Almeida L. « The role of socioeconomic conditions and psychological factors in the willingness to volunteer for phase I studies ». Pharm Med 2008;22(6):367-374. Les principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki et reconnus par la plupart des pays veulent, de surcroît, que ne puissent être développés des essais sur l'homme dans des pays où la population ne sera pas en mesure d'accéder aux soins ayant recours à ces médicaments. Almeida L. et al. « Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation ? » Eur J Clin Pharmacol 2007;63 :1085-1094.

La mission plaide par ailleurs pour le maintien du principe d'autorisation des lieux de recherche comme pré-requis pour la conduite de ce type de recherche (1^{ère} administration à l'homme) compte tenu de l'environnement, de l'équipement, des compétences très pointues qu'elle exige d'une part, et de la garantie que constitue une telle autorisation de la part de la puissance publique dans un secteur à très forte valeur ajoutée et à très forte concurrence internationale d'autre part .

4.3.2.1 Une meilleure transparence des données précliniques et des risques liés au produit dans la demande d'autorisation de l'essai

La mission a identifié, au terme de ses travaux, différentes pistes susceptibles de renforcer la transparence des données précliniques et une meilleure identification des risques liés au produit.

L'instruction d'une demande d'autorisation d'essai devrait tout d'abord pouvoir se fonder sur une information exhaustive exigible de la part du promoteur concernant les données précliniques disponibles et celles en cours d'étude.

Il conviendrait également de favoriser au niveau européen et international le développement et la prise en compte des différents travaux et développements actuels en matière de modélisation - simulation - modulation (dose/concentration/effet, dose/compartiment, dose/activité, approches de caractérisation in silico de l'activité et des activités hors cible...).

L'opportunité d'intégrer dans les requis réglementaires une démonstration d'activité pharmacologique pourrait être envisagée.

S'agissant des risques liés au métabolisme du produit, trois pistes pourraient être examinées :

- l'opportunité d'abaisser le seuil de qualification obligatoire des métabolites retrouvés chez l'animal et chez l'homme ou sur les situations dans lesquelles le seuil de qualification devrait l'être ;
- la fourniture par le promoteur d'un argumentaire sur le rationnel des études métaboliques conduites in vitro et leur caractère suffisant ;
- la conduite d'études métaboliques in vitro plus larges à la fois pour améliorer la prédictivité des données chez l'homme et pour tenir compte des variations génotypiques entre populations ; la définition des circonstances dans lesquelles une caractérisation systématique des voies métaboliques plausibles chez l'homme s'impose

La mission suggère enfin d'examiner l'opportunité d'accompagner la demande d'autorisation du promoteur d'une cartographie des cibles potentielles du produit, des données visant à les articuler avec leur expression éventuelle chez l'animal et de commentaires sur leur caractère suffisant.

Recommandation n°5 : Imposer au promoteur de fournir à l'autorité administrative une information complète sur les études précliniques menées

Recommandation n°6 : Favoriser au niveau européen et international le développement et la prise en compte des différents travaux et développements actuels en matière de modélisation - simulation - modulation

Recommandation n°7 : Imposer au promoteur de fournir à l'autorité administrative un argumentaire sur le rationnel des études métaboliques conduites in vitro et leur caractère suffisant

Recommandation n°8 : Rediscuter les critères précliniques permettant de classer un produit expérimental selon son niveau de risque et préciser les études précliniques permettant de les évaluer

4.3.2.2 Mieux garantir la protection a priori des volontaires

- Assurer une sélection plus rigoureuse des volontaires sains

La mission a constaté qu'une certaine ambiguïté entourait la notion de volontaires sains. Ceux-ci sont en principe des personnes en bonne santé et exempts de facteurs de risques susceptibles d'être à l'origine de problèmes de santé non détectés. En pratique, une conception plus large semble présider parfois à la sélection des volontaires, au motif d'une meilleure représentativité permettant de mieux anticiper les effets du produit. Il semble donc nécessaire de clarifier cette question.

Plusieurs points sont à examiner dans cette perspective :

- l'opportunité de fixer une limite d'âge pour la participation des personnes qui se prêtent à un essai de première administration chez l'homme ;
- l'opportunité d'être beaucoup plus strict vis-à-vis de consommation(s) éventuelle(s) de produits addictifs lors du recrutement des personnes qui se prêtent à un essai de première administration chez l'homme ;
- la pertinence d'incorporer dans les études de développement clinique des sujets dont la capacité métabolique est très différente (métaboliseurs lents ou hyperactifs) compte tenu de la variabilité des fréquences de génotypes et de phénotypes selon et au sein des populations (caucasienne, africaine, asiatique...), si les données métaboliques l'indiquent,.

Recommandation n°9 : Engager une réflexion en vue de préciser les critères de sélection des volontaires sains (limite d'âge, habitudes de consommation de substances addictives, méthodes d'entretien)

- Sécuriser le recueil du consentement éclairé
 - Préconiser dans les recommandations de bonnes pratiques le recours à une méthode proactive⁸⁵ consistant à rechercher et à confirmer la bonne compréhension de la part des personnes volontaires de l'information qui leur est donnée pour obtenir leur consentement
 - Garantir la confirmation du consentement éclairé en cas de suspension puis de reprise d'un essai
- Mettre en place des modalités de suivi renforcées des volontaires, adaptées aux caractéristiques du produit

La mission estime qu'il pourrait être utile de formuler des recommandations en vue d'améliorer la sélection et le suivi des volontaires dans le cadre des essais FIH. En particulier, les points suivants mériteraient d'être discutés par les acteurs concernés :

- intérêt d'avoir recours à des tests neuropsychologiques de sélection pré-inclusion pour ce type de produit à effet sur le système nerveux central ;
- opportunité de recommander un emploi plus systématique de tests adaptés dans la surveillance des essais de produits actifs sur le système nerveux central ;

⁸⁵ Sugarman J et al. « confirming comprehension of informed consent as a protection of human subject'' J Gen Intern Med 2006 ; 21(8):898-899.

- opportunité de favoriser une recherche plus systématique, plus proactive d'évènements indésirables plutôt qu'une simple déclaration spontanée pour certains produits, en fonction du mécanisme d'action ou de la cible supposée.

Sur ce dernier point, améliorer l'efficacité du recueil des évènements indésirables peut apparaître plus particulièrement pertinent pour les essais de phase 1 dans la mesure où les volontaires qui s'y prêtent pourraient avoir tendance à moins rapporter certains effets secondaires⁸⁶ et montrer une propension à continuer l'essai une fois qu'ils s'y sont engagés⁸⁷.

Recommandation n°10 : Formuler des recommandations en vue d'améliorer le suivi des volontaires engagés dans les essais de 1re administration humaine, notamment en développant le recours à des outils d'évaluation des effets du produits et en renforçant la recherche des évènements indésirables.

Certaines règles semblent fortement établies en matière d'essais SAD-MAD⁸⁸. D'autres éléments font l'objet de recommandations qui restent peu précises et les pratiques correspondantes semblent assez variées⁸⁹. Ces dernières ne sauraient à ce stade faire l'objet de recommandations précises de la part de la mission mais pourraient justifier des discussions plus approfondies de la part de la communauté scientifique et des autorités sanitaires.

Le débat pourrait porter sur :

- la pertinence qu'il y aurait à fixer des règles prédéfinies autorisant à continuer un essai, en sus de règles définissant quand devoir les interrompre ;
- les conditions et la légitimité même à rechercher une dose maximale tolérée
- les circonstances dans lesquelles imposer un ou des sujet(s) sentinelle(s) ;
- les modalités selon lesquelles imposer une administration séquentielle⁹⁰ ;
- les situations dans lesquelles il conviendrait de fixer les intervalles de temps à respecter entre administrations de façon à disposer des données de la cohorte précédente (pharmacocinétique, biomarqueurs...) en SAD comme en MAD ;
- l'opportunité d'écarter, si les données métaboliques l'indiquent, des sujets « sentinelles » métaboliseurs lents ou hyperactifs ;
- les circonstances devant favoriser une progression précautionneuse d'incrémentation de doses de type Fibonacci, arithmétique, asymptotique ou décroissante plutôt que

⁸⁶ Almeida L. et al. « Adverse nondrug-related complaints by healthy volunteers in Phase I studies compared to healthy general population ». Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:81-90. Almeida et al. "Non-drug related adverse complaints in volunteers to phase I studies and in normal population"; Drug Safety 2008;31(10):885-960. Almeida L. "Personality characteristics of volunteers in phase I studies and likelihood of reporting adverse events" Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46 (7):340-348. Almeida L. "Who volunteers for phase I clinical trials ? Influences of anxiety, social anxiety and depressive symptoms on self-selection and the reporting of adverse events" Eur J Clin Pharmacol 2008;64:575-582.

⁸⁷ Goldacre B. opus cité.

⁸⁸ Il en est ainsi par exemple d'un premier sujet sentinelle pour la première administration, ou de la première dose en phase MAD non susceptible d'atteindre ou de se rapprocher d'une concentration plasmatique supérieure à celle atteinte avec la dose la plus élevée en SAD. Les méthodologies utilisées en cancérologie diffèrent mais ne rentrent pas dans le cadre de la mission.

⁸⁹ Piantadosi S et al. "Improved designs for dose escalation studies using pharmacokinetic measurements" Stat Med 1996;15(15):1605-18. Rosenberger WF et al. "Competing designs for phase I clinical trials : a review" Stats Med 2002;21(18):2757-70. Buoem C et al. "How first-in-human studies are being performed: a survey of phase I dose-escalation trials in healthy volunteers published between 1995 and 2004" J Clin Pharmacol 2005;45(10):1123-36. Zhou Y. "Adaptive designs for phase I dose-finding studies" Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(2):129-138. Van den Bogert C et al. "Need for a proactive and structured approach to risk analysis when designing phase I trials" BMJ 2015;351:h3899.

⁹⁰ La mission attire l'attention sur la pertinence de prendre en compte l'impact potentiel de telles mesures à la fois en termes de renforcement sécuritaire et en termes de coûts, et de les mettre en perspective avec les autres coûts de développement. Dans la simulation figurant en annexe n° 4 qui ne résume en rien les scénarii envisageables, il apparaît que de telles mesures puissent être très limitées en termes de renforcement de la protection des personnes et insuffisamment coût/bénéfiques.

géométrique (tenant compte du type de produit, du niveau de dose et des EI intervenus) ;

- le principe de devoir motiver précisément dans le protocole la dose maximale retenue en MAD au regard de l'activité du produit et de la protection des personnes et la nécessité de devoir la réexaminer (et éventuellement la réajuster) en fonction des données observées dans les cohortes précédentes.

Recommandation n°11 : Renforcer l'encadrement des essais FIH en phases SAD et MAD en matière de sujet sentinelle ; d'administration séquentielle ; d'intervalles entre cohortes ; et de progression des doses

4.3.3 Mieux garantir l'indépendance et la qualité du travail des CPP

4.3.3.1 Mieux concilier indépendance et compétence des CPP

La nécessité de l'avis préalable d'une instance éthique conditionnant l'autorisation d'une recherche biomédicale est un principe internationalement reconnu qu'il n'y a pas lieu de remettre en cause. Le travail des CPP est globalement facteur d'amélioration de la pertinence et la qualité des projets d'essais cliniques et des conditions du recueil du consentement des personnes qui s'y prêtent. Il leur est en revanche plus difficile d'exercer une vigilance sur la conduite de la recherche, en particulier en matière d'analyse des effets indésirables.

Au-delà du bien-fondé du recueil de l'avis préalable d'une instance éthique, ses conditions de mise en œuvre soulèvent des débats récurrents. Deux questions indissociables dominent ces débats, celles de l'indépendance et de la compétence des CPP. Ces questions revêtent une acuité particulière pour les recherches de 1^{re} administration d'un produit expérimental à l'homme, en raison de la technicité de ces essais, de leur complexité croissante et du devoir de protection des volontaires sains⁹¹. De façon schématique, deux conceptions s'affrontent, l'une souvent portée par les promoteurs, qui met en avant l'importance de soumettre leurs protocoles à des instances disposant des compétences d'expertise spécialisées adéquates, l'autre qui estime que la spécialisation de fait des CPP est de nature à nuire à leur indépendance vis-à-vis des promoteurs.

Les débats autour des événements survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474 illustrent l'acuité de cette problématique, qui s'inscrit dans celle, plus large, de l'organisation la mieux à même de garantir l'indépendance des avis d'experts.

Différentes options ont été proposées pour mieux concilier l'indépendance et la compétence des CPP :

- restreindre leur champ de compétence aux éléments du dossier de demande d'autorisation autres que scientifiques, lesquels seraient transférés à l'autorité compétente (l'ANSM) ;

L'argument selon lequel une recherche dont la pertinence scientifique et la méthodologie scientifique ne seraient pas établies ne pourraient faire l'objet d'un avis éthique favorable a néanmoins jusqu'à présent fait obstacle à cette proposition.

- organiser à l'échelon national l'évaluation éthique des protocoles ou du moins de certains types de protocoles, afin de faciliter la mobilisation des compétences d'expertise requises et de prévenir l'établissement de liens de proximité des CPP avec les promoteurs;

⁹¹ D'autres recherches nécessitant des compétences très pointues d'expertise comme par exemple des essais de thérapie génique sont aussi concernés.

Dans un rapport précédent, l'inspection générale des affaires sociales avait toutefois écarté cette option en raison de la difficulté à la concilier avec des délais raisonnables d'examen et de l'institutionnalisation des comités qu'elle impliquait.

- mettre en place une attribution aléatoire des demandes d'avis des promoteurs aux CPP, en renforçant le cas échéant en parallèle la possibilité pour eux de mobiliser des ressources d'expertise adéquates.

La représentation nationale a opté en faveur de cette dernière option. L'article L1123-6 du code de la santé publique tel que modifié par l'article 1 de la loi 2012-300 dite « loi Jardé » prévoit d'attribuer de façon aléatoire les protocoles aux CPP. Faute de texte d'application, ce sont toutefois les anciennes dispositions qui restent applicables à ce jour, le promoteur disposant toujours du choix du CPP dans le cadre d'une inter-région.

Pour la mission, il importe tout d'abord de maintenir en matière d'autorisation de recherche une double compétence, de l'autorité sanitaire d'une part, et d'une instance de protection des personnes d'autre part. En deuxième lieu, la mission considère qu'il n'y a pas lieu de restreindre le périmètre des remarques susceptibles d'être formulées par un CPP dès lors qu'elles ont pour objet d'améliorer la protection des personnes participant à l'essai. En troisième lieu, la mission appelle à prendre rapidement les textes permettant de mettre en œuvre l'attribution aléatoire des protocoles entre les CPP. Elle recommande néanmoins de veiller à assurer l'accompagnement nécessaire pour permettre de concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains types de protocoles.

Deux schémas principaux sont à examiner dans cette perspective :

- 1^{re} option : compte-tenu de l'hétérogénéité des CPP sur le plan de l'expertise et des moyens, favoriser des CPP thématiques en combinaison avec un tirage au sort⁹² ;
- 2^{ème} option : mettre les CPP à même de renforcer leurs capacités d'expertise grâce à une organisation et un accompagnement adapté ; différentes possibilités pouvant être mise à l'étude à cet effet, par exemple :
 - ✓ veiller à doter les CPP des compétences nécessaires à l'examen des essais FIM lors des nominations ;
 - ✓ mettre en place une base de données accessible aux membres des CPP permettant de mutualiser les rapports et les avis rendus sur le même type de recherches ; plus généralement, concevoir et mettre en place un système d'information intégré permettant de faciliter l'instruction et la gestion des avis
 - ✓ désigner au sein de l'ensemble des CPP et à leur initiative des référents thématiques susceptibles d'apporter une expertise pour certains protocoles ;
 - ✓ faciliter le recours à des experts spécialisés externes en cas de nécessité ;
 - ✓ doter les CPP de ressources mutualisées en méthodologie de recherche⁹³ ;
 - ✓ développer des grilles d'analyse adaptées aux différents types de protocole afin de faciliter les travaux des CPP.

Quelle que soit l'option privilégiée, il conviendrait de permettre qu'un promoteur puisse avoir recours au même CPP tout au long du développement d'un même médicament.

Recommandation n°12 : Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles

⁹² Le tirage au sort étant effectué le cas échéant au sein de sous-ensembles thématiques.

⁹³ Leur accorder du temps d'assistants de recherche clinique (ARC) pour effectuer des recherches : par exemple, des revues de protocole portant sur un même type de produit ou de maladie.

Enfin, la mission préconise de renforcer la transparence des travaux des CPP en autorisant la consultation de leurs avis une fois la recherche autorisée - y compris les avis intermédiaires comportant des remarques et, le cas échéant, des demandes de modifications. Il pourrait également être envisagé d'ouvrir cette consultation à tout volontaire en faisant la demande, avant de l'inviter à signer son formulaire de consentement.

Recommandation n°13 : Mettre à la disposition des volontaires qui le demandent l'ensemble des avis du CPP sur le protocole (y compris les demandes d'information et de modification)

4.3.4 Mieux garantir la sécurité dans la conduite des essais et mettre en place des orientations claires de suspension et d'arrêt

La réglementation prévoit la possibilité de mettre en place un comité indépendant de surveillance de l'essai pour les essais qui le nécessitent. Apprécier l'opportunité de sa mise en place est au nombre des compétences du CPP. La mission ne dispose pas d'éléments lui permettant d'apprécier la fréquence de la mise en place d'un comité de surveillance dans les essais de phase I.

Cette possibilité paraît intéressante pour renforcer la sécurité des essais de phase I. Elle semble de nature à permettre plus facilement, en cas de besoin, l'allongement prudentiel des délais prévus en phase I, par exemple des délais séparant les différentes cohortes pour l'administration du produit.

En revanche, en cas d'urgence, réunir dans des délais appropriés un comité indépendant externe pour recueillir son avis serait a priori difficile. La mission observe à cet égard que, dans le cas de la cohorte MAD n°5 de l'essai BIA 10-2474, il aurait été pratiquement impossible de recueillir en temps utile l'avis d'un comité indépendant sur la question de la poursuite de l'administration le lundi 11 janvier au matin.

De façon plus générale, assurer les conditions d'une intervention efficace d'un comité de surveillance nécessite de pouvoir concilier la mobilisation d'une instance indépendante (en matière d'expertise et d'expérience) avec les contraintes organisationnelles de conduite d'un essai de première administration chez l'homme.

Si cette option ne devait pas être écartée, la mission estime que son efficacité est conditionnée par une réflexion préalable sur le cadre et les modalités de l'intervention du comité de surveillance de l'essai.

Recommandation n°14 : Engager une réflexion sur les critères de mise en place d'un comité de surveillance indépendant de l'essai et sur les conditions lui permettant d'intervenir efficacement

En tout état de cause, elle estime qu'il convient de préciser des recommandations en matière de levée d'aveugle, de suspension et d'arrêt d'essai, en raison de la variabilité des pratiques actuelles et du caractère imprécis voire insuffisamment protecteur des recommandations existantes.

Recommandation n°15 : Définir des orientations claires en matière de levée d'insu, de suspension d'administration et d'arrêt d'essai et les faire valider au plan international⁹⁴.

La mission souligne l'importance de ne pas remettre en question, pour autant, la responsabilité finale de l'investigateur en matière de jugement et de décision médicale. S'il convient de préciser ses conditions et principes de mise en œuvre - celle-ci ne devant pas être obérée par la primauté d'impératifs d'optimisation de gestion - la responsabilité médicale pleine et entière de l'investigateur lors des essais pour ce qui concerne les décisions à prendre en matière de sécurité des personnes se prêtant à ces recherches⁹⁵ doit être réaffirmée.

Dans cette perspective, il pourrait être envisagé de préciser les conditions d'application de l'obligation faite par la circulaire n° DGS/PP1/2016/61 du 1^{er} mars 2016⁹⁶ de suspendre immédiatement un essai en cas de survenue d'un EIG conduisant à une hospitalisation (voir infra).

4.3.5 Revoir le cadre de déclaration des événements indésirables graves et des faits nouveaux à l'autorité sanitaire

Les règles de déclaration des événements indésirables graves et des faits nouveaux de sécurité sont peu précises, ce qui permet difficilement aux autorités sanitaires d'intervenir en urgence le cas échéant

Au regard des difficultés d'interprétation que ces règles suscitent, la mission préconise de clarifier les notions respectives d'évènements indésirables graves et de fait nouveau de sécurité, avec l'objectif de préciser les circonstances dans lesquelles un événement indésirable grave inattendu doit être considéré comme un fait nouveau de sécurité.

Conformément à la décision de la ministre annoncée le 4 février 2016 et à la circulaire du 1^{er} mars 2016 qui y a fait suite, il est impératif de considérer tout événement indésirable grave survenant dans le cadre d'un essai de 1^{re} administration à l'homme comme un fait nouveau de sécurité imposant la suspension et devant être déclaré sans délai. Cette position a le mérite de la clarté. Elle place les promoteurs et les investigateurs en situation de s'interroger, systématiquement, sur les risques liés à la poursuite de l'administration du produit. Elle met à leur charge le soin d'apporter des éléments suffisamment probants pour autoriser la reprise de l'essai.

Pour la mission, la mise en œuvre de ces principes nécessite de prendre en compte différents éléments.

Le risque, théorique, que cette mesure puisse inciter le cas échéant un promoteur à différer l'hospitalisation d'un volontaire en cas d'évènement indésirable susceptible de devenir grave lui paraît faible. Elle estime qu'il serait néanmoins utile de prévoir, dans ces situations, de prévoir un entretien médical systématique avec le volontaire concerné sur sa prise en charge et ses perspectives.

Les conditions de levée de la suspension en cas d'absence de danger pour les autres volontaires sains nécessitent par ailleurs d'être précisées.

⁹⁴ Dans cette perspective, pourraient être pris en compte la gravité, la sévérité, le nombre, l'évolution de(s) EI, l'intervalle de temps entre administration du produit et survenue de l'effet, et le type de produit administré, sachant la très grande difficulté à écarter un lien de causalité entre produit et EI.

⁹⁵ Ritter JM. Br J Clin Pharmacol 2010 cité.

⁹⁶ Circulaire n° DGS/PP1/2016/61 du 1^{er} mars 2016 relative aux déclarations des faits nouveaux et des événements indésirables graves survenant au cours d'essais cliniques.

En effet, s'il est pertinent d'opérer un renversement de perspective en considérant dorénavant a priori toute hospitalisation comme un fait nouveau de sécurité impliquant de suspendre l'essai, il convient pour autant de permettre la reprise rapide de l'essai lorsque le lien avec le produit peut être raisonnablement écarté et que l'état de santé du volontaire n'inspire pas d'inquiétude⁹⁷.

Les conditions de la suspension et de sa levée éventuelle doivent ainsi viser deux objectifs :

- assurer une sécurité satisfaisante des volontaires participant à l'essai ;
- permettre une reprise rapide de l'essai en cas d'absence de danger pour les volontaires.

Deux types de dispositifs peuvent permettre d'y répondre.

Le premier dispositif confie à l'autorité sanitaire le soin de prononcer la suspension de l'essai et sa levée éventuelle, lorsqu'elle est saisie d'une demande en ce sens de l'investigateur et du promoteur comportant des éléments suffisamment probants.

L'avantage de ce dispositif est d'assurer un haut niveau de protection des volontaires, la proposition de levée de la suspension de l'investigateur et du promoteur nécessitant d'être préalablement validée par l'autorité sanitaire. Il a pour inconvénient d'imposer des procédures administratives entraînant des délais susceptibles, en pratique, de le priver de la souplesse et la réactivité souhaitées.

Le deuxième dispositif confie au promoteur et à l'investigateur la responsabilité de lever la suspension mise en œuvre suite à l'hospitalisation d'un volontaire, à charge pour ces derniers de réunir des éléments suffisamment probants permettant d'établir l'absence de danger pour les autres volontaires et d'en assurer rigoureusement la traçabilité. Les avantages et inconvénients de ce dispositif sont symétriques du précédent. Il permet de lever rapidement et simplement la suspension lorsque l'hospitalisation est jugée sans rapport avec l'essai mais peut être perçu comme offrant un moindre degré de protection pour les volontaires concernés, la levée de la suspension ne nécessitant plus d'être validée préalablement par l'autorité sanitaire.

La mission note que le fait de considérer toute hospitalisation d'un volontaire sain comme un fait nouveau de sécurité a pour conséquence d'imposer au promoteur et à l'investigateur d'en tenir informé sans délai l'autorité sanitaire. En conséquence, la levée de la suspension à l'initiative de l'investigateur et du promoteur doit de la même manière être portée sans délai à la connaissance de l'autorité sanitaire accompagnée des éléments permettant de la justifier. Celle-ci disposera ainsi des moyens lui permettant d'intervenir si nécessaire pour assurer la protection des volontaires.

Cette deuxième option présente au total aux yeux de la mission l'avantage de maintenir le principe de la responsabilité première de l'investigateur et du promoteur pour assurer la protection de la sécurité des volontaires, l'autorité sanitaire n'intervenant qu'à titre subsidiaire en cas de nécessité.

Une autre option, susceptible d'être combinée à l'une ou l'autre des précédentes, consisterait à subordonner la reprise de l'essai à l'avis conforme obligatoire d'un comité de surveillance indépendant du promoteur. Cette option paraît toutefois difficilement compatible avec l'objectif d'une reprise rapide de l'essai.

Par ailleurs, il pourrait être utile de mener une revue des hospitalisations effectuées au cours des essais FIH des 5 dernières années en France et en Europe et de leurs effets sur le déroulement des essais.

⁹⁷ A titre d'exemple, on peut imaginer qu'un volontaire soit victime d'un accident de circulation ou d'une contamination infectieuse dont la probabilité d'être en lien avec le produit apparaît extrêmement faible au vu de l'ensemble des données disponibles.

4.3.6 Mieux organiser la prise en charge des alertes dans le champ des essais FIH et des recherches biomédicales

4.3.6.1 Veiller à la mise en place d'une organisation de gestion des alertes chez les promoteurs et les investigateurs

Les évènements dramatiques survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474 mettent en évidence l'absence d'organisation de crise chez le promoteur et l'investigateur. Ces évènements étaient certes imprévisibles et inédits et leurs causes restent à élucider. C'est précisément une caractéristique des situations de crise que d'avoir à gérer en urgence des évènements inattendus aux conséquences potentiellement graves. BIOTRIAL ne disposait pas d'un schéma opérationnel en cas d'alerte, lui permettant de faire face à la situation et de gérer au mieux son évolution. L'entreprise ne disposait pas d'une procédure spécifique de gestion des évènements indésirables graves.

Tout évènement indésirable grave devrait susciter la réunion immédiate d'une cellule d'urgence afin de faire le point d'une part sur ses circonstances d'apparition, ses manifestations, sa nature et son lien avec le produit expérimental et d'autre part sur la conduite à tenir et les actions qu'il nécessite de la part de l'investigateur et du promoteur. Cette organisation d'urgence est encore plus nécessaire dans un contexte où les actions et les décisions dépendent de l'efficacité de la collaboration du promoteur et de l'investigateur.

La composition de la cellule d'urgence et ses modalités de réunion doivent être prévues à l'avance afin de pouvoir la réunir sans délai en situation d'urgence, y compris la nuit et les jours fériés. Elle doit pouvoir s'appuyer sur des procédures et des outils élaborés dans le cadre de la préparation à la gestion de situations d'alerte ou de crise. Sans prétendre à l'exhaustivité, il paraît nécessaire de mettre en place les procédures suivantes :

- en cas d'EIG dans une cohorte, prélever et mettre de côté un prélèvement sanguin plasmatique et urinaire pour chacun des volontaires de la cohorte ;
- prévoir dans les conventions entre établissement de santé et centre investigateur les conditions et modalités ad hoc de transmission d'information ;

Selon l'ampleur de l'alerte, le passage à une organisation de crise peut devenir nécessaire. Le pilotage de la situation passe alors à l'autorité sanitaire qui décide des mesures complémentaires requises pour assurer au mieux la protection des personnes ayant participé à l'essai.

4.3.6.2 Renforcer la coordination des acteurs

La mission estime qu'il serait utile de prévoir un retour d'expérience sur la gestion de cet évènement en vue de favoriser une meilleure coordination des autorités sanitaires compétentes et de préciser aux acteurs de la recherche les conditions et les modalités d'information de celles-ci.

Elle constate que les évènements indésirables survenus ont fait l'objet de plusieurs déclarations parallèles effectuées par les acteurs institutionnels compétents localement d'une part et par BIOTRIAL d'autre part. Cette situation est principalement le fruit de la déclaration trop tardive par BIOTRIAL de ces évènements à l'ANSM. Sans revenir sur l'obligation pour les promoteurs de déclarer sans délai les évènements indésirables graves survenus dans le cadre d'un essai FIH, il convient de clarifier le cadre d'intervention des acteurs institutionnels dans la gestion de l'alerte.

Recommandation n°16 : Assurer un partage d'expérience au sein de l'autorité sanitaire (ANSM, DGS, ARS) sur la gestion de ce type de crise.

Recommandation n°17 : Garantir l'accessibilité 24h sur 24 d'un n° de téléphone dédié à l'ANSM.

Recommandation n°18 : Exiger de la part des laboratoires pharmaceutiques la mise à disposition des autorités sanitaires de l'exhaustivité des données en cas d'impératif de santé publique.

Recommandation n°19 : Faire adopter le principe d'assurer la diffusion des informations utiles à la communauté scientifique dans ce type de situations et préciser les modalités de diffusion, afin de favoriser l'élucidation des causes des événements indésirables graves survenus et de prévenir la répétition d'accidents dramatiques de ce type.

CONCLUSION :

La mission souligne l'importance des enjeux qui tient à la fois :

- au caractère dramatique de la survenue d'un décès et de plusieurs effets indésirables graves chez des personnes qui se prêtent volontairement à une recherche biomédicale alors qu'elles ne sont pas malades ;
- à l'absence d'antécédent connu de ce type de drame : survenue d'EIG chez la majorité des personnes d'une même cohorte en l'absence de signal préclinique et dans les cohortes précédentes⁹⁸ ;
- aux questions que ce drame soulève en matière d'encadrement et de sécurisation des conditions dans lesquelles sont réalisés les essais faits avec des produits expérimentaux lorsqu'ils sont administrés pour la première fois chez l'humain.

La mission estime qu'en l'état actuel de la réglementation, il n'y a pas lieu de remettre en cause la régularité des conditions dans lesquelles la conduite de la recherche a été autorisée par l'autorité administrative, l'ANSM, et par le Comité de protection des personnes Ouest VI.

Elle estime la réglementation trop lacunaire sur certains points.

Elle regrette le flou de certaines des dispositions du protocole laissées à l'appréciation du promoteur et de l'investigateur du fait des lacunes de la réglementation.

Pour ce qui concerne la conduite de l'essai, elle estime que le déroulement des premières phases de l'essai s'est opéré dans des conditions conformes à la réglementation et aux pratiques habituelles.

La mission estime que la responsabilité de BIAL est engagée sur les points suivants :

- Choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission ;
- Retard à l'information de l'autorité sanitaire qui constitue un manquement majeur ;
- Devoir de poursuite des investigations relatives au(x) mécanisme(s) des EIG qui relève de sa responsabilité scientifique et éthique.

La mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur les points suivants :

- Choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission;
- Trois manquements majeurs lors de la gestion de crise :
 - poursuite de l'administration du produit aux volontaires de la cohorte n°5 de la phase MAD le lundi matin 11 janvier 2016 et manquement à son devoir d'information préalable sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé ;
 - manquement à son devoir d'information des autres volontaires du groupe n°5 de la phase MAD sur le fait nouveau et absence de recherche de confirmation de leur consentement à la poursuite de leur engagement dans la recherche compte tenu de sa gravité.

⁹⁸ Eddlestone M. et al. Br J Clin Pharmacol 2016 cité supra.

- retard à l'information de l'autorité sanitaire.

Il revient aux autorités sanitaires (nationales et européennes) de clarifier la réglementation en matière de déclaration de fait nouveau et d'effet indésirable.

La mission estime nécessaire qu'intervienne dans les meilleurs délais une réunion d'expertise internationale indépendante conduisant à reconsidérer le cadre de protection des personnes volontaires participant à des essais de 1ère administration chez l'humain de manière à renforcer leur sécurité⁹⁹ :

- compte tenu des interrogations subsistantes sur le produit BIA 10-2474 ;
- Compte-tenu des incertitudes relatives à la ou aux cause(s) des EIG survenus ;
- Compte-tenu du caractère imprécis de la réglementation et des recommandations internationales sur certains points, et de la place laissée à un certain degré de variabilité possible des pratiques,

Christine d'AUTUME

Dr Gilles DUHAMEL

⁹⁹ Selon certains experts rencontrés par la mission, une démarche similaire pourrait être menée en cancérologie.

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation
1	Rappeler aux ARS et aux CPP les obligations qui leur incombent en matière de recueil des déclarations d'intérêt et de prévention des conflits d'intérêt potentiels lors de l'examen des projets de recherche biomédicale
2	Mobiliser la communauté scientifique internationale pour définir et lancer les études nécessaires à la compréhension des événements survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474
3	Définir avec BIAL les modalités de sa participation à ces études
4	Inviter l'Union européenne à mener une étude comparative des pratiques d'autorisation des pays membres en matière d'essais de 1 ^{re} administration humaine
5	Imposer au promoteur de fournir à l'autorité administrative une information complète sur les études précliniques menées
6	Favoriser au niveau européen et international le développement et la prise en compte des différents travaux et développements actuels en matière de modélisation - simulation - modulation
7	Imposer au promoteur de fournir l'argumentaire sur le rationnel des études métaboliques conduits in vitro et leur caractère suffisant
8	Rediscuter les critères pré-cliniques permettant de classer un produit expérimental selon son niveau de risque et préciser les études pré-cliniques permettant de les évaluer
9	Engager une réflexion en vue de préciser les critères de sélection des volontaires sains
10	Etablir des recommandations en vue d'améliorer la sélection et le suivi des volontaires engagés dans les essais de 1 ^{re} administration humaine
11	Renforcer l'encadrement des essais FIH en phases SAD et MAD en matière de sujet sentinelle ; d'administration séquentielle ; d'intervalles entre cohortes ; de progression des doses)
12	Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles
13	Mettre à la disposition des volontaires qui le demandent l'ensemble des avis du CPP sur le protocole (y compris les demandes d'information et de modification)
14	Engager une réflexion sur les critères de mise en place d'un comité de surveillance indépendant de l'essai et sur les conditions lui permettant d'intervenir efficacement
15	Définir des orientations claires en matière de levée d'insu, de suspension d'administration et d'arrêt d'essai et les faire valider au plan international
16	Assurer un partage d'expérience au sein de l'autorité sanitaire (ANSM, DGS, ARS) sur la gestion de ce type de crise
17	Garantir l'accessibilité 24h sur 24 d'un n° de téléphone dédié à l'ANSM.
18	Exiger de la part des laboratoires pharmaceutiques la mise à disposition des autorités sanitaires de l'exhaustivité des données en cas d'impératif de santé publique
19	Faire adopter le principe d'assurer la diffusion des informations utiles à la communauté scientifique dans ce type de situations et d'en préciser les modalités, afin de favoriser l'élucidation des causes des événements indésirables graves survenus et de prévenir la répétition d'accidents dramatiques de ce type

Concernant BIAL et son produit BIA 10-2474 :

- Mobiliser la communauté scientifique internationale pour définir et lancer les études nécessaires à la compréhension des événements survenus dans le cadre de l'essai BIA 10-2474 (recommandation n°2)
- Définir avec BIAL les modalités de sa participation à ces études (recommandation n°3)

Recommandations de portée nationale :

⇒ Relatives aux CPP :

- Rappeler aux ARS et aux CPP les obligations qui leur incombent en matière de recueil des déclarations d'intérêt et de prévention des conflits d'intérêt potentiels lors de l'examen des projets de recherche biomédicale (recommandation n°1)
 - Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles (recommandation n°12)
 - Mettre à la disposition des volontaires qui le demandent l'ensemble des avis du CPP sur le protocole (y compris les demandes d'information et de modification (recommandation n°13)
 - Engager une réflexion sur les critères de mise en place d'un comité de surveillance indépendant de l'essai et sur les conditions lui permettant d'intervenir efficacement (recommandation n°14)
- ⇒ Relatives à l'autorité sanitaire :
- Assurer un partage d'expérience au sein de l'autorité sanitaire (ANSM, DGS, ARS) sur la gestion de ce type de crise (recommandation n°16)
 - Garantir l'accessibilité 24h sur 24 d'un n° de téléphone dédié à l'ANSM (recommandation n°17)

Recommandations de portée internationale :

- ⇒ Comparaison des pratiques européennes :
- Inviter l'Union européenne à mener une étude comparative des pratiques d'autorisation des pays membres en matière d'essais de 1^{re} administration humaine (recommandation n°4)
- ⇒ Renforcement de la sécurité des essais :
- Imposer au promoteur de fournir l'argumentaire sur le rationnel des études métaboliques conduits in vitro et leur caractère suffisant (recommandation n°7)
 - Rediscuter les critères pré-cliniques permettant de classer un produit expérimental selon son niveau de risque et préciser les études pré-cliniques permettant de les évaluer (recommandation n° 8)
 - Engager une réflexion en vue de préciser les critères de sélection des volontaires sains (recommandation n°9)
 - Etablir des recommandations en vue d'améliorer la sélection et le suivi des volontaires engagés dans les essais de 1^{re} administration humaine (recommandation n°10)
 - Renforcer l'encadrement des essais FIH en phases SAD et MAD en matière de sujet sentinelle, d'administration séquentielle, d'intervalles entre cohortes, de progression des doses (recommandation n°11)
 - Définir des orientations claires en matière de levée d'insu, de suspension d'administration et d'arrêt d'essai et les faire valider au plan international (recommandation n°15)
- ⇒ Adoption de nouveaux principes :
- Imposer au promoteur de fournir à l'autorité administrative une information complète sur les études précliniques menées (recommandation n°5)
 - Favoriser au niveau européen et international le développement et la prise en compte des différents travaux et développements actuels en matière de modélisation - simulation - modulation (recommandation n°6)
 - Exiger de la part des laboratoires pharmaceutiques la mise à disposition des autorités sanitaires de l'exhaustivité des données en cas d'impératif de santé publique (recommandation n°18)
 - Faire adopter le principe d'assurer la diffusion des informations utiles à la communauté scientifique dans ce type de situations et d'en préciser les modalités, afin de favoriser l'élucidation des causes des événements indésirables graves survenus et de prévenir la répétition d'accidents dramatiques de ce type (recommandation n°19)

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

La Ministre
MT/RLM/NC/Pégase D.16-001144

Paris, le 15 janvier 2016

NOTE
A l'attention de
Monsieur Pierre BOISSIER
Chef de l'Inspection générale des affaires sociales

Objet : accident grave dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique de phase I.

A la suite d'un accident grave survenu dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique monocentrique de phase I, promu par le laboratoire Bial et monitoré par la société Biotral à Rennes, je souhaite que vous puissiez engager sans délai une mission d'inspection sur site, en application de l'article L.1421-1 du code de la santé publique.

Je vous demande de m'indiquer dans quelles conditions, il a été fait application de la réglementation en matière d'autorisation de réalisation de l'essai clinique, d'autorisation des lieux habilités à réaliser une activité de recherche biomédicale, de respect des dispositions de recrutement de volontaires sains, d'administration d'un produit pharmaceutique, de signalement d'événements indésirables graves et de modalités d'information des familles.

La responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles devra être clairement établie.

Je souhaite pouvoir disposer d'une première note d'étape à la fin du mois de janvier et du rapport final pour la fin du mois de mars 2016.

Les services de l'Agence régionale de santé Bretagne, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de la Direction générale de la santé vous apporteront leur concours dans la réalisation de votre mission.

Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU CONTACTEES

Cabinet de la ministre des affaires sociales, de la santé, et des droits des femmes :

Etienne Champion : directeur de cabinet

Nicolas PEJU : directeur-adjoint

Djillali ANNANE : conseiller en charge de l'innovation, de la recherche et de l'enseignement supérieur

Direction générale de la santé :

Benoit Vallet : directeur général

Catherine Choma et ses collaborateurs concernés : sous direction politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins, sous-directrice

ANSM :

Dr Dominique Martin : directeur général

Dr Mahmoud Zureik : directeur scientifique et de la stratégie européenne

Dr Philippe Vella : direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants , directeur

Carole le Saulnier : directrice des affaires juridiques et réglementaires

Gaëtan Rudant : directeur de l'inspection

J. Laporte: direction de l'inspection

Phillipe Farfour: direction de l'inspection

Membres de l'équipe responsable de l'évaluation de la demande d'autorisation de l'essai

ARS de Bretagne

Olivier de Cadeville, directeur général

Antoine Bourdon, directeur de Cabinet

Jean-Michel Doki-Thonon, directeur de la santé publique

José-Hector Aranda-Grau

Françoise Durandière

Pierre Guillaumot

Patrick Zamparutti

Vincent Sevaer

CPP Ouest VI :

Dr Carlhant-Kowalski, Présidente

Mme Mariannick Le Bot

Mme Omnes, membre du CPP

CPP Rennes :

Mme Gaëlle Costiou, ancienne présidente du CPP

...

Trois volontaires de la cohorte MAD 50 mg

BIOTRIAL :

Jean Marc Gandon : président
Dr Alain Patat : vice-président, chief medical officer, contribution écrite
Dr Nicolas Fauchoux : director clinical pharmacology units
Dr Didier Chassard : associate medical & scientific director, investigateur principal
Dr Philippe Danjou : senior director R&D
Viviane Guermont : global QA & regulatory compliance director
Dr Emilie Tadié : investigateur principal en début d'essai
Dr Marie-Claude Homery : senior clinical research physician
Dr Béatrice Astruc : senior clinical research physician
Dr Frédérique Lemaux-Duvillier : pharmacienne
Michèle Pen : clinical trial manager
Dr Anne Christine Della Valle : junior clinical research physician
Dr Hakim Charfi
Pascale Guezou : infirmière
Dr Long-Bourguignon
Dr Lucie Chedot
Dr Julien Dagher
Maître Thomas Roche, avocat de BIOTRIAL

BIAL :

Joao Ferreira: directeur médical
Ana Teresa Santos : senior clinical research manager
Susana Tavares : head of OA
Patricio Soares da Silva : R&D director
Paul Moser : Head of Pharmacology
Maria João Bonifácio : Head of Primary Pharmacology
Francisco Rocha (BsC; Head of Clinical Research
Helena Gama : Head of Pharmacovigilance
Amílcar Falcão : BIAL consultant on pharmacokinetics
Alexandre Regniault : BIAL legal consultant
João Neves : BIAL Member of the Board

CHU de Rennes :

Veronique Anatole-Touzet : directrice générale
Pr Gilles Brassier : Président de la CME
Pr Gilles Edan: chef du service de neurologie
Pr Yves Le Tulzo : responsable réanimation médicale
Pr Eric Bellissant : responsable du service de pharmacologie - toxicologie
Dr Thomas Ronzière : responsable de l'unité neuro-vasculaire

Experts du CSST :

Pr Bertrand Bégaud
Pr Marie Germaine Bousser
Dr Pascal Cohen
Pr Bertrand Diquet
Pr Pierre Duprat

Dr Walter jannssens
Pr Michel Mallaret
Pr Guy Mazué
Pr Joelle Micaleff
Pr Claude Monneret
Pr Jean Louis Montastruc
Dr Laurent Venance

Experts directement consultés par la mission :

Pr Christian Funck-Brentano, pharmacologue, responsable du Centre d'investigation clinique de la Pitié-Salpêtrière, INSERM, AP-HP
Pr Fritz Bühler, Professor emeritus of Pharmaceutical Medicine and Pathophysiology, Internal Medicine and Cardiology at the Faculty of Medicine, University of Basel
Pr Bertrand Diquet : chef du service de Pharmacologie, Université et CHU d'Angers
Dr Donald Stanski, global head, Quantitative Clinical Pharmacology, Early Clinical Development, Astra Zeneca, Gaithersburg, USA
Dr Patrick Michel : Université Pierre et Marie Curie, Institut du cerveau et de la moelle épinière
Pr Phillipe Beaune : Université Paris Descartes, AP-HP
Dr François Ballet : président du comité Recherche & Développement Medicen

Les entreprises du médicament (LEEM) :

Phillipe Lamoureux : directeur général
Thomas Borel : directeur des affaires scientifiques

ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DES REMARQUES DU CPP SUR LE PROTOCOLE BIA 10-2474

Tableau 3 : Remarques du CPP Ouest VI et suites apportées

REMARQUES DU CPP	REPONSE DE BIOTRIAL (extraits résumés)	SUITES APORTEES
<p>1. AU NIVEAU DE LA RECHERCHE</p> <p>Apporter des explications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur les tests pharmacodynamiques choisis vis-à-vis du profil thérapeutique de la molécule testée (par exemple intérêt du test de provocation de la toux). - Sur l'utilisation de la capsïcaine en inhalation. <p>-Sur l'adéquation entre les critères de sélection</p> <p>Fournir le « Marijuana scale ».</p> <p>Le Comité souhaite recevoir l'assurance que l'article du code de santé publique (L1121-2 4ème alinéa) soit respecté : « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain : si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible... » particulièrement concernant la partie pharmacodynamie (PD).</p>	<p><u>Les tests pharmacodynamiques</u> ont été choisis afin de mettre en évidence une activité potentielle du BIA 10-2474 lorsqu'il est administré en doses répétées (donc lorsqu'il a atteint son état d'équilibre) sur certains systèmes/appareils :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Marijuana scale</u> : cette échelle de 12 questions permet de mettre en évidence les effets subjectifs du produit. Elle sera proposée aux sujets le matin avant la prise du produit et 3 heures après ; - <u>Tests psychométriques</u> : ces tests sont couramment utilisés dans l'évaluation des inhibiteurs de la FAAH ; - <u>test de vomissement induit par l'apomorphine</u> : les endocannabinoïdes pourraient avoir des effets anti-émétiques et cette classe thérapeutique pourrait être utilisée au cours des traitements par chimiothérapie. Ces effets peuvent être recherchés par le test de provocation de vomissements à l'apomorphine qui est un test connu ; - test de tolérance au froid : les études pré-cliniques chez la souris ont montré un effet analgésique/ anti-inflammatoire et une potentialisation de l'effet antinoceptif des AEA exogènes ; - test de provocation de la toux : l'inhibition de la FAAH pourrait avoir un effet anti-tussif qui peut être recherché par un test (standard) de provocation de la toux. <p>La capsïcaine provoque une irritation bronchique de courte durée et stimule la toux et est très bien tolérée.</p> <p><u>Adéquation des critères d'inclusion et d'exclusion</u> (recherche de toxique négative versus consommation de cannabis actuelle) : le critère d'inclusion n° 6 prévaut sur critère d'exclusion n° 6 concernant la consommation de cannabis qui est supprimé;</p> <p><u>Respect de l'article L1121-24 du CSP :</u></p>	<p>Pas de modifications apportées aux documents.</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Pas de modifications apportées aux documents</p> <p>Prise en compte de la remarque.</p> <p>Ce volet des réponses concerne la partie pharmacodynamie (PD) de l'essai qui n'a pas été conduite (abandon de l'essai). Il visait à démontrer que toutes les précautions avaient été prises pour minimiser les inconvénients subis par les sujets, une seule cohorte étant concernée</p>

ANNEXE 2 : OBSERVATIONS DE BIOTRIAL SUR LA NOTE D'ETAPE 2016-012N DE LA MISSION

« Note d'étape : enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique – Premières constatations »

o Ces observations écrites précisent et complètent les observations orales présentées lors de la rencontre qui s'est tenue le mercredi 17 février 2016 dans les locaux de BIOTRIAL en présence des deux inspecteurs de l'IGAS, deux représentants de BIOTRIAL et leur conseil.

Cette rencontre a été sollicitée par BIOTRIAL en application de l'article L. 122-1 du Code des relations entre le public et l'administration(CRPA)¹ dans la mesure où la procédure d'inspection menée par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) peut conduire à des décisions mentionnées à l'article L. 211-2 du CRPA.

¹ Article L. 122-1

Les décisions mentionnées à l'article L. 211-2 n'interviennent qu'après que la personne intéressée a été mise à même de présenter des observations écrites et, le cas échéant, sur sa demande, des observations orales. Cette personne peut se faire assister par un conseil ou représenter par un mandataire de son choix.

L'administration n'est pas tenue de satisfaire les demandes d'audition abusives, notamment par leur nombre ou leur caractère répétitif ou systématique. »

Aussi, il est essentiel, dans un souci d'impartialité et d'équité, que les principes fondamentaux tels le respect du contradictoire et de l'égalité des armes soient respectés.

o Les deux inspecteurs de l'IGAS, Madame Christine d'AUTUME et le Docteur Gilles DUHAMEL, ont eu pour mission de vérifier l'application de la réglementation en vigueur et de relever les éventuels écarts susceptibles d'entraîner une décision de police sanitaire.

A titre d'illustration, nous pouvons notamment souligner les diligences des inspecteurs concernant l'autorisation de lieu dont bénéficie BIOTRIAL : « *Au regard de ces manquements, la mission a examiné le bien-fondé d'une éventuelle suspension de l'autorisation de lieu de recherche accordée à BIOTRIAL.* » (p.23).

A ce stade de la procédure d'inspection, il n'est pas possible de connaître les conclusions et les éventuelles suites administratives qui seront données au rapport d'inspection final.

Cependant, préalablement à l'adoption d'un rapport d'inspection final, BIOTRIAL souhaite faire part de ses observations sur les premières constatations rendues publiques par l'IGAS le 4 février 2016.

En effet, compte tenu de la publicité donnée à cette note d'étape et ce, avant toute communication à BIOTRIAL, empêchant cette dernière de faire part, à titre préalable et de manière contradictoire, ses observations sur les conclusions des inspecteurs de l'IGAS, il est demandé que les présentes observations soient annexées au rapport d'inspection final. 2

Ces observations constitue un droit de réponse légitime à la note d'étape publiée sur le site du ministère de la santé², étant précisé que celles-ci sont uniquement relatives aux premières constatations et ne portent pas sur le rapport préliminaire d'inspection, non encore disponible au jour des présentes.

² <http://social-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/accident-survenu-dans-le-cadre-d-un-essai-clinique-rapport-d-etape>

³Source : Larousse – Edition électronique

BIOTRIAL souhaite tout d'abord revenir sur les faits qualifiés, de façon erronée et précipitée, de « manquements », pour ensuite présenter ses différentes observations sur les autres éléments contenus dans la note d'étape.

I. BIOTRIAL souhaite s'expliquer sur les trois « manquements majeurs » identifiés par l'IGAS

Il est important de souligner que l'IGAS n'envisage pas de suspendre l'autorisation de lieu de BIOTRIAL, estimant que « *la poursuite des essais chez BIOTRIAL, ne paraît pas pour autant susceptible, aujourd'hui, de mettre en danger les personnes qui s'y prêtent compte tenu des conditions d'organisation, de fonctionnement et de professionnalisme dans lesquelles les essais sont conduits* ».

Il convient également de relever que l'IGAS, aux termes de sa mission, reconnaît que les obligations légales et réglementaires ont bien été respectées, ne remettant ainsi **pas en cause l'autorisation de l'essai délivrée par l'ARS malgré les insuffisances relevées.**

Dans la mesure où l'IGAS a relevé que les obligations légales et réglementaires ont été respectées lors de la conduite de l'essai clinique, BIOTRIAL s'interroge légitimement sur la possible qualification de faits relevés dans cette note d'étape de l'IGAS en « *manquements majeurs* ».

En tout état de cause, BIOTRIAL démontrera que les reproches formulés à son encontre ne peuvent constituer aucun manquement à une quelconque norme contraignante.

1. La note d'étape ne prend pas le soin de définir ce qui doit être entendu par « manquement majeur »

o Selon la note d'étape de l'IGAS, « *il apparaît que la plupart des conditions de réalisation de l'essai se sont déroulées conformément au protocole. Toutefois, la mission retient trois manquements majeurs eu égard à la déontologie et à la réglementation* ».

Pour autant, la note d'étape ne prend pas le soin de définir la notion de « *manquement majeur* ». Selon le dictionnaire Larousse, un « manquement » est défini comme une « *Action de manquer à un devoir, à une loi, à une règle : De graves manquements au règlement.* »³

La notion de « Majeur » est, quant à elle, définie par l'ANSM comme ci-après :

« Conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. »⁴

⁴ Sources : ANSM, Tableau de classement des observations

o Il ressort de ces éléments que les éventuels « manquements » constatés doivent être nécessairement qualifiés en fait et en droit. En d'autres termes, une situation de fait doit être contraire à une règle de droit ou à une obligation pour constituer un manquement ou bien un écart.

La mission confiée à l'IGAS par la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, telle que retranscrite dans la note d'étape, est sans équivoque.

Elle doit consister en une analyse des conditions dans lesquelles il a été fait application de la **réglementation en matière de recherches biomédicales** et d'établir clairement la responsabilité **des différents intervenants** dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles.

En l'absence de référentiel contraignant, aucun manquement ne peut être caractérisé.

L'impartialité exigée pour toute mission d'inspection impose que les éventuels reproches pouvant être formulés par les inspecteurs reposent sur des éléments objectifs, des référentiels opposables et non, sur des simples considérations de bon sens.

2. L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche aux autres volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50 mg)

a. Rappel des faits

Le volontaire 2508 a été conduit à l'hôpital le dimanche 10 janvier 2016 à 20h46 à la demande du médecin de garde de BIOTRIAL, ce sujet se plaignant de symptômes caractéristiques d'une migraine ophthalmique.

L'ordonnance, que les inspecteurs ne semblaient pas détenir et qui leur a été remise lors de l'entretien ci-dessus, mentionne : « Cette symptomatologie est possiblement en lien avec le produit administré. Merci de bien vouloir apporter un avis neurologique et effectuer les examens complémentaires approfondis nécessaires éliminant toutes autres causes. ».

Les symptômes présentés par le sujet pouvaient être les conséquences d'une action du produit sur le système nerveux central (SNC) et n'étaient pas d'une intensité sévère. L'hospitalisation avait donc pour objectif d'obtenir un avis spécialisé neurologique et de réaliser des examens complémentaires afin d'éliminer toute autre pathologie intercurrente sans lien avec le produit. 4

Dans sa note d'étape, l'IGAS omet d'évoquer un événement important qui ressort pourtant expressément de la chronologie communiquée par BIOTRIAL.

Contrairement à ce que semble considérer l'IGAS, un échange est intervenu le dimanche 10 janvier 2016 vers 22h00 entre BIOTRIAL et le CHU à la suite de l'hospitalisation du volontaire 2508 :

« Vers 22h00 : le médecin de garde est appelé par un médecin des urgences ayant pris en charge le volontaire 2508. Indique qu'un scanner va être réalisé et demande si on pourrait reprendre le volontaire pour surveillance du fait de l'absence de lit sur le CHU. Le médecin de garde répond de garder le volontaire aux urgences pour surveillance. »

Il ressort de ce compte rendu que :

- faute de lits disponibles à l'hôpital, le médecin des urgences propose à BIOTRIAL de récupérer le volontaire 2508 après la réalisation d'un scanner (*il a été indiqué au médecin de BIOTRIAL que le service en charge des IRM ne fonctionnait pas la nuit*).

- il est apparu préférable au médecin de BIOTRIAL que le volontaire 2508 reste sous surveillance à l'hôpital.

Force est également de constater que, lors de cet échange aucune information en provenance du CHU ne permettait d'appréhender la moindre évolution de l'état de santé du volontaire 2508.

Ainsi et dans la mesure où le CHU avait proposé au médecin de garde, dans la nuit du 10 janvier 2016, de récupérer le volontaire 2508, BIOTRIAL attendait le retour du volontaire 2508 le matin du lundi 11 janvier 2016, retour qui devait avoir lieu vraisemblablement après la réalisation d'un IRM dès l'ouverture du service.

Comme il l'a été déjà précisé aux inspecteurs de l'IGAS, à 8h00 du matin le lundi 11 janvier 2016, aucune information en provenance du CHU ne pouvait laisser penser à une quelconque détérioration de l'état de santé du volontaire 2508 qui devait subir des examens complémentaires et dont le retour au centre de recherche BIOTRIAL avait même été proposé par un médecin des urgences dans la nuit du 10 janvier 2016.

Le médecin en charge des administrations se trouvait donc devant un cas isolé de potentiels troubles neurologiques (*maux de tête*), hospitalisé pour bilan complémentaire et pour lequel le retour du sujet ou, à défaut, des informations indiquant un diagnostic autre, étaient attendus.

Les autres sujets ne présentaient pas de troubles similaires au sujet transféré la veille au soir et aucun signe d'appel clinique particulier n'avait été noté durant tout l'essai.

A ce stade, le produit (*ainsi que les autres produits du même type*) n'était pas suspecté de pouvoir causer des troubles neurologiques graves d'apparition brutale et inattendue.

Il était donc parfaitement conforme aux bonnes pratiques et usages professionnels, de poursuivre le protocole pour les sujets restants. L'objectif de l'essai étant notamment de déterminer la dose qui provoquait les premiers effets indésirables mal tolérés. 5

b. Sur l'obligation d'information du service des urgences et l'absence d'obligation de BIOTRIAL de rechercher des informations auprès du service des urgences

o Dans une telle hypothèse, lorsqu'un volontaire est sous la responsabilité d'une équipe soignante au sein d'un hôpital, cette dernière est débitrice d'une obligation d'information.

Il ressort des textes applicables que l'équipe soignante de l'hôpital est la seule à pouvoir apprécier l'état de santé d'un patient et doit pouvoir en tirer toutes les conséquences notamment en termes d'information vis-à-vis du médecin qui lui a confié ce patient.

L'article R. 4127-59 du Code de la santé publique dispose ainsi que :-

« Le médecin appelé d'urgence auprès d'un malade doit, si celui-ci doit être revu par son médecin traitant ou un autre médecin, rédiger à l'intention de son confrère un compte rendu de son intervention et de ses prescriptions qu'il remet au malade ou adresse directement à son confrère en informant le malade. Il en conserve le double ».

L'article R. 4127-63 du Code de la santé publique précise quant à lui :

*« Sans préjudice des dispositions applicables aux établissements publics de santé et aux établissements privés participant au service public hospitalier, le médecin qui prend en charge un malade à l'occasion d'une hospitalisation doit en aviser le praticien désigné par le malade ou son entourage. **Il doit le tenir informé des décisions essentielles auxquelles ce praticien sera associé dans toute la mesure du possible.** »*

Ainsi, s'agissant du cas spécifique d'un essai clinique et lorsqu'un investigateur confie aux soins d'un service d'urgences un volontaire, la combinaison des articles R. 4127-63 et R. 4127-59 du Code de la santé publique, confirme que les médecins consultés ont l'obligation de tenir informé l'investigateur afin de le mettre en mesure de prendre les décisions essentielles en lien avec le protocole destinées à protéger les autres participants.

En l'espèce, l'équipe soignante du CHU connaissait parfaitement la situation puisque, outre les informations qui leur avaient été adressées avant le début de l'essai conformément aux dispositions de l'article R. 1123-63 du CSP, l'ordonnance sollicitant l'hospitalisation du sujet 2508 mentionnait expressément sa participation à un essai clinique.

De plus, l'échange téléphonique de 22h00 a également permis au médecin des urgences de solliciter des informations complémentaires sur le produit testé. 6

o *A contrario*, il n'existe aucun texte qui mette à la charge d'un investigateur ou de tout autre médecin qui recourrait au service d'un médecin consultant une obligation de rechercher des informations sur l'état du patient transféré.

Cette absence d'obligation s'explique notamment par des contraintes légales, matérielles et de bons sens.

En effet, lorsqu'une personne souhaite obtenir des informations sur un patient hospitalisé, aucune information ne peut être délivrée directement pour des raisons évidentes de respect du secret médicaux.

5 Art. L. 1110-4 du CSP

Le service consulté doit donc, en pratique, rappeler la personne pour s'assurer de sa qualité et lui délivrer, le cas échéant, les informations en sa possession.

En outre, compte tenu de la charge de travail du service des urgences, il apparaît totalement inopportun de déranger régulièrement le service alors qu'aucun élément d'inquiétude particulier n'a été identifié.

Matériellement, il est également impossible pour le médecin qui confie un patient à un médecin consultant de connaître le meilleur moment pour contacter son confrère ne connaissant pas l'instant où ce dernier disposera d'informations pertinentes sur l'état du patient.

Les usages et pratiques professionnels reprennent les principes déontologiques ci-dessus rappelés et conduisent donc à attendre des nouvelles du médecin ou du service ayant pris en charge un patient.

Le courrier adressé par le médecin de garde de BIOTRIAL à son confrère des urgences mentionnait d'ailleurs expressément sous sa signature, son numéro de mobile, afin de faciliter une prise de contact rapide et directe en cas de nécessité.

o En dehors de l'apparition d'événements nouveaux notamment parmi les autres sujets, **il n'y avait donc aucune raison objective que BIOTRIAL** prenne attache avec le service des urgences avant la poursuite des administrations aux autres volontaires conformément au protocole, étant rappelé qu'il avait été convenu, lors de l'échange téléphonique qui s'était tenu dans la nuit du dimanche 10 janvier 2016, que BIOTRIAL récupérerait le volontaire 2508 le lundi 11 janvier 2016 au matin.

L'IGAS n'est donc pas fondée à considérer que le fait de ne pas avoir obtenu de nouvelles, le lundi 11 janvier 2016 avant 8h00, quant à l'état de santé du volontaire 2508 subissant des examens complémentaires, puisse constituer un quelconque manquement à des règles spécifiques.

Parfaitement conscients de cette situation, les inspecteurs de l'IGAS, afin de caractériser un éventuel manquement, « *considère (...) [que] l'esprit des bonnes pratiques et celui de la réglementation n'ont pas été convenablement respectés par BIOTRIAL* ». 7

Or, et comme détaillé ci-dessus, aucun élément objectif n'imposait du personnel de BIOTRIAL qu'il se rapproche de l'hôpital pour obtenir des informations sur l'évolution de l'état de santé du volontaire 2508.

Ainsi, les affirmations contenues dans la note d'étape de l'IGAS ne reposent sur aucun fondement sérieux et nient délibérément les règles et usages des professionnels de santé.

c. Sur l'absence d'incidence des faits reprochés à BIOTRIAL

En complément des éléments détaillés précédemment, il convient de s'interroger sur l'opportunité de reprocher à BIOTRIAL de ne pas avoir contacté le service des urgences avant le lundi 11 janvier 2016 à 8h00 du matin alors qu'à cet instant, les informations dont aurait disposé l'investigateur n'auraient, en tout état de cause, eu aucune incidence sur la poursuite de l'essai.

Le lundi 11 janvier 2016 à 9h00, lorsque l'investigateur contacte l'hôpital pour s'informer de l'absence de nouvelles concernant le retour du sujet hospitalisé, aucune information alarmante ne lui est donnée concernant le volontaire 2508 qui visiblement passe une IRM, confirmant ainsi, pour BIOTRIAL, la poursuite classique d'examens complémentaires.

A cet instant, BIOTRIAL considère légitimement, faute d'information alarmante et nouvelle quant à l'évolution de l'état de santé du volontaire 2508 en provenance du CHU, que son état n'a pas évolué depuis la veille au soir.

Comme évoqué précédemment, l'application du principe de sécurité vis-à-vis du secret médical, ne permet pas à un médecin des urgences, lors d'un contact par appel téléphonique entrant, de donner des informations faute de pouvoir identifier l'interlocuteur.

Il est donc nécessaire d'attendre un rappel du médecin des urgences pour disposer d'informations médicales complémentaires.

En l'espèce, il ne peut être contesté qu'une aggravation de l'état de santé du volontaire 2508 déjà identifié le lundi 11 janvier 2016 à 9h00, aurait nécessairement conduit le médecin des urgences à rappeler **immédiatement** le centre BIOTRIAL afin de l'informer de la dégradation de l'état de santé du volontaire 2508.

Or, cette prise de contact n'a eu lieu que **1 heure plus tard** et ce n'est qu'à cet instant, à savoir le **lundi 11 janvier 2016 à 10h00**, que BIOTRIAL a été informé de la survenue d'un AVC massif du tronc cérébral du volontaire 2508.

Avant cette communication, aucun élément objectif ne permettait d'envisager une telle évolution et donc ne justifiait pas de repousser ou suspendre l'administration du produit expérimental à 8h00 aux autres volontaires. 8

Il ne peut donc être reproché à BIOTRIAL de ne pas avoir pris attache avec l'hôpital le lundi 11 janvier 2016 avant 8 heures ou, plus généralement, son absence d'une quelconque prise de conscience des précautions à prendre avant la poursuite de l'administration du produit expérimental, dans la mesure où celles-ci auraient été inutiles eu égard au déroulé chronologique des événements puisque la survenance d'un AVC massif du tronc cérébral du volontaire 2508 n'était, selon les informations connues à ce jour, pas survenu le lundi 11 janvier 2016 à 9 heures.

3. L'absence d'information suffisante donnée à ces personnes pour qu'elles soient en mesure de confirmer de manière suffisamment éclairée leur consentement expressément renouvelé

o Les reproches formulés par l'IGAS reposent uniquement sur l'absence de contact de BIOTRIAL vers l'hôpital avant 8h00 le lundi 11 janvier 2016 et ainsi de l'impossibilité d'informer précisément les autres volontaires de l'état du volontaire 2508.

Selon l'IGAS il s'agissait pourtant « *d'une nouvelle information significative* ».

Or, sauf à considérer que l'IGAS dispose d'informations sur l'état de santé du volontaire 2508 plus précises que celles obtenues par BIOTRIAL le 11 janvier 2016 à 9h00 auprès du CHU, sans pour autant avoir estimé nécessaire d'en faire état dans sa note d'étape, le simple fait de réaliser des examens complémentaires approfondis pour savoir si des symptômes sont liés au produit administré, **ne constitue ni une nouvelle information significative** ni aucune raison objective justifiant de recueillir un nouveau consentement.

Contrairement aux affirmations de l'IGAS, et comme démontré précédemment, aucune nouvelle information médicale significative n'était connue au moment de l'administration du produit expérimental à 8h00 le 11 janvier 2016, celle-ci n'étant visiblement apparue cliniquement qu'après 9h00.

Il convient également de préciser que les volontaires ne pouvaient ignorer l'hospitalisation du sujet 2508 le dimanche soir. En effet, l'ensemble des sujets de l'étude disposent de lits dans la même pièce au sein des locaux de BIOTRIAL. Les volontaires sont en permanence ensemble dans la même pièce pendant tout l'essai.

Ils ne pouvaient donc ignorer la conversation que le volontaire 2508 avait eue avec le médecin de garde, et au cours de laquelle il lui a été indiqué qu'il allait être conduit à l'hôpital afin que soient réalisés des examens complémentaires approfondis pour comprendre si les symptômes étaient liés au produit administré.

Lors de l'administration réalisée conformément au protocole, BIOTRIAL n'était donc pas en mesure de délivrer une information sur la survenue d'un fait significatif relié au produit objet de l'étude, **fait significatif qui n'est intervenu que postérieurement.** 9

Ce n'est qu'*a posteriori* que BIOTRIAL peut considérer que l'AVC massif du tronc cérébral du volontaire 2508, apparemment survenue aux alentours de 10h00, constitue un fait significatif.

Aucun élément objectif ne peut conduire à reprocher à BIOTRIAL de ne pas avoir permis aux volontaires de revoir leur consentement **avant** la survenue de ce fait médical qui n'était pas intervenu au moment de l'administration du produit telle que prévue par le protocole..

o Par ailleurs, aucune disposition légale ni réglementaire n'impose à un investigateur de rechercher, **sans délai**, un nouveau consentement des volontaires à chaque survenue d'événements indésirables, étant précisé qu'il est préalablement nécessaire avant la communication de toute information, de déterminer si les événements indésirables sont bien consécutifs au produit.

Dans l'hypothèse de la survenue d'événements et d'effets indésirables, l'article L. 1123-10 du CSP, prévoit qu'il incombe au CPP, après avoir été informé de tels événements par le promoteur, de s'assurer si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

En l'espèce, BIOTRIAL n'a commis aucun manquement vis-à-vis de ces dispositions du Code de la santé publique.

Ni les différents services du CHU concernés, ni encore moins BIOTRIAL ne disposaient d'informations exhaustives et validées dans la matinée du lundi 11 janvier 2016 à 10 heures et ce, faute de pouvoir interpréter les symptômes présentés par le sujet 2508.

A cet instant, les médecins de l'hôpital ne pensaient d'ailleurs pas que de tels symptômes puissent être liés au produit expérimental. La survenue d'un AVC chez un homme approchant la cinquantaine ne semblait pas liée à sa participation à l'essai clinique.

Les 2 principales causes de l'AVC sont une hémorragie au niveau cérébral ou une ischémie liées à d'autres pathologies comme l'hypertension artérielle ou un thrombus. Ces problèmes hémorragiques peuvent provenir soit de la prise d'anticoagulants, d'anti-agrégants plaquettaires ou de médicaments augmentant la pression sanguine. Les inhibiteurs de la FAAH n'ont pas ces propriétés pharmacologiques et le sujet n'avait pas de problème de pression artérielle ni d'arythmie lors de son transfert à l'hôpital.

Le lien avec le produit testé paraissait donc improbable à ce stade.

Ce n'est qu'à partir de la visite de l'investigateur principal au service de réanimation afin d'obtenir plus d'informations sur ce qui lui avait été présenté comme un AVC massif du tronc cérébral, de ces échanges avec le personnel de ce service concernant un possible PRES syndrome dont une des étiologies peut être le produit testé et la levée de l'insu qu'il a été possible de disposer d'informations médicales suffisamment documentées. 10 11

Seulement à cet instant, soit le lundi après-midi, l'investigateur était en mesure de délivrer aux volontaires une nouvelle information significative relative à l'essai.

Dans l'après-midi, sur la base de ces informations médicales le promoteur et l'investigateur décident de suspendre l'administration des produits, dont la prochaine administration est prévue pour le lendemain matin.

Une réunion de l'ensemble des volontaires participant à l'essai a alors immédiatement été organisée à 17h30 afin de les informer de la décision de suspendre l'administration des produits expérimentaux tout en leur précisant qu'ils resteraient hospitalisés pour toute la durée prévue initialement afin d'assurer une surveillance spécifique et ainsi assurer leur sécurité.

L'IGAS ne peut donc affirmer, sans dénaturer les textes et la chronologie des évènements, que BIOTRIAL n'a pas fait une application correcte des dispositions des articles L. 1121-1-1 et L. 1122-1 du CSP.

o *A contrario*, il est important d'appeler l'attention sur le fait que la délivrance d'informations non vérifiées, non validées et donc de manière précipitée aurait pu conduire à exposer les autres volontaires à des conséquences beaucoup plus graves.

Ceux-ci, sur la base d'informations insuffisamment étayées, auraient pu décider de retirer leur consentement et quitter BIOTRIAL dès le lundi après-midi, ne permettant pas d'assurer le suivi clinique qui a permis de réagir sans délais dès l'apparition d'évènements indésirables.

Afin de pouvoir délivrer et maintenir un consentement libre et surtout éclairé, les volontaires doivent disposer d'une information loyale et exhaustive.

Dans ces conditions, il ne peut être reproché à BIOTRIAL de ne pas avoir respecté ses engagements vis-à-vis des volontaires qu'il a recrutés et impliqués.

Au contraire, par son comportement responsable et son professionnalisme, l'investigateur a su maintenir les sujets sous surveillance dans ses locaux et ainsi certainement éviter un véritable drame.

A chaque instant au cours de cet essai, BIOTRIAL et l'investigateur ont fait primer l'intérêt des personnes qui se prêtaient à la recherche biomédicale en prenant les mesures adéquates afin d'assurer leur sécurité. 12

4. Le non-respect du devoir d'information sans délai à l'autorité

- o L'IGAS méconnaît également les dispositions précises de l'article L. 1123-10 du CSP en se livrant à une interprétation erronée de ce texte.

En effet, l'IGAS n'est pas fondée à relever que « *la décision de BIOTRIAL reflète sa prise de conscience de la survenue d'un fait nouveau lié au produit susceptible de compromettre la sécurité des patients impliqués dans l'essai. En conséquence, il convenait de déclarer sans délai ce fait nouveau à l'ANSM.* »

Il est parfaitement erroné d'affirmer qu'en application de l'article L. 1123-10 du CSP « *les faits nouveaux doivent être signalés sans délai à l'ANSM et au CPP compétent* ».

Tous les faits nouveaux n'impliquent pas l'information sans délai de l'ANSM et des CPP et la prise de mesures urgentes de sécurité.

Un fait isolé dont la cause n'est pas connue n'est pas forcément susceptible de porter atteinte à la sécurité des autres volontaires.

Il est ici rappelé les termes de l'article L. 1123-10 du Code de la santé publique :

« *Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.*

*Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau **intéressant la recherche** ou le produit faisant l'objet de la recherche **est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent**, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.* »

En application de ce texte, l'obligation d'informer sans délai l'ANSM et le CPP s'applique lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche **est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes** qui s'y prêtent.

L'article 10 b) de la directive 2001/20/CE précise, quant à lui, que « *lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat* ».

Un fait nouveau pour lequel le promoteur et l'investigateur ne peuvent être en mesure de considérer qu'il est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche n'a pas à être communiqué sans délai à l'ANSM et au CPP. 13

o En l'espèce, le risque pour la sécurité des autres personnes se prêtant à la recherche n'a été caractérisé que le mercredi 13 janvier 2016, date à laquelle un nombre élevé de sujets a présenté des EIG (ou SAE en anglais).

Par voie de conséquence, la mesure de précaution prise par le promoteur et l'investigateur, le lundi 11 janvier 2016 dans l'après-midi, consistant à suspendre l'administration des traitements ne constituait pas une mesure urgente de sécurité et ce, **faute de pouvoir établir un lien entre l'aggravation de l'état de santé du sujet hospitalisé et sa participation à l'essai.**

Ce n'est qu'à partir du mercredi 13 janvier 2016 dans la matinée, et donc *a posteriori*, qu'il pouvait être possible de considérer que la mesure de précaution consistant en la suspension des traitements pouvait être qualifiée de mesure urgente de sécurité, c'est-à-dire à partir du moment où le promoteur et l'investigateur ont identifié un lien probable fort entre la prise du produit et les événements observés.

Immédiatement, le jour même, BIOTRIAL a engagé des démarches d'information à destination de l'ANSM.

Force est d'ailleurs de relever que, contrairement aux affirmations de l'IGAS, l'ANSM estime que le délai dans lequel l'agence a été informée n'a pas retardé la prise de mesures urgentes de sécurité, ni conduit à un blocage du processus de déclaration des données de sécurité.

Dans ces conditions, le soi-disant manquement, consistant en un non-respect du devoir d'information sans délai de l'autorité, ne peut pas être caractérisé.

5. BIOTRIAL a pris des mesures allant au-delà des exigences réglementaires afin d'assurer la protection des volontaires

La qualification des événements démontre le respect par BIOTRIAL des exigences réglementaires et des règles de bonnes pratiques en terme de conduite à tenir lors de l'apparition d'un événement indésirable grave.

a. Notions

La Communication de la Commission – Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3») - (2011/C 172/01)⁶⁷ explicite et détaille les définitions et donc les régimes applicables aux divers événements et effets indésirables qui surviennent dans le cadre d'un essai clinique.

⁶ JOUE 11.06.2011, C 172/1

⁷ Ces indications ne semblent pas être connues des inspecteurs qui ne les citent pas dans la note d'étape parmi les documents à partir desquels la mission a conduit son analyse (p.9) 14

Ainsi la lecture des articles 4.2 et s. et 7.2 et s. de ce texte permettent d'identifier et de distinguer les diverses notions applicables :

S'agissant de l'**événement indésirable** (EvI) :

« 4.2.1. «événement indésirable»

22. L'article 2, point m), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable» comme: «toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement». »

L'EvI est donc une manifestation nocive **avec ou sans lien causal avec l'utilisation du produit à l'étude.**

S'agissant de l'**effet indésirable** (Efi) :

7.2.1. «Effet indésirable» – causalité

43. L'article 2, point n), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«effet indésirable» comme suit: «toute réaction nocive et non désirée **à un médicament expérimental**, quelle que soit la dose administrée».

Le point 45 du même article précise :

45. La définition suggère **l'éventualité raisonnable d'un lien de causalité** entre l'événement et le médicament expérimental. Cela signifie qu'il existe des faits (preuves) ou des arguments suggérant un lien de causalité.

L'Efi est donc une réaction nocive dont il est raisonnable de penser au vu des faits, preuves et arguments existants qu'elle est liée à l'utilisation du produit expérimental.

S'agissant des **événements ou effets indésirables graves** (EIG) :

Lorsque la réaction nocive présente un certain caractère de gravité (notion elle aussi définie), cette gravité emporte la qualification.

En d'autres termes, la question n'est plus de savoir si la réaction nocive peut être raisonnablement mise en lien avec l'utilisation du produit expérimental ou non, mais son celle de son intensité, de sa criticité. 15

En effet, la CT-3 dispose (reprenant en cela les termes de la Directive 2001/20/CE) :

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

24. L'article 2, point o), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable grave» comme suit:

«**EVENEMENT** indésirable **OU EFFET** indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales». »

Ainsi, l'EIG est soit un évènement (pas de lien causal patent) soit un effet (lien causal raisonnable avec l'utilisation du produit) qui se caractérise par sa gravité.

Par ailleurs, la CT-3 précise également le **moment** auquel la notion de gravité doit être appréciée (article 4.2 point 25) :

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

25. Ces caractéristiques/conséquences doivent être examinées **au moment où l'événement se produit**. Par exemple, s'agissant d'un événement pouvant entraîner la mort, ce terme désigne un événement au cours duquel le sujet risquait de décéder; il ne désigne pas un événement qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave. »

Enfin, s'agissant de **l'effet indésirable inattendu** (EfII):

« 7.2.3. Effet indésirable «inattendu»

7.2.3.1. Définition

48. L'article 2, point p), de la directive 2001/20/CE, définit l'«effet indésirable inattendu» comme suit: «effet indésirable dont la **nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit** (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit).» »

Il faut souligner qu'un effet indésirable inattendu (EII) peut lui aussi être grave : **Effet Indésirable Grave Inattendu** dont la suspicion entraîne l'application d'un régime juridique particulier notamment s'agissant des mesures déclaratives (SUSAR). 16

b. Qualification des occurrences survenues pendant l'essai réalisé par BIOTRIAL

Compte-tenu de la chronologie des faits et vu les informations disponibles, les occurrences survenues pendant l'essai peuvent être qualifiées de la façon suivante :

Date	Qualification de l'occurrence survenue sur le sujet 2508
10.01.2016	Troubles de la vue et céphalées (administration de paracétamol) = EvI
10.01.2016 22h	Proposition par le service des urgences de renvoyer le sujet 2508. Pas de gravité indiquée = EvI
11.01.2016 ante AVC	Situation identique = EvI
11.01.2016 post AVC	La survenue de l'AVC permet de qualifier l'occurrence d'EIG : la gravité de l'occurrence entraîne un changement de sa qualification = EIG
12.01.2016	Situation identique au regard de la définition de la gravité = EIG
13.01.2016 matin	D'autres sujets montrent des troubles graves : cette évolution permet de qualifier l'occurrence d'Effet Indésirable Grave Inattendu (SUSAR) en effet, le lien causal entre l'occurrence et l'utilisation du produit devient raisonnablement possible = EFIGI

Les responsabilités et actions devant être prises par BIOTRIAL doivent être analysées en fonction de la qualification de l'occurrence.

En effet, un simple Evènement Indésirable (EvI) qui survient au décours d'un essai phase 1 n'est pas traité à l'identique d'un Effet Indésirable Grave Inattendu.

1. En l'espèce, le dimanche 10 janvier 2016, lorsque le sujet 2508 a présenté les symptômes rappelés, BIOTRIAL a pris les mesures urgentes normales et nécessaires lors de la survenue d'un évènement indésirable : le sujet a été adressé au service des urgences pour une prise en charge.

A ce stade, l'occurrence est un EvI. En d'autre terme il n'y a pas d'argument, de fait ou de preuves permettant de déterminer l'existence d'un lien raisonnable entre la survenue de l'occurrence et l'utilisation du produit. L'hospitalisation avait d'ailleurs pour objectif de réaliser des examens complémentaires afin de confirmer ou infirmer le lien avec le médicament expérimental.

L'occurrence est un évènement et pas un effet.

Le 10 janvier 2016 : les mesures urgentes normales et nécessaires ont bien été prises par BIOTRIAL conformément aux bonnes pratiques cliniques.

2. Le lundi 11 janvier 2016, antérieurement à l'AVC du sujet 2508, l'occurrence doit toujours être qualifiée d'EvI. 17

Les mesures urgentes normales et nécessaires face à une occurrence de cette nature (EvI) sont déjà effectives depuis la veille.

3. Le lundi 11 janvier 2016, suite à l'AVC du sujet 2508, l'occurrence devient un EIG, c'est-à-dire un évènement ou un effet indésirable grave.

L'existence d'un lien causal raisonnablement possible avec l'utilisation du produit expérimental n'est pas déterminée.

Le changement de qualification est uniquement lié à l'intensité de l'occurrence, à sa gravité.

A ce stade, BIOTRIAL doit donc prendre les mesures qui s'imposent face à un EIG.

Les équipes de BIOTRIAL poursuivent leur travail visant à la détermination d'un éventuel lien causal plausible avec l'utilisation du produit expérimental.

Face à un EIG, qui peut être soit un évènement, soit un effet, c'est-à-dire une occurrence dont la survenue n'est pas en lien apparent avec l'utilisation du produit expérimental, les mesures urgentes lors d'un essai phase 1 ne consistent pas en la suspension de l'administration du produit.

En effet, le lien avec le produit n'est pas en cause à ce stade.

Pourtant, BIOTRIAL et le promoteur ont, par mesure de précaution, en plus de la mise en oeuvre des mesures urgentes normales devant être entreprises lors de la survenue d'un EIG, suspendu l'administration du produit.

Là encore les mesures urgentes normales et nécessaires face à un EIG sont prises par BIOTRIAL.

La suspension de l'administration du produit doit donc être qualifiée de mesure de précaution supplémentaire allant au-delà des exigences réglementaires compte-tenu de la qualification de l'occurrence en EIG.

4. Le mardi 12 janvier 2016, la situation est rigoureusement identique à celle du lundi 11 janvier 2016 post AVC du sujet 2508.

Les mesures urgentes normales et nécessaires face à un EIG sont déjà effectives depuis la veille.

5. Le mercredi 13 janvier 2016 matin, suite à la survenue de nouvelles occurrences graves chez les autres sujets, la situation doit être qualifiée d'Effet Indésirable Grave et Inattendu (EFIGI).

A ce stade le lien entre l'utilisation du produit expérimental et la survenue des occurrences graves devient raisonnablement envisageable.

L'occurrence doit donc être qualifiée **d'effet**. 18

Les mesures urgentes qui doivent normalement être prises face à un effet indésirable grave et inattendu consistent notamment en l'arrêt de l'administration du produit.

En l'espèce, BIOTRIAL avait anticipé cette mesure depuis déjà 48h00.

Les mesures urgentes normales et nécessaires face à un EFIGI ont été anticipées par BIOTRIAL.

En conséquence, BIOTRIAL a systématiquement mis en oeuvre les mesures urgentes nécessaires et requises au regard du régime applicable à chaque occurrence en fonction de sa qualification.

La décision de suspendre l'administration du médicament expérimental dès le 11 janvier 2016, en présence d'un EIG, va au-delà des bonnes pratiques applicables en matière d'essais cliniques et constitue une mesure de précaution prise dans l'intérêt des volontaires.

La mission peut regretter l'état des exigences réglementaires et des bonnes pratiques applicables en matière d'essai clinique mais doit souligner le professionnalisme de BIOTRIAL face à un tel événement imprévisible et exceptionnel. 19

II. Autres éléments de la note d'étape appelant des observations de la part de BIOTRIAL

Les autres observations que souhaite partager BIOTRIAL avec les inspecteurs sont organisées selon leur ordre de présentation dans la note d'étape et divers points sont abordés de manière plus détaillée.

Certains des commentaires à suivre concernent des extraits du rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM pour lequel BIOTRIAL était en cours de communication de ses observations conformément aux dispositions de l'article R. 5313-3 du CSP.

BIOTRIAL s'interroge sur la capacité de l'IGAS à insérer de tels extraits dans un rapport d'inspection et à les rendre public.

En effet, l'article R. 5313-3 du CSP ne prévoit pas que l'IGAS puisse être destinataire du rapport d'inspection de l'ANSM ni même du rapport préliminaire.

En diffusant de tels extraits, faisant état d'écarts non encore commentés par BIOTRIAL et méconnaissant ainsi le principe du contradictoire attaché à une telle procédure, l'IGAS révèle des informations pour lesquelles il est attendu une obligation de discrétion professionnelle de la part du personnel de l'ANSMs.

8 Article 26 de la loi n°83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires, dite Loi Le Pors

Il semble nécessaire de le rappeler mais les rapports d'inspection de l'ANSM ne sont pas des informations publiques.

L'article R. 5313-3 du CSP limitant strictement la communication des rapports d'inspections réalisés dans le cadre des recherches biomédicales, il est demandé à la mission de supprimer de son rapport final tout extrait ou citation du rapport d'inspection de l'ANSM.

1. Observations sur certains éléments de la note d'étape

p.7 : « *Jeudi 14 janvier 2016 : l'ANSM est informée par BIOTRIAL de la survenue d'un EIG dans le cadre de l'essai* ».

L'information de la survenue d'EIG a été communiquée à l'ANSM le mercredi 13 janvier 2016 à 16h31. (Rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM p. 21 sur 27)

Une seconde information plus complète faisant état de la survenue d'EIG chez 5 volontaires est adressée le 14 janvier 2016 à l'ANSM (Courriel du Directeur des opérations cliniques Europe de BIOTRIAL à 16h49).

Le CIOMS correspondant aux EIG subis par le volontaire 2508 est communiqué à l'ANSM et au CPP le 14 janvier.

Il convient de rappeler que le Laboratoire BIAL était en charge de la rédaction des CIOMS et qu'il revenait uniquement à BIOTRIAL de transmettre ces informations à l'ANSM et au CPP. 20

p. 12 : « *le caractère suffisant des données fournies par BIAL et BIOTRIAL dans la demande d'autorisation de l'étude (...)* »

Il convient de supprimer toute référence à BIOTRIAL qui n'est nullement responsable du contenu de la demande d'autorisation. Celui-ci incombe au promoteur.

BIOTRIAL, en sa qualité de délégataire, agit au nom et pour le compte du laboratoire BIAL dans le cadre des démarches auprès du CPP et de l'ANSM.

p.14 : « *Il n'indique pas, toutefois, les conditions dans lesquelles un ou plusieurs EIG devraient conduire à une suspension ou à un arrêt d'administration du produit de recherche.* »

Les questions relatives au contenu du protocole, validé par le promoteur, doivent être adressées à ce dernier.

p. 14 : « *Les événements indésirables graves inattendus et les faits nouveaux doivent être signalés à l'ANSM et à la Commission européenne* ».

Seuls les événements indésirables graves inattendus (SUSARs en anglais) doivent être reportés électroniquement à l'European Medicine Agency (EMA) via la plateforme EudraVigilance.

p. 14 : « *le promoteur doit informer sans délai l'autorité compétente et le CPP des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises* ».

Contrairement à l'alinéa précédent, celui-ci ne précise pas que les « *faits nouveaux concernés* » sont ceux « *susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes* ».

Cette précision est importante et respecte les termes de l'article 10 b) de la directive 2001/20/CE.

p. 20 : « *La raison pour laquelle la consommation de tabac n'a pas été rangée dans les critères d'exclusion n'apparaît pas clairement* »

Les questions sur les modes de vie sont présentes dans l'ensemble des protocoles de Phase I mais chaque protocole fixe ses propres limites de consommation pour chaque produit en cause. En général le tabac est refusé car lors d'hospitalisation de plusieurs jours, un fumeur régulier ne peut pas stopper et par conséquent ne peut pas respecter une interdiction de fumer lors du protocole et notamment lors de son hospitalisation. 21

p. 21 : « *qu'elle ne souhaite pas corriger et transmettre les documents d'information des parties 2, 3 et 4 dès la connaissance du choix des doses « compte tenu de la planification de l'étude qui est très serrée ».* »

La mention des doses dans les fiches d'informations imposerait, lors de chaque nouveau choix de dose, de modifier les fiches d'informations et de soumettre cette modification au CPP. La validation de cette modification devant s'opérer en session, cela imposerait un délai moyen de retour entre 2 et 3 semaines après chaque choix de nouvelle dose.

Pour la plupart des protocoles prévoyant une escalade de dose, le choix de la dose choisie est indiqué aux sujets oralement avant l'administration du produit. Tel a été le cas dans le cadre de cet essai où une information orale a été délivrée aux volontaires le 5 janvier 2016.

Si l'on se réfère aux dispositions de l'article L. 1122-1 du CSP, l'information orale est parfaitement acceptable et constitue le mode le plus approprié pour renseigner de manière satisfaisante des volontaires. En effet, l'information orale facilite les échanges entre l'investigateur et les volontaires qui peuvent ainsi, plus facilement et directement, poser les questions qui permettront d'éclairer leur consentement.

Dans ces conditions nous ne comprenons pas les regrets exprimés par les inspecteurs.

p. 28 : « *A fortiori du fait de l'absence de sujet sentinelle en phase MAD et, particulièrement, pour ce groupe.* »

La recommandation européenne citée en p. 9 de la note d'étape, « *Guidelines on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trial with investigational medicinal products* », ne prévoit pas de sujets sentinelles en phase MAD de manière systématique.

Ce guide préconise la réalisation préalable d'une étude de risque afin d'adapter le design de l'essai et les mesures de précaution les plus adaptées afin d'assurer la sécurité des volontaires.

L'attention du promoteur doit être particulière s'agissant des produits nouveaux notamment produit d'origine biologique, les anticorps monoclonaux et les produits à mécanisme d'action inconnu :

« *However, for some novel medicinal products this non-clinical safety programme might not be sufficiently predictive of serious adverse reactions in man and the non-clinical testing and the design of the first-in-human study requires special consideration.* »

C'est notamment vis-à-vis de ces familles de produits que la recommandation préconise le recours à des sujets sentinelles pour **l'administration de la première dose**.

« *It will usually be appropriate to design the administration of the first dose so that a single subject receives a single dose of the active IMP. Further dose administration should be sequential within each cohort to mitigate the risk.* »

Les sujets sentinelles sont donc préconisés pour les produits à haut risque et pour la 1^{ère} dose seulement. Cela ne se pratique que rarement ou jamais pour les doses suivantes et **jamais pour la partie doses répétées**. 22

p. 29 : « On peut se demander s'il n'aurait pas été préférable d'hospitaliser l'ensemble des volontaires du groupe MAD n°5 dès l'instant où un 2^{ème} volontaire était hospitalisé en relation avec un trouble neurologique. »

Dès le 13 janvier 2016, tous les sujets ont été adressés à l'hôpital et chacun a bénéficié d'une IRM.

Lorsque les IRM ont été considérées comme étant normales, l'hôpital a décidé de renvoyer les sujets concernés chez BIOTRIAL.

Une telle demande a été formulée par BIOTRIAL mais cela a été refusé par l'hôpital faute de place. Il a en effet été expliqué qu'il était difficile d'accueillir 6 patients en même temps dans le service hospitalier compétent et notamment s'agissant de patients pour certains asymptomatiques.

2. L'absence d'échanges avec le promoteur et l'absence d'informations sur les événements qui se sont déroulés au sein du CHU

En page 9, parmi les personnes interrogées par la mission, ne figure aucun représentant du promoteur.

Comment expliquer, eu égard au contour de la mission qui vise à établir clairement « *la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles* », que les inspecteurs n'aient pas rencontré, convoqué ou interrogé le promoteur ou ses représentants ?

Une telle absence surprend lorsque l'on sait que le promoteur est la personne qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion, qui vérifie que son financement est prévu et qui assume l'ensemble des responsabilités qui en découlent.

L'impartialité attendue d'une telle inspection exige que l'ensemble des acteurs soient interrogés et que les inspecteurs disposent d'informations exhaustives avant d'arriver à toute conclusion même provisoire.

Dans ces conditions, comment est-il possible, de rendre public une note d'étape alors qu'aucun échange n'a eu lieu avec le promoteur, acteur central d'une recherche biomédicale et qu'un certain nombre de questions pourtant fondamentales⁹ restent en suspens ?

⁹p.12

BIOTRIAL relève également que cette note d'étape n'apporte aucune information sur le déroulé des événements au sein du CHU. Or, celles-ci peuvent être utiles afin d'établir « *la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles* ».

Pourtant, le contrôle du respect de la réglementation, au sein des établissements de santé, relève notamment des membres de l'IGAS en application de l'article L. 6116-1 du CSP, et la note d'étape indique que des auditions ont été menées auprès des médecins du CHU impliqués dans la prise en charge des personnes ayant participé à la recherche. 23

« (...) la transparence est une condition essentielle pour la confiance des Français dans notre système de santé »¹⁰ et elle doit également concerner les modalités de prise en charge et de surveillance des patients par les équipes soignantes au cours de cet essai clinique.

¹⁰ Intervention de Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Conférence de presse - Accident d'essai clinique - point d'étape, Jeudi 4 février 2016

11 Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

3. Répartition des rôles entre le promoteur et l'investigateur pour la déclaration des EIG et des faits nouveaux (p. 14 à 17)

La répartition des tâches est de la responsabilité du promoteur.

La mission constate que la répartition des tâches concernant les SUSARs et les faits nouveaux n'est décrite ni dans les documents contractuels généraux (Master Services Agreement) ni dans le Work Order relatif à l'essai sur le produit BIA-10-2474.

Face à un tel constat, il est regrettable que le rapport d'étape n'évoque pas les Bonnes Pratiques Cliniques¹¹ sur cet aspect en rappelant que cette délégation incombe au promoteur.

« 5.2. *Organisme prestataire de services*

5.2.1. ***Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions relatives à une recherche, à un organisme prestataire de services ; néanmoins, dans tous les cas, le promoteur demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette recherche. L'organisme prestataire de services doit mettre en place un système qualité (assurance et contrôle de la qualité).***

5.2.2. ***Toutes les fonctions relatives à une recherche déléguées à un organisme prestataire de services et prises en charge par celui-ci sont spécifiées par écrit.***

5.2.3. *Toutes les fonctions relatives à une recherche qui ne sont pas expressément déléguées à un organisme prestataire de services sont réputées rester à la charge du promoteur.*

5.2.4. *Dans la présente annexe, toute référence au promoteur s'applique également à un organisme prestataire de services dans la mesure où celui-ci exerce des fonctions déléguées par le promoteur dans le cadre de la recherche. »*

4. Le Laboratoire BIAL est responsable de la demande d'avis au CPP

A de nombreuses reprises à partir de la page 18 il est fait mention de BIOTRIAL en lieu et place du Laboratoire BIAL, promoteur de l'essai.

Ex : « *Le CPP s'est prononcé en deux temps, son avis favorable étant subordonné dans un premier temps à la prise en compte par la société BIOTRIAL des remarques transmises ; »*

Même si BIOTRIAL agit pour le compte du Laboratoire BIAL, c'est bien ce dernier qui accepte et prend en compte les remarques formulées par le CPP.

Il convient donc de remplacer le terme « BIOTRIAL » par « Laboratoire BIAL » lorsqu'il est question de la prise en compte des remarques formulées par le CPP. 24

5. BIOTRIAL a conseillé, avant le CPP, de retirer le critère d'exclusion relatif à la consommation de cannabis

La substitution de la référence de BIOTRIAL par celle du Laboratoire BIAL est d'autant plus justifiée que c'est ce dernier, en sa qualité de promoteur, qui est responsable des choix opérés en lien avec la recherche biomédicale.

Ainsi, bien avant les remarques formulées par le CPP, BIOTRIAL avait attiré l'attention du Laboratoire BIAL sur l'incohérence des critères d'exclusion et d'inclusion relatifs à la consommation de cannabis.

A l'issue de nombreux échanges, entre janvier et avril 2015, sur le projet de synopsis de l'essai, le promoteur, malgré les préconisations de BIOTRIAL a finalement souhaité maintenir les critères d'exclusion relatifs à la consommation du cannabis.

Ces éléments ont été précisés aux inspecteurs dans un courriel adressé par le Directeur Global Assurance Qualité et Règlementation de BIOTRIAL daté du 1^{er} février 2016.

Dans ces conditions, BIOTRIAL ne souhaite nullement être associé à ces éléments et souhaite au contraire que l'IGAS dans le cadre de son inspection relève les conseils formulés par BIOTRIAL à l'attention du promoteur s'agissant du critère d'exclusion relatif à la consommation de cannabis.

Enfin, il convient de rappeler que le promoteur demeure responsable de ses choix méthodologiques et scientifiques relatifs à son protocole de recherche.

6. Incohérence entre les interrogations de la mission sur les conditions d'escalade de doses pour le groupe D50mg et les écarts relevés par l'ANSM

En page 27, il est mentionné en gras : « *La mission s'interroge sur les conditions d'escalade de dose pour le groupe D50mg dans lequel sont survenus les EIG* ».

Juste en dessous, il est fait état de l'inspection de l'ANSM qui a relevé « *un écart majeur relatif à la traçabilité des conditions de décisions d'escalades de doses en MAD* ».

Il est ensuite reproduit un extrait du rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM synthétisant l'écart 3, le commentaire 1 et l'écart n°4.

Aucun de ces écarts ou commentaires cités par la note d'étape ne concerne les conditions d'escalade de doses pour le groupe D50mg contrairement à ce que laissent supposer les propos introductifs surlignés en gras et reproduits ci-dessus.

L'insertion des éléments du rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM n'est justifiée par aucun élément objectif et, plus grave, conduit à les dénaturer. Ces éléments devront être supprimés comme mentionné précédemment. 25

7. Les manquements majeurs pouvant être imputés à l'équipe de BIOTRIAL

En page 31, il est indiqué qu'aux termes de la mission, l'IGAS « estime que des manquements majeurs peuvent être imputés à l'équipe de BIOTRIAL ».

Ces manquements concernent tous un « *devoir d'information* »¹² qui incomberait à BIOTRIAL et son équipe sans qu'aucun référentiel légal ne vienne confirmer l'existence d'un tel devoir ni la démonstration d'une violation caractérisée dudit référentiel.

¹² Pour être plus précis, l'un des devoirs qui incomberait à BIOTRIAL serait celui de rechercher (et non de délivrer) de l'information détenue par d'autres professionnels de santé et protégée à ce titre par le secret médical

BIOTRIAL, comme il vient d'être exposé préalablement de manière détaillée, réfute tout manquement à un quelconque devoir de recherche ou de délivrance d'informations.

En revanche, BIOTRIAL confirme que son équipe et les investigateurs ont parfaitement respecté leur obligation d'information prévue aux articles L. 1122-1 et suivants du CSP et ont, à chacun instant, appliqué les principes mentionnés à l'article L. 1121-2 du CSP.

Rennes, le 24 février 2016

ANNEXE 3 : RECAPITULATIF DES DISPOSITIONS APPLICABLES EN MATIERE D'EVENEMENT INDESIRABLES ET DE FAITS NOUVEAUX

Tableau récapitulatif des dispositions applicables en matière d'évènement indésirables et de faits nouveaux survenant dans le cadre d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain :

	Evènement indésirable	Effet indésirable grave inattendu		Faits nouveaux
		Ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger	Tous les autres effets indésirables	
Investigateur	- Informe le promoteur de tous les évènements indésirables (L.1123-10) - Délai non défini	- Informe le promoteur de tous les effets indésirables ayant entraîné la mort - Délai non défini	- Informe le promoteur de tous les effets indésirables - Délai non défini	
Promoteur	- Doit analyser l'évènement et le qualifier. Si c'est un effet, les règles de notification des effets s'appliquent et si c'est un fait nouveau, les règles de notification des faits nouveaux s'appliquent. - Doit tenir un registre détaillé de tous les évènements indésirables qui lui sont notifiés par l'investigateur (R.1123-44)	- Information de l'ANSM et du CPP : -déclaration sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours (R.1123-47) -transmission des informations complémentaires pertinentes dans un délai de 8 jours à compter du délai de 7 jours susmentionné sous forme d'un rapport de suivi (R.1123-47) - Information semestrielle du CPP sous forme d'un rapport de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (R.1123-43)	- Information de l'ANSM et du CPP : -déclaration dans un délai maximal de 15 jours (R.1123-47) -transmission des informations complémentaires pertinentes dans un délai de 8 jours à compter du délai de 15 jours susmentionné sous forme d'un rapport de suivi (R.1123-47) - Information semestrielle du CPP sous forme d'un rapport de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (R.1123-43)	- Information sans délai de l'ANSM et du CPP (L.1123-10) - rapport de suivi (R.1123-47)
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Peut demander le registre détaillé de tous les évènements indésirables (R.1123-44)	Doit s'assurer que toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu portées à sa connaissance sont enregistrées et introduites dans la base européenne des médicaments (R.1123-41)		

Source : *Tableau Mission/DGS*



DIRECTION GENERALE

Le 29 février 2016

Note relative aux échanges entre Biotrial et les professionnels du CHU de Rennes ayant pris en charge la personne hospitalisée dans le cadre de l'essai clinique de phase 1, du dimanche 10 au lundi 11 janvier 2016 avant huit d'heures du matin

Résultat des entretiens menés avec les professionnels ayant participé à la prise en charge de la personne hospitalisée et Biotrial, entre le dimanche 10 janvier à 21h28 et le lundi 11 janvier avant huit heures du matin

- **Appel SAMU Centre 15 à 20h24** : Appel du médecin de garde de Biotrial, reçu par Mme Bé... Lef.... ARM (auxiliaire de régulation médicale). Envoi ambulance à 20h30. Bilan ambulance sur place passé à 21h12 au centre 15, reçu par Mme Bé.... Lef.... qui passe au médecin régulateur Docteur Fra.... Leg.....
- **Docteur Lau..... Ca.....**, interne au service des urgences médico-chirurgicales adultes (UMCA) le 10 janvier : aucun contact avec Biotrial
- **Docteur Al.... Bal.....**, interne en neurologie appelée au regard du tableau clinique du patient. Aucun contact avec Biotrial
- **Docteur Al..... Tan.....**, praticien hospitalier urgentiste à l'UMCA la nuit du 10 janvier : aucun contact avec Biotrial
- **Docteur An... Ke.....**, chef de clinique-assistant des Hôpitaux, neurologue de garde contactée par téléphone par l'interne de neurologie sur la prise en charge du patient : aucun contact avec Biotrial
- **Docteur Hé..... De.....**, assistant spécialiste, médecin d'accueil et d'orientation (MAO) au service des urgences médico-chirurgicales adultes (UMCA) a appelé aux alentours de 22h00, le médecin de garde de Biotrial afin de connaître la molécule en cause dans l'essai auquel le patient, admis aux urgences, participait. Le médecin de garde a répondu que, n'étant pas l'investigateur, il n'était pas en mesure de fournir cette information.

ANNEXE 4 : SYNTHÈSE CHRONOLOGIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES VOLONTAIRES AU CHU DE RENNES

DIRECTION GENERALE du CHU de RENNES

Le 29 février 2016

***Synthèse chronologique des personnes ayant pris part à l'essai « Bial – Biotrial »
prises en charge au CHU de Rennes entre le 10 et le 20 janvier 2016***

Patient n°1:

Le 10 janvier

21h28 : arrivée et prise en charge médicale du patient aux urgences : accueil par l'infirmière d'accueil et d'orientation et examen médical par le médecin d'accueil

21h50 : examen radiologique prescrit et effectué à 22h18, examens de biologie et EEG

23h30 : consultation sur place de l'interne de neurologie

00h00 : neurologue de garde appelé par l'interne de neurologie

Surveillance clinique tracée à : 23h22/00h21/01h07/02h08/03h23/05h12/07h43

Le 11 janvier

7h30 : interne de neurologie rappelé

8h00 : contact de l'interne de neurologie avec le neurologue de garde

9h55 : le patient est pris en charge dans l'unité des urgences vitales du service des urgences

10h45 : examen d'imagerie

10h59 : consultation médicale du neurologue auprès du patient

11h44 : transfert et prise en charge dans l'unité de réanimation médicale

Hospitalisation dans le service de Réanimation Médicale du 11/01/2016 au 17/01/2016

Le 12 janvier :

04h05 : angioscanner cérébral et doppler transcrânien

Le 13 janvier

13h47 : Scanner cérébral

15h14 : Electroencéphalogramme

16h24 : IRM cérébrale

Le 14 janvier

00h03 : Scanner cérébral

11h25 : EEG

12h51 : Angioscanner et EEG

Le 17 janvier

13h25 : décès

15h : transfert au funérarium

Patient n°2 :

Le 12 janvier 2016

18h55 : arrivée et prise en charge au service des urgences médico-chirurgicales adultes (UMCA)

19h26 : consultation du neurologue avec prescription d'examen de biologie et d'IRM

20h45 : réalisation de l'IRM

23h08 : sortie du patient et retour au centre de recherche privé Biotrial accompagné par le médecin du centre

Le 13 janvier

15h04 : arrivée du patient et prise en charge au service des urgences

15h27 : avis du neurologue, et prescription d'examen d'imagerie et de biologie. Reste en observation dans l'unité des urgences

21h54 : décision de transfert vers l'unité de soins intensifs neuro vasculaire

Le 14 Janvier

10h42 : intervention de l'orthophoniste

11h22 : intervention du kinésithérapeute

18h18 : IRM encéphalique

Le 15 janvier

14h29 : Consultation d'ophtalmologie

15h18 : intervention de la diététicienne

Le 19 janvier

11h22 : échographie doppler Foie + Voies Biliaires

12h06 : Réalisation d'un IRM

16h52 : intervention de l'ergothérapeute

Le 20 janvier

14h10 : Transfert dans un centre de rééducation

Patient n°3 :

Le 13 janvier

17h37 : arrivée et prise en charge au service des urgences

17h57 : prescription d'examens complémentaires : biologie, imagerie, ECG

21h50 : transfert du patient dans l'unité de soins intensifs neuro-vasculaire

22h18 : arrivée dans l'unité de soins intensifs neuro-vasculaire

Le 15 janvier

08h38 : prescription IRM

14h18 : Electroencéphalogramme

Le 17 janvier

15h58 : examen d'IRM

Le 18 janvier

16h00 : transfert vers le service de neurologie d'un autre CHU plus proche de son domicile

Le 22 janvier

Retour au domicile

Patient n°4 :

Le 13 janvier

19h46 : examen en externe d'IRM encéphalique

Le 15 janvier

12h29 : hospitalisation dans le service de neurologie

16h49 : IRM encéphalique

Le 18 janvier

15h27 : retour à domicile et organisation d'un rendez-vous programmé avec un neurologue du centre hospitalier à proximité de son domicile

Patient n°5 :

Le 13 Janvier

20h00 : examen en externe d'IRM

Le 14 janvier

14h02 : examen en externe d'IRM

20h40 : hospitalisé dans le service de neurologie

Le 15 janvier

11 h 30 : transfert dans l'unité de soins intensifs neuro-vasculaire

15h23 : intervention de la diététicienne

Le 16 janvier

10h48 : examen d'IRM

Le 18 janvier

Sortie interne de l'unité de soins intensifs neuro-vasculaire et maintien de son hospitalisation en neurologie

13h54 : intervention du kinésithérapeute

Consultations orthophoniste les 19, 20 et 21 janvier 2016

Le 21 janvier

14h30 : sortie pour retour à domicile

Patient n°6 :

Le 13 janvier

9h19 : arrivée et prise en charge au service des urgences

9h49 : consultation d'un neurologue avec prescription de bilan biologique et IRM

11h55 : transfert pour hospitalisation vers l'unité de soins intensifs neuro-vasculaire

Le 14 janvier :

00h00 : ponction lombaire

11h02 : examen d'IRM

11h16 : intervention du kinésithérapeute

15h56 : consultation d'un orthophoniste

Le 15 janvier

14h24 : consultation d'ophtalmologie
15h20 : intervention de la diététicienne

Le 18 janvier :

14h00 : intervention d'un orthophoniste
16h45 : transfert
dans un service de
neurologie de
Centre hospitalier à
proximité de son
domicile

ANNEXE 5 : NOTE DE BIOTRIAL SUR LA CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES SURVENUS DANS LE CADRE DE L'ESSAI BIA 10-2474

BIA 10-2474

Chronologie réalisée à la demande de la mission de l'IGAS et transmise aux inspecteurs le 26 janvier 2016.

Lundi 04/01/2016 (D-2) :

Entrée des volontaires à Biotrial vers 18h00. A leur entrée sont réalisés : examen clinique, alcootest, recherche de toxiques dans les urines, bandelette urinaire, ECG, tension artérielle couchée/debout, validation des critères d'inclusion/exclusion.

Mardi 05/01/2016 (D-1) :

3 ECG et 3 mesures de tension artérielle couché/debout sont réalisés. Des prélèvements sanguins pour la pharmacodynamie sont réalisés tout au long de la journée pour le baseline et un prélèvement pour la biologie est effectué le matin.

En fin d'après-midi le Docteur .. informe les volontaires de leur résultats de biologie et de la dose qui a été choisie pour ce groupe (50mg) en les informant des doses précédemment administrées dans les 4 groupes précédents de la MAD et des effets indésirables qui ont été rapportés.

Mercredi 06/01/2016 (D1) :

A partir de 8h00 : Première administration du produit testé. Tout au long de la journée sont réalisés des ECG, mesures de tension artérielle debout/couché, des prélèvements sanguins pour la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) et des recueils d'urines pour la pharmacocinétique. Une télémétrie est en place pour 24h.

Jeudi 07/01/2016 (D2) :

A partir de 8h00 : Administration du produit après recueil des évènements indésirables, ECG, tension artérielle debout/couché, prise de sang pour PK et PD, Arrêt recueil urinaire et télémétrie.

Vendredi 08/01/2016 (D3) :

A partir de 8h00 : Administration du produit testé après recueil des évènements indésirables.

Samedi 09/01/2016 (D4) :

A partir de 8h00 : Administration du produit testé après prélèvement sanguin pour PK et PD et recueil des évènements indésirables.

Dimanche 10/01/2016 (D5) :

A partir de 8h00 : Administration du produit testé après prélèvement sanguin pour biologie et recueil des évènements indésirables.

18h50 :L'investigateur d'astreinte est appelé par le médecin de garde qui tombe sur le répondeur. L'investigateur rappelle le médecin de garde à 18h56, qui l'informe que le volontaire rando 2508 présente depuis son réveil à 18h30 (a dormi de 15h30 à 18h30) une ... associée à des... , une... , une ... et des ... (les ... ont débuté à 15h30 mais n'ont été rapportées par le volontaire qu'à son réveil). Le médecin de garde donne les informations sur l'examen clinique, les chiffres de tension artérielle et de température. L'investigateur demande au médecin de garde de répéter son examen 30 minutes plus tard. Le médecin de garde rappelle l'investigateur d'astreinte à 19h48 : l'examen clinique est stable, donne les chiffres de tension artérielle et de température.

19h54 : l'investigateur appelle le Dr., médecin de Biotrial, pour avoir son avis. Après discussion décision de transférer le volontaire aux urgences.

20h13 : l'investigateur rappelle le médecin de garde en lui indiquant d'appeler le 15 pour demander un transfert en ambulance pour les urgences du CHU de Rennes (l'état du volontaire ne nécessitant pas un transfert médicalisé) et de préparer un courrier.

20h23 : le médecin de garde appelle le 15

20h22 : l'investigateur d'astreinte informe le Directeur médical adjoint par téléphone du transfert du volontaire au CHU.

20h40 : le Dr ..informe le Dr ..(qui doit assurer l'administration du produit le lendemain matin) du transfert du volontaire 2508

20h46 : arrivée de l'ambulance à Biotrial

Vers 22h00 : le médecin de garde est appelé par un médecin des urgences ayant pris en charge le volontaire 2508. Indique qu'un scanner va être réalisé et demande si on pourrait reprendre le volontaire pour surveillance du fait de l'absence de lit sur le CHU. Le médecin de garde répond de garder le volontaire aux urgences pour surveillance.

23h09 : le Dr..est informée par le médecin de garde du contact avec le CHU.

Lundi 11/01/2016 (D6) :

Vers 07H55 : le médecin de garde fait des transmissions au Dr .. et l'informe de son refus d'accepter le retour du volontaire 2508 pendant la nuit

8h00 : Administration du produit testé après recueil des évènements indésirables.

8h22 : le volontaire 2507 est examiné par le Dr..du fait de sensations ... et d'une sensation ... rapportés par le volontaire. L'examen neurologique est normal.

Vers 9h00 : le Dr .. appelle les urgences pour avoir des nouvelles du volontaire 2508. Il lui est dit qu'on ne peut pas lui en donner pour l'instant car le volontaire est en train de passer une IRM et qu'un médecin va rappeler.

10h00 : appel du Dr ...(CHU Rennes) qui informe le Dr ..(médecin de BIOTRIAL) que le volontaire2508 présente un... . Il demande des informations complémentaires sur le produit. La partie produit du résumé de l'étude lui est faxé.

Le volontaire est transféré en réanimation dans la matinée. L'investigateur principal se rend en réanimation vers 12h00. Voit le Dr ...(réanimateur) qui l'informe que le volontaire 2508 présente un possible PRESS syndrome dont une des étiologies peut être le produit testé.

L'aveugle est levé pour le sujet 2508 qui était sous produit actif.

Dans l'après-midi, après discussion avec BIAL il est décidé d'arrêter les administrations.

Le Dr .. et le Dr ..informent les volontaires de l'arrêt des administrations et de la poursuite de la surveillance jusqu'en D13.

17h00 : le volontaire 2507 est de nouveau examiné à titre systématique par le Dr .. . L'examen neurologique est normal.

Mardi 12/01/2016 (D7) :

Vers 8h00 : Recueil des évènements indésirables.

Vers 17h20 les volontaires informent les médecins que le volontaire 2501 présente des troubles.... Il était en train de jouer avec les autres volontaires quand

L'examen neurologique réalisé à 17h30 par le Dr ..retrouve des troubles Le reste de l'examen neurologique est normal. Un ... est fait à 17h45 (résultat : ...).Un neurologue du CHU est joint par téléphone à 18h20 par le Dr ..., pour avis. Il est décidé de transférer le volontaire aux urgences pour être vu par le neurologue. Le volontaire est accompagné aux urgences par les Dr Le Dr ..se rend aux urgences pour rencontrer le neurologue.

Le volontaire est vu par le Dr ...(neurologue) qui indique que le tableau est typique d'un Etant donné la suspicion de PRESS syndrome pour le volontaire 2508, le neurologue demande la réalisation d'une IRM (elle indique que dans le cas d'un ... aucune imagerie n'est habituellement réalisée).

Les résultats de l'IRM sont compatibles avec un Le neurologue indique que les troubles devraient être réversibles sous 24h. Le volontaire sort des urgences pour un retour à Biotrial, accompagné du Dr ...

Il est convenu d'un contact téléphonique le lendemain matin pour informer de l'évolution des troubles

19h00 : le volontaire 2507 rapporte au Dr ...des ... évoluant depuis le 08/01/2016. L'examen neurologique réalisé est normal.

23h50 : devant la majoration des ... est donné au volontaire 2507.

Mercredi 13/01/2016 (D8)

7h30 : le volontaire 2501 est revu par le Dr ..: persistance des troubles L'examen neurologique et clinique est normal.

7h38 : le volontaire 2507 présente un L'examen réalisé par le Dr ..retrouve un ..., une ..., un Persistance des Le neurologue de garde est appelé à 8h23 pour transfert aux urgences.

Vers 8h00 : Prélèvement sanguin pour PK et PD. Recueil des événements indésirables.

11h06 : appel du Dr ...(neurologue de garde) pour indiquer que l'IRM du volontaire 2507 montre des lésions identiques à celles présentées par le volontaire 2508. Lors de ce contact téléphonique il est indiqué que le volontaire 2501 présente toujours des troubles Le Dr ...indique qu'il le verra en consultation en début d'après-midi.

13h20 : le volontaire 2501 est de nouveau réexaminé. Persistance des troubles ..., légère ..., Le neurologue est appelé et le volontaire est transféré aux urgences ou une nouvelle IRM est réalisée. Le volontaire est transféré des urgences au service de neurologie.

15h55 : le volontaire 2505 est examiné à titre systématique. L'examen retrouve une Le neurologue de garde est appelé pour l'informer du transfert du volontaire aux urgences ou une nouvelle IRM est réalisée. Le volontaire est transféré des urgences au service de neurologie.

L'aveugle est levé pour l'ensemble des volontaires (les volontaires 2501, 2502, 2503,2505, 2507 et 2508 étaient sous produit actif). Les volontaires sont informés par le Dr .. de ce qu'ils ont reçu (produit ou placebo).

Fin d'après-midi : il est discuté avec le Dr ..la réalisation d'une IRM pour les 2 volontaires asymptomatiques (2502 et 2503). Les IRM sont réalisées dans la soirée. Les volontaires sont examinés par l'interne de neurologie de garde avant la réalisation des IRM. L'interne de neurologie indique que les IRM sont normales pour les 2 volontaires.

Jeudi 14/01/2016 (D9) :

Vers 8h00 : Prélèvement sanguin pour PK et PD. Recueil des événements indésirables.

8h52 : Le Dr ..(radiologue) appelle l'investigateur d'astreinte pour lui indiquer que les IRMs des volontaires 2502 et 2503 ont été relues. L'IRM du volontaire 2503 retrouve un Elle souhaite refaire une IRM pour voir l'évolution des lésions. Le contrôle sera fait en début d'après-midi, vers 14h00.

Concernant le volontaire 2502, le Dr ..indique que l'IRM retrouve une ..., considéré comme une variante de la normale et un probable ... à surveiller.

19h26 : appel du Dr ..(neurologue) à l'investigateur d'astreinte pour indiquer que le contrôle IRM du volontaire 2503 est stable et demande le transfert volontaire 2503 en neurologie afin de débiter un traitement par ... en préventif.

19h40 : le Dr ..joint par téléphone le Dr ..pour discuter de l'hospitalisation du sujet 2502. Son IRM étant normale et le volontaire étant asymptomatique, le volontaire est gardé à Biotrial, le CHU n'ayant pas de lit pour l'hospitaliser.

Vendredi 15/01/2016 (D10) :

Vers 8h00 :ECG, tension artérielle, prélèvement sanguin pour PK et PD. Recueil des événements indésirables.

8h38 : le volontaire 2502, asymptomatique, est examiné par le Dr... L'examen neurologique est normal.

10h40 : appel du Dr ..(neurologue) à l'investigateur d'astreinte qui demande l'hospitalisation en neurologie du volontaire 2502 (toujours asymptomatique) pour surveillance et traitement préventif. Seuls les volontaires 2504 et 2506 restent hospitalisés à Biotrial .

Samedi 16/01/2016 (D11) :

Vers 8h00 :ECG, tension artérielle, prélèvement sanguin pour PK et PD. Recueil des événements indésirables.

Dimanche 17/01/2016 (D12) :

Vers 8h00 :ECG, tension artérielle, prélèvement sanguin pour PK et PD. Recueil des événements indésirables.

Lundi 18/01/2016 (D13) :

Vers 8h00 :ECG, tension artérielle, prélèvement sanguin pour PK, PD et biologie. Bandelette urinaire. Recueil des évènements indésirables.



Inspection générale
des affaires sociales

**ENQUETE SUR DES INCIDENTS GRAVES
SURVENUS DANS LE CADRE DE LA
REALISATION D'UN ESSAI CLINIQUE**

**TOME 2 :
RAPPORT DEFINITIF
OBSERVATIONS ET REPONSES
DES ORGANISMES ET DE LA MISSION**

Établi par

Christine d'AUTUME et Dr Gilles DUHAMEL

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Mai 2016 -

2016-012R

Sommaire

OBSERVATIONS ANSM.....	5
PIECE JOINTE N°1.....	9
PIECE JOINTE N°2.....	11
PIECE JOINTE N°3.....	25
REPONSE DE LA MISSION.....	57
OBSERVATIONS BIAL.....	59
REPONSE DE LA MISSION.....	73
OBSERVATIONS DE BIOTRIAL.....	75
OBSERVATIONS DE BIOTRIAL SUR LE RAPPORT PROVISoire ET REPONSE DE LA MISSION.....	109
OBSERVATIONS DU CPP.....	147
PIECE JOINTE N°1.....	149
REPONSE DE LA MISSION.....	151

OBSERVATIONS ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

La Direction générale

Saint-Denis, le 25/04/2016

**Note à l'attention de
Christine D'AUTUME et Dr Gilles DUHAMEL**
Inspection générale des Affaires sociales

Objet : Procédure contradictoire dans le cadre du rapport d'enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique.

Vous m'avez transmis le rapport visé en objet pour commentaires dans le cadre d'une procédure contradictoire.

A cet égard, je vous prie de bien vouloir trouver ci-après les réponses que celui-ci appelle de la part de l'ANSM.

1 - Concernant la note de bas de page n°10, page 17 (chapitre 1.3)

Cette note de bas de page vise à préciser le mandat confié par l'ANSM au Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH » : « Le mandat de ce comité, mise en place par l'ANSM, portait ainsi sur la connaissance et les mécanismes d'action du produit, les experts n'étant pas chargés d'examiner les conditions d'autorisation du produit par l'ANSM – la composition du comité auquel participait l'Agence ne s'y prêtant pas compte tenu de la collaboration régulière d'une partie des experts avec l'Agence et de la présence de l'Agence dans ce comité ».

A titre liminaire, il convient de rappeler que dans le cadre de sa mission de surveillance des essais cliniques, l'ANSM a décidé de créer un CSST, c'est à dire une instance consultative composée d'experts externes conformément aux articles L.5311-2 et R.5322-14 du CSP, dans le respect des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire comme le prévoit l'article L.1452-1 du CSP. Dans ce cadre, il convient de préciser que l'ANSM n'était pas membre du CSST, uniquement composé de 12 membres et placé sous la présidence du Pr Bernard Bégaud conformément à la Décision DG n°2016-23 du 10 février 2016 portant nomination des membres du CSST (voir pièce jointe n°1). L'Agence a uniquement assuré l'organisation logistique du comité et n'a assisté qu'aux deux séances plénières (comme d'autres intervenants et observateurs extérieurs tels que l'EMA, l'IGAS ou l'Agence Portugaise du médicament) et en aucune manière aux nombreux travaux et échanges ayant permis de préparer puis de restituer les travaux et conclusions du comité.

Par ailleurs, les obligations de déclaration d'intérêts et de déport, telles que prévues à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique visent les liens d'intérêts de toute nature que le membre d'une instance consultative ou l'expert a actuellement ou a eu avec les entreprises ou organismes entrant dans le champ de contrôle de l'ANSM (3^{ème} alinéa). Ce même article prévoit en son 6^{ème} alinéa que ces personnes ne peuvent prendre part aux travaux si elles ont un intérêt direct ou indirect avec l'affaire examinée. A cet égard, le décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire précise que la notion de lien d'intérêts recouvre les intérêts ou les activités passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, en relation avec l'objet de l'expertise qui est confiée à l'expert. Cette même charte prévoit qu'un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. De plus, afin de limiter les risques de conflits d'intérêts, l'ANSM a introduit des

critères d'incompatibilité avec l'exercice d'un mandat au sein d'une instance consultative (ex : percevoir des rémunérations personnelles de la part des sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les secteurs contrôlés par l'ANSM).

Le choix des membres de ce CSST a ainsi été précédé d'une analyse très stricte du risque déontologique présenté par ces candidatures, avec pour conséquence le rejet de certaines candidatures présentant dans leur DPI des liens incompatibles ou étant en situation de conflit d'intérêts avec le sujet examiné. Il convient d'ajouter qu'il a été également procédé à une analyse de cohérence des données contenues dans la DPI de chaque membre avec la base de données Transparence santé.

Concernant la composition finale du CSST, certains de ces experts collaborent effectivement aux missions de l'ANSM telles que posées par la loi et les textes réglementaires au titre de leur appartenance ou de leur collaboration, soit au réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance, soit à une plateforme d'études épidémiologiques. Ce type de structures ne relève clairement pas du champ d'application de l'article L. 1451-1 précité. Aussi, le fait de percevoir, pour les institutions auxquelles ces experts appartiennent, une subvention publique versée par l'ANSM (en complément de celle du ministère de la santé) pour l'exercice des missions qui leur sont confiées, ne peut constituer en soi pour lesdits experts une incompatibilité avec leur participation à une expertise sanitaire, y compris si celle-ci s'inscrit dans un processus décisionnel de l'ANSM.

Bien évidemment, il a été veillé à ce que lesdits experts n'aient pas réalisé de travaux, dans le cadre des dites structures, susceptibles de les placer en position de juge et partie par rapport à l'objet du CSST.

2 - Concernant l'utilisation des modèles de rapport d'évaluation clinique et la qualification du niveau de risque de l'essai, page 23 (chapitre 2.1.4, troisième et quatrième flèches)

Vous indiquez que « l'utilisation du modèle en vigueur aurait ainsi conduit l'agence à se positionner expressément sur le sujet du niveau de risque pressenti et des dispositions du protocole relatives à l'administration séquentielle ».

Comme indiqué par vos soins, la revue de processus interne conduite par l'ANSM fin janvier 2016 a en effet relevé le fait que l'évaluateur clinique n'avait pas utilisé la dernière version du modèle de rapport d'évaluation clinique.

Pour autant, il apparaît bien que l'ensemble des points listés dans le modèle actuel (voire pièce jointe n°2) relatifs aux essais de première administration à l'homme ont été développés dans le rapport d'évaluation clinique de cet essai.

- D'une part, le modèle actuel prévoit en préambule d'identifier clairement s'il s'agit d'une première administration à l'homme et s'il agit d'un produit à risque. Or, l'évaluation clinique de l'essai concerné indique expressément en introduction du rapport clinique : « il s'agit d'une première administration à l'homme. Il ne s'agit pas d'un produit à risque ».
 - La qualification « produit à risque » étant entendue, dans l'un ou l'autre des deux modèles de rapport d'évaluation, en référence à la recommandation de l'EMA de 2007 (*Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products – EMEA/CHMP/SWP/28367/07*)
- D'autre part, le modèle actuel prévoit un chapitre spécifique en cas de première administration à l'homme amenant à s'interroger sur 3 éléments : la description et justification des modalités de réalisation de l'essai, les modalités d'administration et la surveillance des sujets.
 - Le modèle utilisé par l'évaluateur clinique présente également une analyse de ces trois éléments : les modalités de réalisation de l'essai sont largement présentées en introduction du rapport clinique ; le choix des doses fait l'objet d'un renvoi vers le chapitre concerné du rapport non clinique et les modalités d'administration sont précisées et commentées ; un paragraphe spécifique est dédié dans le modèle utilisé à la surveillance des sujets.
 - *In fine*, l'utilisation du modèle en vigueur n'aurait donc pas apporté d'élément supplémentaire par rapport au modèle utilisé dans le cas présent.

Enfin, il est précisé dans le rapport (4^{ème} flèche de la page 23) que « le CSST n'a pas formalisé d'observation sur la question du niveau pressenti du produit ». Ceci est effectivement le cas dans le compte-rendu du 7 mars

2016 de la première réunion du CSST, mais pas dans le rapport final du CSST du 18 avril 2016 (publié le 19 avril 2016, voir pièce jointe n°3), dans lequel il est précisé en page 28 : « Il n'entrait pas dans les prérogatives du CSST (contrairement aux deux inspections en cours) de se prononcer sur le bien-fondé de l'autorisation de l'essai par l'ANSM après avis du Comité de Protection des Personnes de Brest. Au plan scientifique, le CSST considère cependant que le BIA 10-2474 ne pouvait pas, a priori, être considéré comme un produit à risque selon les critères listés dans les recommandations en vigueur, en particulier le *Guideline on strategies to identify and mitigate risks in first in human clinical trials with investigational medicinal products* (Committee for Medicinal Products for Human use, CHMP, EMA, 2007). »

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire.



Dr Dominique MARTIN

Directeur général

PIECE JOINTE N°1



DÉCISION DG n°2016-23 du 10 FEV. 2016

portant nomination auprès du Comité scientifique spécialisé temporaire « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

- Vu** le Code de la santé publique et notamment les articles L.1451-1 à L.1451-4, L.1452-1 à L.1452-3, L.1454-2, L.5311-1, L.5311-2, L.5323-4, L.5324-1 et R.5322-14 ;
- Vu** la décision DG n° 2016-17 du 21 janvier 2016 portant création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

DÉCIDE

Article 1^{er} : Sont nommés membres auprès du Comité scientifique spécialisé temporaire « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » pour une durée de 3 mois à compter de la date de la présente décision :

M. BEGAUD (Bernard)
Mme BOUSSER (Marie-Germaine)
M. COHEN (Pascal)
M. DIQUET (Bertrand)
M. DUPRAT (Pierre)
M. JANSSENS (Walter)
M. MALLARET (Michel)
M. MAZUE (Guy)
Mme MICALLEF-ROLL (Joëlle)
M. MONTASTRUC (Jean-Louis)
M. VENANCE (Laurent)
M. MONNERET (Claude)

M. BEGAUD (Bernard) est nommé président du Comité.

Article 2 : Le Directeur scientifique et de la stratégie européenne est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée sur le site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fait le

10 FEV. 2016
Dr Dominique MARTIN

Directeur général

PIECE JOINTE N°2

Modèle de rapport clinique actuellement en vigueur

RAPPORT D’EVALUATION / ESSAIS CLINIQUES EVALUATION CLINIQUE
--

Identifiants de l’essai clinique				
Titre				
Promoteur			Réf. CPP	
Réf. Promoteur		N° EudraCT		Réf. ANSM

DEMANDE INITIALE

Protocole : version / date	
Brochure investigateur : version /date	
DME C : version / date	
Médicament expérimental (ME)	
1^{ère} administration à l’homme (First-in-man study) : oui / non	
produit à risque : oui / non	
Comparateur : oui / non	
Placebo : oui / non	
Phase	
Objectif thérapeutique	
Expérience avec le médicament - essais précédents ? - données de vigilance	
Avis scientifique / Recommandations et guidelines (ANSM, EMA, autres Agences, sociétés savantes)	
Population pédiatrique : oui / non Si oui - Présence d’un PIP oui / non	

- Recommandation PedCo oui / non	
----------------------------------	--

1. Justification / rationnel de l'essai

1.1. Design / Schéma de l'étude

Les points suivants sont-ils justifiés ?

- type d'étude (randomisée, double insu, cross-over, multicentrique, internationale ...)
- rationnel de l'étude ?
- taille de l'échantillon prévue (dont combien en France) ? analyse statistique ?
- choix du comparateur ?
- utilisation d'un placebo ? cf § 4.3 de ce document
- période de sevrage (wash-out) ?
- intervalle des mesures (endpoints) ?

1.2. Objectifs de l'essai :

- L'objectif de l'étude est-il clairement spécifié et bien caractérisé (exploratoire, confirmation B/R ; recherche de paramètres PK/PD, etc..) ?
- Le critère principal de jugement / critère(s) secondaire(s) sont-ils cliniquement pertinents ? Existe-t-il des critères standards ? Les méthodes de mesure sont-elles appropriées ? (exemple : mesures invasives...)

Commentaire :

2. Population concernée

VS volontaire sain	VM volontaire malade	H	F	ADULTE	ENFANT
Oui ? non ?	Oui ? non ?	Oui ? non ?	Oui ? non ?	Si oui, Age	Si oui, Age

La sélection des sujets est-elle bien justifiée au regard de la pathologie et du stade de développement ?

2.1. Critères d'inclusion / de non inclusion liés aux patients

- Vérifier que les critères d'inclusion soient cohérents avec les produits de l'essai (ex : que les patients inclus ne soient pas en échec au comparateur)
- Vérifier les critères régissant les modalités de contraception (type de contraception/durée de contraception chez femmes et/ou hommes (adultes et/ou mineurs))
- Vérifier la possibilité d'inclure des femmes enceintes / en cours d'allaitement
- Vérifier les spécificités liées aux pathologies (exemple: risque suicidaire)

2.2. Critères d'inclusion / de non inclusion liés au(x) produit(s) testé(s) au cours de l'essai

- Vérifier l'adéquation des pré-requis du RCP avec la population choisie (critères de non inclusion en ligne avec les contre-indications et les précautions d'emploi) ?
- Vérifier l'adéquation des pré-requis de la brochure investigateur avec la population choisie (notamment section « summary of guidance ») ?
- Vérifier le rationnel des traitements concomitants : interdits ? de secours ? antidote ?

Commentaire :

3. Déroulement de l'essai

3.1. Durée de participation des patients (durée d'exposition au médicament expérimental (ME))

3.2. Modalités de suivi

Les modalités sont-elles justifiées ou bien encadrées ?

- Fréquence des visites / contacts téléphoniques
- Modalités de prise en charge et de suivi des sujets à la fin de l'étude (arrêt progressif, extension en ouvert...)
- Prise en charge du sujet en cas d'arrêt du traitement

3.3. Modalités de surveillance

3.3.1. paramètres d'évaluation de la tolérance

Les méthodes et fréquence d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres de sécurité sont-ils bien définis ?

- Clinique (type et fréquence de l'examen...)
- Para-clinique (biologique / ECG / radiologique, fréquence...)

La durée et type de suivi des patients après un évènement indésirable est-elle prévue ?

3.3.2. critères d'arrêt

Les critères d'arrêt sont-ils bien décrits ?

- Arrêt du traitement pour un sujet (retrait de consentement, manque de tolérance, jugement de l'investigateur...)
- Arrêt de l'essai (suite aux résultats d'une analyse intermédiaire...)

3.3.3. évènement indésirables (EI)

Vérifier les paramètres suivants :

- réversibilité, fréquence de survenue des EI
- critères de gravité,
- déclaration des EI : délais de notification, modalités de déclaration, analyse intermédiaire prévus ?

3.3.4. comité indépendant de surveillance des données de tolérance

Vérifier :

- Présence d'un Data and safety monitoring board (DSMB) (EMA/CHMP/EWP/5872/03),? Si non, y a t il une justification ? cette justification est elle acceptable ? Notamment en cas d'un essai de 1^{ère} administration à l'homme ? cf § 5.1 de ce document
- Présence d'un comité de pilotage / comité d'adjudication ?
- Analyse intermédiaire prévue ? revues périodiques prévues ?

Commentaire :

4. Modalités d'utilisation des produits testés

4.1. Médicament étudié

4.1.1. avec AMM

Vérifier :

- dose / posologie / durée de traitement (dose max, durée max) – conforme au RCP ?
- voie / mode / fréquence d'administration – conforme au RCP ?
- si non conforme avec les conditions validées par le RCP : justification transmise acceptable ?

4.1.2. sans AMM (se référer à la BI / DME / arguments promoteur)

4.1.2.1. analyser les données disponibles (issues de la BI, du DME)

Vérifier :

- données non cliniques (si alerte transmise par le non clinique)
- données chez l'homme :
 - issues des essais en cours ou terminés (PK, interactions, données de tolérance et d'efficacité...)
 - issues de la classe pharmacologique du ME testé
 - nombre de patients déjà exposés au ME, nombre d'essais réalisés en FR/CE/pays tiers

4.1.2.2. analyser le mécanisme d'action

4.2. Médicament comparateur

Vérifier :

- indication / dose / posologie / durée de traitement – conforme au RCP?
- voie d'administration / rythme d'administration – conforme au RCP ?

4.3. Placebo

Vérifier qu'il n'y ait pas de considération éthique à utiliser un placebo.

Commentaire :

5. Si 1^{ère} administration à l'homme (Point spécifique – en cas de procédure d'instruction approfondie)

5.1. Description et justification des modalités de réalisation de l'essai

Vérifier le rationnel :

- choix de la 1^{ère} dose / règle d'escalade de dose
- vérifier la présence d'un Data and safety monitoring board (DSMB), cf § 3.3.4. de ce document

5.2. Modalités d'administration

Vérifier :

- fréquence et intervalles d'administration intra et inter-cohortes, administrations séquentielles...
- communication entre les différents centres (si étude multicentrique) prévue ?

5.3. Surveillance des sujets

Vérifier si les mesures de surveillance sont appropriées :

- surveillance classique ?
- surveillance spécifique en fonction des effets du traitement administré ? (exemple : Holter, examen ophtalmo, psychiatrique) ?

Commentaire :

6. Si essai en pédiatrie (c-a-d sujet < 18 ans) (point spécifique – en cas de procédure d'instruction approfondie)

6.1. Existence d'un PIP / conformité à ce PIP

6.2. Justification de la catégorie d'âge concernée (nourrissons (prématurés ou non), enfants, adolescents)

La catégorie d'âge est-elle justifiée au regard de l'indication thérapeutique ?

(cf. opinion et summary report du PIP si finalisé +/- summary report des procédures de modifications + compte rendu du PedCo)

6.3. Justification du choix de la 1^{ère} dose / de la posologie chez l'enfant

Vérifier :

- les données précliniques
- les données cliniques (extrapolation des données adultes / enfants plus âgés) ?
- la forme galénique du (des) produit (s) adaptée aux catégories d'âge ciblée ? (Risque de fausse route avec les formes solides (gélules, comprimés) chez l'enfant âgé de moins de 6 ans)

- si utilisation de MNE : vérifier le rationnel de l'utilisation de médicaments non expérimentaux dans l'essai (vérifier si l'utilisation est conforme à l'AMM chez l'enfant)

6.4. Examens cliniques

Vérifier :

- examens invasifs justifiés ?
- volume maximum / fréquence des prélèvements (sanguins), par visite, sur toute la période de l'essai

Commentaire :

Avis des experts oui non

Si oui, nom prénom

Question posée :

Réponse apportée :

Commentaires suite avis experts

CONCLUSION GENERALE :

Cocher une seule case

Favorable	<input type="checkbox"/>
Question(s) bloquante(s) - l'avis ne pourra pas être rendu avant obtention et évaluation des réponses à cette (ces) question(s).	<input type="checkbox"/>

Libellé des questions à transmettre au promoteur :

Je vous demande de (préciser / modifier/ ajouter...) :

Exemples de libellé

Je vous demande de modifier le protocole de façon à

1. ajouter xxx, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de xxx® ;

2. xxx

.....
● Compte tenu du risque xxx, je vous demande d'amender le protocole ou, à défaut, de me transmettre un projet de courrier destiné aux investigateurs de façon à leur recommander de xxx.

.....
● Je vous demande d'ajouter XXX en critères de non inclusion.

En effet, le critère de non inclusion n° X du protocole « *Toute maladie ... qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait nuire aux sujets participant à cette étude* » mérite d'être précisé, d'autant que les critères sus cités figurent en contre-indications dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Autorisation de Mise sur le Marché de XXX®.

.....
● Je vous demande de faire figurer dans le protocole XXX.

En effet, le protocole est un document qui doit permettre une prise en charge optimale des patients inclus. Aussi, les informations et recommandations majeures pour la sécurité des patients doivent y figurer, et non seulement figurer dans la brochure pour investigateurs du produit.

.....
● Je vous demande de me transmettre des données complémentaires de tolérance (issues d'essais de phase 1 ou 2) permettant de justifier le choix des posologies retenues pour l'association **xxx-xxx**,

En effet, les documents transmis ne présentent pas de données issues d'essais cliniques de phase 1 qui permettraient d'évaluer la tolérance de l'association XXX – YYY aux posologies retenues dans cet essai de phase 2.

ou à défaut, je vous demande de vous engager à transmettre à l'ANSM une synthèse et analyse des données de tolérance issues du xx cycle de traitement des xx premiers patients inclus dans cet essai de phase xx, pour information, dans un délai de xx jours après la fin du premier cycle de traitement du xx^{ème} patient traité par l'association **xxx – xxx**.

.....
● Question en pédiatrie

sur le volume des prélèvements :

Je vous demande de préciser le volume maximum des prélèvements sanguins à chaque visite.

sur la forme galénique :

Je vous demande de préciser les modalités d'administration du produit chez les enfants âgés de moins de 6 ans. En effet, je vous rappelle que les formes pharmaceutiques solides (gélules, comprimés) ne sont pas recommandées chez l'enfant âgé de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

Evaluateur(s)		Date du rapport :	
Expert(s)externe(s)			

EVALUATION DES REPONSES AUX QUESTIONS POSEES (EVALUATION INITIALE)

Question(s) posée(s) (au promoteur) :

.....
.....

Réponse(s) transmise(s) :

.....
.....

Commentaires

Avis des experts oui non

Si oui, nom prénom

Question(s) posée(s):

.....
.....

Réponse (s) apportée(s) :

.....
.....

Commentaires suite avis experts

.....
.....

CONCLUSION GENERALE :

Cocher une seule case

Favorable	<input type="checkbox"/>
Défavorable	<input type="checkbox"/>

Evaluateur(s)		Date du rapport :	
Expert(s)externe(s)			

AMENDEMENT N° - date

Contexte de la demande (motif de la demande d'évaluation)

Nouvelles données cliniques :

- dans la Brochure investigateur : version/date
- dans le DME C : version/date
- dans le RCP® ()
 - Indication :
 - Posologie :

Evaluation des nouvelles données :

.....
.....

Commentaires

Avis des experts oui non

Si oui, nom prénom

Question posée :

.....
.....

Réponse apportée :

.....
.....

Commentaires suite avis experts

.....
.....

CONCLUSION GENERALE :

Cocher une seule case

Favorable	<input type="checkbox"/>
Question(s) bloquante(s) : - l'avis ne pourra pas être rendu avant obtention et évaluation des réponses à cette (ces) question(s).	<input type="checkbox"/>

Libellé des questions à transmettre au promoteur :

Je vous demande de (préciser / modifier/ ajouter...)

Évaluateur(s)		Date du rapport :	
Expert(s) externe(s)			

EVALUATION DES REPONSES AUX QUESTIONS POSEES (AMENDEMENT N° - date)

Question(s) posée(s) (au promoteur) :
.....
.....

Réponse(s) transmise(s) :
.....
.....

Commentaires

Avis des experts oui non
Si oui, nom prénom

Question posée :
.....
.....

Réponse apportée :
.....
.....

Commentaires suite avis experts
.....
.....

CONCLUSION GENERALE :

Cocher une seule case

Favorable	<input type="checkbox"/>
Défavorable	<input type="checkbox"/>

Évaluateur(s)		Date du rapport :	
---------------	--	-------------------	--

Expert(s)externe(s)			
----------------------------	--	--	--

PIECE JOINTE N°3

Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) » sur les causes de l'accident survenu à Rennes lors d'un essai clinique de Phase 1 en janvier 2016.

1. Avant propos

Le CSST « inhibiteurs de la FAAH » a été mis en place par le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire du Médicament et des produits de santé (ANSM), à la suite de l'accident survenu le 10 janvier 2016 à Rennes lors de l'essai clinique de Phase 1, première administration à l'homme, de la molécule BIA 10-2474.

Les missions du CSST, scientifiques, étaient, sur la base des données mises à leur disposition et de l'expertise de ses membres :

- D'analyser les mécanismes d'action et l'éventuelle toxicité des substances qui, comme le BIA 10-2474, sont censées agir, directement ou indirectement, *via* le système endocannabinoïde.
- De formuler et, si possible, hiérarchiser des hypothèses permettant d'expliquer la toxicité observée chez plusieurs volontaires de l'essai mené à Rennes par Biotrial.
- D'édicter, le cas échéant, des recommandations générales visant à renforcer la sécurité des volontaires, notamment lors des études de première administration à l'homme (Phase 1).

La mission du CSST s'est, depuis sa mise en place (25 janvier 2016) jusqu'au rendu de son rapport (18 avril 2016), organisée selon trois modes :

- Un travail d'expertise individuelle, menée par chacun de ses membres, sur les différents documents mis à leur disposition et la littérature afférente.
- Deux réunions « ouvertes » d'une journée (15 février et 24 mars 2016) au cours desquelles ces expertises étaient rapportées. Une rencontre avec le Laboratoire Bial a également eu lieu le 18 mars 2016. Ces trois réunions se sont tenues dans les locaux de l'ANSM, en présence de deux inspecteurs de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, IGAS (Christine d'Autume et Gilles Duhamel). Par ailleurs, un représentant de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) assistait, en tant qu'observateur, aux réunions du 15 février (Hans-Georg Eichler) et du 24 mars (Jean Marc Vidal) ; deux représentantes de l'Agence Portugaise du Médicament (Ana Catarina Fonseca et Isabel Vieira) ont également participé, en tant qu'observatrices, à cette dernière réunion.
- Une phase d'échanges et de rédaction collective restreinte aux seuls membres du CSST, ayant abouti à l'approbation des deux versions (intermédiaire et finale) du présent rapport.

Cette organisation a permis de réserver la discussion des points clefs de l'expertise, de ses conclusions et des recommandations qui en découlent aux seuls membres du CSST, indépendamment de l'organisateur (ANSM) et des observateurs (inspecteurs généraux

de l'IGAS, représentants des agences européenne et portugaise). Cette phase restreinte a, de loin, représenté la plus grande partie du travail du CSST.

La mission des experts du CSST, bien qu'elle ait représenté une somme de travail importante (estimée à plus de 600 heures au total), n'avait nullement vocation à se substituer à une inspection. A ce titre, les conclusions du présent rapport ne sauraient préjuger de celles des enquêtes administratives et judiciaires actuellement en cours.

Concernant les documents sources utilisés, notons en préambule que la Brochure Investigateur du BIA 10-2474, rédigée par le Laboratoire Bial, comporte des imperfections de traduction, erreurs de retranscription, notamment dans les tables et figures. Ceci est, en plusieurs endroits, de nature à générer des ambiguïtés et difficultés de compréhension, y compris vis-à-vis d'informations importantes (voir au chapitre 6). Ceci méritait d'être signalé car la Brochure Investigateur est un document référent pour l'évaluation d'un produit de santé ainsi que rappelé, entre autres, par l'Arrêté du 19 mai 2006 (*« relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain »*). Enfin, bien que le CSST ait été mis en place sur décision du Directeur Général de l'ANSM, et ait bénéficié du soutien logistique de cette Agence, le CSST a mené, durant les deux mois et demi de son existence, ses travaux et investigations en totale indépendance, notamment vis-à-vis de l'ANSM, du Laboratoire Bial, du centre Biotrial, des volontaires ayant participé à l'essai, de leurs familles et de leurs défenseurs.

L'ensemble des experts du CSST, ont travaillé de manière bénévole durant la totalité de leur mission.

La rédaction des diverses versions du présent rapport ont été soumises aux seuls experts du CSST et les nombreux échanges nécessaires à sa finalisation et à l'obtention d'un consensus sur les points-clefs du dossier ont toujours été restreints à cette configuration.

2. Composition du CSST

Bernard Bégaud (Pharmacologie Médicale. Université et CHU de Bordeaux. CR INSERM 1219), Marie Germaine Bousser (Hôpital Lariboisière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université Paris-Diderot), Pascal Cohen (Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris), Bertrand Diquet (Pharmacologie Médicale et Toxicologie. Département Médecine UFR Santé. Université et CHU d'Angers), Pierre Duprat (Docteur Vétérinaire, Docteur en toxicologie, European College of Veterinary Pathologists) Walter Janssens (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Belgique), Michel Mallaret (Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, CHU de Grenoble), Guy Mazué (Docteur Vétérinaire), Joëlle Micallef (Pharmacologie Médicale, Aix Marseille Université et CHU de Marseille, UMR CNRS 7289 Institut des Neurosciences Timone), Claude Monneret (Directeur de Recherche émérite au CNRS, Président de l'Académie de Pharmacie), Jean Louis Montastruc (Pharmacologie Médicale et Clinique. Faculté de Médecine et CHU de Toulouse), Laurent Venance (Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie, Collège de France, INSERM U1050, CNRS UMR7241, Labex Memolife, Paris).

3. Contexte

La molécule BIA 10-2474 des Laboratoires Bial (Portela & Ca, Portugal) appartient à la famille des inhibiteurs de la FAAH, enzyme dégradant l'anandamide, biolipide agissant comme médiateur dans le système dit endocannabinoïde.

Plus d'une dizaine d'inhibiteurs de ce type sont, ou ont déjà été, développés, aucun n'ayant, à ce jour, été commercialisé ; pour beaucoup, en raison d'une efficacité jugée décevante. Ces inhibiteurs appartiennent, au plan chimie structurale, essentiellement à deux familles :

- Les molécules possédant une fonction *urée* : URB 524 et 597 et composés développés notamment par Sanofi-Aventis, Astellas, Bristol-Myers Squibb et Janssen & Janssen.
- Les molécules possédant une fonction *carbamate*, développées notamment par Sanofi-Aventis, Vernalis, Pfizer et Bial.

La recherche dans le domaine des inhibiteurs de la FAAH a été portée par des espoirs importants et des perspectives d'indications thérapeutiques très diverses : douleur, vomissements, anxiété, troubles de l'humeur, maladie de Parkinson, chorée de Huntington, diverses indications cardiovasculaires, pour n'en citer que quelques unes.

Pour le produit Bial, la Brochure Investigateur indique que le BIA 10-2474 a été développé « *en vue du traitement d'affections pour lesquelles il y aurait avantage à majorer les concentrations de cannabinoïdes endogènes* ».

L'indication semblant avoir été privilégiée, du moins dans un premier temps, est la douleur de type neuropathique ; ceci a été confirmé par le Laboratoire Bial lors de son audition, le 18 mars 2016.

Les études de première administration à l'homme ont été confiées à Biotrial Research à Rennes, centre spécialisé depuis près de vingt ans dans des investigations et recherches de ce type. L'accident survenu à la mi-janvier 2016 a conduit à la suspension du développement clinique du BIA 10-2474. Sa gravité et son caractère spectaculaire ont profondément marqué le milieu professionnel du médicament, les scientifiques et le public, tant en France que dans le Monde. Comprendre les circonstances et, si possible, les mécanismes de survenue de cet accident inédit est donc une priorité collective et la justification du travail d'expertise mené par le CSST.

Ce rapport d'expertise, après un rappel sur le système endocannabinoïde (prérequis nécessaire pour introduire la discussion sur les mécanismes d'action de la molécule et les hypothèses au sujet de sa toxicité) abordera l'analyse de la molécule, de ses propriétés pharmacologiques, puis celle des études de toxicité menées chez l'animal, du protocole mis en œuvre par Biotrial, des symptômes observés chez les volontaires sains de l'essai et des données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. La seconde partie explorera les hypothèses qui pourraient expliquer l'accident survenu à Rennes. Une conclusion résumera les avis et positions du CSST sur les points-clefs du dossier. Le rapport se terminera sur les recommandations, touchant à la conduite des études de première administration à l'homme, que le CSST souhaite voir porter au plan européen et international.

4. Rappel sur le système endocannabinoïde

Le BIA 10-2474 est un inhibiteur de la FAAH, hydrolase à sérine dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système dit endocannabinoïde. Ce système, à la dénomination ambiguë (il est de fait beaucoup plus large et complexe que les cibles d'action des dérivés du cannabis) existe chez un grand nombre d'espèces (vertébrés et invertébrés, à l'exception des insectes) et, en particulier, chez les mammifères. Il est de connaissance récente (le premier récepteur a été identifié par clonage en 1990) et encore incomplète.

On distingue deux types de récepteurs (CB1 et CB2), transmembranaires et couplés aux protéines G (inhibant l'adénylcyclase).

- CB1 est un récepteur présynaptique très ubiquitaire retrouvé à la surface de plusieurs types de cellules (neurones, astrocytes, péricytes, cellules endothéliales) et dans un grand nombre de localisations cérébrales (ganglions de la base, cervelet, hippocampe, cortex cérébral, bulbe olfactif, etc.). Le CB1 est l'un des récepteurs couplés aux protéines G dont le taux d'expression est le plus élevé dans le système nerveux central, à l'exception notable du tronc cérébral. On retrouve également le CB1 en périphérie (poumons, intestin, testicules, utérus, etc.). L'agoniste exogène type de ce récepteur est le tétrahydrocannabinol (THC).
- CB2 est principalement retrouvé au niveau des cellules du système immunitaire (effets immunomodulateurs).

A ce jour, huit endocannabinoïdes ont été identifiés. Ce sont des lipides bioactifs agissant à la fois comme neuromédiateurs et neuromodulateurs et synthétisés et libérés « à la demande » contrairement aux neuromédiateurs classiques qui sont libérés à partir de vésicules de stockage.

Les trois principaux endocannabinoïdes sont :

- l'anandamide (AEA) ; historiquement, il s'agit du premier endocannabinoïde caractérisé (1992),
- le 2-arachidonylglycérol (2-AG), ester de l'acide arachidonique,
- le 2-AG éther (éther de l'acide arachidonique).

Comme le THC, l'AEA a une affinité préférentielle pour le récepteur CB1 et très faible pour le CB2. A l'inverse, le 2-AG a une forte affinité pour les deux types de récepteurs, il peut donc être vu comme le médiateur principal du système endocannabinoïde alors que l'AEA n'a pratiquement pas d'action sur le CB2 et est capable d'interagir avec plusieurs autres systèmes. De plus, le 2-AG est retrouvé à des taux 200 à 800 fois plus élevés que l'anandamide chez les rongeurs.

Contrairement au 2-AG, l'anandamide est donc peu spécifique du système endocannabinoïde *stricto sensu* et peut également être considéré comme un endovanilloïde. En effet il est capable d'activer les récepteurs de type TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) qui sont des canaux cationiques non sélectifs de la famille des canaux TRP.

De plus, l'AEA agit sur d'autres systèmes :

- il est un bon agoniste des PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) alpha et gamma, récepteurs nucléaires impliqués dans le métabolisme énergétique et l'inflammation,

- il interagit au niveau des récepteurs du glutamate de type NMDA (N-méthyl D aspartate), à la fois comme stimulateur par action directe et comme inhibiteur par une action indirecte *via* le CB1,
- enfin, comme d'autres endocannabinoïdes, il peut, par la voie de la MAP-kinase et une réaction en chaîne, aboutir à l'activation de multiples facteurs de transcription impliqués dans les phénomènes de neuroprotection ce qui constitue une voie de recherche très prometteuse.

Les effets de la stimulation du système endocannabinoïde s'apparentent à ceux induits par les dérivés du cannabis. Des concentrations faibles à moyennes induisent des réponses comportementales mélangeant effets stimulateurs et déprimeurs alors qu'aux doses élevées, les effets sont toujours de type déprimeur. Schématiquement, on observe alors chez l'animal :

- une antinociception,
- une hypothermie,
- une hypolocomotion.

La mémoire de travail est altérée, sans effet sur la mémoire de référence. L'effet sur le niveau d'anxiété est biphasique : anxiolyse aux faibles doses et anxiogénèse aux doses élevées.

Au niveau de la transmission synaptique, les endocannabinoïdes agissent de manière rétrograde (de l'élément post-synaptique neuronal vers le pré-synaptique) et ont globalement pour effet de diminuer cette transmission et ce, à court (quelques secondes) ou à long-terme (plusieurs heures ou jours). Ils modulent à la fois les transmissions excitatrices (glutamatergiques) et inhibitrices (GABAergiques).

Après avoir été synthétisé et libéré par le compartiment post-synaptique, l'AEA est normalement dégradé par la FAAH (hydrolase membranaire) qui dégrade aussi en partie le 2-AG mais également un assez grand nombre d'autres lipides bioactifs.

Contrairement à l'animal, deux isoformes de FAAH (FAAH-1 et FAAH-2) peuvent exister dans l'espèce humaine. La prévalence des porteurs des deux isoformes serait de l'ordre de 38% dans la population générale et celle des porteurs de la seule isoforme à faible activité (FAAH2) de 5%.

En cas d'inhibition de l'activité de la FAAH, les concentrations de AEA augmentent mais une voie de dégradation annexe prend le relais : celle des cyclo-oxygénases. Ceci aboutit à la formation d'eicosanoïdes : leucotriènes et prostanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines) pouvant agir sur les phénomènes d'apoptose et de vasomotricité ; l'effet vasoconstricteur au niveau cérébral du 20-HETE (acide 20-hydroxyeicosatétraénoïque) est, par exemple, connu.

5. Examen de la molécule BIA 10-2474

L'examen de la structure chimique de cette molécule n'évoque *a priori* rien de particulier, notamment quant à une toxicité potentielle. Les groupements fonctionnels et noyaux chimiques qu'elle comporte se rencontrent couramment en chimie médicinale. Par exemple, la fonction *N-oxyde* est retrouvée dans le chordiazépoxyde (benzodiazépine anxiolytique), le minoxidil (agoniste des canaux potassiques développé comme

antihypertenseur et secondairement utilisé pour développer la pilosité), et dans divers antirétroviraux.

L'originalité du BIA 10-2474 est, du reste, relative ; il peut être considéré comme une « variation » autour de molécules antérieurement développées comme inhibiteurs de la FAAH. Par exemple, le PF-3845 de Pfizer contient également un noyau pyridine directement adjacent à la fonction urée. Ce composé, efficace *in vivo* et sélectif, s'est avéré être un inhibiteur puissant de la FAAH, bien toléré lors des essais cliniques de Phase I, mais sans efficacité thérapeutique satisfaisante durant ceux de Phase 2. De même, le noyau *imidazole*, courant en chimie pharmaceutique, est présent dans les composés développés par Bristol-Myers Squibb (inhibiteurs de type carbamate). Cependant, dans le cas du BIA 10-2474, ce noyau est en position adjacente au site électrophile de la molécule ce qui (voir plus loin) en fait potentiellement un « groupe partant ».

Tous les inhibiteurs de la FAAH ainsi développés reposent sur la formation d'une liaison covalente entre la sérine 241 de l'hydrolase et le carbone électrophile du carbamate ou de l'urée. L'inhibition de la FAAH peut donc être considérée comme irréversible. Selon les indications du Laboratoire Bial, le BIA 10-2474 se lierait bien à la FAAH de façon covalente (donc irréversible) *in vitro* mais de façon partiellement réversible *in vivo*. Ceci a déjà été rapporté dans le cas de l'inhibiteur de Janssen & Janssen (JNJ-42165279) avec lequel une partie de l'activité enzymatique est retrouvée au bout de 8 heures.

Une différence importante du BIA 10-2474 avec la majorité des inhibiteurs déjà connus concerne sa **faible spécificité** pour son enzyme cible. Les concentrations inhibant à 50% l'activité de la FAAH (IC₅₀) sont, en moyenne, de 1,7 (1,5 – 1,9) micromolaire (μM) chez la souris et de 1.1 (0,9 – 1,3) μM chez le rat. Elles seraient, selon les documents fournis par le Laboratoire Bial, au maximum, 100 fois plus fortes pour les diverses autres enzymes vis-à-vis desquelles le BIA a été testé. Le Laboratoire Bial n'a de fait testé son composé et l'un de ses métabolite (BIA 10-2445) que vis-à-vis de trois hydrolases à sérine : la monoacylglycérol lipase (MAGL), une carboxyl-estérase et une acétylcholine-estérase (sélectivité de 10 pour la FAAH du rat, soit 50 pour la FAAH humaine). Les autres enzymes testées ont été : la dopamine-béta-hydroxylase, la glutamic acid décarboxylase, les monoamine oxydases A et B et la choline-acétyl transférase.

Ceci contraste avec les résultats obtenus avec d'autres composés comme le PF-04457845 de Pfizer (testé vis-à-vis de 68 récepteurs) qui présente une CI₅₀ de 7,2 nanomolaire (nM) pour la FAAH humaine (soit 240 fois plus faible que celle du BIA 10-2474) et de plus de 100 μM pour un panel d'une vingtaine d'hydrolases. Le ratio de spécificité du composé Pfizer est ainsi, non plus de 100, mais de l'ordre de 14 000. Il en va de même pour le JNJ-42165279 de Janssen & Janssen testé vis-à-vis de 50 enzymes. Cette faible affinité/spécificité du BIA pour son enzyme-cible amènera plus loin à envisager une fixation « parasite » sur d'autres hydrolases à sérine lors de la discussion du mécanisme de la toxicité observée chez l'homme. Rappelons que la superfamille d'hydrolases à sérine compte environ 300 membres et qu'il est, de ce fait, recommandé de développer des inhibiteurs ayant la plus forte affinité possible pour l'enzyme ciblée. Un criblage protéomique aurait probablement apporté des informations pertinentes sur ce plan.

Neuf métabolites supposés du BIA 10-2474 ont été synthétisés (composés BIA 10-2639, 10-2583, 10-3258, 10-3827, 10-2445, 10-2631, 10-3844, 10-2580 et 10-3764). Tous

présentent une structure très proche de celle de la molécule mère. Ils correspondent, soit à la réduction du N-oxyde, soit à une hydroxylation du noyau cyclohexane (ce qui aboutit à la formation de composés plus hydrophiles), soit à la déméthylation de la fonction amine, soit à deux modifications concomitantes. *A priori*, rien dans ces métabolites ne laisse présager, à l'examen de leur structure chimique, une toxicité éventuelle. Trois d'entre eux présentent un potentiel d'inhibition de la FAAH proche de celui de la molécule-mère. Ces métabolites sont, pour la plupart d'entre eux, retrouvés en très faibles quantités, y compris après 14 jours d'administration du BIA 10-2474 chez l'animal. Le BIA 10-2631 (obtenu par réduction du N-oxyde et hydroxylation du cyclohexane), est cependant retrouvé en quantité plus importante chez le primate.

Lors des études de pharmacocinétique menées chez l'homme (voir plus loin), quatre de ces métabolites ont été identifiés, 2 indétectables et 2 mesurés à des concentrations plasmatiques très inférieures à celles de la molécule mère (<3%).

Sauf à supposer l'existence d'un métabolite fort différent, ou d'une distribution très importante en faveur des tissus (ratio concentration tissulaire/concentration plasmatique très élevé, expliquant les faibles concentrations circulantes), l'implication de ces métabolites dans la toxicité observée lors de l'essai clinique de Rennes paraît peu probable.

Sur un autre plan, rappelons que le cycle imidazole de la molécule BIA 10-2474, en position adjacente au carbone électrophile, site de liaison à la FAAH, peut être considéré comme un « groupe partant » pouvant donner naissance à un isocyanate sur lequel beaucoup de protéines cérébrales seraient susceptibles de se fixer.

Mis au contact de microsomes hépatiques, le BIA 10-2474, du moins jusqu'à la concentration de 30 µg/mL, n'inhibe que peu les cytochromes P450 2D6 et 3A4 et ne semble pas inhiber les cytochromes P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1. Il ne semble pas agir comme inducteur, du moins sur les cytochromes P450 des séries 2B et 3A, avec un doute pour le 1A2.

6. Données pharmacodynamiques précliniques

Vis-à-vis de l'inhibition de la FAAH (mécanisme présenté comme central pour son activité pharmacologique), on peut considérer le BIA 10-2474 comme un composé :

- *D'activité relativement faible.* L'inhibition à 50% de la FAAH *in vitro* demande, par exemple, des concentrations dans le milieu de l'ordre du micromolaire alors que pour la majorité des inhibiteurs développés à ce jour, on se situe au niveau du nanomolaire. Ainsi que mentionné plus haut, l'IC₅₀ du BIA 10-2474 pour la FAAH apparaît 240 fois plus élevée que celle du PF-04457845 de Pfizer, certains inhibiteurs étant caractérisés par des IC₅₀ encore plus faibles.
- *Peu spécifique.* Une inhibition (toujours *in vitro*) d'autres enzymes est obtenue pour des concentrations 50 à 100 fois celles inhibant la FAAH. Il est possible (ceci n'ayant pas été testé) que ce ratio soit encore plus faible vis-à-vis d'autres hydrolases cérébrales. A titre de comparaison, ce ratio est, nous l'avons vu, de l'ordre de 14 000 pour le PF-04457845.
- *D'action peu progressive.* Les courbes doses-effet (ici l'inhibition de l'activité de la FAAH) du BIA 10-2474 ont ceci de particulier que l'on passe dans une plage de concentrations inhabituellement étroite de l'absence d'inhibition à une inhibition

quasi totale. Même s'il convient de tenir compte de la variabilité expérimentale, la pente de la courbe dose-effet paraît donc élevée, très raide, si on la compare à celles d'autres inhibiteurs enzymatiques et, plus généralement, à d'autres médicaments.

- *D'action prolongée.* Même si l'on considère que le BIA 10-2474 n'est pas typiquement un inhibiteur irréversible, l'inhibition de la FAAH qu'il entraîne est extrêmement prolongée. Elle est encore quasi-complète au bout de 8 heures. Chez l'homme, cette inhibition se poursuit très largement au delà de 24 heures, alors que les concentrations plasmatiques du BIA sont devenues inférieures à la limite de quantification de la méthode analytique utilisée (c'est à dire non mesurables).

Concernant la dose à partir de laquelle le BIA inhibe l'activité de la FAAH, il existe apparemment une discordance importante entre ce qui pourrait être extrapolé à partir des études animales et ce qui a été observé chez les volontaires de l'essai de Rennes. Les données animales montrent qu'à partir d'une dose de 0,3 mg/Kg chez le singe, on atteint l'effet maximal ; une dose de 1 mg/Kg ne permettant pas de majorer l'inhibition de la FAAH, ni les concentrations d'anandamide. Ceci (calcul non détaillé dans ce rapport, mais vérifié par le CSST) permettait de prédire qu'une inhibition totale de la FAAH serait obtenue chez l'homme pour une dose administrée située entre 10 et 40 mg. Or, on observe chez les volontaires de l'essai Biotrial qu'environ 50% d'inhibition est obtenue pour une dose de 0,25 mg et pratiquement 100% pour une dose de 5 mg. Ceci correspond à un ratio d'au moins 10 entre la dose estimée à partir des données animales et celle mesurée chez l'homme.

Comme mentionné précédemment, l'inhibition obtenue est extrêmement prolongée car la récupération de l'activité n'est pas complète 72 heures après administration, alors que le produit a quasiment totalement disparu au niveau du plasma.

En ce qui concerne l'activité analgésique du BIA 10-2474 (potentialité thérapeutique *a priori* privilégiée), deux tests, classiquement utilisés pour tester cette potentialité, ont été pratiqués chez la souris :

- Le *Formalin paw test*. Ce test consiste en l'injection d'une solution de formol à 5% dans l'extrémité plantaire de la patte postérieure. Cette agression entraîne une douleur persistante motivant des léchages réflexes répétés de la part du rongeur. L'efficacité de la molécule à l'étude est évaluée par la diminution du nombre de léchages (*licking score*) au cours d'une période (ici : 15 à 50 minutes) suivant l'injection. Trois doses de BIA 10-2474 (0,3 mg, 1 mg et 3 mg/Kg) ont été comparées, soit administrées seules, soit en association avec 5 mg/Kg d'AEA, également été administré seul. La gabapentine, à la dose de 300 mg, a été utilisée comme analgésique de référence pour cette comparaison ; ce dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique est utilisé comme anti-épileptique et dans les douleurs chroniques.

Sur ce test, l'effet du BIA 10-2474 utilisé seul apparaît prolongé mais d'amplitude modeste. En effet, pour les trois doses croissantes, et comparativement au solvant inactif, le score diminue, respectivement de 29%, 28% et 41%. L'effet de l'AEA seul est du même ordre de grandeur (35%). En revanche, on observe un effet marqué et dose-dépendant pour l'association BIA + AEA, les scores

diminuant de 42% pour l'association avec 0,3 mg/Kg de BIA, de 65% pour l'association avec 1 mg/Kg et de 86% pour l'association avec 3 mg/Kg. Sur ce test, la gabapentine apparaît nettement plus efficace que le BIA puisque la variation est de 76% contre 41% pour le BIA seul à sa plus forte dose.

Notons que dans la Brochure Investigateur la figure correspondante (4.6) est doublement erronée par rapport au document source fourni par l'investigateur (Porsolt & Partners, Rapport n° 09.770/2, 2010): l'axe vertical fait figurer des secondes alors qu'il s'agit de valeurs de score et la colonne correspondant au score de la gabapentine (pourtant présentée comme référence pour ce test comparatif) a été supprimée de l'histogramme.

- Le *Tail flick test* (rétraction réflexe de la queue agressée par une source de chaleur). Pour ce test, une dose nettement plus forte de BIA 10-2474 (10 mg/Kg) a été utilisée. L'effet antinociceptif est maximal à la huitième heure mais, comme dans le test précédent, d'amplitude modeste (le délai de rétraction passant, en moyenne, d'environ 4,8 secondes à pratiquement 6, soit une différence de 1,2 seconde) mais prolongé (une différence persistant à la 72ème heure). Sur la base du même test, le BIA et l'URB 597 (inhibiteur de la FAAH de la famille des carbamates), tous deux administrés à la dose de 1 mg/Kg, ont été comparés vis-à-vis de la potentialisation de l'effet analgésique de l'AEA. Cette potentialisation n'était observée qu'avec le composé Bial.

Les doses utilisées dans ces tests diffèrent grandement (de 0,3 à 10 mg/Kg), sans qu'il soit possible de tracer courbe dose-effet ni d'estimer une dose efficace 50 (ce qui est une lacune surprenante). On note que :

- L'activité antinociceptive du BIA 10-2474 reste modeste quand la molécule est administrée seule (conditions supposées pour sa future utilisation thérapeutique). Le BIA potentialise en revanche fortement l'action antinociceptive de l'AEA.
- Cette activité antinociceptive du BIA augmente peu (score variant de 29% à 41%) quand on passe de 0,3 à 3 mg/Kg, pour le test au formol c'est à dire quand on majore la dose d'un facteur de 10. Ceci pourrait signifier que l'inhibition de l'enzyme impliquée dans cet effet est presque totale dès la dose de 0,3 mg/Kg et, donc, que l'éventail des doses testées, trop réduit et/ou mal choisi, ne permettait pas de déterminer une dose efficace de manière précise. Ceci constituerait une autre lacune problématique vis-à-vis du rationnel des choix de doses lors des étapes de développement ultérieur.
- L'activité antinociceptive ou potentialisatrice de l'AEA par le BIA 10-2474 est, en revanche, très nette et prolongée, quelle que soit la dose testée.

La relative pauvreté des données de pharmacologie par rapport aux autres études précliniques justifiera une recommandation du CSST pour ce qui concerne le développement de nouveaux médicaments.

7. Données de toxicologie animale

7.1. Remarque préalable

L'interprétation des données des études de toxicologie est toujours complexe. Ces études sont conduites avec des doses pouvant être très élevées, sans commune mesure avec celles utilisées chez l'homme. De ce fait, aux plus fortes doses, des manifestations toxiques diverses, souvent aspécifiques, ou visibles (en macroscopie ou microscopie) seulement après sacrifice, sont observées chez la majorité des animaux.

Lors d'un accident du type de celui de Rennes, il existe donc une forte probabilité que l'on retrouve, *a posteriori*, dans l'ensemble des données animales des éléments semblant cohérents avec le type de toxicité recherchée. Ceci ne signifie nullement que ces éléments constituaient des signaux prédictifs d'une toxicité de ce type. Pour éviter ce biais d'interprétation classique, le CSST a examiné avec attention le dossier, particulièrement vaste, des études menées chez l'animal ; celui-ci devant être vu dans son ensemble et dans son contexte.

7.2. Dossier de toxicologie

Les études menées avec le BIA 10-2474 semblent avoir été réalisées selon les protocoles actuellement validés (recommandations ICH notamment), avec un produit très pur (plus de 99,9%), identique à celui utilisé pour la confection des gélules administrées aux volontaires du centre Biotrial.

Ces études ont concerné, ce qui est très peu fréquent (surtout pour une molécule non particulièrement innovante), quatre espèces différentes (rat, souris, chien et singe) et ont été menées dans deux centres de bonne réputation : Harlan Laboratories SA en Espagne (études chez les non-rongeurs) et AnaPath GmbH en Suisse (études chez les rongeurs).

Une autre espèce (lapin) a été, de plus, utilisée pour les études concernant les effets éventuels du BIA 10-2474 sur la fertilité et la reproduction.

Lors de son audition par le CSST le 18 mars 2016, le Laboratoire Bial a expliqué que ce programme de toxicologie particulièrement développé était lié à un décalage dans le démarrage du développement clinique, ceci ayant permis de mener des études de toxicologie supplémentaires ou poursuivies après la première administration à l'homme (études de cancérogénèse par exemple). De fait, le CSST n'a pas retrouvé, dans l'ensemble des données qu'il a eu à analyser, d'élément pouvant accréditer l'hypothèse que ce programme de toxicologie particulièrement complet et coûteux avait été entrepris du fait d'un doute sur la bonne tolérance de la molécule.

Sur la base des données qui ont pu être analysées à ce jour et d'une manière générale, et jusqu'aux très fortes doses, on ne note pas de toxicité du BIA 10-2474 ciblée sur un organe particulier et qui aurait dû être prise en compte en tant que signal. L'un des effets toxiques le plus souvent retrouvé chez les animaux traités, comme pour plusieurs autres inhibiteurs de la FAAH, touche les spermatozoïdes et d'une manière plus générale, les gamètes. Ce point, sans doute le plus net du dossier, devrait être pris en compte si le BIA 10-2474 était amené à être utilisé comme médicament.

On note que le Laboratoire Bial, contrairement à ce qui a été fait pour plusieurs autres inhibiteurs de la FAAH, n'a pas défini d'organe(s) cible(s) dans son programme de toxicologie.

La sensibilité des méthodes de dosage utilisées lors des études de toxicologie ne permettait d'identifier en périphérie (compartiment plasmatique) que cinq métabolites

parmi les neufs auxquels le BIA 10-2474 peut donner naissance. Ces métabolites sont *a priori* identiques à ceux retrouvés chez l'homme et également produits en quantités très faibles (de l'ordre de 1% du produit parent), ceci pour les quatre espèces. De ce fait, aucune étude de toxicité spécifique à ces métabolites n'était réglementairement obligatoire et n'a, de fait, été conduite.

On ne note pas d'accumulation du produit, ni de ses métabolites, au cours des études avec doses répétées (sur 13 semaines).

Les doses NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*) et NOEL (*No Observable Effect Level*) semblent avoir été définies de manière correcte. Elles varient selon les espèces testées et, fait intéressant, selon la durée des administrations, surtout chez la souris. Les NOAEL pour les études 4 semaines et 3 mois, sont ainsi, respectivement, de :

- 100 et 25 mg/Kg/24h chez la souris,
- 30 et 10 mg/Kg/24h chez le rat,
- 50 et 20 mg/Kg/24h chez le chien,
- 100 et 75 mg/Kg/24h chez le singe.

Sur les bases des NOAEL ainsi calculées, et en se référant aux procédures de la Food and Drug Administration (FDA), il était, *a priori*, logique de tester une dose allant jusqu'à 100 mg chez l'homme (96 mg selon le calcul fait par le CSST).

Comme dans tout protocole de toxicologie, les organes des animaux prévus au protocole (40 organes) ont été systématiquement examinés macroscopiquement et microscopiquement, sans que, selon les rapports des centres d'étude, une toxicité notable pour un organe particulier, *a fortiori* commune aux quatre espèces étudiées, ait été observée. Ceci est également vrai pour le système nerveux, tant central que périphérique, et notamment chez le primate.

Cependant, chez le rat et la souris, des atteintes cérébrales, notamment au niveau des hippocampes avec une gliose et une infiltration par des cellules inflammatoires ont été notées chez trois animaux traités avec de très fortes doses. Ceci concerne un mâle et une femelle dans l'étude souris à 500 mg/Kg/24h sur 4 semaines et un rat de l'étude 150 mg/Kg/24h sur 4 semaines. Ces atteintes, discutées en CSST du fait du contexte, semblent assez fréquemment observées chez les rongeurs lors d'études de ce type et n'étaient *a priori* pas de nature à générer un signal bien que de telles atteintes ne semblent pas avoir été observées avec d'autres inhibiteurs de la FAAH. Pour les trois animaux concernés, comme pour leurs congénères du même groupe, les rapports d'observation ne mentionnent pas l'existence de troubles neurologiques ou du comportement.

De même, chez le primate et le rat, des atteintes au niveau cérébral et, surtout, au niveau du système nerveux autonome ont été notées chez quelques animaux traités à forte dose. Ainsi, chez le singe, lors des études sur 4 semaines menées avec des doses de, respectivement, 10, 50 et 100 mg/Kg/24h des atteintes de la *medulla oblongata* (bulbe rachidien) à type d'« *axonal dystrophy* » ont été notées chez quelques animaux du groupe 100 mg/Kg/24h et non chez ceux recevant des doses inférieures. Il est difficile de se prononcer sur la nature histologique précise de cette atteinte du fait que les deux anatomopathologistes qui ont relu les lames de coupes pour le compte de Bial n'ont pas utilisé la même terminologie.

Toujours chez le singe, une toxicité clairement dose-dépendante (n'apparaissant que dans le groupe 100 mg/Kg/24h), et plus nette que la précédente, concerne une atteinte à type d'œdème des cellules du plexus de Meissner du tube digestif.

Dans le groupe de chiens (beagles) traités 13 semaines, l'attention du CSST a été attirée par la présence d'altérations pulmonaires clairement visibles en macroscopie, confirmées en microscopie et étiquetées « broncho-pneumopathie/alvéolite aigüe focale et multifocale ». Ces manifestations, semblent surprenantes par leur fréquence. Le rapport de toxicologie remis par le Laboratoire Bial relie ces lésions à une inhalation bronchique de BIA 10-2474. Cette hypothèse a paru peu plausible à la majorité des experts du CSST. En effet, l'enveloppe des gélules administrées était prévue pour résister aux sucs gastriques ce qui rend très peu probable une ouverture et une inhalation de poudre. La même raison ainsi que le mode d'administration des gélules et l'absence de symptomatologie évocatrice rendent également peu plausible une régurgitation par « fausse-route » (expliquée par exemple par une toxicité neurologique du BIA 10-2474). Aucune hypothèse alternative (contamination infectieuse, susceptibilité particulière de ce groupe de chiens ou autre) n'a été privilégiée par le CSST pour cette manifestation qui est l'un des faits marquants du dossier de toxicologie du BIA 10-2474. Le lien avec l'existence d'une forte densité de récepteurs CB1 au niveau des poumons, ne peut, en l'absence d'investigations complémentaires, être considéré comme une explication à retenir. On note, de plus, l'absence de symptômes similaires dans les trois autres espèces (souris, rat, singe) et, apparemment, de manifestations semblables lors des études de toxicologie menées avec d'autres inhibiteurs de la FAAH, y compris chez des chiens de même provenance. Cette symptomatologie, clairement dose-dépendante, a notablement perturbé le plan d'étude prévu chez le chien. Celui-ci devait tester (*versus* témoins) sur 4 semaines des doses de 20, 50 et 100 mg/Kg/24h. Du fait de manifestations pulmonaires importantes (deux chiens, un mâle et une femelle, du groupe forte dose ont du être sacrifiés avant le terme de l'étude) et de signes d'incoordination motrices, les doses ont du être réduites dans les groupes 50 et 100 mg/Kg/24h pour pouvoir mener l'étude à son terme. De fait, la dose de 20 mg/Kg/24h a été considérée comme la NOAEL. Cette impossibilité de tester les plus fortes doses pourrait expliquer le recours à une autre espèce : le singe qui constituait, *a priori*, un modèle plus adapté pour l'étude d'un inhibiteur de la FAAH (meilleure sensibilité à la stimulation du système endocannabinoïde) même si cela ne s'est pas révélé être le cas au plan du calcul des doses. Il semble cependant que les études chien et singe aient débuté à la même période

Diverses études ont, de fait, été menées chez le primate (*cynomolgus* ou macaque). Peut être du fait de ce qui avait été observé chez le chien, ces études ont été précédées (à la différence de ce qui s'est pratiqué pour d'autres inhibiteurs de la FAAH) d'une phase de montée progressive des doses par paliers (*up-titration*). Celle-ci visait à obtenir, selon le Laboratoire Bial, une « stabilisation du système endocannabinoïde » en surveillant l'apparition de manifestations évocatrices comme l'hypothermie (l'examen du dossier montre cependant que celle-ci n'a jamais excédé 1 degré Celsius), une hypolocomotion ou la baisse de la prise alimentaire, etc.

Aucune mortalité n'a été observée lors de l'étude long terme (13 semaines à 75 mg/Kg après montée des doses par paliers). En revanche, dans un autre groupe, une femelle est décédée après une escalade de doses sur 12 jours (10, 25 et 50 mg/Kg/24h) suivie de 9

jours d'administration du BIA à 75 mg/Kg/24h. Le dossier n'indique rien de particulier concernant cet animal.

De même, plusieurs primates ont du être sacrifiés « *for ethical reasons* » lors des études en doses ascendantes visant à tester la tolérance du produit à très fortes doses : les deux animaux du Groupe 1 au quatrième jour du palier terminal à 250 mg/Kg, les deux animaux du Groupe 2 (125 mg/Kg/24h) et une femelle du Groupe 3 après trois administrations de 60 mg/Kg/24h, les autres animaux ayant survécu jusqu'au bout de l'escalade jusqu'à 110 mg/Kg/24h. Ces décès prématurés chez le primate sont cependant survenus pour des doses répétées très élevées qui correspondraient en doses équivalentes humaines (*Human Equivalent Doses* ou HED), respectivement, à 78 mg/Kg, 39 mg/Kg et 34 mg/Kg. A titre purement indicatif, une HED de 78 mg/Kg correspondrait à environ 100 fois la dose la plus forte ayant pu être testée chez l'homme en administrations répétées (50 mg).

Lors de l'audition du 18 mars, le Laboratoire Bial a indiqué avoir mis en projet une étude de toxicologie du BIA 10-2474 chez le singe à long terme (52 semaines).

Le dossier des études animales du BIA 10-2474 semble globalement de bonne qualité et aucun élément dans les données que le CSST a étudié ne constituait un signal de nature à contre-indiquer un passage chez l'homme. Ceci est notamment vrai pour la toxicité d'expression neurologique avec des atteintes du système nerveux central et du système nerveux autonome ayant affecté un petit nombre d'animaux traités aux plus fortes doses. Ce caractère *a priori* non alarmant des atteintes neurologiques observées a été confirmé par l'examen des coupes des tissus concernés par les experts du CSST (photographies fournies par le Laboratoire Bial suite à une demande formulée par le CSST le 18 mars 2016).

Plusieurs commentaires méritent cependant d'être faits:

- Les raisons ayant pu conduire Bial à utiliser quatre espèces différentes (dont 2 rongeurs), ce qui est, pour un dossier de ce type, inhabituel (aucun autre inhibiteur de la FAAH ne semble avoir été étudié sur cette base) ont été longuement débattues au sein du CSST. Il est cependant possible que cela puisse être la conséquence d'une modification du plan d'étude en cours de développement: passage du chien au singe du fait de la mauvaise tolérance observée chez le premier (les études chien et singe semblent cependant avoir débuté pratiquement aux mêmes dates), décalage du plan de développement clinique (réponse officiellement apportée par le Laboratoire Bial). Il est également crédible que les études menées chez la souris aient été, en fait, destinées à déterminer les doses à retenir pour les études (long-terme) de cancérogénèse.
- Il convient d'être prudent en ce qui concerne les conclusions qui pourraient être tirées de la mise en rapport des doses testées chez les animaux à celles administrées au volontaires de l'essai Biotrial (en administration unique ou répétées). Pour comparer les densités d'exposition entre l'animal et l'homme, ce sont les rapports des concentrations plasmatiques et, plus précisément, des aires sous la courbe qu'il conviendrait d'utiliser. Quoiqu'il en soit, les doses utilisées chez l'animal ne justifiaient pas de réserve quant à la validité du dossier préclinique. Selon des données fournies par le Laboratoire à la demande du CSST, les rapports des aires sous la courbes animal/homme, quand les valeurs sont disponibles, sont proches de 1 à l'exception du singe chez lequel les marges sont

plus fortes (ratio d'environ 6). Ceci confirme que les extrapolations de l'animal à l'homme, en termes de marge d'exposition et de doses à tester, doivent considérer l'ensemble des espèces utilisées et non pas uniquement celle paraissant être le meilleur modèle au plan pharmacologique.

- Si elle ne permettait pas de dégager de signal quant à une toxicité spécifique, la tolérance du BIA 10-2474, lors des études de toxicologie, paraît globalement et clairement moins bonne que celle d'autres inhibiteurs de la FAAH antérieurement développés. En dehors du problème spécifique de la symptomatologie pulmonaire chez le chien, les autres inhibiteurs (malgré des ratios de doses parfois plus élevés que dans le cas du BIA) ne semblaient pas entraîner d'effets toxiques méritant d'être commentés. En particulier, les atteintes au niveau des plexus de Meissner chez le singe n'ont pas été retrouvées et aucun sacrifice avant terme n'a été nécessaire. Cette meilleure tolérance est, par exemple, attestée par le fait que pour l'un des produits, l'absence d'effet toxique observé a conduit à utiliser la dose la plus forte administrée pour définir la NOAEL.

8. L'essai clinique mené à Rennes par Biotrial

L'essai, de Phase 1 monocentrique, première administration à l'homme (*First in Humans* ou FIH) prévoyait d'impliquer au total 128 volontaires sains, hommes et femmes, âgés de 18 à 55 ans, et comportait quatre parties :

- une étude en doses uniques croissantes (SAD ou *Single Ascending Dose*),
- une étude en doses répétées croissantes (MAD ou *Multiple Ascending Doses*),
- une étude ouverte d'interaction avec les aliments, et
- une étude de pharmacodynamie (non réalisée).

On note que la dispersion des âges des volontaires recrutés (18-55 ans) est élevée, certains étant relativement âgés, par rapport à ce que l'on observe généralement dans des études de Phase 1, première administration à l'homme. Les âges variaient, par exemple, de 27 à 49 ans pour les six sujets hospitalisés au CHU de Rennes. On note, de plus, l'inclusion de plusieurs volontaires pouvant être considérés comme présentant un facteur de risque potentiel vis-à-vis de certains effets indésirables médicamenteux. On relève, entre autres, un espace PR mesuré à plus de 240 millisecondes sur plusieurs électrocardiogrammes en pré-dose et une pression artérielle supérieure à 140/90 mm Hg lors de quatre mesures en pré-dose.

Le choix de la première dose administrée (0,25 mg) pour la partie SAD a été prudent, car correspondant environ à 1/400ème de la dose la plus élevée sans effet toxique (NOAEL) chez l'animal.

La partie SAD¹ a impliqué 64 volontaires en huit cohortes de 8 volontaires (six recevant le *verum* et deux le placebo) correspondant aux 8 paliers de doses testés (de 0,25 mg à

¹ Pour mémoire, rappelons les recommandations de 2006 de l'Agence Française du Médicament (AFSSaPS) pour le première administration à l'homme (page 4) :

« Dans un même groupe :

- le nombre de volontaires recevant simultanément la nouvelle substance active. Il est nécessaire, sauf justification dûment étayée, de limiter le nombre de volontaires recevant simultanément la nouvelle

100 mg) ; 48 sujets ont donc été exposés au *verum*. Pour chaque palier, deux sujets (un *verum* et un placebo) étaient testés avant administration aux six autres.

La partie MAD prévoyait six cohortes de 8 volontaires (six *verum* et deux placebo), soit 48 sujets. Les six doses devant être testées étaient : 2,5 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 50 mg et 100 mg. Chaque dose devait être administrée 10 jours consécutifs. Les sujets de chaque cohorte devaient séjourner 15 jours (et 14 nuits) au centre Biotrial. A partir de la dose 10 mg, l'administration a été conditionnée aux données de pharmacocinétique mesurées à n-2 (soit, par exemple, celles de la cohorte 10 mg pour débiter l'administration de 50 mg). Comme c'est la règle en Phase 1, le passage au palier de dose supérieur était conditionné à l'absence de manifestation indésirable chez les volontaires du palier précédent après avis d'un comité de suivi. Sous cette condition, l'administration de la molécule se faisait, à la même heure, à l'ensemble des volontaires de la cohorte. Selon le protocole, une manifestation d'intolérance notable (« *severe* ») observée chez 4 volontaires de la cohorte (soit 50% de l'effectif) devait entraîner l'interruption de l'essai. Du fait de l'accident survenu chez les volontaires de la cohorte MAD n°5, seulement 30 volontaires (sur les 36 prévus) ont reçu le *verum* pour cette partie de l'essai en administrations répétées.

La recherche d'interaction avec l'alimentation a impliqué 12 volontaires à la dose de 40 mg.

Ce sont donc, au total, 90 sujets qui ont été exposés au BIA 10-2474 au cours de cette essai, ceci à des doses très différentes (de 0,25 à 100 mg, soit un ratio de 400), que ce soit en dose unique ou en administrations quotidiennes répétées.

La partie SAD (dose unique) a débuté le 9 juillet 2015 pour se terminer (cohorte 8 : 100 mg) le 9 octobre 2015.

La partie MAD (10 jours de traitement) a été lancée le 6 octobre 2015. L'avant-dernière cohorte prévue (cohorte n°5, soit 50 mg) a débuté le 6 janvier 2016 soit 19 jours après la fin de la cohorte n°4 (20 mg).

On note donc un chevauchement de trois jours entre les deux programmes. Ceci était nullement problématique du point de vue de la sécurité du fait de la faiblesse (2,5 mg) de la première dose testée en MAD.

Le soir du cinquième jour (le 10 janvier 2016) et donc de la cinquième administration dans la cohorte MAD 50 mg (dose cumulée de 250 mg), l'un des 6 volontaires ayant reçu le *verum* est hospitalisé au CHU de Rennes dans un état sérieux. La société Biotrial n'a *a priori* pas considéré le lien entre la symptomatologie aiguë présentée par ce sujet et la molécule testée comme possible puisque les autres volontaires ont reçu leur sixième dose le lendemain matin, 11 janvier à 8 heures (dose cumulée : 300 mg), sans attendre les résultats des explorations (IRM notamment) en cours sur le volontaire hospitalisé. Les 5 volontaires *verum*, et non les deux sujets sous placebo, ont été successivement

substance active en fonction des facteurs de risque identifiés.

- le délai prévu entre l'administration à un volontaire et l'administration au suivant. Un délai d'observation suffisant doit être prévu entre les administrations, fonction notamment des caractéristiques du produit, des données disponibles (pharmacocinétique, pharmacodynamique) et des facteurs de risque identifiés,
- les critères d'administration au volontaire suivant,
- les critères d'arrêt des administrations aux volontaires non encore traités ».

hospitalisés au CHU de Rennes entre le 13 et le 15 janvier, soit 2 à 4 jours après cette dernière administration. La suspension de l'essai a été effective le 11 puisque les administrations, qui devaient se poursuivre jusqu'au 15, ont été interrompues à partir de cette date.

Plusieurs remarques sur cette partie cruciale méritent d'être faites :

- L'essai de Rennes a été mené dans un centre spécialisé (Biotrial) de bonne réputation. Hormis la réserve exprimée plus haut sur le recrutement des volontaires, l'essai s'apparente aux plans privilégiés à l'heure actuelle pour une première administration à l'homme/Phase 1. En particulier, et contrairement à ce qui a pu être dit de manière erronée par plusieurs vecteurs d'information, il n'y a pas eu de chevauchement temporel entre les différentes cohortes, notamment en MAD. Au contraire, un laps de temps était prévu entre la fin d'une cohorte et le début de la suivante.
- Bien que ce ne soit pas spécifique de cet essai, on ne peut que s'étonner, surtout s'agissant d'une molécule agissant *via* le système nerveux central, que le bilan prévu pour la sélection, l'inclusion et le suivi des volontaires n'ait pas inclus une évaluation neuropsychologique avec entretien clinique et tests cognitifs. Une telle évaluation a été pratiquée, au moyen, entre autres, d'échelles adaptées, pour d'autres inhibiteurs de la FAAH. Ce point motivera l'une des recommandations du CSST.
- Le mode d'escalade de doses (progressions arithmétiques, géométriques et de Fibonacci, etc.) dans les essais dits de Phase 1 ne repose ni sur un consensus, ni sur des recommandations claires au plan international. Dans le cas de l'essai de Rennes, le mode de progression des doses apparaît clairement problématique car trop brutal en fin de progression alors que le bon sens aurait plaidé pour l'inverse. Par exemple, le saut de dose entre les cohortes MAD 4 et 5 (20 à 50 mg) correspond à un rapport de 2,5 alors qu'il n'est que de 2 (2,5 à 5 mg) entre les cohortes 1 et 2, zone dans laquelle le risque pouvait être considéré comme faible du fait du petit écart, en valeur absolue, entre les deux doses. La progression retenue à Rennes est, à la base, de type géométrique (par essence moins prudente que les progressions de type arithmétique et Fibonacci) avec une raison (facteur multiplicateur) de 2, de plus non respectée entre 20 et 50 mg. Ce type de progression ne semble pas avoir été utilisé lors des essais d'autres inhibiteurs de la FAAH. Il a paru important au CSST que la communauté scientifique et réglementaire se saisisse de cet aspect, majeur pour la sécurité des volontaires (voir recommandations en fin de rapport).
- Un point difficile à trancher dans le cas de l'essai de Rennes est celui du choix de la dose maximale prévue pour être testée chez les volontaires. Celle-ci a été fixée à 100 mg, que ce soit en administration unique ou répétée. Nous avons vu que ce choix apparaît *a priori* logique si l'on extrapole à l'homme les données mesurées chez l'animal : l'extrapolation des NOAEL amène à une estimation très proche (96 mg) et celle de la concentration inhibant la FAAH aboutit à une dose comprise entre 10 à 40 mg. S'agissant d'un produit non considéré à risque selon les critères habituellement utilisés (notamment par l'Agence Européenne du médicament), l'utilisation de la NOAEL chez l'espèce la plus sensible et non de la MABEL (*Minimal Anticipated Biological Effect Level*) était réglementairement justifiée. Le problème vient de la réponse apparemment très différente de l'homme sur ce dernier point. En effet, on observe que l'inhibition de la FAAH (mécanisme

allégué de l'activité pharmacologique du BIA 10-2474) est obtenue, chez l'homme, pour 1,25 mg et est quasi-complète à 5 mg. Dans ces conditions, choisir 100 mg revenait à tester une dose 20 à 50 fois supérieure à celle supposée efficace, ce qui semble résolument excessif, même si la règle, qui veut que l'on ne dépasse pas en première administration à l'homme une dose correspondant à la NOAEL, a été ici respectée. Ce point majeur en terme de sécurité ne pouvait pas être anticipé lors de l'approbation et de l'initiation de l'essai (seules les données animales étant connues). En revanche, il eut été logique et attendu que le plan d'escalade de doses soit revu à la lumière des données pharmacocinétiques recueillies chez les volontaires comme cela avait été prévu pour d'autres inhibiteurs de la FAAH. Cela n'a pas été le cas dans cette étude.

9. Symptomatologie observée chez les volontaires hospitalisés

Pour des raisons évidentes de protection et de droit au respect de la vie privée des personnes et de secret médical, les informations figurant dans le présent rapport ont été limitées aux éléments utiles dans l'optique de la mission du CSST et sont présentées de manière à respecter l'anonymat des volontaires.

L'un des dossiers des six volontaires de la cohorte MAD n°5 ayant été exposés au BIA 10-2474, n'a pas été retenu car la personne, examinée à titre systématique, ne se plaignait d'aucun symptôme particulier et son examen par IRM a seulement révélé une image interprétée comme « incidentalome ».

9.1. Symptomatologie clinique

Le premier volontaire a été hospitalisé dans la soirée du 10 janvier 2016, jour de la cinquième, administration du produit à l'essai. Deux autres volontaires ont été hospitalisés le 11 janvier (jour de la sixième administration), deux autres le 12 janvier (lendemain de la dernière administration) et le dernier volontaire le 13 janvier, soit deux jours après la dernière administration.

Les principaux symptômes cliniques relevés ont été :

- des céphalées, présentes chez les cinq volontaires, très sévères chez l'un mais ne survenant cependant pas en « coup de tonnerre »,
- des signes cérébelleux chez trois volontaires,
- des troubles de la conscience (chez trois volontaires) allant d'un ralentissement psychomoteur au coma (chez le volontaire décédé),
- des troubles mnésiques chez deux volontaires.

D'autres symptômes n'ont été notés qu'une seule fois : diplopie, paresthésies des cuisses, hémiparésie avec « tremblements » de l'hémicorps sans syndrome pyramidal, douleur et raideur du rachis.

Pour trois volontaires, l'évolution du tableau clinique initial s'est faite vers l'aggravation : le premier sujet hospitalisé est passé en état de mort encéphalique trois jours après le début des troubles. Pour les deux autres, le tableau s'est aggravé pendant trois à quatre jours avant une phase de stabilisation (de deux à trois jours), puis

d'amélioration. Ces deux volontaires gardaient cependant des troubles (essentiellement cérébelleux et mnésiques) à leur sortie du CHU de Rennes.

Pour les deux volontaires dont les troubles étaient mineurs ou, de ce fait, d'interprétation délicate, aucune aggravation n'a été notée ce qui a justifié leur sortie du CHU sans séquelle apparente.

Les quatre volontaires (hormis celui ayant décédé) ont été traités, à partir du 13 janvier, par méthylprednisolone (Solumédrol^o) à raison de 1g/24h, sans qu'il soit possible de savoir si cette corticothérapie à forte dose a joué un rôle dans l'amélioration du tableau clinique.

La présentation clinique des cinq sujets revêt un caractère remarquable du fait d'une symptomatologie purement neurologique traduisant une atteinte du seul système nerveux central (mais sans épilepsie), sans aucun symptôme suggérant une atteinte d'autres organes et sans le moindre signe infectieux. Hormis des épisodes de bradycardie et une instabilité hémodynamique chez le sujet décédé, aucune anomalie cardiaque ou tensionnelle n'a été notée.

Le profil évolutif de la symptomatologie neurologique et son caractère isolé vont à l'encontre d'un processus vasculaire, tumoral ou infectieux et ne sont guère compatibles qu'avec un processus inflammatoire, métabolique ou toxique.

9.2. Examens du sang et du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Aucune anomalie métabolique, ni du bilan sanguin n'a été constatée chez les cinq volontaires. Le bilan immunologique effectué chez le plus sévèrement atteint s'est révélé négatif.

Le LCR a été examiné chez trois sujets. Il était normal chez l'un d'entre eux, siège d'une hyperprotéinorrhachie isolée chez un autre et très anormal, mais de façon non spécifique, chez le plus sévèrement atteint avec d'une hyperprotéinorrhachie et la présence de polynucléaires neutrophiles pouvant traduire une inflammation ou une nécrose tissulaire.

9.3. Résultats des explorations par IRM

Chez l'un des volontaires, l'IRM, effectuée 24 h après l'administration du produit à l'essai, a seulement permis de retrouver un minime hypersignal punctiforme du corps de l'hippocampe droit qui n'était plus présent sur les examens par IRM pratiqués deux et quatre jours plus tard.

Pour les quatre autres volontaires, l'IRM permettait de visualiser des anomalies d'intensité très variable intéressant, de façon **bilatérale et symétrique**, les hippocampes et le pont (protubérance) prédominant dans sa partie antérieure (s'étendant parfois au bulbe ou au mésencéphale). Chez le sujet décédé, et seulement chez lui, on notait, sur l'IRM pratiquée deux jours après l'examen initial, une atteinte des thalamus et du cortex cérébral.

Les anomalies observées étaient de même type, mais de sévérité variable, chez les quatre volontaires avec :

- 1. Un hypersignal en diffusion avec une baisse du coefficient de diffusion apparente (ADC) signalée une fois et indiquant une restriction de la diffusion de l'eau (pouvant témoigner d'un oedème cytotoxique, quelle qu'en soit la cause, mais aussi d'une infiltration cellulaire, inflammatoire par exemple). Chez le

volontaire le plus sévèrement atteint, l'hypersignal en diffusion s'accompagnait, dans la partie postérieure du tronc cérébral, d'une augmentation de l'ADC qui pourrait indiquer l'existence d'un œdème vasogénique.

- 2. Un hyposignal en SWI (*Susceptibility Weighted Imaging*), interprété dans le contexte comme traduisant la présence de sang (d'hémoglobine), sous la forme de multiples petits hyposignaux arrondis pouvant correspondre à des microhémorragies.
- 3. Un hypersignal Flair (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), non spécifique, et pouvant être lié à une augmentation de la teneur en eau, une démyélinisation, une gliose ou une nécrose.

Ces anomalies de signal sont identiques dans les hippocampes et le pont chez les quatre volontaires, ainsi que dans le cortex cérébral chez le plus sévèrement atteint. Ceci suggère que l'atteinte corticale relève du même mécanisme et non d'une anoxie liée aux épisodes de bradycardie.

Les anomalies de signal observées reflètent donc la présence de modifications microstructurales comportant une composante vasculaire (microhémorragies) qui ne sont pas spécifiques d'un mécanisme donné. Toutefois, leur topographie bilatérale et symétrique et la présence d'hyposignaux très précoces en SWI permettent *a priori* d'exclure un processus inflammatoire. Cette même topographie, tout à fait singulière, rend peu probable un mécanisme microvasculaire primitif et est davantage compatible avec un processus toxique/métabolique.

9.4. Commentaires

Les circonstances de survenue, le caractère stéréotypé et le profil évolutif de l'atteinte neurologique suggèrent fortement la responsabilité du produit testé. Les anomalies visualisées par l'IRM, concordantes avec la symptomatologie clinique, suggèrent également fortement, du fait de leurs caractéristiques de signal et de leur topographie bilatérale et symétrique, un mécanisme toxique ou métabolique. L'imputabilité du produit à l'essai dans la survenue de l'atteinte neurologique apparaît donc certaine.

La topographie tout à fait inhabituelle (et peut-être même unique à ce jour) des lésions (hippocampes, pont, thalamus, cortex) est un élément clef pour la recherche du mécanisme par lequel la substance testée a pu générer de tels effets.

10. Recherche de signes de toxicité chez les autres volontaires

L'un des éléments les plus frappants du dossier BIA 10-2474 est l'absence de toxicité (de manifestation indésirable d'intensité notable, *a fortiori* grave), en particulier de type neurologique, observée chez les volontaires de l'essai autres que ceux de la cohorte MAD n°5. Ceci malgré des administrations en dose unique allant jusqu'à 100 mg ou des administrations 10 fois répétées allant jusqu'à 20 mg/24h, soit une dose cumulée de 200 mg (rappel : les doses cumulées chez les volontaires hospitalisés allaient de 250 à 300 mg).

Chez les 76 volontaires (hors cohortes MAD) ayant reçu le *verum*, on notait 18 manifestations indésirables, dont 11 (fréquence : 14,5%) de nature cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique, tachycardie réflexe, allongement des espaces PR ou QT à l'électrocardiogramme, etc.), ainsi que des cas de vertiges ou céphalées peu sévères.

Les observations étaient du même type chez les volontaires des cohortes MAD avec l'absence d'événement de gravité ou de sévérité notable et une prédominance de symptômes cardiovasculaires. A noter cependant que deux volontaires de la cohorte MAD 10 mg avaient présenté, à deux reprises, une vision floue (*blurred vision*). Ces épisodes ayant duré, à chaque fois, entre dix et trente minutes ne peuvent être qualifiés, en l'état, de diplopie, symptôme qui correspond, en neurologie, à une définition séméiologique précise. De fait, cette manifestation n'a pas été considérée comme un événement pertinent par l'investigateur et le comité de suivi de l'étude et, du reste, pas été retrouvée chez les volontaires des cohortes exposés à des doses plus élevées.

Depuis la suspension de l'essai, l'ensemble des volontaires (en dehors de ceux de la cohorte MAD n°5) auxquels le BIA 10-2474 avait été administré ont été recontactés pour un bilan clinique complet et une exploration par IRM cérébrale. A ce jour, aucune anomalie, ni clinique, ni biologique, ni à l'IRM, pouvant être en rapport avec l'administration de la molécule et les conditions de l'essai n'a été décelée.

Les données de tolérance lors des études de première administration à l'homme d'autres inhibiteurs de la FAAH semblent avoir qualitativement le même profil (sédation, troubles digestifs, hypotension orthostatique, vertiges, etc.) avec cependant une différence: la fréquence des manifestations indésirables, quoique variant assez grandement d'un produit à l'autre, apparaît globalement plus faible que dans le cas du BIA 10-2474.

11. Données de pharmacocinétique

D'une manière générale, les études de pharmacocinétique menées chez l'animal n'appellent pas de commentaire particulier même si, comme c'est assez fréquemment le cas, la pharmacocinétique semble devenir non-proportionnelle, au moins chez le chien et le singe, avec les plus fortes doses. Par exemple, les ratios des aires sous la courbe (AUC) et des doses administrées, censés rester constants, sont de 960 à 0,1 mg/Kg et de 1886 à 1 mg/Kg.

Une étude avec administration (orale et intraveineuse) de produit marqué montre la très bonne diffusion du BIA 10-2474 et son très grand volume de distribution.

Les études de pharmacocinétique menées chez les volontaires des cohortes SAD montrent que la demi-vie d'élimination du BIA 10-2474 s'allonge progressivement quand les doses administrées deviennent élevées; les AUC, reflet de l'exposition, augmentent ainsi plus rapidement que l'augmentation des doses. Ceci, d'un point de vue purement théorique, pourrait s'expliquer par l'accélération de l'absorption au delà d'un certain seuil (type rupture de barrière, facilitation du passage, induction de transporteurs, etc.), ou, beaucoup plus vraisemblablement, par une saturation des processus d'élimination pour une dose administrée comprise entre 40 et 100 mg, sans

qu'il soit possible de situer précisément la dose seuil à partir de laquelle s'amorce la non-proportionnalité.

Lors des études en MAD, on observe le même phénomène, les AUC augmentant plus rapidement que les doses à partir de 20 mg. On remarque surtout que :

- La dispersion des paramètres pharmacocinétiques entre les volontaires influence fortement les valeurs individuelles des AUC, plus grandes à 50 mg qu'à 20 mg.
- Toujours pour 50 mg, et comme ce qui était déjà, mais moins nettement, observé pour 20 mg, les concentrations plasmatiques résiduelles de BIA 10-2474 continuent d'augmenter légèrement à la cinquième et sixième administration. Le plateau d'équilibre des concentrations plasmatiques ne semblant pas atteint pour certains sujets de la cohorte MAD n°5. Ceci suggère fortement que la demi-vie d'élimination du BIA 10-2474 est plus longue chez ces sujets que ce que permettaient de prédire les valeurs des demi-vies d'élimination calculées antérieurement pour des doses uniques ou des doses répétées inférieures (10 mg). Par exemple, la demi-vie d'élimination calculée dans le groupe SAD 100 mg était, en moyenne, d'environ 10 heures, valeur *a priori* incompatible avec ce qui a été observé dans les cohortes MAD 20 et 50 mg.
- Comme en SAD, la non-proportionnalité est donc vraisemblable à partir de 50 mg en doses répétées.

Les quatre métabolites identifiés chez l'animal sont attendus être les mêmes chez l'homme ; deux d'entre eux (BIA 10-2639 et BIA 10-2445) atteignent des concentrations plasmatiques mesurables mais restant cependant très faibles (<3% de celles du produit parent). En l'absence d'administration directe des métabolites eux mêmes, il est difficile d'en déterminer les caractéristiques individuelles. Cependant, il semble que la variabilité des paramètres pharmacocinétiques soit plus élevée pour ces deux métabolites que celle observée chez l'animal, avec, par exemple, une estimation (très approximative du fait des très faibles concentrations) de la demi-vie d'élimination variant de 4 à 23 heures.

Cette variabilité affecte également, mais de façon moindre, la pharmacocinétique de la molécule elle-même. Ceci est couramment observé avec les médicaments du fait de variations, entre autres de métabolisme, entre les individus ; certains (qualifiés d'*outliers*) pouvant, vis-à-vis de certains paramètres, se situer très à l'écart des autres membres du groupe. Dans le cas d'une étude de Phase 1, cette variabilité peut devenir problématique si les calculs de la dose à administrer se fondent, comme c'est le cas ici, sur les moyennes des mesures des paramètres clefs mesurés sur un petit nombre de volontaires des paliers de doses inférieures. Par définition, une telle approche ne prend pas en compte les valeurs extrêmes de sujets exprimant une réponse particulière dont la répartition peut varier d'un groupe à l'autre. Ceci peut être de nature à induire des erreurs de prédiction assez significatives (voir recommandations en fin de rapport).

12. Hypothèses étudiées pour expliquer l'accident de Rennes

L'accident survenu lors de l'essai du BIA 10-2474 au centre Biotrial de Rennes revêt un caractère indiscutablement stupéfiant et inédit de par :

- sa gravité (plusieurs volontaires de la même cohorte ayant du être hospitalisés, l'un d'entre eux étant décédé dans les jours suivant son admission),

- le fait, qu'apparemment, les études de toxicologie, pourtant menées sur quatre espèces animales jusqu'à des doses très élevées, ne montraient pas de lésions ou de tableau de nature à prédire une toxicité neurologique particulière,
- le caractère très inhabituel de la présentation clinique et radiologique de l'atteinte cérébrale observée chez plusieurs volontaires de la cohorte MAD n°5, ne s'apparentant à rien de connu à ce jour,
- le fait qu'aucun signe patent, neurologique ou radiologique, de ce type n'ait été retrouvé chez les autres volontaires (certains ayant absorbé jusqu'à 100 mg en dose unique ou 200 mg en dose cumulée sur 10 jours),
- enfin, le fait que cet accident soit survenu avec une molécule apparentée à d'autres composés (une dizaine) dont plusieurs ont vu leur développement abandonné du fait d'une efficacité insuffisante sans qu'aucune toxicité neurologique ou autre n'ait été observée.

Sur le plan de la logique formelle, une toxicité n'étant survenue que dans l'une des 14 cohortes de volontaires ayant reçu le BIA-2474, ne pourrait s'expliquer que par :

- une erreur d'administration ou de procédure touchant spécifiquement cette cohorte,
- une particularité commune aux six sujets ayant présenté des signes de toxicité,
- un effet lié à la dose cumulée de BIA 10-2474 que ces sujets ont reçue.

L'exploration de la première hypothèse n'entraîne pas dans les missions du CSST mais cette hypothèse semble très peu probable. Les procédures de contrôle de la dose administrée sont très strictes dans les études de Phase 1. De plus, le produit contenu dans les gélules administrées à tous les groupes de volontaires était le même que celui utilisé pour les études de toxicologie et a, secondairement, été testé comme étant de grande pureté.

Le CCST s'est donc essentiellement centré sur les deux autres hypothèses.

12.1. Hypothèse d'une particularité commune aux volontaires de la cinquième cohorte MAD

Plusieurs possibilités ont été discutées :

12.1.1. Hypothèse d'une contamination infectieuse

La proximité de vie des volontaires d'une même cohorte et la consommation pluriquotidienne des mêmes aliments pourrait accréditer cette hypothèse, d'autant plus que certaines infections, possibles dans ce contexte, peuvent avoir une expression neurologique centrale. Par exemple, il existe une forme rhombencéphalitique de listériose avec une localisation des lésions pouvant évoquer celle observée à Rennes. Cette hypothèse est cependant très peu plausible. D'abord, cette forme clinique est rare chez l'homme (la forme neurologique la plus fréquente de la listériose étant une méningo-encéphalite). Il aurait ensuite fallu qu'elle ne touche que les volontaires exposés au *verum*. Ces deux conditions réalisaient un scénario hautement improbable au plan statistique. Enfin et surtout, l'analyse des symptômes présentés par les volontaires et celle des images observées à l'IRM ne cadrent pas avec cette hypothèse.

12.1.2. Hypothèse d'une interaction avec d'autres produits

Evoquée à plusieurs reprises dans les jours ayant suivi l'annonce de l'accident de Rennes, une telle interaction aurait pu impliquer des médicaments, des aliments (comme le chocolat) ou des substances « récréatives » (alcool, stupéfiants dont le cannabis, etc.). L'hypothèse « médicaments » paraît résolument improbable au vu des bonnes pratiques de Phase 1 ; surtout, il faudrait admettre la prise d'un ou plusieurs médicament(s) commun(s) par les six sujets hospitalisés alors que ceux-ci étaient d'âges (27 à 49 ans) et de profils très différents.

Une interaction, de type pharmacodynamique ou pharmacocinétique, du BIA 10-2474 ou de l'un de ses métabolites avec un aliment paraît également peu plausible. Une analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver d'exemple de toxicité neurologique centrale, de symptomatologie pouvant évoquer celle observée à Rennes, attribuée à une interaction médicament/aliment, quelle qu'en soit le type. Il en va de même pour une consommation de chocolats par ces volontaires (l'accident étant survenu dans les deux semaines suivant les fêtes de Noël). Le chocolat ne contient que de très faibles quantités d'anandamide. De plus, l'hyperstimulation du système endocannabinoïde n'est pas connue comme pouvant générer un tableau du type de celui observé à Rennes (voir plus loin).

Une modification du métabolisme du BIA par un aliment ou une boisson (agissant, par exemple, comme inhibiteur ou inducteur de la voie des cytochromes P450) ne peut être, en l'état, exclue mais semble peu plausible.

A ce jour, rien n'accrédite l'hypothèse d'une consommation de stupéfiants par les volontaires, immédiatement avant ou pendant leur séjour au Centre Biotrial. Les résultats des inspections et enquêtes en cours seront pertinents de ce point de vue pour infirmer ou conforter une telle hypothèse. Cependant, en dehors de l'entorse grave aux bonnes pratiques de Phase 1 (sur le plan de la surveillance des volontaires notamment) qu'une telle consommation, *a priori* collective, constituerait (il faudrait, en effet, la considérer commune aux volontaires hospitalisés de la cohorte MAD n°5 et, de plus, inexistante pour les sujets des paliers de dose inférieurs), cette hypothèse se heurte au même argument que précédemment. Il semble, en effet, acquis au plan neuroscientifique, qu'une stimulation, directe ou indirecte, même massive, des récepteurs endocannabinoïdes, en particulier les CB1, ne saurait induire une toxicité du type de celle observée à Rennes. Même s'ils peuvent chez certains sujets induire des effets graves au plan psychiatrique (par exemple, un épisode psychotique), ni le cannabis, ni sa principale substance active, le tétrahydrocannabinol, n'induisent, même expérimentalement et à forte dose, d'atteinte lésionnelle cérébrale toxique aiguë. En clair, une telle consommation pourrait agir, au mieux, comme cofacteur mais certainement pas comme élément déclenchant et, encore moins, constituer la cause de l'accident survenu.

12.1.3. Hypothèse d'une particularité génétique, de métabolisme ou de réponse pharmacologique commune aux sujets de la cinquième cohorte MAD

Il existe de nombreux facteurs, entre autres génétiques, susceptibles de moduler la susceptibilité individuelle à l'administration d'un inhibiteur de la FAAH. Par exemple, cette enzyme existe, nous l'avons vu sous deux isoformes (FAAH-1 et FAAH-2) d'activité différentes. De même, on retrouve à plusieurs niveaux le système des cytochromes P450 dont l'activité peut grandement varier d'un individu à l'autre. Pour séduisante qu'elle soit, cette hypothèse se heurte aux lois de la statistique. Pour l'exemple de la FAAH, si l'on considère que la prévalence des porteurs des deux isoformes est de 38% en

population générale, la probabilité d'en retrouver 5 chez les 6 sujets exposés de la cohorte était de 3 chances sur 100 et de 3 chances sur 1000 de la retrouver chez les six sujets exposés. Si l'on refait le calcul, ce qui serait plus pertinent, non pas avec 38% mais avec 5% (prévalence des porteurs de la seule isoforme à faible activité), les résultats excluent alors totalement une telle possibilité. Il en va de même pour la probabilité d'avoir inclus, par hasard, une majorité de sujets métaboliseurs rapides dans une cohorte antérieure ce qui aurait pu fausser les prédictions pharmacocinétiques pour le calcul de la dose à administrer aux volontaires de la cohorte MAD n°5.

Il s'impose donc que la symptomatologie présentée par les volontaires de la cohorte n°5 ne peut qu'être liée qu'à la dose de BIA 10-2474 qui leur a été administrée de manière quotidienne et répétée.

12.2. Hypothèses autour d'un effet seuil lié à la dose cumulée de BIA 10-2474

Si ce second groupe d'hypothèses apparaît beaucoup plus probable, les mécanismes envisageables sont particulièrement nombreux, certains restant purement hypothétiques. Ils peuvent faire intervenir la molécule elle-même et/ou un médiateur comme l'anandamide.

Rappelons tout d'abord le caractère très inhabituel de cette toxicité dose-dépendante, *a priori* sans signes avant-coureurs rapportés chez les volontaires ayant été exposés à des doses inférieures. Tout se passe « *comme si quelque chose lâchait ou basculait subitement à un seuil précis de dose ou de concentration* ». Une telle expression peut être compatible avec le fait que le BIA 10-2474 est caractérisé par une courbe dose-effet très raide (on passe, dans une plage de concentrations assez étroite, d'une absence d'inhibition de la FAAH à une inhibition totale et très prolongée) et par le fait que la pharmacocinétique du BIA devient non-proportionnelle chez l'homme à partir d'une dose située entre 40 et 100 mg.

Rappelons également que le BIA a les caractéristiques d'une molécule pouvant se fixer sur (et, donc, potentiellement inhiber) des hydrolases cérébrales autres que celle constituant sa cible pharmacologique. La spécificité du BIA 10-2474 pour la FAAH est nettement plus faible que celle d'autres inhibiteurs antérieurement développés. Elle a, de plus, été administrée aux volontaires de la cohorte MAD n°5 à des doses environ 10 fois plus fortes que celle semblant inhiber, complètement et de manière très prolongée, la FAAH chez l'homme.

Il est donc très probable, pour ne pas dire quasi-certain que le mécanisme de l'accident survenu à Rennes soit à rechercher en dehors du système endocannabinoïde, d'autant plus que la stimulation des récepteurs endocannabinoïdes par l'anandamide ne peut *a priori* induire une toxicité de ce type.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués:

12.2.1. Inhibition d'autres hydrolases cérébrales par le BIA 10-2474

Cette piste et la suivante (voir 12.2.2) sont, de par leur plausibilité biologique, celles à privilégier en première analyse. Rappelons que le BIA 10-2474 a été administré chez les volontaires de la cohorte MAD n°5 à une dose (50 mg) probablement plus de 10 fois plus forte que celle inhibant complètement l'activité de la FAAH. Augmenter les concentrations tissulaires au-delà de celles inhibant déjà complètement l'enzyme ne peut, en aucun cas, majorer l'effet pharmacologique mais a toutes chances de favoriser

(surtout avec un produit aussi peu spécifique) une fixation sur d'autres hydrolases à sérine. Ceci pourrait, par un mécanisme direct ou indirect (inconnu à ce jour), être à l'origine des atteintes cérébrales observées à Rennes.

Il est intéressant de rappeler que ces atteintes n'ont *a priori* été observées ni chez l'animal malgré l'utilisation de doses très fortes, ni chez les six volontaires ayant reçu 100 mg de BIA en administration unique. Elles sont survenues à partir du cinquième jour d'une administration quotidienne de 50 mg. Ce constat n'est nullement incompatible avec l'hypothèse :

- le mécanisme en cause pourrait être affecté, comme cela est assez courant en toxicologie et pharmacovigilance (toxicité cumulative, par exemple), d'une latence d'expression,
- les particularités pharmacocinétiques de la molécule (pharmacocinétique non proportionnelle, grand volume de distribution), détaillées plus haut, rendent plausible une accumulation progressive de la molécule au niveau des tissus cérébraux. Les concentrations auraient pu y atteindre un seuil déclencheur au cinquième ou sixième jour d'administration.

La différence de susceptibilité animal/homme semble plus difficile à expliquer. De telles particularités, dans un sens ou dans l'autre, ont, cependant, déjà été observées. Il n'est pas non plus sans intérêt de remarquer que s'agissant de l'inhibition de la FAAH, les doses nécessaires étaient environ 10 fois plus faibles chez l'homme que ce que permettait d'attendre les études menées chez l'animal.

12.2.2. Toxicité du BIA 10-2474 par un autre mécanisme

Le point de départ serait, comme dans le scénario précédent, un « trop plein » de forme libre de BIA 10-2474 dans les tissus cérébraux lié (1) à une dose administrée trop forte vis-à-vis du blocage de la FAAH endocannabinoïde, et, sans doute, (2) aux caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule (cinétique devenant non-proportionnelle, possible accumulation tissulaire en cas d'administration répétée, etc.). La différence est ici que le mécanisme pathogénique ne passerait pas par l'inhibition d'autres hydrolases à sérine mais par une toxicité *in situ* de la molécule vis-à-vis de structures cellulaires impliquées, par exemple, dans les échanges au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Une hypothèse crédible ciblerait le groupe « partant » imidazole-pyridine du BIA 10-2474 qui pourrait soit se fixer sur des protéines cérébrales, soit inhiber le système des cytochromes P450-époxydes en entraînant un vasospasme. En effet, dans le cas du BIA 10-2474, et contrairement à d'autres inhibiteurs de la FAAH, le noyau imidazole est situé en position adjacente au carbone électrophile, siège de la liaison avec la FAAH. Comme précédemment, cette hypothèse se heurte au fait qu'aucune toxicité de ce type n'a été observée chez l'animal malgré l'administration de fortes doses ; les réponses apportées à cette objection peuvent être les mêmes que ci-dessus.

12.2.3. Toxicité d'un métabolite du BIA 10-2474

La toxicité de l'un des quatre métabolites identifiés en périphérie (plasma) chez l'homme et l'animal pourrait également être envisagée. Leur toxicité spécifique n'a pas été testée par Bial mais ces métabolites sont produits en très faibles quantités (<3% de la concentration circulante en BIA 10-2474) même si la variabilité pharmacocinétique semble plus élevée chez l'homme que chez l'animal. L'ensemble des métabolites identifiés du BIA conservent une structure proche de la molécule mère et rien, dans le

dossier, n'apparaît en faveur d'une toxicité particulière de l'un d'entre eux. Il est, de plus, possible (comme c'est fréquemment le cas lors des processus de métabolisation) que ces dérivés soient de nature plus hydrophile que le produit parent. Ceci tendrait à rendre le franchissement de la barrière hémato-encéphalique plus difficile à moins d'envisager l'existence d'un transporteur spécifique et/ou l'inhibition d'une pompe d'efflux lors de la montée des concentrations circulantes en prise répétées. Cette affirmation est cependant à pondérer par le fait que Bial a indiqué avoir envisagé de développer plusieurs de ces métabolites comme inhibiteurs de la FAAH ce qui laisse supposer *a priori* un franchissement non négligeable de la barrière hémato-encéphalique.

Reste à envisager l'hypothèse, purement théorique, d'un métabolite à fort tropisme tissulaire et non quantifié chez l'homme du fait d'un ratio tissu/plasma très élevé et des très faibles concentrations plasmatiques qui en résultent.

Enfin, l'effet d'un polymorphisme génétique, faisant par exemple produire un métabolite en plus grande quantité chez certains individus, semble à exclure pour des raisons statistiques (il faudrait que cette particularité, si elle existe, ait affecté l'ensemble des volontaires atteints de la cohorte MAD n°5).

12.2.4. Possibilité d'effets toxiques liés à l'anandamide

Le blocage de l'activité de la FAAH aboutit, nous l'avons vu, à l'augmentation des concentrations intracérébrales d'anandamide ce qui permet d'envisager plusieurs possibilités :

- *Fixation de l'anandamide sur d'autres récepteurs*

L'anandamide est un médiateur dont l'ubiquité dépasse largement le système endocannabinoïde. Elle est capable, d'autant plus que ses concentrations augmentent, d'interagir avec plusieurs types de récepteurs (au moins les TRPV1, PPAR et NMDA) et avec la voie de la MAP-kinase avec des conséquences possibles en termes d'apoptose et de neuroprotection.

- *Toxicité de produits de dégradation de l'anandamide*

En cas d'inhibition complète et prolongée de la FAAH, l'anandamide peut être dégradé par la voie des cyclo-oxygénases ce qui donne naissance à divers composés (leucotriènes et prostanoïdes) dont certains ont des effets connus sur la vasomotricité cérébrale pouvant être compatibles avec certaines des lésions observées chez les volontaires de la cohorte MAD n°5.

La plausibilité de ces deux hypothèses est cependant fortement questionnée par une série d'arguments contraires:

- L'administration, y compris à forte dose, d'anandamide ou de ses analogues non-métabolisables (ex : méthanandamide) à des animaux n'est pas connue pour entraîner une toxicité neurologique, du moins du type de celle examinée par le présent rapport.
- Cette toxicité n'a pas été observée (ni chez l'homme, ni chez l'animal) avec d'autres inhibiteurs, *a fortiori* plus spécifiques, de la FAAH, y compris avec ceux décrits comme irréversibles, ceci même lors d'administrations à des doses fortes et répétées.
- Une inhibition, complète et durable, de la FAAH, et donc *a priori*, le plateau des concentrations intracérébrales d'anandamide, semblent obtenus chez l'homme dès des doses de BIA 10-2474 de l'ordre de 5 mg alors qu'aucune toxicité

neurologique n'a été observée chez les volontaires ayant reçu, en administrations répétées (10 jours), jusqu'à quatre fois cette dose (20 mg).

13. Conclusions du CSST

L'accident survenu chez plusieurs volontaires de l'essai mené par Biotrial apparaît clairement lié à la molécule testée.

Il est très peu probable que cette toxicité soit liée à la stimulation du système endocannabinoïde *via* l'inhibition de la FAAH (cible pharmacologique du BIA 10-2474). Un mécanisme toxique lié à l'augmentation des concentrations intracérébrales d'anandamide paraît également *a priori* à exclure.

Dans l'état actuel des connaissances, la responsabilité de l'un des métabolites identifiés du BIA 10-2474 ne paraît pas non plus à privilégier. Notons cependant que le décalage d'apparition des effets toxiques observés dans la cohorte MAD n°5 pourrait être compatible avec la production d'un métabolite qui, du fait d'une demi-vie d'élimination plus longue que celle du composé parent, pourrait s'accumuler dans le compartiment tissulaire au fur et à mesure des administrations jusqu'à ce que sa concentration y atteigne un seuil déclenchant.

Nonobstant, l'hypothèse à ce jour la plus vraisemblable est celle d'une toxicité propre de la molécule *via* sa fixation sur d'autres structures cellulaires cérébrales facilitée par :

- sa faible spécificité pour son enzyme cible,
- l'utilisation de doses répétées bien supérieures à celles entraînant (au moins chez l'homme) une inhibition complète et prolongée de la FAAH, et
- sa probable accumulation progressive, au niveau cérébral, sans doute liée aux particularités pharmacocinétiques du BIA 10-2474. Ceci serait de nature, à expliquer pourquoi l'accident de Rennes n'est survenu qu'à partir du cinquième jour d'administration d'une dose de 50 mg et non chez les volontaires ayant reçu une dose deux fois plus forte en administration unique.

Il est, à ce stade, difficile de privilégier un mécanisme de toxicité parmi les deux semblant les plus probables: inhibition d'autres hydrolases à sérine, ou action délétère du groupement « partant » imidazole-pyridine.

Le fait que cette toxicité n'ait pas été observée chez l'animal malgré l'administration de doses très élevées reste, à ce jour, inexpliqué. On doit cependant noter que, vis-à-vis de l'inhibition de la FAAH, le BIA 10-2474 se révèle environ 10 fois plus actif chez l'homme que chez l'animal.

L'apparition brutale de la symptomatologie toxique pourrait être en rapport avec le caractère que l'on peut juger *a posteriori* « peu maniable » de la molécule de BIA 10-2474 caractérisée par une relative faible efficacité (concentrations inhibitrices de l'ordre du micromolaire), une faible spécificité et une courbe concentration-effet particulièrement raide. Dans ces conditions, l'accélération peu compréhensible de l'escalade des doses entre les cohortes MAD 20 et 50 mg a vraisemblablement joué un rôle important dans le déclenchement de l'accident. Dans cette optique, une telle augmentation des doses était d'autant plus risquée que, du fait de la chronologie d'enchaînement des cohortes et des délais nécessaires aux analyses, les dernières données pharmacocinétiques disponibles étaient celles des sujets de la cohorte 10 mg.

Une telle séquence interdisait pratiquement d'adapter la dose à administrer à la vue d'une non-proportionnalité naissante. Ceci aurait été encore plus problématique pour la dernière dose prévue initialement, soit 100 mg (dose pour laquelle la pharmacocinétique est probablement clairement non-proportionnelle) puisque l'éventuel ajustement de sécurité se serait fondé sur les données de la cohorte 20 mg.

Il n'entraîne pas dans les prérogatives du CSST (contrairement aux deux inspections en cours) de se prononcer sur le bien-fondé de l'autorisation de l'essai par l'ANSM après avis du Comité de Protection des Personnes de Brest. Au plan scientifique, le CSST considère cependant que :

- Le BIA 10-2474 ne pouvait pas, *a priori*, être considéré comme un produit à risque selon les critères listés dans les recommandations en vigueur, en particulier le *Guideline on strategies to identify and mitigate risks in first in human clinical trials with investigational medicinal products (Committee for Medicinal Products for Human use, CHMP, EMA, 2007)*.
- Les données transmises, notamment la Brochure Investigateur ne contenaient pas d'informations, notamment au plan toxicologique, de nature à faire craindre un risque particulier lors d'une première administration à l'homme. Rappelons cependant que cette brochure comporte un assez grand nombre d'erreurs, d'imprécisions, d'inversion de chiffres ou de traduction erronée des documents sources qui rendent la compréhension difficile sur plusieurs points. Ceci est tout à fait surprenant du fait de l'importance réglementaire de ce document.

14. Recommandations du CSST pour la conduite d'essais de première administration de médicament à l'homme

La gravité de l'accident survenu à Rennes justifie que la réglementation et les bonnes pratiques internationales concernant les études de première administration à l'homme évoluent sur plusieurs points. En effet, si le dossier du BIA 10-2474 et le protocole de l'essai mené par Biotrial respectent les dispositions et les recommandations en vigueur c'est plus dans la règle que dans l'esprit. Répondre aux exigences réglementaires ne doit faire oublier ni les bases de la pharmacologie et de la clinique, ni la finalité thérapeutique du développement d'un médicament. Cette prééminence de la règle sur le bon sens et la logique scientifique traduit une évolution potentiellement dangereuse et appelle à une prise de conscience collective. L'accident survenu à Rennes l'illustre de manière dramatique.

Le CSST formule donc six recommandations qu'il souhaite voir porter devant les instances réglementaires européennes et internationales ainsi qu'auprès des associations et organismes concernés.

- 1. Tout d'abord, un médicament est développé avec l'objectif final d'une utilité aux plan thérapeutique et de santé publique. De ce fait, la justification et la démonstration d'une activité pharmacologique prédictive d'une efficacité chez l'homme ne peuvent être considérées comme secondaires. Dans le cas du BIA par exemple, sur les 63 pages de la Brochure Investigateur qui résument les données précliniques, moins de deux sont consacrées à la démonstration d'une activité pharmacologique pour l'indication *a priori* envisagée. Les tests pratiqués n'ont,

de plus, pas permis de déterminer une dose efficace avant d'entreprendre un développement préclinique et clinique long, coûteux et jamais sans risque. Ces tests permettent de considérer le BIA 10-2474 comme un produit d'efficacité potentielle, au mieux, modeste dans l'indication pressentie, en tout cas clairement inférieure à celle du produit de comparaison (donnée supprimée de la Brochure Investigateur).

Un prérequis, indispensable à tout développement clinique, serait que des études suffisamment complètes de pharmacologie préclinique, comparatives chaque fois que possible, soient menées précocement, en utilisant une gamme de doses suffisamment large (pour établir, quand cela est pertinent, une courbe dose-effet) et de manière à être prédictives de la réalité d'une future efficacité thérapeutique. Cette justification préalable devrait être clairement mise en exergue par le promoteur et prioritairement étudiée lors des avis préalables (comités de protection ou d'éthique) et des demandes d'autorisation.

- 2. Pour les médicaments à tropisme « système nerveux central », le bilan pratiqué pour la sélection, l'inclusion et le suivi clinique des volontaires dans une étude de Phase 1 devrait impérativement comprendre une évaluation neuropsychologique avec entretien clinique et tests cognitifs. Ceci (non prévu dans le protocole de Rennes) serait de nature à identifier des sujets potentiellement à risque et à repérer précocement la survenue de modifications comportementales ou de troubles neuropsychologiques lors de l'exposition au produit à l'étude.
- 3. Tout protocole de première administration à l'homme et de Phase 1 devrait, sauf si cela était sans objet, prévoir que les doses à évaluer chez les volontaires puissent être réajustées en fonction des données recueillies chez des volontaires ayant déjà été exposés au cours de l'essai. Ceci concerne évidemment (comme cela est habituellement prévu, notamment par le protocole de Rennes) l'ajustement de la dose en fonction des paramètres pharmacocinétiques du palier de dose précédent (en fait, du palier n-2 dans le cas de Rennes). Ceci devrait également concerner les données de pharmacodynamie. Dans le cas du BIA 10-2474, s'il se confirmait que la concentration inhibitrice de la FAAH était 10 fois plus faible chez l'homme que chez l'animal, le choix d'une dose maximale à tester de 100 mg (20 fois la dose entraînant une inhibition complète) ne se justifiait plus et pouvait être de nature à faire courir un risque. Concernant l'ajustement de la dose en fonction des paramètres pharmacocinétiques mesurés, la variabilité et ses extrêmes, et non uniquement la moyenne de ces paramètres, devraient être pris en compte dans les calculs, ceci dans une optique de précaution de type « scénario du pire ».
- 4. Lors des essais de première administration à l'homme et de Phase 1, la recherche d'une sécurité maximale pour les volontaires devrait s'imposer avant toute considération d'ordre pratique, économique ou réglementaire. A ce titre, il est important qu'un travail pluridisciplinaire s'engage au niveau international pour redéfinir les options méthodologiques permettant de concilier une durée d'étude restant acceptable et un niveau de sécurité optimisé. Par exemple, à l'instar de ce qui se pratique lors des études en dose unique, la séquence d'administration des doses pourrait être décalée en MAD de manière à ne pas exposer tous les sujets d'une cohorte au même instant. De même, la chronologie

d'enchaînement des différentes cohortes devrait permettre de disposer des paramètres pharmacocinétiques des sujets du palier de dose immédiatement précédent (n-1) ; un décalage plus important peut se révéler problématique en cas de non proportionnalité de la pharmacocinétique avec la dose administrée.

- 5. Les stratégies d'escalade de doses en première administration à l'homme et Phase 1 devraient faire intervenir des considérations fondées sur le bon sens clinique et pharmacologique. Par exemple, dans le texte de l'Agence Européenne cité plus haut, on lit simplement à ce sujet: « *Dose increase should proceed with caution taking into account identified risk factors from non-clinical studies* ». Nous l'avons vu, le facteur déclenchant de l'accident survenu à Rennes pourrait être le choix d'une dose à tester trop forte en fonction des nouvelles données recueillies chez l'homme ainsi qu'une progression de dose devenant plus rapide dans la zone potentiellement à risque. Dans cette optique, une progression géométrique (surtout de raison 2 ou plus) maintenue jusqu'au terme de l'escalade ne paraît pas raisonnable. Le CSST recommande donc que les progressions de type géométrique soient, dans la mesure du possible, évitées ou, du moins, que leur raison soit réduite en fin de progression.

- 6. Enfin, le CSST souhaiterait que nonobstant les nécessaires considérations pour la propriété industrielle, un débat, au niveau européen et international, s'ouvre au sujet de l'accès aux données des essais de première administration à l'homme et de Phase 1, en cours ou ayant été antérieurement menés. Ceci constituerait indiscutablement un progrès en matière de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Par exemple, la comparaison avec les protocoles d'étude de produits antérieurement développés ou l'accès facilité aux données de toxicologie et de tolérance clinique permettrait une analyse comparative très utile, notamment lors de l'analyse d'un protocole en vue d'un avis sur son autorisation.

Version approuvée par les membres du CSST avant transmission au Directeur Général de l'ANSM (Monsieur Dominique Martin) le lundi 18 avril 2016.

REPONSE DE LA MISSION

1. Concernant la note de bas de page n°10, page 17 (chapitre 1.3)

La mission ne remet en cause ni la décision de l'ANSM de mettre en place un comité scientifique spécifique, ni les objectifs qui lui ont été assignés, la mise à plat scientifique rapide des évènements survenus étant une nécessité. Elle ne remet en cause ni le choix des experts ni les conditions d'impartialité, d'objectivité et de neutralité qui ont entouré ce qu'elle a pu observer de leurs travaux.

Néanmoins, il eut mieux valu –comme la mission l'a préconisé dans sa note d'étape – qu'intervienne un comité d'experts indépendants réunis au niveau international.

La présence permanente de membres de l'agence en tant qu'observateurs plutôt que d'être auditionnés en tant que de besoin, ne constituait pas la méthode la plus appropriée et exposait inutilement à la critique, plusieurs questions examinées par le CSST intéressant directement ou indirectement la qualité du processus d'autorisation de l'essai BIAL-BIOTRIAL. Ainsi, la mission a constaté que la question du caractère approprié de la décision d'autorisation de l'essai par l'Agence a été posée lors des débats du Comité.

La mission ne remet pas en cause les conclusions générales du Comité mais elle maintient son observation de principe.

2. Concernant l'utilisation des modèles de rapport d'évaluation clinique et la qualification du niveau de risque de l'essai, page 23 (chapitre 2.1.4, troisième et quatrième flèches)

Le modèle actuel de rapport d'évaluation comporte un chapitre spécifique relatif à la 1^{ère} administration à l'homme et, dans ce chapitre :

- ✓ un paragraphe spécifique relatif à la description et à la justification des modalités de réalisation de l'essai qui prévoit que soit notamment vérifié le rationnel des règles d'escalade de dose
- ✓ un paragraphe relatif aux modalités d'administration qui prévoit que soient notamment vérifiés fréquence et intervalles d'administration intra et inter-cohortes et administrations séquentielles.

Ces paragraphes auraient appelé plus de commentaires que ceux qui figurent dans le rapport de l'évaluateur clinique de l'essai.

Le rapport de l'évaluateur clinique indique effectivement clairement qu'il ne s'agit pas d'un produit à risque mais n'explique nullement en quoi il n'est pas à risque au regard des considérations de la recommandation de l'EMA citée. De même, le commentaire relatif aux modalités de réalisation de la phase MAD : « design plus simple, rien de particulier » a paru des plus succinct à la mission.

OBSERVATIONS BIAL

Commentaires de BIAL - “Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d’un Essai Clinique”

1. Concernant les conclusions de la mission

Conclusions, p.73; Synthèse p.11: Au terme de son analyse, la mission considère que :

“La mission estime que la responsabilité de BIAL est engagée sur les points suivants:

- *Le choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission;*
- *Retard à l’information de l’autorité sanitaire qui constitue un manquement majeur;*
- *Devoir de poursuite des investigations relative(s) au(x) mécanisme(s) des EIG qui relève de sa responsabilité scientifique et éthique.”.*

Tout en prenant le plus grand compte des conclusions et recommandations de la mission, BIAL souhaite souligner que sa « *responsabilité* », ne saurait être considérée comme étant « *engagée* », cette appréciation d’ordre juridique étant contraire aux constatations établies. En effet, la mission n’a relevé aucun manquement à la réglementation ou aux bonnes pratiques en vigueur qui serait de nature à engager la responsabilité de BIAL, ce qu’a confirmé le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire dans son rapport définitif rendu public le 19 avril.

BIAL détaillera, ci-dessous, ses objections techniques aux trois points sur lesquels le rapport a suggéré que BIAL « *engageait sa responsabilité* ».

a. Concernant: “Le choix de la dose de 50 mg en MAD 5 insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission”

§ 2.2.3.1 p.33; Conclusion, p.73: En réponse aux observations de l’IGAS relatives au choix de la dose de 50mg en phase MAD 5, BIAL estime que toutes les précautions nécessaires ont été prises pour passer de la cohorte 4 à la cohorte 5. La sélection de la dose de 50 mg (soit une progression de 2,5) a été jugée acceptable parce que le profil de tolérance et de sécurité clinique pour BIA 10-2474 était favorable jusqu’à 20 mg en phase MAD dans la mesure où il n’y avait aucune alerte, tendance ou signal dans aucun des paramètres de sécurité recueillis auprès des cohortes qui aurait permis d’anticiper l’accident tragique survenu dans le groupe de 50 mg en phase MAD. Par ailleurs, une augmentation de 2,5 a également été utilisée dans la phase SAD, de 40 à 100 mg (exposition systémique observée la plus élevée) pour laquelle aucun signe de sécurité ou d’intolérance n’a été observé. Il convient de noter que les sujets du groupe MAD précédent ont été exposés à une dose cumulée de 200 mg (20 mg x 10 jours), laquelle a été considérée tolérable et sans danger, et que les événements indésirables inattendus et graves pour la dose de 50 mg ont commencé avec une dose cumulée de 250/300 mg et non après la 1ère administration. En outre, il est nécessaire d’établir une marge de sécurité par rapport aux doses thérapeutiques potentielles chez l’homme. Enfin, la pharmacocinétique de BIA 10-2474 jusqu’à 10 mg MAD était connue et, au regard des données disponibles et collectées, il n’y avait aucun signe permettant d’anticiper une pharmacocinétique imprévisible.

Nos hypothèses sont fondées sur les deux arguments suivants:

1- Les évaluations liées à la sécurité ont inclus une surveillance des événements indésirables, des examens physiques et neurologiques, ECG à 12 dérivations, les signes vitaux (pression artérielle décubitus et debout, la fréquence cardiaque et la température du corps) et des tests standards d'évaluations de toxicologie en laboratoire (hématologie, biochimie, coagulation, analyse d'urine) effectués à intervalles tout au long des différentes phases de l'étude. Une surveillance cardiaque continue, par télémétrie, a été menée jusqu'à 24 h après administration dans la phase SAD et jusqu'à 24 h après l'administration au jour 1 et 10 de la phase MAD.

Aucun événement indésirable grave ou événement indésirable conduisant à l'arrêt de l'administration du produit étudié n'a été rapporté jusqu'à 20 mg dans la phase MAD. Les événements indésirables liés à l'administration du produit, évalués par l'investigateur, n'ont présenté aucune différence significative par rapport au placebo. Tous les événements indésirables liés à l'administration du produit ont été d'intensité légère. Tous les événements indésirables observés chez les sujets se sont avérés réversibles. L'approche sentinelle a été prévue dans le protocole si de nouvelles données cliniques au cours de l'étude (par exemple, des événements indésirables) justifiaient sa mise en œuvre. Au cours de l'essai clinique, aucun signe préoccupant de sécurité / tolérance n'a été détectée pour déclencher la mise en œuvre d'une approche sentinelle.

2 – L' $AUC_{(0-\infty)}$ des valeurs pour toutes les doses jusqu'à 100 mg SAD et jusqu'à 10 mg MAD étaient en dessous de la NOAEL $AUC_{(0-\infty)}$ pour toutes les espèces non - cliniques testées pendant 4 semaines (données non- cliniques nécessaires pour mener une étude MAD 10 jours). L' $AUC_{(0-\infty)}$ pour 100 mg SAD est environ 2 fois inférieure à la plus basse de l' $AUC_{(0-\infty)}$ observée chez les espèces non cliniques testé sur 4 semaines, et celle du dixième jour de 20 mg MAD est encore plus faible (environ 7 fois inférieure) (**Tableau 1**).

Tableau 1. Rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) à la NOAEL animale et l'AUC à chaque dose clinique humaine testée durant les phases SAD et MAD (Jour 1 et 10)

Dose humaine (mg)	Administration orales répétées pendant 4 semaines									
	NOAEL Sexe	Souris		Rat		Chien		Singe		
		$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	100 mg/kg/jour Males	100 mg/kg/jour Femelles	30 mg/kg/jour Males	30 mg/kg/jour Femelles	50 mg/kg/jour Males	50 mg/kg/jour Femelles	100 mg/kg/jour Males	100 mg/kg/jour Femelles
0.25 SAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.25 SAD	98	0,001	0,001	0,002	0,002	0,002	0,003	0,001	0,001	
2.5 SAD	289	0,002	0,002	0,007	0,004	0,004	0,007	0,002	0,002	
5 SAD	693	0,004	0,005	0,017	0,011	0,011	0,018	0,004	0,004	
10 SAD	1,441	0,009	0,010	0,035	0,022	0,022	0,037	0,008	0,009	
20 SAD	4,073	0,025	0,027	0,099	0,063	0,063	0,106	0,023	0,024	
40 SAD	6,510	0,041	0,044	0,158	0,100	0,100	0,169	0,036	0,039	
100 SAD	22,991	0,144	0,154	0,557	0,354	0,354	0,596	0,128	0,136	
2.5 MAD Jour 1	384	0,002	0,003	0,009	0,006	0,006	0,010	0,002	0,002	
2.5 MAD Jour 10	526	0,003	0,004	0,013	0,008	0,008	0,014	0,003	0,003	
5 MAD Jour 1	695	0,004	0,005	0,017	0,011	0,011	0,018	0,004	0,004	
5 MAD Jour 10*	909	0,006	0,006	0,022	0,014	0,014	0,024	0,005	0,005	
5 MAD Jour 10	965	0,006	0,006	0,023	0,015	0,015	0,025	0,005	0,006	
10 MAD Jour 1	1,393	0,009	0,009	0,034	0,021	0,021	0,036	0,008	0,008	
10 MAD Jour 10*	2,198	0,014	0,015	0,053	0,034	0,034	0,057	0,012	0,013	
10 MAD Jour 10	2,683	0,017	0,018	0,065	0,041	0,041	0,070	0,015	0,016	
20 MAD Jour 1	2,983	0,019	0,020	0,072	0,046	0,046	0,077	0,017	0,018	
20 MAD Jour 10*	4,651	0,029	0,031	0,113	0,072	0,072	0,120	0,026	0,028	
20 MAD Jour 10	5,853	0,037	0,039	0,142	0,090	0,090	0,152	0,033	0,035	
50 MAD Jour 1	7,768	0,049	0,052	0,188	0,120	0,120	0,201	0,043	0,046	

* AUC_{0-t}

Avant l'administration de la dose MAD 50 mg, la pharmacocinétique de BIA 10-2474 jusqu'à 10 mg MAD était connue et en intégrant les données disponibles au jour de l'étude, il n'y avait aucun signe permettant d'anticiper une pharmacocinétique imprévisible. Par la suite, la nature

prévisible de la pharmacocinétique du BIA 10-2474 a été confirmée lorsque les données de pharmacocinétique des cohortes MAD 20 et 50 mg sont devenues disponibles.

Par conséquent, au cours de la partie MAD, après le premier jour d'administration de BIA 10-2474 pour les administrations orales, répétées et journalières de doses croissantes de 2,5, 5, 10, 20 et 50 mg, les concentrations moyennes plasmatiques maximales de BIA 10-2474 (C_{max}) ont été atteinte (t_{max}) à 1,0 à 6,0 h après administration. Par la suite, les concentrations de BIA 10-2474 dans le plasma ont diminué de manière multiphasique avec une demi-vie apparente ($t_{1/2}$) de 6,40 à 8,67 h. La moyenne (CV %) des paramètres pharmacocinétiques de BIA 10-2474 sont résumés dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Moyenne (CV%) des paramètres pharmacocinétiques de BIA 10-2474 suite à des doses orales de 2,5, 5, 10, 20 et 50 mg BIA 10-2474 chez les hommes et les femmes volontaires sains (Jour 1 de la phase MAD)

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL (L/h)
2.5	46.0	2.00	384	397	6.73	56.1	5.90
	(21.5)	(2.00-2.00)	(27.3)	(19.2)	(21.6)	(18.7)	(17.4)
5	76.2	2.00	695	708	6.40	63.2	7.48
	(25.5)	(1.00-2.00)	(38.0)	(34.4)	(24.2)	(20.4)	(46.6)
10	143	2.00	1393	1393	7.12	69.0	6.94
	(27.4)	(1.00-2.00)	(26.2)	(26.2)	(19.4)	(22.8)	(31.8)
20	290	1.50	2983	2983	7.74	66.3	6.02
	(15.5)	(1.00-3.00)	(14.4)	(14.4)	(11.8)	(7.34)	(15.0)
50	667	2.00	7768	7768	8.67	67.9	5.68
	(15.2)	(1.00-6.00)	(19.6)	(19.6)	(22.8)	(9.78)	(26.5)

t_{max} Les valeurs rapportés sont les valeurs médianes avec la gamme en parenthèses.

Le taux et le degré d'exposition systémique a été respectivement caractérisé par les valeurs moyennes de la C_{max} et l' $AUC_{(0-\tau)}$ permettant ainsi de décrire la relation entre la dose et l'exposition systémique (tableau 3 et la figure 1). Un modèle de puissance non linéaire a été utilisé pour évaluer l'effet de la dose de BIA 10-2474 sur les paramètres d'exposition systémique (C_{max} et l' $AUC_{(0-t)}$). La relation proportionnelle entre ces paramètres pharmacocinétiques (PKP) et la dose de BIA 10-2474 peut être calculée selon l'équation suivante : $PKP = a * dose^b$ où a est une constante et b est le degré de proportionnalité. Quand b est égal à 1, nous avons une relation de proportionnalité.

Tableau 3. Relation entre les valeurs moyennes de la C_{max} et l'AUC_{0-τ} et la dose de BIA 10-2474 après administration par voie orale de BIA 10-2474 (Jour 1 de la phase MAD)

Dose (mg)	Facteur d'augmentation de la dose [#]	C _{max} (ng/mL)	Facteur d'augmentation de C _{max} [#]	AUC _{0-τ} (ng.h/mL)	Facteur d'augmentation de AUC _{0-τ} [#]
2.5	-	46.0	-	397	-
5	2.0	76.2	1.7	708	1.8
10	2.0	143	1.9	1393	2.0
20	2.0	290	2.0	2983	2.1
50	2.5	667	2.3	7768	2.6
Total*	20		14.5		19.6
DPP ⁺	1.0		0.8		0.9
Exponentiel [†]		0.93 (0.81;1.05)		1.05 (0.88;1.21)	

= Facteur d'augmentation de dose ou de paramètre entre deux doses sous-jacent

* = Facteur d'augmentation de dose ou de paramètre sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474

+ = Dose proportionality factor = rapport de facteur d'augmentation divisé par le facteur d'augmentation de dose

† = Exponentiel du modèle de puissance (95% Intervalle de confiance)

Il y avait une augmentation des concentrations plasmatiques de BIA 10-2474 avec des doses croissantes. Pour une augmentation de la dose dans un rapport de 2,0 : 2,0 : 2,0 : 2,5, les valeurs de C_{max} et de AUC_{0-τ} ont augmenté respectivement selon un ratio 1,7 : 1,9 : 2,0 : 2,3 et 1,8 : 2,0 : 2,1 : 2,6 (Tableau 3). Sur la gamme de 2,5 à 50 mg de BIA 10-2474, et pour la C_{max} et l' AUC_{0-τ}, il y avait une augmentation quasi-proportionnelle à la dose. Dans les deux cas, le degré de proportionnalité (b) est dans l'IC à 95 %, ce qui indique qu'une relation proportionnelle de la dose a été trouvée pour C_{max} et l' AUC_{0-τ} sur la gamme de doses administrées (2,5 à 50 mg de BIA 10-2474).

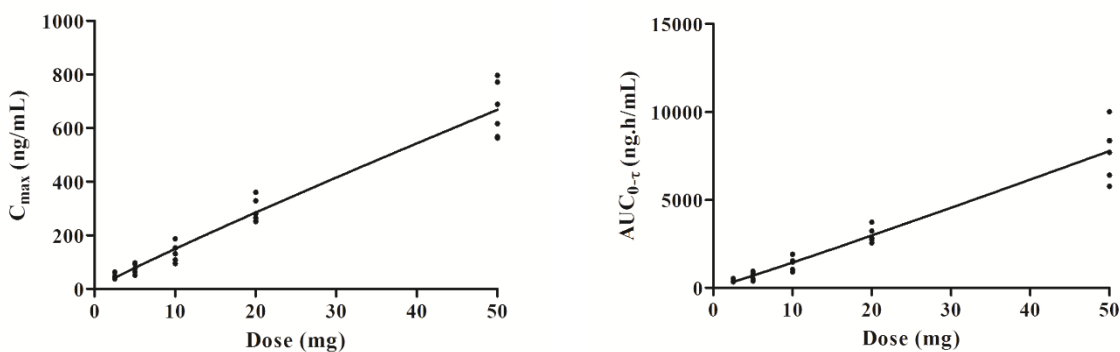


Figure 1. Relation proportionnelle de la dose à Jour 1 pour C_{max} et AUC_{0-τ} de BIA 10-2474, sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474.

En comparant les données de la phase SAD avec celles du premier jour de la phase MAD, nous pouvons conclure que :

- (a) une proportionnalité est observée;
- (b) la variabilité entre les différentes doses est beaucoup plus faible pour le premier jour de la phase MAD que pour la phase SAD, c'est-à-dire la différence entre l'augmentation du rapport pour la dose et l'augmentation du rapport l' $AUC_{0-\tau}$
- (c) la dose de 50 mg ne dévie pas de la proportionnalité, indiquant que BIA 10-2474 suit bien un système linéaire dans la gamme des doses testées pour la phase MAD.

Le dixième jour, les concentrations moyenne plasmatique maximale de BIA 10-2474 (C_{max}) ont été atteintes (t_{max}) 0,5 à 3,0 h après l'administration. Par la suite, les concentrations plasmatiques de BIA 10-2474 ont diminué de manière multiphasique avec une demi-vie apparente ($t_{1/2}$) de 7,87 à 10,2 h. La moyenne (CV %) des paramètres pharmacocinétiques de BIA 10-2474 sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Moyenne (CV%) des paramètres pharmacocinétiques de BIA 10-2474 suite à des doses orales de 2,5, 5, 10, 20 et 50 mg de BIA 10-2474 chez les hommes et les femmes volontaires sains (Jour 10 de la phase MAD)

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL (L/h)	Racc
2.5	52.6 (22.1)	2.00 (1.00-2.00)	6.24 (21.4)	526 (20.4)	8.04 (11.0)	57.0 (26.0)	4.89 (18.5)	1.15
5	85.7 (23.1)	2.00 (1.00-2.00)	10.8 (56.6)	909 (33.5)	7.87 (19.1)	65.3 (17.4)	6.06 (36.8)	1.31
10	190 (24.5)	2.00 (1.00-3.00)	31.9 (49.5)	2198 (27.9)	9.09 (19.8)	61.4 (17.9)	4.82 (24.9)	1.59
20	396 (12.9)	2.00 (0.50-2.00)	69.2 (11.9)	4651 (10.0)	10.2 (10.8)	64.1 (15.4)	4.33 (9.26)	1.57

t_{max} Les valeurs rapportés sont les valeurs médianes avec la gamme en parenthèses.

Le taux et le degré d'exposition systémique ont été respectivement caractérisés par les valeurs moyennes de la C_{max} et l' $AUC_{(0-\tau)}$ permettant de décrire la relation entre la dose et l'exposition systémique (Tableau 5 et Figure 2). Encore une fois, un modèle de puissance non-linéaire a été utilisé pour évaluer l'effet de la dose de BIA 10-2474 sur les paramètres d'exposition systémique (C_{max} et l' $AUC_{(0- \tau)}$). La relation proportionnelle entre les paramètres pharmacocinétiques (PKP) et la dose de BIA 10-2474 peut être calculée selon l'équation suivante : $PKP = a * dose^b$ où a est une constante et b est le degré de proportionnalité. Quand b est égal à 1, nous avons une relation de proportionnalité.

Tableau 5. Relation entre les valeurs moyennes de la C_{max} et l'AUC_{0-τ} et la dose de BIA 10-2474 après administration par voie orale de BIA 10-2474 (Jour 10 de la phase MAD)

Dose (mg)	Facteur d'augmentation de la dose [#]	C _{max} (ng/mL)	Facteur d'augmentation de C _{max} [#]	AUC _{0-τ} (ng.h/mL)	Facteur d'augmentation de AUC _{0-τ} [#]
2.5	-	52.6	-	526	-
5	2.0	85.7	1.6	909	1.7
10	2.0	190	2.2	2198	2.4
20	2.0	396	2.1	4651	2.1
Total*	8		7.53		8.84
DPP ⁺	1.0		0.9		1.1
Exponentiel [†]		1.06 (0.88;1.24)		1.11 (0.93;1.29)	

= Facteur d'augmentation de dose ou de paramètre entre deux doses sous-jacent

* = Facteur d'augmentation de dose ou de paramètre sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474

+ = Dose proportionality factor = rapport de facteur d'augmentation divisé par le facteur d'augmentation de dose

† = Exponentiel du modèle de puissance (95% Intervalle de confiance)

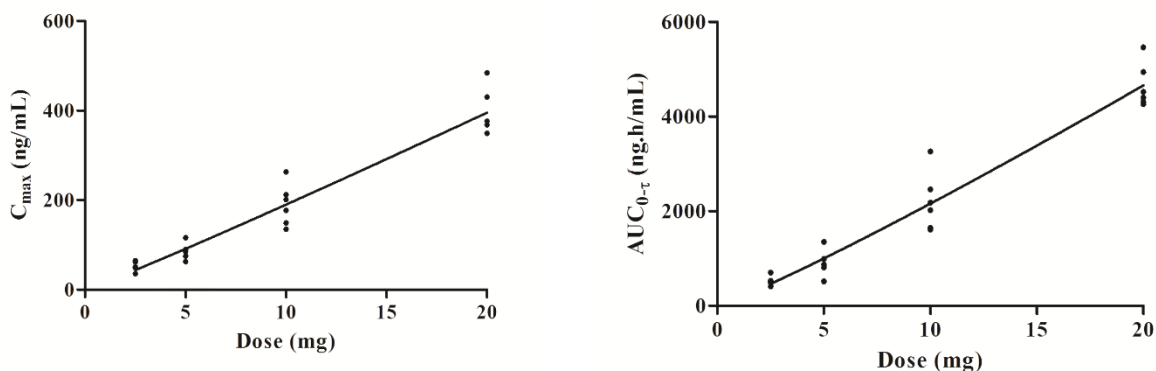


Figure 2. Relation proportionnelle de la dose à Jour 10 pour C_{max} et AUC_{0-τ} de BIA 10-2474, sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474.

Il y a eu une augmentation des concentrations plasmatiques de BIA 10-2474 avec des doses croissantes de 2,5 à 20 mg. Pour une augmentation de la dose dans un rapport de 2,0 : 2,0 : 2,0, les valeurs de C_{max} et d'AUC_(0-τ) ont respectivement augmenté dans un rapport de 1,6 : 2,2 : 2,1 et 1,7 : 2,4 : 2,1 (Tableau 5). Sur la gamme de 2,5 à 50 mg de BIA 10-2474, et pour la C_{max} et l'AUC_{0-τ}, il y avait une augmentation quasi-proportionnelle à la dose. Dans les deux cas, le degré de proportionnalité (b) est dans l'IC à 95 %, ce qui indique qu'une relation proportionnelle de la dose a été trouvée pour C_{max} et l'AUC_{0-τ} sur la gamme de doses administrées (2,5 à 50 mg de BIA 10-2474).

En ce qui concerne les métabolites de BIA 10-2474 : BIA 10-2445, BIA 10-2583, BIA 10-2631 et BIA 10-2639, les paramètres cinétiques calculés (quand ce fut possible) révèlent que leur contribution à l'évaluation cinétique globale peut être considérée comme négligeable par rapport au parent (la C_{max} et l'AUC_{0-τ} se sont révélés être inférieure à 100 fois celle du parent)

En ce qui concerne l'état d'équilibre (Jour 4 à 10), les concentrations pré-dose (C_{min}) pour les jours 4, 5, 6 et 10 et pour les demi-vies observées (t_{1/2}) tout au long de l'étude (~ 10 h pour la dose

la plus élevée), suggèrent que pas plus de 72 à 96 h seraient nécessaires pour atteindre une condition d'état d'équilibre.

Par conséquent, à partir d'un point de vue théorique (et en supposant un système pseudo-linéaire) l'état d'équilibre peut être supposé atteint avec la 5ème administration (pré-dose du Jour 6 déjà à l'état d'équilibre) de BIA 10-2474 (**Figure 3**).

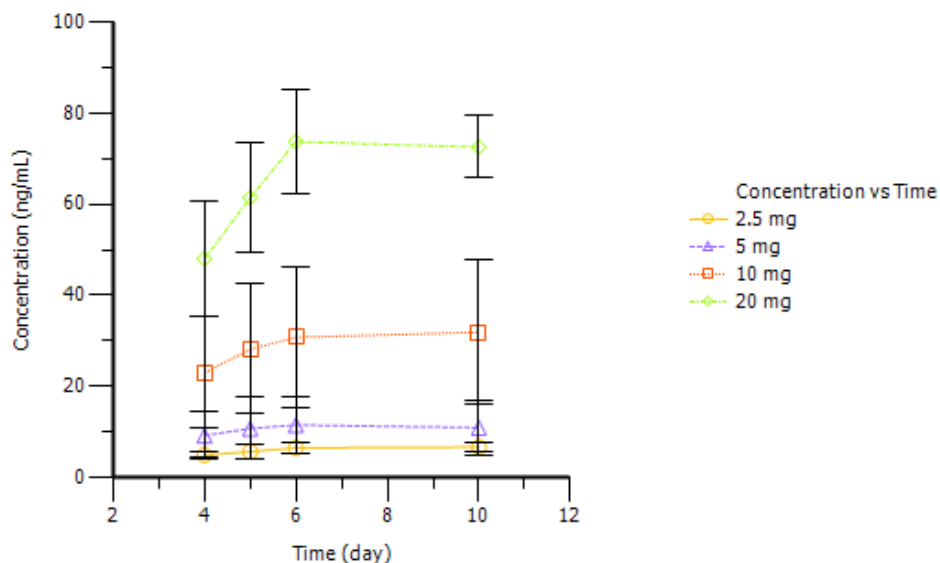


Figure 3. Concentrations plasmatiques avant-traitement (C_{\min}) de BIA 10-2474 pour les jours 4, 5, 6 et 10, sur la gamme de 2.5 à 20 mg de BIA 10-2474.

Puisque la phase 50 mg BIA 10-2474 a été prématurément terminée, les données analysées de pharmacocinétique étaient seulement disponibles jusqu'au jour 5.

En fait, seules les concentrations minimales (C_{\min}) des jours 4 et 5 sont disponibles (à savoir, pré-dose des 4e et 5e administrations de BIA 10-2474). Cependant, il faut souligner que lors du cinquième jour, BIA 10-2474 est presque à l'état d'équilibre et, pour cette raison, certains calculs étaient possibles, même en utilisant un seul paramètre cinétique (**Table 6**).

Tableau 6. Concentrations minimales C_{\min} de BIA 10-2474 pour le Jour 1, à l'état d'équilibre et son rapport après administration orale de 2.5, 5, 10, 20 et 50 mg de BIA 10-2474 (phase MAD)

Dose (mg)	C_{\min} Jour 1 (ng/mL)	$C_{\min SS}^*$ (ng/mL)	Rapport $C_{\min SS}/C_{\min \text{ Jour 1}}$
2.5	BLQ	6.46	-
5	8.07	10.9	1.35
10	14.9	31.9	2.14
20	36.1	69.2	1.92
50	118	203**	1.72

* C_{\min} à l'état d'équilibre. BLQ: En-dessous de la limite de quantification.

**Valeur moyenne avant-traitement pour le Jour 5 (après la 4ème administration), qui est quasiment à l'état d'équilibre.

La concentration minimale moyenne de BIA 10-2474 à l'état d'équilibre pour 50 mg de BIA 10-2474 est en accord avec l'accumulation attendue observée pour l'administration répétée de 10 et 20 mg BIA 10-2474 (un rapport de 1,72 comparé au premier jour). L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques et des analyses pour BIA 10-2474 est considéré comme cohérent dans toute l'étude clinique (SAD et MAD). Sur la base des calculs et des analyses effectuées, il peut être prévu que 50 mg de BIA 10-2474 (phase MAD) représenteraient, à l'état d'équilibre, une dose unique équivalente de 70-80 mg de BIA 10-2474, en ceux qui concerne l'exposition systémique. En effet, les résultats de 20 mg BIA 10-2474 (phase MAD) confirment cette rationnelle d'un point de vue cinétique.

b. Concernant le “retard à l'information de l'autorité sanitaire qui constitue un manquement majeur”

§2.2.4, p.37 et §3.1.5.2, p.50; Conclusions, p.73: En réponse au commentaire de l'IGAS concernant le retard dans la déclaration à l'Autorité de la Santé, BIAL souhaite souligner qu'il a procédé en conformité avec les directives et la législation applicables en vigueur:

1. ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting
2. Directive 2001/20/EC, article 17(1)(a), (b) and (d)
3. Directive 2001/20/EC, article 10(b)
4. Detailed guidance CT-1 (2010/C 82/01) section 3.9

En outre, BIAL prend acte des conclusions concernant, d'une part, la répartition des rôles entre le promoteur et l'investigateur en matière de déclarations des effets indésirables graves et des faits nouveaux à l'ANSM, et d'autre part, le délai dans la notification des événements aux autorités.

Toutefois, comme le constate la mission, le protocole 1BIAL35/BIA-102474-101 définit la répartition des obligations de notifications à l'ANSM entre le promoteur et l'investigateur. En effet, le paragraphe 13.7.6 du Protocole intitulé « Déclaration des événements indésirables graves » dispose que :

« Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) are subject to expedited reporting. Biotrial, on behalf of the Sponsor, will ensure all required information is entered in an initial report submitted to the regulatory agency (ANSM) and Ethics Committee as soon as possible, but no later than 7 calendar days after first knowledge, followed by as complete a report as possible within 8 additional calendar days in case of fatal or life-threatening SUSARs, or 15 calendar days for other SUSARs that are not fatal or life-threatening ».

Par conséquent, il résulte de ces dispositions que la société prestataire dans laquelle opère l'investigateur était tenue, pour le compte du promoteur, de déclarer à l'ANSM et au CPP (Comité d'éthique) la survenue de tout effet indésirable grave inattendu (SUSARs).

À cet égard, le premier cas de SAE dans la cohorte MAD 50mg est survenu le 10 Janvier 2016 et BIAL a été informé le 11 Janvier. De plus amples informations ont immédiatement été recherchées sur l'état clinique du sujet et des mesures visant à protéger la sécurité des autres

volontaires de cette cohorte ont été prises. De plus amples informations ont été recueillies dans le but d'identifier les faits (preuves) ou des arguments suggérant un lien de causalité avec le médicament expérimental ("ME"). Le même jour, le 11 Janvier 2016, BIAL a immédiatement décidé de suspendre l'administration de BIA 10-2474 aux autres sujets de l'essai comme mesure de précaution – qui est la mesure de sécurité la plus importante, comme l'a souligné la mission¹ – pendant que des investigations complémentaires étaient en cours. La relation avec le médicament expérimental était douteuse. Les informations étaient rares. Aucun autre problème de sécurité n'avait été signalé à BIAL pour ce cas ou pour les autres sujets de cette cohorte. A partir du 13 Janvier 2016, BIAL et BIOTRIAL ont tenté d'informer les autorités de l'événement mais ce ne fut possible que le 14 Janvier 2016. Par la suite, l'ensemble des informations disponibles a été transmise aux autorités françaises et à l'Agence Européenne du Médicament le 14 Janvier 2016 (quatre jours après la survenue de l'événement) en soumettant le formulaire CIOMS sur le sujet 2508 (SUSAR avec mise en danger de la vie). Pour de tels cas, le délai pour procéder à la déclaration est de 7 jours. Des informations complètes sur les autres SUSARs (non-mortels ou sans mise en danger de la vie) ont été transmises aux autorités françaises et à l'Agence Européenne du Médicament le jour 6 (sujets 2503, 2505 et 2507) et le jour 7 (2501) après la survenue de l'événement. Pour de tels cas, le délai de déclaration est de 15 jours.

Selon la compréhension par BIAL des directives, celui-ci a respecté la législation applicable sur cette question et par conséquent a agi rapidement. BIAL reconnaît l'importance de notifier aux autorités toute nouvelle information de sécurité et s'est efforcé de les notifier dans les plus brefs délais, ce qui a été fait 3 jours après que BIAL soit informé de l'événement.

c. Concernant le « *Devoir de poursuite des investigations relative(s) au(x) mécanisme(s) des EIG qui relève de sa responsabilité scientifique et éthique* »

§ 4.2.3 p.60; Conclusion, p.73: BIAL souhaite souligner une fois encore que, depuis le début de cet incident, BIAL a mis tout en œuvre pour identifier rapidement la (ou les) cause(s) possible(s) de cet incident. A cet effet, BIAL a partagé sans délai avec les autorités toutes les informations demandées qui pourraient conduire à une évaluation complète de l'affaire.

Ces informations partagées incluaient notamment tous les rapports d'études expérimentales menées chez BIAL et dans les laboratoires des organismes de recherches (CRO) sur BIA 10-2474 et ses principaux métabolites. De plus, tous les dossiers de laboratoire de toutes les études réalisées chez BIAL sur BIA 10-2474 et ses principaux métabolites ont été fournis aux autorités françaises pour les aider dans leur évaluation.

Pour poursuivre ces investigations sur le mécanisme responsable des SAEs, BIAL souhaiterait développer deux points.

Tout d'abord, il est essentiel d'avoir une compréhension complète de ces cas cliniques. Une grande partie de ces informations ne nous a pas encore été transmise ce qui rend difficile notre

¹ Rapport de l'IGAS, p. 51 ; « [...] en dépit du caractère tardif de la déclaration faite à l'Agence, BIOTRIAL et BIAL avaient pris la mesure de sécurité la plus importante pour les volontaires de la cohorte 50 mg, à savoir la suspension de l'administration du produit. »

investigation sur les liens possibles entre les données précliniques et les résultats cliniques de cet essai.

Deuxièmement, BIAL poursuit activement ses investigations pour mieux comprendre les propriétés inattendues de BIA 10-2474 et de ses métabolites. Il est important de souligner que ces études vont bien au-delà de ce qui est normalement fait pour un composé à ce stade du développement, mais BIAL estime que la gravité des événements à Rennes exige une telle évaluation approfondie. BIAL a entrepris des études pour confirmer tous les métabolites de BIA 10-2474 et en particulier ceux qui pourraient être présents dans le cerveau. BIAL initiera également des études pour examiner plus en détail l'interaction avec d'autres membres de la famille de serine hydrolase, ainsi que d'autres classes d'enzymes. En plus de ces études ciblées, BIAL va également essayer d'identifier les interactions possibles avec d'autres protéines présentes dans différents tissus. Un objectif important de ces études est d'identifier ce qui est spécifique à BIA 10-2474 pour tenir compte des effets non observés avec d'autres inhibiteurs basés sur un mécanisme de FAAH.

Enfin, BIAL a l'intention de comparer BIA 10-2474 avec d'autres inhibiteurs de FAAH qui ont été étudiés chez l'homme, apparemment sans conséquences graves. Une telle comparaison directe est essentielle, car la plupart des données disponibles sur d'autres inhibiteurs de FAAH signalés dans le rapport du CSST était fondée sur des études menées dans des conditions très différentes de BIA 10-2474.

Comme indiqué dans le présent rapport, aucune indication issue des données précliniques et du suivi des groupes précédents de 84 volontaires exposés à des doses de médicament expérimental allant jusqu'à 100 mg SAD ou 20 mg MAD du médicament expérimental ne permettait de prévoir la possible survenue d'événements indésirables graves identiques à ceux identifiés dans la cohorte MAD 5. Par ailleurs, le protocole de l'étude, examiné et approuvé par les autorités sanitaires, a été suivi selon les directives et la législation en vigueur.

Dans le prolongement de cette approche, BIAL est prêt à collaborer pour tirer tous les enseignements nécessaires pour l'encadrement des essais cliniques, et en particulier à apporter toute contribution que les autorités pourraient estimer utiles.

Enfin, BIAL a les commentaires suivants concernant les informations reçues à ce jour:

A partir de l'analyse de la pharmacocinétique de la molécule mère (BIA 10-2474) et de ses métabolites, la pharmacocinétique de la cohorte 50 mg MAD correspondait à ce qui était attendu. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie entre les niveaux de BIA 10-2474 (ou de ses métabolites) et la gravité des dommages subis par les volontaires de cette cohorte. En effet, la situation la plus sérieuse a concerné le sujet qui a eu une des expositions les plus faibles.

D'un point de vue clinique, BIAL ne dispose pas encore des informations complètes sur les cas pour une évaluation correcte. Peu d'informations sur le suivi des sujets durant leur hospitalisation sont disponibles, et il n'est pas clair si ces éléments ont été évalués. Aucune identification claire de la cause de la mort du sujet décédé, de même que les données cliniques des autres sujets, n'est connue. Malheureusement, ces données cliniques concernant les sujets hospitalisés n'ont pas encore été transmises à BIAL. Les seules informations reçues à ce jour par BIAL, sont les compte-rendus d'hospitalisation comportant une brève description de l'évolution médicale

pendant l'hospitalisation, des IRM du cerveau et quelques rares données de laboratoire. Il serait important d'analyser chaque élément d'information de manière plus approfondie afin de clarifier en détail la chaîne des événements, la cause spécifique et les processus physiopathologiques qui ont conduits à ces effets indésirables graves.

Il serait particulièrement utile d'être en mesure d'analyser les documents suivants:

- 1) les dossiers cliniques détaillés,
- 2) les examens d'imagerie cérébrale (IRM),
- 3) Les résultats des examens échographiques,
- 4) les résultats de la LCR,
- 5) Les résultats des tests sanguins et d'urine (incluant les drogues illicites),
- 6) Le rapport d'autopsie pour le sujet 2508.

Cette difficulté à partager les détails empêche une évaluation solide de la situation médicale des sujets de cohorte MAD 5 atteints, et la possibilité d'avoir toutes les données pour une recherche appropriée des causes des accidents.

Pour les mêmes raisons, BIAL espère également que les investigations en cours permettront de rendre publiques des informations complémentaires permettant une compréhension claire et complète de la situation, à savoir la succession des événements lors de l'hospitalisation des volontaires et les interactions entre BIOTRIAL et le CHU de Rennes.

2. Concernant les personnes rencontrées ou contactées par la mission

§1.3, p.17 et p.81: BIAL prend note de la liste des personnes que la mission indique avoir rencontrées au cours de l'enquête.

Toutefois, il convient de préciser que la mission ne s'est pas « *entretenu* » avec les « *représentants de BIAL venus en France* ». Comme expliqué en page 20 de son rapport, la mission a pris part en tant qu'observateur à deux auditions conduites par l'ANSM et le CSST, le 29 Janvier et le 18 Mars 2016.

Dans ce contexte, vous trouverez ci-joint la liste corrigée du personnel de BIAL:

- Dr. João Neves: BIAL Member of the Board
- Prof. Patrício Soares da Silva: Director R&D
- Dr. Paul Moser: Head of Pharmacology
- Dr. Maria João Bonifácio: Head of Primary Pharmacology
- Dr. Francisco Rocha: Head of Clinical Research
- Dr. Helena Gama: Head of Pharmacovigilance
- Dr. Susana Tavares: Head of GCP, GVP and GLP Audits
- Dr. Ana Teresa Santos: Senior Clinical Research Manager
- Dr. João Ferreira: Associate Clinical Research Manager
- Prof. Amílcar Falcão: BIAL Consultant on Pharmacokinetics
- Dr. Alexandre Regniault: BIAL Legal Consultant

En outre, la mission a adressé des demandes d'information écrites à BIAL, auxquelles BIAL a répondu dans les délais souhaités.

3. Concernant le suivi médical des volontaires

§5, p.7: BIAL prend acte que la mission estime que BIOTRIAL n'a pas renforcé le suivi des autres volontaires, notamment en ce qui concerne leur statut neurologique, après suspension de l'essai.

Cependant, BIAL souhaite souligner que, dans le cadre du plan d'action mis en œuvre lors de l'alerte de sécurité, BIAL et BIOTRIAL ont défini un plan pour contacter et suivre tous les sujets qui ont participé aux cohortes précédentes de l'étude. A partir du 13 Janvier 2016 tous les volontaires des phases précédentes ont été contactés par l'équipe médicale de BIOTRIAL pour évaluer s'il y avait un événement indésirable à signaler, et une consultation médicale était prévue. La dernière visite médicale de suivi a eu lieu le 15 Mars 2016. Sur les 84 volontaires exposés au traitement actif participant à l'étude BIA 10-2474-101 (cohortes précédentes à MAD 5), tous ont bénéficié d'une visite médicale de suivi incluant des examens physiques et neurologiques dans les locaux de BIOTRIAL. Aucune visite n'a signalé l'apparition d'un effet indésirable depuis la fin de l'étude, et tous les examens étaient normaux.

REPONSE DE LA MISSION

Contradictoire BIAL - Observations de la mission

Concernant les précautions prises par le laboratoire :

Comme l'a indiqué la mission le protocole ne contrevenait pas à la réglementation. Cependant, la réglementation, les bonnes pratiques et les pratiques habituelles laissent une marge au promoteur pour ce qui concerne la méthodologie des essais de première administration chez l'homme. Le promoteur dans son usage de cette marge a pris la responsabilité (avec l'investigateur) d'adopter un certain schéma d'escalade de dose.

Ce schéma a été marqué par la survenue d'EIG chez les sujets de la cohorte MAD 50 mg. Les éléments qui ont motivé ce choix et leur caractère suffisant au regard du devoir de protection des volontaires qui se sont prêtés à cette recherche, ont fait l'objet de discussions entre les experts du laboratoire et les experts du CSST mis en place par l'ANSM. En particulier, l'analyse faite par les uns et les autres relative aux données pharmacocinétiques n'est pas convergente. Les données mises en avant par le laboratoire dans son analyse du présent rapport reviennent sur le point de savoir si la linéarité de la cinétique plasmatique du produit pouvait être garantie lors de l'administration du produit en MAD 50 mg et s'il y avait un seuil à partir duquel le niveau d'exposition au produit pouvait être plus élevé qu'attendu ; discussion qui est intervenue lors de la réunion de travail organisée par l'ANSM et tenue le 18 mars 2016 où la mission était présente en tant qu'observateur.

La mission dans son rapport a indiqué qu'elle n'était pas en mesure de trancher ce point.

En revanche elle a fait le constat que les modalités retenues pour l'administration du produit aux volontaires de la cohorte MAD 50 mg (raison de progression de la dose, absence de sujets sentinelles, non disponibilité des données de pharmacocinétique de la cohorte précédente) ne se situaient pas dans la fourchette haute des modalités d'escalade de doses susceptibles de conférer aux volontaires la meilleure garantie de sécurité.

Concernant le retard à l'information de l'autorité :

BIAL fait valoir que les déclarations des événements indésirables graves inattendus ou SUZARS ayant affecté les volontaires de la cohorte MAD 50 mg ont respecté les délais prévus par la réglementation et suggère qu'il n'y a donc pas eu de retard de déclaration aux autorités sanitaires. La mission n'indique pas dans son rapport que les SUZARS n'ont pas été déclarés dans les délais prévus par la réglementation. Son observation concerne l'absence de signalement sans délai à l'autorité sanitaire des faits à l'origine de la mesure de suspension de l'administration du produit prise le 11 janvier, ceux-ci devant être regardés dès lors comme un fait nouveau de sécurité.

Concernant l'implication de BIAL dans la recherche de la cause des EIG survenus :

La mission a noté la contribution apportée jusqu'à présent par le laboratoire en mettant à disposition les données dont il dispose. Elle s'accorde avec lui sur la nécessité de les confronter à l'ensemble des données observées chez les volontaires de la cohorte MAD 50 mg, et notamment aux données d'autopsie de la personne décédée et aux données disponibles relatives à d'éventuelles prises de produits illicites.

Elle prend acte des études supplémentaires conduites ou devant être conduites par ou pour le compte du laboratoire pour mieux connaître les propriétés de son produit BIA 10 2474 et celles de ses métabolites, notamment par comparaison avec d'autres inhibiteurs de la FAAH.

Concernant la liste des personnes travaillant pour le laboratoire avec qui la mission a eu un contact :

La mission indique avoir entendu ceux qui se sont exprimés lors de la réunion du 18 mars 2016 avec le CSST. Elle confirme ne pas avoir eu de discussion en direct avec eux durant leur audition. Elle indique, par ailleurs, ne pas avoir été présente à la réunion à laquelle BIAL a participé à l'ANSM le 29 janvier 2016, le laboratoire n'ayant pas souhaité sa présence lors de cette réunion.

Concernant le suivi des volontaires après la suspension et l'arrêt de l'essai :

La mission dans son rapport a fait la distinction entre le suivi des volontaires de la cohorte MAD 50 mg entre le lundi 11 janvier au matin et les jours qui ont suivis avant leur hospitalisation - suivi qui aurait dû être plus systématique - et le suivi des autres volontaires de l'essai au décours de celui-ci.

OBSERVATIONS DE BIOTRIAL

Observations de BIOTRIAL sur

« Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique – Rapport »

Par courrier en date du 15 avril 2016, le chef de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a transmis à BIOTRIAL, dans le cadre de la procédure contradictoire, le rapport provisoire de l'enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique de phase I établi par Christine d'AUTUME et le Dr Gilles DUHAMEL.

Ce courrier réceptionné le 20 Avril 2016, sollicitait les éventuelles observations de BIOTRIAL sur les constatations et recommandation de ce rapport, lesquelles devaient être communiquées dans un délai de 15 jours.

Vous trouverez donc ci-après les observations que souhaite formuler BIOTRIAL sur le contenu du rapport provisoire qui lui a été communiqué.

Ce document vous est communiqué sous format pdf par courriel à l'adresse igas-section-rapports@igas.gouv.fr comme sollicité mais, également, sous forme de fichier Word afin que son insertion en annexe du rapport final respecte la mise en page du document et son intégrité.

A cet effet, nous vous joignons également nos observations du 24 février 2016 sous forme de fichier Word afin que sa mise en page et son intégrité soit respecté lors de son insertion en annexe du rapport final.

SYNTHESE

La mission confiée à l'IGAS par Madame la ministre de la santé à la suite de l'accident survenu dans le cadre de l'essai clinique BIA 10-2474 visait à établir clairement la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles.

Cette mission, à la demande de Madame la ministre, a produit, début février, une note d'étape présentant ses premières constatations mais également et surtout ses premières conclusions alors même que les investigations n'étaient pas encore achevées.

Le projet de rapport nous apprend ainsi que la chronologie des faits, tels qu'ils se seraient déroulés au sein des services hospitaliers, le 10 et 11 janvier 2016, n'a été établie par la direction générale du CHU de Rennes que le 29 février 2016 soit plus d'un mois et demi après l'hospitalisation du premier sujet mais surtout plus de trois semaines après la publication de la note d'étape réalisée par la mission.

Ainsi, au moment où la mission affirmait de manière péremptoire et non contradictoire que BIOTRIAL avait commis trois manquements majeurs dont le premier consistait à ne pas s'être tenu informé de l'état de santé du sujet hospitalisé, ce qui ne garantissait pas la protection des autres volontaires, elle ne disposait d'aucune information précise étayant ses affirmations.

A posteriori, il apparaît qu'une telle recherche d'information n'aurait eu aucune incidence vis-à-vis des autres volontaires, compte tenu qu'une aggravation concomitante voire ultérieure de l'état de santé du sujet hospitalisé.

En outre, la mission ne peut considérer que la seule obligation du CHU était d'hospitaliser le volontaire et d'assurer sa prise en charge, en ignorant qu'il incombe également au personnel soignant une obligation d'assistance à personne en péril.

Par voie de conséquence, si le service de soins d'urgence avait eu connaissance au petit matin d'une aggravation de l'état de santé du volontaire 2508, ce qui à notre connaissance, et à ce jour, ne semble pas être le cas, il était de sa responsabilité d'en informer immédiatement BIOTRIAL afin que d'éventuelles mesures soient prises pour envisager de suspendre l'administration prévue par le protocole.

Le second manquement, relatif à l'absence d'informations fournies aux volontaires et ne leur ayant pas permis de renouveler leur consentement résulte directement du premier et n'a donc aucun sens. De plus l'analyse de la mission révèle une méconnaissance du droit et des conditions d'exercice du consentement des volontaires.

Le troisième manquement relatif aux délais d'information des autorités repose également sur une interprétation biaisée des textes réglementaires, alors même que la mission fait état du flou d'une réglementation qu'elle ne maîtrise pas, en se référant notamment à des textes abrogés.

Il est également faux d'écrire, comme le fait la mission, que BIOTRIAL n'a pas mis en place de suivi renforcé des autres volontaires. BIOTRIAL s'est strictement appliqué à respecter en urgence les recommandations de l'ANSM et de l'ARS pour permettre un suivi neurologique par le CHU, comme demandé par les autorités, et a mis en place son propre plan de suivi.

Les premières conclusions contenues dans la note d'étape ont donc été prises sur la seule conviction des inspecteurs, sur la base d'informations parcellaires, dans l'ignorance de certaines réglementations mais surtout en dehors de toute procédure contradictoire.

Dans ces conditions et après avoir livré BIOTRIAL à la vindicte médiatique, la mission n'a eu d'autres issues que d'essayer d'argumenter coûte que coûte ses conclusions hâtives pour ne pas perdre la face, tout en étant dans l'incapacité d'établir l'origine de l'accident survenu au cours de l'essai clinique promu par le Laboratoire BIAL.

Le projet de rapport sur lequel nous apportons nos observations reflète ainsi l'arbitraire déployé par la mission tout au long de la conduite de ses « investigations », investigations n'ayant, par exemple, donné lieu à aucun procès-verbal suites aux auditions menées auprès du personnel de BIOTRIAL. Les inspecteurs allant jusqu'à contacter les membres de l'équipe de BIOTRIAL directement sur leur mobile personnel, le week-end, en tentant de les faire revenir sur leurs déclarations.

Ces méthodes interrogent sur la légalité de cette procédure d'inspection et s'accompagne de soupçons de partialité, liés à l'absence de déclarations spontanées de l'existence de précédentes collaborations professionnelles de l'un des inspecteurs de la mission avec les responsables de deux établissements publics directement liés à cet accident, à savoir le CHU de Rennes et l'ANSM.

Alors qu'il est parfaitement établi que c'est la molécule du Laboratoire BIAL qui, par sa toxicité inattendue et imprévisible est à l'origine de l'accident, que le rapport final d'inspection de l'ANSM souligne que les « *constats réalisés par les inspecteurs (...) ne permettent pas d'émettre d'hypothèse quant à l'origine des événements indésirables graves survenus lors du traitement de la cohorte MAD 5* », la mission, refusant toute remise en cause, maintient délibérément, artificiellement, et arbitrairement trois manquements (dorénavant de portée inégale) destinés à légitimer la campagne de dénigrement menée contre l'acteur privé le plus vulnérable de cet accident

I. L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche aux autres volontaires de la cohorte MADn°5 (dose 50 mg).

Concernant les développements relatifs au « *suivi avant l'hospitalisation* » BIOTRIAL souhaite faire état des observations suivantes qui complètent ses observations formulées le 24 février 2016 et communiquées le jour même à la mission.

1.1 Une retranscription fautive des faits et des témoignages recueillis

Tout d'abord, BIOTRIAL tient à souligner que le médecin de garde, lors du recueil de son témoignage par la mission de l'IGAS **par téléphone**, n'a jamais mentionné qu'il a vu le volontaire n°2508 « *déambuler* » entre 15h et 16h comme le prétend l'IGAS. (p. 43).

Il a indiqué avoir croisé, entre 15h et 16h, ce volontaire dans un couloir alors que ce dernier se dirigeait vers la salle informatique.

Ils se sont parlé et le volontaire lui a dit que cela allait. Le médecin de garde a examiné son visage et lui a demandé s'il s'était reposé car il le trouvait cerné. Le volontaire lui a répondu que les cernes étaient habituels chez lui.

Il est particulièrement regrettable que de tels témoignages n'aient pas été recueillis par écrit ou sous forme de procès-verbal par les inspecteurs de la mission de l'IGAS au cours de leur mission et que ceux-ci ne consistent qu'en des témoignages oraux recueillis au cours d'entretiens téléphoniques.

De tels procédés conduisent en effet à des interprétations erronées, voire abusives, par les inspecteurs ne reflétant pas la réalité des faits.

1.2 Présentation orientée et parcellaire des faits de l'espèce

La rédaction du rapport dénote une volonté manifeste de présenter de manière orientée les faits afin de confirmer à tout prix les affirmations non fondées de la mission de l'IGAS s'agissant des 3 prétendus manquements imputés à BIOTRIAL.

1. Ainsi, en page 44, il est fait état d'un « *document écrit demandé à BIOTRIAL* » présentant la chronologie des principaux faits survenus dans la conduite de l'essai.

Pourquoi ce document écrit n'est-il pas annexé à ce rapport ?

Cette question est d'autant plus pertinente que BIOTRIAL reprochait à l'IGAS, dans ses observations sur la note d'étape, d'avoir effectué une exploitation non objective de ce document, « oubliant » notamment de mentionner **qu'un échange avait eu lieu vers 22h entre l'hôpital et le médecin de garde de BIOTRIAL**.

« Dans sa note d'étape, l'IGAS omet d'évoquer un événement important qui ressort pourtant expressément de la chronologie communiquée par BIOTRIAL.

Contrairement à ce que semble considérer l'IGAS, un échange est intervenu le dimanche 10 janvier 2016 vers 22h00 entre BIOTRIAL et le CHU à la suite de l'hospitalisation du volontaire 2508 :

« Vers 22h00 : le médecin de garde est appelé par un médecin des urgences ayant pris en charge le volontaire 2508. Indique qu'un scanner va être réalisé et demande si on pourrait reprendre le volontaire pour surveillance du fait de l'absence de lit sur le CHU. Le médecin de garde répond de garder le volontaire aux urgences pour surveillance. »

Il ressort de ce compte rendu que :

- faute de lits disponibles à l'hôpital, le médecin des urgences propose à BIOTRIAL de récupérer le volontaire 2508 après la réalisation d'un scanner (il a été indiqué au médecin de BIOTRIAL que le service en charge des IRM ne fonctionnait pas la nuit).
- il est apparu préférable au médecin de BIOTRIAL que le volontaire 2508 reste sous surveillance à l'hôpital.

Force est également de constater que, lors de cet échange aucune information en provenance du CHU ne permettait d'appréhender la moindre évolution de l'état de santé du volontaire 2508.

Ainsi et dans la mesure où le CHU avait proposé au médecin de garde, dans la nuit du 10 janvier 2016, de récupérer le volontaire 2508, BIOTRIAL attendait le retour du volontaire 2508 le matin du lundi 11 janvier 2016, retour qui devait avoir lieu vraisemblablement après la réalisation d'un IRM dès l'ouverture du service.»

La mission de l'IGAS persiste dans sa présentation parcellaire et orientée des faits.

Cette présentation volontairement lacunaire des faits n'a pour autre but que de laisser penser que BIOTRIAL ne se serait pas soumis à une prétendue obligation de requérir des informations sur l'état de santé du sujet **alors même que rien dans le déroulé des faits ne pouvait ou devait l'y inciter.**

2. Ainsi, il a été ajouté au rapport que « interrogé par la mission, le médecin de garde chez BIOTRIAL ayant fait hospitaliser le sujet volontaire 2508 a précisé :

- (1) que le médecin des urgences du CHU avait évoqué/demandé le retour de principe du malade s'il y avait pas d'anomalie au scanner ;
- (2) qu'il s'y était opposé, estimant ne pas être en situation de pouvoir surveiller correctement le malade chez BIOTRIAL ».

Cette assertion ne reproduit pas fidèlement les informations dont disposait l'équipe de BIOTRIAL concernant les conditions d'hospitalisation du volontaire 2508.

En effet, il a été également indiqué, lors de l'échange téléphonique dont il est question (tenu à 22h), que l'IRM ne fonctionnait pas la nuit et que cette exploration ne pourrait donc être réalisée que le lendemain.

Cette information n'est pas niée par la mission d'inspection.

Toutefois elle est seulement évoquée concernant un tout autre point et surtout en note de bas de page :

Voir la note n°48 « L'IRM n'étant pas opérationnelle la nuit en garde » pour expliquer qu'une demande d'IRM avait été réitérée en urgence après 7h30 du matin.

Or cette information a clairement été donnée au médecin de garde à 22h00.

3. Au surplus la mission de l'IGAS annexe à son projet de rapport une note de la direction générale du CHU de Rennes datée du 29 février, soit plus de sept semaines après les faits, mais curieusement cinq jours seulement après la transmissions par Biotrial de ses observations sur la note d'étape, qui fait état de cette conversation téléphonique mais **de manière volontairement limitée**.

A ce titre, il faut aussi souligner que la mission de l'IGAS n'a pas interrogé le personnel du service des urgences pour connaître le contenu précis de cette conversation téléphonique qui est fondamental dans l'appréciation des faits et du comportement reproché à BIOTRIAL. (Cf. liste des personnes interrogées par les inspecteurs au sein du CHU de Rennes (p. 82)).

Aucun responsable, ni personnel du service des urgences du CHU de Rennes au sein duquel le volontaire n°2508 a été admis et a passé la nuit du dimanche 10 janvier au lundi 11 janvier 2016 n'a été interrogé par les inspecteurs de la mission de l'IGAS !

Ces derniers se sont contentés d'une note (p. 114) et d'une synthèse (Annexe 4, p. 115) toutes deux établies *a posteriori* par la direction générale du CHU de Rennes à la suite des observations de Biotrial.

Ainsi, les inspecteurs ne disposent, pour établir leur rapport et reconstituer les faits, que d'écrits relatant les faits *a posteriori*, établis par la direction du CHU, **laquelle n'est intervenue à aucun moment dans la prise en charge du sujet 2508, mais d'aucun témoignage du personnel soignant**.

4. A la lecture du rapport, il semblerait que les investigations concernant le CHU se soient concentrées au niveau de la Direction Générale de l'établissement.

A ce sujet, nous pouvons d'ailleurs nous interroger sur la capacité de l'un des inspecteurs à accepter une telle mission compte tenu des liens professionnels qu'il a pu entretenir avec les directeurs généraux de deux institutions impliquées dans cette enquête.

Il s'agit du Dr Gilles DUHAMEL, inspecteur de l'IGAS et membre de la mission d'inspection.

De 1993-1996, il a été Directeur des affaires médicales puis Directeur de la prospective et de l'information médicale de l'AP-HP. De 1994 à 1998, Mme Véronique ANATOLE-TOUZET actuelle Directrice Générale du CHU de Rennes, était Chef de département « Prospective et emploi » également au sein de l'AP-HP. Nous pouvons supposer qu'ils ont été amenés à se côtoyer dans le cadre de ces fonctions.

En 1999-2000, le Dr Gilles DUHAMEL a été Directeur de cabinet de Dominique Gillot, secrétaire d'Etat à la Santé. A la même époque Dominique MARTIN, actuel directeur de l'ANSM, était conseiller technique au sein de ce même cabinet.

A tout le moins il aurait été nécessaire que cet inspecteur, déclare spontanément les collaborations professionnelles qu'il a entretenues avec l'actuelle directrice générale du CHU de Rennes et l'actuel Directeur Général de l'ANSM.

5. Encore, et comme nous le développons ultérieurement, les inspecteurs de la mission de l'IGAS ne se sont pas intéressés aux incohérences qui existent entre la synthèse chronologique établie par la direction générale du CHU et la chronologie figurant dans le rapport d'hospitalisation en réanimation médicale établie le 29 janvier 2016.

6. S'agissant de l'état de santé du volontaire au moment de son hospitalisation aux urgences, là encore, la volonté manifeste de la mission de l'IGAS est de modifier la réalité des faits pour valider ses hypothèses non fondées.

Pour ce faire la mission de l'IGAS n'hésite pas à accentuer la criticité de l'état du patient lorsqu'il a été adressé à l'hôpital.

En effet, le médecin de garde a demandé le transfert du volontaire aux urgences afin d'assurer sa sécurité la plus parfaite et dans le but que sa prise en charge soit assurée en cas de nécessité.

En revanche, et contrairement à ce que peut prétendre le rapport de l'IGAS, le médecin de BIOTRIAL n'était **pas confronté à un état alarmant du sujet** lors de son hospitalisation et aucun élément indiqué par le CHU lors de la conversation téléphonique de 22h00 n'était susceptible de laisser présager une éventuelle aggravation.

Sur ce point, la mission de l'IGAS dénature totalement le contenu de la lettre d'adressage dans son projet de rapport, prétendant pourtant la citer :

« L'équipe de BIOTRIAL en charge de l'essai a poursuivi la conduite de l'essai conformément au protocole mais n'a pas pris en compte l'état de la personne hospitalisée depuis plus de 10 heures alors même que le courrier de transfert de BIOTRIAL au CHU la veille au soir fait état « d'état ... majeur » et d'un lien possible avec le produit administré. » (p. 44).

Or, le courrier de transfert indique :

« L'examen neurologique révèle un « état ébrieux » majeur, sans déficit sensitivomoteur objectif jusqu'alors. Il n'a pas été retrouvé de syndrome méningé. Les paires crâniennes sont non déficitaires en dehors de la dysarthrie et des troubles visuels. »

Les symptômes n'étaient pas inquiétants.

Le cahier des événements indésirables confirme d'ailleurs l'intensité « modérée » de ces symptômes.

A ce stade, il n'était donc nullement question, dans la lettre de transfert, comme le prétend la mission de l'IGAS d'un « état ... majeur ».

7. Des aveux mêmes de la mission de l'IGAS *« le recueil des EI éventuels a suivi une procédure habituelle selon une logique de déclaration spontanée et d'interrogation systématique régulière mais non suggestive. Les documents consultés par la mission ont permis d'en faire un contrôle de qualité. »*

L'intensité « modérée » constatée par le médecin de garde au moment de l'hospitalisation ne permettait pas de qualifier cette occurrence comme étant, à ce stade, un événement indésirable grave.

Concernant la qualification des occurrences, nous vous renvoyons à nos précédentes observations mais tenions juste à rappeler les critères permettant de qualifier un événement indésirable grave :

« En effet, la CT-3 dispose (reprenant en cela les termes de la Directive 2001/20/CE) :

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

24. L'article 2, point o), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable grave» comme suit :

«**événement indésirable** ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales». »

Ainsi, l'EIG est soit un événement (pas de lien causal patent) soit un effet (lien causal raisonnable avec l'utilisation du produit) qui se caractérise par sa gravité.

Par ailleurs, la CT-3 précise également le **moment** auquel la notion de gravité doit être appréciée (article 4.2 point 25) :

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

25. Ces caractéristiques/conséquences doivent être examinées au moment où l'événement se produit. Par exemple, s'agissant d'un événement pouvant entraîner la mort, ce terme désigne un événement au cours duquel le sujet risquait de décéder; il ne désigne pas un événement qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave. » »

(p. 14 de nos précédentes observations)

Lors de l'hospitalisation, l'état de santé du sujet ne présentait pas un niveau de gravité permettant de considérer que le médecin de garde était confronté à un EIG.

Lors de l'échange téléphonique de 22h il en était de même puisque le service des urgences était prêt à renvoyer le volontaire dans les locaux de BIOTRIAL si les résultats de son scanner étaient normaux.

Or, une fois encore, *a posteriori*, il s'avère que les résultats du scanner n'ont pas mis en avant une situation inquiétante et se sont avérés normaux.

« Un scanner cérébral est rapidement réalisé sans injection puis avec injection de produit de contraste ne montrant pas d'argument pour une hémorragie cérébrale ou intra-axiale d'allure récente, montrant une discrète hypodensité du pont du tronc cérébral avec une interprétation qui reste difficile en raison des nombreux artéfacts, et après injection de produit de contrastes une bonne perméabilité vasculaire artérielle, notamment de l'artère basilaire, une bonne perméabilité des sinus veineux et un doute sur une petite ectasie au niveau de la communication antérieure, une trophicité cérébrale satisfaisante, l'absence d'effet de masse, des structures médianes en place et une intégrité du système cysterno-ventriculaire. »

L'hospitalisation aurait donc été de courte durée sans ce refus opposé par le médecin de garde de BIOTRIAL de récupérer le volontaire après le scanner, refus opposé par précaution et pour assurer la meilleure sécurité possible au volontaire.

On notera enfin que la mission elle-même fait état d'un score de Glasgow de 14 sur une échelle de 15, relevé au CHU le lundi à 5h12.

L'état du sujet hospitalisé a donc bien été pris en compte par BIOTRIAL **mais aucun élément ne pouvait laisser présager l'évolution dramatique de ses symptômes le lendemain matin.**

8. Contrairement aux affirmations péremptoires de l'IGAS, l'équipe de BIOTRIAL n'avait pas l'obligation de se tenir informée de manière active de l'état de santé du volontaire hospitalisé mais demeurait bien dans l'attente d'informations en provenance du CHU auquel il avait été demandé de réaliser des examens complémentaires approfondis.

D'ailleurs, pourquoi le service des urgences n'a pas contacté BIOTRIAL vers 00h00, après l'obtention des résultats du scanner et la consultation sur place de l'interne de neurologie qui a préconisé un traitement par KARDEGIC 160mg avec une indication d'IRM le lendemain ?

Le service des urgences a dû estimer que les résultats normaux du scanner n'exigeaient pas d'informer spécifiquement BIOTRIAL et qu'il convenait d'attendre la fin de la réalisation de l'ensemble des examens requis et notamment de l'IRM prévu le lendemain matin pour revenir vers BIOTRIAL avec les résultats.

9. Il est simple pour la mission de l'IGAS d'émettre un certain nombre d'hypothèses biaisées *a posteriori*.

« Si BIOTRIAL s'était tenu informé avant de poursuivre l'administration du produit aux autres personnes de la cohorte, il aurait su que l'état de santé du sujet hospitalisé était resté préoccupant toute la nuit, qu'il ne s'était pas amélioré, mais qu'au contraire il s'était aggravé au petit matin (...), que l'interne de neurologie avait été rappelé à 7h30 et que la demande d'IRM avait été réitérée en urgence. »

Ces affirmations sont pour le moins surprenantes.

Elles proviennent de la synthèse chronologique établie par la direction générale du CHU de Rennes **le 29 février 2016** (Annexe 4), soit quelques jours après que BIOTRIAL ait transmis ses propres observations à la mission de l'IGAS sur la note d'étape.

Il est particulièrement troublant que la direction du CHU de Rennes ait établi, le 29 février 2016, certainement à la demande des inspecteurs de l'IGAS, une « *note relative aux échanges entre Biotrial et les professionnels du CHU de Rennes ayant pris en charge la personne hospitalisée dans le cadre de l'essai clinique de phase 1, du dimanche 10 au lundi 11 janvier 2016 avant huit heures du matin* » (p. 114).

Pourquoi 8h du matin ? Pourquoi pas jusqu'à 12h le 11 janvier 2016?

La raison d'une telle limitation à 8 heures du matin pourrait-elle être de ne pas faire apparaître l'appel passé par BIOTRIAL **à 9h00 ?**

On ne peut aussi que s'étonner d'une telle rédaction quand le rapport de la mission de l'IGAS fait lui-même apparaître que c'est à 9h56, que le score de Glasgow (qui était de 14 à 5h12) est relevé à 8. Comment (et pourquoi) cet horaire de 9h56, deux heures après l'administration, peut-il être qualifié de « *petit matin* » ?

S'agit-il de tenter de renforcer l'argumentaire de la mission de l'IGAS consistant à reprocher une absence de recherche d'information active et régulière de la part de BIOTRIAL ?

Dans sa note d'étape, la mission de l'IGAS reprochait à BIOTRIAL de ne pas s'être tenu informé de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé avant de procéder à l'administration du produit chez les autres volontaires.

La mission de l'IGAS ne justifie pourtant pas d'une quelconque aggravation de l'état du volontaire avant 8h, soit l'heure des administrations du produit à l'essai du fait de la nécessité que les volontaires soient à jeun.

10. La note d'étape ne contenait aucune information précise sur le déroulé des événements au sein du CHU, ce qu'avait d'ailleurs souligné BIOTRIAL qui se trouvait également dans l'incapacité de connaître avec précision le moment où l'état de santé du sujet s'était dégradé faute de disposer d'informations précises en ce sens émanant du CHU.

*« Or, sauf à considérer que l'IGAS dispose d'informations sur l'état de santé du volontaire 2508 plus précises que celles obtenues par BIOTRIAL le 11 janvier 2016 à 9h00 auprès du CHU, sans pour autant avoir estimé nécessaire d'en faire état dans sa note d'étape, le simple fait de réaliser des examens complémentaires approfondis pour savoir si des symptômes sont liés au produit administré, **ne constitue ni une nouvelle information significative ni aucune raison objective justifiant de recueillir un nouveau consentement.** »* (p. 8 des Observations de BIOTRIAL sur la note d'étape)

Ainsi, BIOTRIAL a appris à la lecture de la note récapitulative établie postérieurement aux faits par la Direction du CHU que l'état de santé du sujet s'était prétendument dégradé juste avant l'administration du produit aux autres volontaires, soit aux environs de 7h30.

Cette révélation est empreinte d'opportunisme.

En effet, elle ne correspond pas aux informations contenues dans le rapport d'hospitalisation établi le 29 janvier 2016 par les cliniciens du CHU eux-mêmes !

*« Le 11/01/2016 **à 8 h** une confusion est constatée. Les neuroradiologues sont alors rappelés pour une IRM en urgence (...) ». L'IRM sera réalisée **à 10h45**.*

11. Si l'état du volontaire s'était effectivement aggravé soudainement au petit matin (7h30 ou 8h00 ?) **le service d'urgence aurait dû prévenir immédiatement BIOTRIAL.**

Il faut sur ce point souligner que le CHU ne pouvait ignorer l'heure à laquelle les produits étaient administrés.

En effet, en application de l'article 3 de l'arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherche biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du CSP, BIOTRIAL a, avant le démarrage de son essai, **communiqué au personnel du service de soin d'urgence du CHU de Rennes le résumé du protocole.**

Or, il est précisé dans ce résumé (p. 5) que « le BIA 10-2474 et le placebo seront administrés par voie orale avec 240 ml d'eau plate, **le matin** après un jeûne d'au moins 8 heures ».

Ainsi, dans l'hypothèse où le service de soins d'urgence avait eu connaissance au petit matin, et éventuellement avant 8h00 le lundi 11 janvier 2016, d'une aggravation de l'état de santé du

volontaire 2508, il était de sa responsabilité d'en informer immédiatement BIOTRIAL afin que d'éventuelles mesures soient prises pour envisager de suspendre l'administration prévue par le protocole.

12. La mission de l'IGAS n'a de cesse de reprocher à BIOTRIAL de ne pas s'être rapproché du service des urgences afin de requérir – et d'obtenir – des informations sur l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé préalablement à l'administration du médicament à l'étude aux autres sujets.

Une fois encore, la mission de l'IGAS fait montre d'une méconnaissance de la réglementation en vigueur qui ne peut être passée sous silence.

En effet, pour caractériser ce prétendument manquement imputable à BIOTRIAL, la mission laisse à penser que BIOTRIAL répondrait d'une obligation de s'informer auprès des urgences.

Or, comme l'explique le Professeur PY dans la note jointe (annexe 1), non seulement le médecin investigateur « *n'a aucune obligation de solliciter des informations sur l'état du patient* » mais au surplus, « *il apparaît que le secret professionnel s'oppose à ce que le service d'accueil [ici service d'urgence] puisse ne serait-ce que répondre à d'éventuelles questions qu'il formulerait.* »

Il est donc vain pour la mission de l'IGAS de prétendre que BIOTRIAL a commis un manquement majeur en ne se rapprochant pas du service des urgences avant d'administrer le traitement aux autres volontaires de l'étude puisque non seulement une telle obligation n'existe pas, mais qu'au surplus, BIOTRIAL se serait vu, face à une telle demande, opposer le secret médical.

Au contraire, et vu les dispositions de l'article 223-6 alinéa 2 du Code pénal, dans l'hypothèse où une telle aggravation de l'état de santé **serait survenue avant l'heure d'administration du médicament expérimental telle que connue du CHU**, il incombait au service des urgences d'en alerter d'immédiatement BIOTRIAL.

La tentative de la mission de l'IGAS d'inverser la charge de l'obligation d'information entre BIOTRIAL et le CHU est vouée à l'échec et ne saurait fonder la qualification d'un quelconque manquement imputable à BIOTRIAL.

13. Enfin, les raisons ayant pu entraîner la dégradation brutale de l'état de santé du sujet 2508 peuvent être multiples.

A titre d'exemple, l'administration concomitante d'une sédation par morphine et benzodiazépine qui a été réalisée aux urgences au cours de la nuit ne pourrait-elle pas être à l'origine de la confusion mentale qui a été constatée à 8h ?

Autant de questions qui démontrent l'impossibilité dans laquelle se trouvait BIOTRIAL de prévoir et même d'imaginer que l'état du volontaire allait se dégrader de la sorte au petit matin en l'absence de tous signaux en ce sens et de toute information par le service hospitalier en charge du sujet susceptibles d'alerter BIOTRIAL.

14. Malgré tout ce qui précède, la mission estime que « *ces éléments étaient en faveur d'un fait nouveau de sécurité qui aurait dû avoir une incidence sur la conduite de l'essai et était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration aux autres volontaires sains de l'essai* ».

Ces affirmations sont inacceptables et ne reposent sur aucun fondement ou référentiel opposable ou sérieux.

Elles sont l'illustration parfaite de l'arbitraire de ce rapport.

Par un curieux hasard, un prétendu « *fait nouveau de sécurité* » apparaît au moment précis de l'administration du produit aux autres volontaires réalisée conformément au protocole.

Par un curieux hasard ce « *fait nouveau de sécurité* » était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration.

Il est tellement simple, *a posteriori*, lorsque l'on dispose d'un recul de plusieurs mois et après avoir compilé de nombreuses données et informations qui n'étaient pas disponibles sur le moment, de donner des leçons sur la conduite à tenir face à de tels événements !

BIOTRIAL souhaite rappeler, à ce sujet, le caractère « *stupéfiant et inédit* »¹⁰⁰ des événements qui se sont déroulés au cours de cet essai.

Une fois encore, comment BIOTRIAL pouvait imaginer une telle évolution et surtout disposer des informations nécessaires compte tenu des difficultés de communication avec le CHU et relevées par la mission de l'IGAS dans son rapport (p. 52).

Rappelons que le lundi matin, lorsque BIOTRIAL s'est rapproché du CHU de Rennes, il a fallu attendre plus d'1h00 avant que le CHU ne rappelle BIOTRIAL.

Dans ces conditions, si BIOTRIAL avait appelé le CHU vers 7h00 ou 7h30, soit avant l'heure d'administration, pour s'enquérir de l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé, à quel moment le CHU aurait rappelé BIOTRIAL ?

Surtout quelle information aurait transmis le CHU à BIOTRIAL sachant que jusqu'à 8h la situation ne semblait pas préoccupante.

A suivre le raisonnement de l'IGAS, si BIOTRIAL avait appelé le CHU avant 8h et que le CHU avait lui-même recontacté BIOTRIAL avant 8h00, l'administration du produit aurait quand même eu lieu.

Ainsi, sauf à vouloir se prêter à un procès d'intention, il est parfaitement infondé d'affirmer que « *le manquement majeur reproché par la mission porte sur le devoir de protection des volontaires incombant à l'investigateur qui exigeait de sa part de s'informer activement et régulièrement de l'état de santé du volontaire hospitalisé* ».

¹⁰⁰ Compte-rendu de la réunion du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » du 15 février 2016

En l'espèce, une telle recherche active d'information, qui n'était motivée par aucun signe particulier, n'aurait eu strictement aucune incidence sur la protection des volontaires puisque aucun élément objectif lié à l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé n'aurait pu conduire à suspendre l'administration des produits expérimentaux.

Aucune faute n'a été commise et donc aucun manquement ne peut être reproché à BIOTRIAL.

15. Enfin, et contrairement aux affirmations des inspecteurs de la mission de l'IGAS il n'était pas admis, le lundi matin, l'existence d'un lien probable entre les symptômes isolés constatés chez le sujet hospitalisé et le produit expérimental.

Des examens avaient été requis notamment pour confirmer ou infirmer l'existence d'un lien possible entre les symptômes d'intensité modérée constatés le dimanche soir chez le sujet 2508 et le médicament expérimental.

Or, le lundi matin, aucun lien de causalité n'avait été mis en évidence entre l'aggravation de ces symptômes à partir de 8h00 et le produit expérimental.

Si la mission de l'IGAS se livrait à une appréciation objective des faits tels qu'ils se sont déroulés entre la soirée du 10 janvier et la matinée du 11 janvier 2016, elle ne pourrait pas reprocher à BIOTRIAL un quelconque manquement majeur au devoir de protection des volontaires.

II. Sur la prétendue absence d'information donnée autres participants à l'étude de sorte à permettre une révision de leur consentement

Concernant ce point nous renvoyons l'IGAS à nos précédentes observations et souhaitons ajouter les éléments suivants.

1. Une fois encore la mission de l'IGAS affirme de manière péremptoire, en total décalage avec les faits tels qu'ils se sont déroulés, que les volontaires présents n'ont pas été à même « *de pouvoir réviser leur consentement à continuer à participer à l'étude alors même qu'un fait significatif était survenu* ».

De quel « fait significatif » s'agit-il ?

La mission de l'IGAS ne le précise pas et pour cause.

Elle est en effet incapable de fixer avec certitude l'heure précise à laquelle l'état du sujet s'est dégradé, à considérer, bien entendu, que cette aggravation constitue un fait significatif nécessitant une nouvelle information des autres volontaires.

Etait-ce à 7h30, 8h ou plus tard à 9h55 au moment où le patient a été pris en charge par l'unité des urgences vitales du service des urgences ?

Il est donc reproché à BIOTRIAL un manquement majeur consistant à ne pas avoir informé les autres volontaires d'un fait qui n'était probablement pas encore survenu !

Selon l'IGAS, BIOTRIAL aurait donc dû s'enquérir d'un fait significatif qui ne s'était pas encore produit et, s'abstenant, BIOTRIAL aurait ainsi commis un manquement majeur.

2. La mission de l'IGAS n'est sans doute elle-même pas très convaincue du sérieux de sa position puisqu'elle se voit contrainte d'ajouter pour maintenir son appréciation quant à la gravité du manquement constaté : « *Quand bien même l'état de santé du volontaire hospitalisé serait resté stable, la réitération du consentement des autres volontaires aurait dû être sollicitée après délivrance d'une information complète sur les circonstances de l'hospitalisation et son lien éventuel avec le produit expérimental* ».

Le malaise de la mission de l'IGAS face à ses propres contradictions est ici patent.

Le prétendu fait significatif consistant en l'aggravation de l'état du sujet hospitalisé ne s'est probablement pas (et très certainement pas) déroulé avant l'administration du produit expérimental.

La mission de l'IGAS se voit donc contrainte d'indiquer que, finalement, l'hospitalisation d'un volontaire en vue de réaliser des examens complémentaires approfondis, suite à des événements indésirables d'intensité modérée, est un événement qui nécessite la réitération du consentement des autres volontaires.

Cela n'est pas sérieux.

Une fois encore sur quel référentiel se basent les inspecteurs de la mission de l'IGAS pour affirmer de telles inepties ?

3. Peut-être s'agit-il de l'article L. 1123-10 du Code de la santé publique selon lequel « *en cas d'évènement indésirable et a fortiori d'évènement indésirable grave, le consentement des personnes participant à l'essai doit être à nouveau sollicité après qu'ils ont reçu une information à ce sujet* ».

Si oui, la lecture qu'en fait la mission de l'IGAS ne peut qu'être qualifiée de fantaisiste.

Son interprétation de ce texte est en effet totalement erronée puisqu'elle fait fi du degré de gravité caractérisant les événements indésirables devant être notifiés au CPP et suite à la survenue desquels, le CPP peut exiger du promoteur et de l'investigateur une réitération de leur consentement par les participants.

« Article L. 1123-10

Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises. »

En application de l'article R. 1123-47 du CSP les événements devant être notifiés au CPP sont les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) et non tous les EI ou EIG.

Ainsi, l'IGAS, en mettant à la charge de l'investigateur de prétendues obligations qui ne ressortent d'aucun texte, fait naître de prétendus manquements graves, ignorant volontairement les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

4. Enfin sur ce point, il convient de rappeler à la mission qu'un recueil de consentement éclairé ne peut s'effectuer que sur la base d'une information validée, étayée et vérifiée.

Ce point pourtant ne semble pas être ignoré par la mission qui souligne que l'investigateur doit délivrer « *une information claire et complète* ».

Un investigateur ne peut pas communiquer aux volontaires l'ensemble des doutes, questions et hypothèses qui surviennent lors de la réalisation de ce type d'essai (la plupart des modifications observées de l'état des volontaires étant possiblement secondaires au produit testé, seule l'analyse des résultats permet de mettre en évidence des liens plausibles et établis qui seront nécessaires à une information éclairée).

Or, avant l'administration du produit à 8h, les informations qu'aurait pu recueillir l'investigateur ne lui aurait, en toute hypothèse, pas permis de délivrer une information exhaustive et pertinente aux autres volontaires.

Il semble que le seul changement noté à 8h du matin était une confusion du volontaire, élément assez peu informatif d'un point de vue médical qui pouvait relever d'une réaction individuelle du sujet à une étiologie non encore identifiée ou à un des médicaments ou produit de contraste administrés à l'Hôpital et rester de l'ordre du secret médical.

Il faut également noter que dès que BIOTRIAL a eu connaissance d'éléments précis sur l'état du volontaire hospitalisé, grâce au médecin investigateur qui s'était rendu au CHU, une réunion d'information des volontaires a été immédiatement organisée par ce dernier en début d'après-midi, le lundi 11 janvier 2016.

Les exigences en terme d'information et de confirmation du consentement relevées par la mission de l'IGAS ne sont absolument pas fondées, ne reposant sur aucun référentiel, mais surtout vont à l'encontre des dispositions de l'article L. 1122-1-1 du CSP qui exige un consentement éclairé donc reposant sur une information validée, étayée et vérifiée.

Qui plus est, à pousser le raisonnement *a posteriori* comme le fait la mission, on peut penser qu'un retrait de consentement aurait pu conduire au retour au domicile de certains volontaires, avant l'apparition des premiers effets secondaires sur les autres sujets, avec les conséquences dramatiques que l'on peut alors imaginer en termes de prise en charge médicale lors de la survenue des symptômes les concernant. Quelle aurait été alors dans ce cas la préconisation de la mission ?

III. Le non-respect du devoir d'information sans délai à l'autorité

Sur ce point BIOTRIAL maintient sa position et conteste tout manquement majeur découlant d'un soi-disant non-respect du devoir d'information sans délai de l'autorité.

1. La position de la mission de l'IGAS démontre une fois encore sa méconnaissance du sujet et son ignorance des règles en vigueur.

La mission de l'IGAS indique en page 47 de son rapport que les règles relatives à la vigilance et aux mesures urgentes de sécurité en matière de recherche biomédicale sont précisées par « *l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain* ».

Malheureusement pour les inspecteurs de l'IGAS, la crédibilité de leurs démarches et de leurs analyses, cet arrêté a été abrogé en avril 2014 !

Si les inspecteurs de la mission de l'IGAS avaient consulté **l'arrêté du 14 avril 2014** fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, qui a abrogé l'arrêté du 24 mai 2006, ils auraient pu constater que l'article 5 conditionnait le **moment où le promoteur devait déclarer** les suspicions d'évènements indésirables graves et inattendus **à la réunion de plusieurs éléments.**

« Art. 5 (...) »

La déclaration initiale d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu est réalisée dès que possible et au plus tard dans les délais prévus par l'article R. 1123-47 du code de la santé publique, dès que le promoteur a connaissance au moins des éléments suivants :

1. *Le nom du médicament expérimental suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'effet indésirable.*
2. *L'existence d'une personne ayant présenté l'effet indésirable, identifiable, notamment par son numéro de code identifiant dans la recherche concernée.*
3. *Une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu.*
4. *Un investigateur ou tout autre notificateur identifiable.*
5. *L'identifiant unique de la recherche (numéro EudraCT, le cas échéant).*
6. *Le numéro du protocole de la recherche attribué par le promoteur.*
7. ***Une évaluation de la causalité.***

(...) »

2. En d'autres termes, la déclaration de la suspicion d'EIGI ne pouvait intervenir qu'à compter du moment où le promoteur était en mesure d'établir une évaluation de la causalité de l'évènement (qualifié alors « d'effet ») indésirable grave inattendu.

Dès le 11 janvier 2016 après-midi et après avoir décidé de suspendre l'administration du produit expérimental à titre de précaution, les équipes de BIAL et BIOTRIAL ont essayé d'établir un lien de causalité entre la survenue de l'évènement indésirable grave et le produit à l'essai.

Toute la journée du 12 janvier 2016, a également été consacrée à l'analyse des informations en possession des équipes de BIAL et BIOTRIAL afin d'essayer de comprendre les origines de l'évènement indésirable grave et de procéder à l'évaluation de la causalité nécessaire en vue de la déclaration de la suspicion d'un EIGI.

Or, cette évaluation de la causalité n'a pu véritablement être établie que le 13 janvier 2016.

Voir en ce sens nos précédentes observations, p. 16 :

« 5. Le mercredi 13 janvier 2016 matin, suite à la survenue de nouvelles occurrences graves chez les autres sujets, la situation doit être qualifiée d'Effet Indésirable Grave et Inattendu (EFIGI).

A ce stade le lien entre l'utilisation du produit expérimental et la survenue des occurrences graves devient raisonnablement envisageable.

*L'occurrence doit donc être qualifiée **d'effet**.* »

Ce n'est qu'à partir de cet instant, c'est-à-dire de l'établissement d'un lien raisonnablement envisageable entre l'utilisation du produit et la survenue des occurrences graves qu'un promoteur est en mesure de considérer que le protocole ou le produit **est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche**.

3. A dessein, dans ses développements, la mission de l'IGAS omet de prendre en compte **la nécessaire causalité entre un fait nouveau** et le risque que ce fait nouveau présente pour la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

« Article L. 1123-10

(...)

Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises. »

En l'espèce, **le fait nouveau** ne peut être situé au moment de la suspension de l'administration du produit **mais doit l'être à l'identification, le 13 janvier 2016, du lien raisonnablement envisageable entre le produit expérimental et la sécurité des personnes**.

4. « La mission estime au contraire que ce lien de causalité pouvait alors [lorsque le promoteur et l'investigateur ont décidé de suspendre l'administration du produit] être fortement suspecté ».

Il est toujours possible « d'estimer » *a posteriori*.

Toutefois, en l'espèce, quel élément permet à la mission de l'IGAS de supposer qu'un risque pouvait être identifié pour l'ensemble des personnes se prêtant à la recherche alors même que le personnel soignant se trouvait face à un évènement imprévisible et isolé ?

On rappellera que selon une étude réalisée par le Club Phase 1, 65 % des EIG survenus en France de 2004 à 2011 n'étaient pas liés au produit expérimental.

La suspension de l'administration du produit est une mesure de précaution qui ne peut être qualifiée de mesure de sécurité qu'à compter du **13 janvier 2016**.

Or, l'ANSM a été informée de ce fait nouveau et de la mesure mise en œuvre en réponse, dès le 13 janvier 2016 après-midi, soit « sans délai » en stricte conformité aux exigences réglementaires.

L'IGAS, sans dénaturer tant les faits que les règles de droit applicables en matière de vigilance, ne peut reprocher le moindre manquement à l'encontre de BIOTRIAL en ce qui concerne le non-respect des délais imposés lors de l'information des autorités.

IV. La mission conditionne le maintien de l'autorisation du lieu de recherche à la mise en place très rapide d'un plan d'action spécifique

L'assertion selon laquelle « *la mission estime que BIOTRIAL et l'équipe en charge de l'essai ont manqué à leur devoir de protection des volontaires dans la gestion des événements indésirables graves survenus au cours de l'essai* » est inacceptable, inadmissible et diffamante.

1. La mission n'a pas connaissance de la réglementation en vigueur en matière de vigilance dans le cadre de recherches biomédicales (ignorant que l'arrêté du 24 mai 2006 a été abrogé) mais n'hésite pas à envisager le retrait d'une autorisation administrative délivrée par l'ARS sur la base de critères parfaitement réunis.

La mission ose mettre en doute « *la compétence des équipes de BIOTRIAL pour assurer la sécurité des volontaires participants à des essais* » alors que c'est très certainement grâce au professionnalisme et au sang-froid de ses équipes que les conséquences dramatiques de l'essai BIA 10-2474 n'ont pas pris une ampleur encore plus terrible.

Il est inacceptable de lire dans ce rapport et totalement démenti par ce qui précède que « *les manquements et insuffisances constatés au regard de la protection des volontaires résultent ainsi, non d'un déficit de compétence a priori, mais d'un déficit dans leur mise en œuvre dans une situation exceptionnelle* ».

BIOTRIAL conteste fermement un quelconque manque de vigilance et de réactivité pour assurer la protection des volontaires.

Dès la survenue de l'accident, BIOTRIAL a mis en œuvre l'ensemble des mesures nécessaires pour assurer le suivi des volontaires ayant participé à l'essai.

Dès la sollicitation de l'ANSM (email en date du 14 janvier 2016 à 21h12), la levée de l'insu a été réalisée sur l'ensemble de l'essai et les 84 volontaires sous produit actif (cohorte SAD, FE et les 4 premières cohortes de MAD) ont été recontactés pour réaliser une visite additionnelle dans laquelle un examen clinique et un examen neurologique ont été pratiqués.

Tous les sujets ont été vus par un médecin de Biotrial entre le 16 janvier et le 15 mars 2015, les examens pratiqués étaient tous normaux. En accord avec l'ANSM, les résultats ont été compilés sous forme de tableaux et seront annexés au rapport clinique de l'essai.

2. En l'espèce, « *la mission estime (...) qu'une injonction doit être adressée à BIOTRIAL pour qu'il présente sans délai un plan d'action, conditionnant le maintien de son autorisation(...)* ».

Ce faisant, l'IGAS va à l'encontre de la position de l'ANSM, autorité compétente en matière de tenue d'essai cliniques, laquelle n'a jamais ne serait-ce qu'envisagé de prendre une telle décision ou une quelconque injonction compte-tenu du respect non équivoque par BIOTRIAL des conditions d'obtention et de maintien de l'autorisation.

3. S'agissant enfin du plan d'action préconisé par la mission, BIOTRIAL demeure à la disposition des inspecteurs de l'ARS ou de l'ANSM, disposant d'une compétence en matière de recherche biomédicale, afin de collaborer à toute nouvelle inspection qu'ils jugeraient nécessaires pour vérifier la bonne application d'un tel plan.

V. Les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités, les EIG rares, l'engagement du pronostic vital d'un sujet rarissime

Comme le souligne la mission d'inspection, la survenue d'évènements de gravité majeure en 1^{ère} administration est rarissime.

1. La mission de l'IGAS indique qu'il existe peu de données disponibles sur le sujet.

Afin de corroborer le caractère exceptionnel et accidentel de l'occurrence survenue en l'espèce, l'IGAS pourra utilement se reporter, de première part, à l'étude réalisée par le Club Phase 1 : « *Serious adverse events in early drug development : results from a 6-year survey conducted in France by the Club Phase I* ».

D'autre part, l'IGAS pourra aussi utilement se rapporter aux études suivantes :

- Johnson RA1, Rid A2, Emanuel E3, Wendler D4 Risks of phase I research with healthy participants: A systematic review. Clin Trials. 2016 13(2):149-60 ;
- Emanuel EJ1, Bedarida G2, Macci K2, Gabler NB3, Rid A4, Wendler D5..Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. BMJ. 2015 ;
- Sibille M, Deigat N, Janin A, et al. Adverse events in phase I studies: a report in 1015 healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54:13-20 ;
- Lutfullin A, Kuhlmann J, Wensing G. Adverse events in volunteers participating in phase I clinical trials: a single center five year survey in 1,559 subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43:217-26 ;
- Wensing G1, Ighrayeb IA, Boix O, Böttcher M.The safety of healthy volunteers in First-in-Man trials - an analysis of studies conducted at the Bayer in-house ward from 2000 to 2005. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 48(9):563-70 ;
- Orme M1, Harry J, Routledge P, Hobson S. Healthy volunteer studies in Great Britain: the results of a survey into 12 months activity in this field. Br J Clin Pharmacol. 1989 27(2):125-33 ;
- Rosenzweig et al, Clin. The Placebo Effect in Healthy Volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during Phase I studies. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 578-83.

2. Ainsi, et comme le souligne la mission de l'IGAS elle-même, les EIG sont rares dans les essais de phase 1 et les cas dans lesquels le pronostic vital d'un sujet a été engagé sont heureusement d'occurrence infinitésimale.

Ces données tendent donc bien à démontrer que l'accident survenu au décours de l'essai du laboratoire BIAL réalisé par BIOTRIAL revêt un caractère exceptionnel dont la matérialisation, en dehors de tout signe d'alerte, ne pouvait être anticipée par l'un quelconque des professionnels intervenus dans cette étude ou au décours de la prise en charge du sujet.

Si tous les acteurs en présence, et BIOTRIAL en premier chef, s'accordent à tout mettre en œuvre pour améliorer les pratiques et faire encore davantage diminuer le risque de réalisation de tels EIG, la volonté de trouver un responsable à tout prix dans la survenue d'un accident aussi exceptionnel est tout à la fois stérile et inefficace.

L'identification de mesures susceptibles de palier la répétition de tels drames devrait être l'objectif premier de l'IGAS qui introduit ici un biais dans l'analyse de la situation et de ses causes en recherchant de façon dogmatique la responsabilité des opérateurs intervenus dans l'essai plutôt qu'en se livrant à une analyse objective des causes.

Conclusion

Aucun des trois prétendus manquements que la mission de l'IGAS argue être imputables à BIOTRIAL ne saurait être sérieusement retenus.

S'agissant du premier, non seulement la mission se livre à une réécriture à la fois mensongère et à charge de la chronologie des faits, mais au surplus elle n'hésite pas à créer des obligations non-prévues par le législateur et allant à l'encontre de principes d'ordre public dont la méconnaissance est pénalement sanctionnée (au cas particulier, le secret médical).

Sur le second prétendu manquement, la mission ne s'embarrassant pas de fondement textuel à ses assertions, s'enlise dans ses propres contradictions.

Enfin, s'agissant du dernier manquement argué, il repose lui aussi sur une interprétation erronée de la réglementation applicable.

V. Observations détaillées de BIOTRIAL sur le projet de rapport de l'IGAS

1 Extrait du projet de rapport et emplacement	2 Observations de BIOTRIAL 3 Sources
<p>« La suspension d'un essai suite à la survenue d'un événement indésirable grave est constitutive d'un fait nouveau de sécurité ». synthèse p.7</p>	<p>Faux. Le lundi 10 janvier 2016, l'étude n'a pas été suspendue, mais uniquement l'administration du produit.</p>
<p>« La mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur les points suivants : » p. 9</p>	<p>Si la mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée c'est-à-dire si des fautes ont été commises consistant, par exemple, en un non-respect d'obligations légales et réglementaires, elle doit être en mesure de la prouver. A défaut, il s'agit de propos diffamants ou dénigrants susceptibles, en l'occurrence, d'engager la responsabilité de leurs auteurs.</p> <p>A noter d'ailleurs que les choix opérés dans le cadre de la recherche, bien que pouvant être éclairés par des informations transmises par l'investigateur, sont de la responsabilité du promoteur. Tel est notamment le cas s'agissant du choix final des doses.</p> <p>Il est donc faux d'affirmer que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur le choix de la dose en MAD 5.</p>
<p>« Ces effets indésirables graves (EIG) et leur signalement à l'autorité sanitaire intervenu avec retard le jeudi 14 janvier 2016 (...) » p.13</p>	<p>Cette affirmation est totalement erronée ; les soi-disant EIG qui sont en réalité des suspicions d'EIGI et qualifiés comme tels à partir du 13 janvier 2016 ont été déclarés dans les délais légaux et réglementaires.</p> <p>Articles R. 1123-42 et R. 1123-47 du CSP Arrêté du 14 avril 2014</p>
<p>« Jeudi 14 janvier 2016 : l'ANSM est informée par BIOTRIAL de la survenue d'un EIG dans le cadre de l'essai » p.16</p>	<p>Faux. La mission se contredit avec les informations présentes en page 50 de son propre rapport. L'ANSM a été informée dès le 13 janvier 2016 après-midi comme cela est mentionné par la mission de l'IGAS et bien entendu confirmé par BIOTRIAL.</p>
<p>« la mission a conduit son analyse au regard : » p.17</p>	<p>Certains textes fondamentaux ne figurent pas dans la liste dressée par la mission, ce qui pose la question du</p>

	<p>niveau de connaissance et de compétence des inspecteurs en termes de recherche biomédicale.</p> <p>Déjà lors de la note d'étape, nous avons pu constater que la mission ignorait l'existence de la Communication— Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3») - (2011/C 172/01)</p> <p>Dans le cadre de ce rapport provisoire, nous avons pu constater que la mission ignorait que l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherches biomédicales portant sur un médicament à usage avait été abrogé et remplacé par l'arrêté du 14 avril 2014.</p> <p>Aucun de ces textes ne figurent en page 17 ou 18 parmi les référentiels ayant permis à la mission de conduire son analyse !</p>
<p><i>« Les conditions d'administration du produit...n'offraient pas une sécurité optimale mais n'étaient pas contraires aux recommandations compte-tenu du niveau de risque pressenti » & 2.1.4 p.24</i></p>	<p>Cette observation est contradictoire : Si ces conditions sont conformes à la réglementation et au protocole, pourquoi émettre des doutes ?</p>
<p><i>« et les suites qui leur ont été données par BIOTRIAL, agissant par délégation de BIAL » p.28</i></p>	<p>La mission a partiellement pris en compte les remarques initiales de BIOTRIAL concernant son positionnement vis-à-vis du CPP en précisant par endroit que BIOTRIAL « agissait par délégation de BIAL ».</p> <p>Dans ces conditions, la mission doit en tirer toute les conséquences et faire preuve d'une plus grande rigueur dans ses formulations.</p> <p>Ex. : « sans reprendre dans le détail l'ensemble des remarques transmises à la société BIAL, par l'intermédiaire de la société BIOTRIAL, » ; « Sur quelques points, la société BIAL (et non BIOTRIAL) a indiqué qu'elle ne souhaitait pas suivre l'avis du CPP ».</p> <p>Les décisions relatives aux remarques formulées par le CPP sont de la seule et unique responsabilité du promoteur. BIOTRIAL ne saurait assumer ces choix qui</p>

	lui ont été imposés.
« la première remarque visait, selon le CPP, à remédier à une incohérence (... » p.28	<p>Il est remarquable de constater la manière dont la mission dénature la réalité des faits en mettant en avant la position du CPP qui a suggéré de mettre en cohérence certains critères d'inclusion et d'exclusion du protocole.</p> <p>Comme nous avons pu le souligner dans nos précédentes observations et surtout documenté lors de nos échanges avec les inspecteurs de la mission, ces recommandations avaient été formulées par BIOTRIAL à l'attention du promoteur lors de l'élaboration du protocole.</p> <p>Le promoteur avait décidé de ne pas suivre ces recommandations.</p> <p>Il est regrettable que la mission n'ait pas l'honnêteté de faire état des conseils pertinents formulés par BIOTRIAL.</p>
« visait surtout à permettre l'inclusion de sujets consommant du cannabis de façon très modérée » Note en bas de page n°31 (p.29)	<p>Cette affirmation est fausse. La mise en cohérence des critères d'inclusion et d'exclusion n'avait pas pour objectif de permettre l'inclusion de sujets consommant du cannabis de façon très modérée puisque au contraire, il était prévu de ne pouvoir inclure que des sujets dont les tests de dépistage étaient négatifs.</p> <p>Voir d'ailleurs la note en bas de page n°35 (p. 32) qui confirme nos commentaires</p>
« Si le protocole de l'essai BIAL-BIOTRIAL était ... » p.31	Non, il s'agit du protocole de l'essai BIAL .
« les décisions devant être prises conjointement par le promoteur BIAL et l'investigateur BIOTRIAL » p. 33	<p>BIOTRIAL n'est pas l'investigateur.</p> <p>En application de l'article L. 1121-1 du CSP l'investigateur ne peut être qu'une personne physique.</p>
« Au total, les modalités retenues par BIAL et BIOTRIAL en matière d'escalade de doses ne contrevenaient pas aux pratiques usuelles dans ce type d'essai. » p.35	<p>Une fois encore la décision finale revenait au promoteur et il convient de supprimer la référence à BIOTRIAL.</p> <p>BIOTRIAL note cependant avec satisfaction que les modalités d'escalade de dose décidées par le promoteur trouvent l'assentiment de la mission de l'IGAS.</p>
« Des conditions de suspension et d'arrêt de l'essai peu explicites » p.36 et synthèse p.6	Même si le protocole est selon la mission de l'IGAS insuffisamment détaillé, BIOTRIAL a une procédure très précise à ce sujet, qui reprend la réglementation internationale.

	<p>SOP 5.1.8</p> <p>Consignes de sécurité/ critère d'arrêt dans les études de 1^{ère} administration à l'homme</p>
<p>« cette imprécision est de nature à contrarier le bon accomplissement des diligences prévues par la réglementation en matière d'événement indésirable grave, en vue de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai » p.39.</p>	<p>Cette affirmation est fausse. La mission ne démontre pas que ces éventuelles imprécisions aient mis en danger la sécurité des personnes se prêtant à l'essai ; celle-ci a été assurée.</p> <p>En outre, les informations concernant les responsabilités de déclaration des événements indésirables étaient bien synthétisées dans la présentation de visite de mise en place. Cette visite est selon les BPCs obligatoire et la présence des représentants du promoteur et de Biotrial est bien formalisée. Les diligences prévues étaient donc bien connues des différentes parties.</p> <p>SOP 5.1.4 Visite de mise en place d'une étude de phase I.</p> <p>Présentation de la visite de mise en place.</p>
<p>« La survenue d'effets indésirables orientant vers le système nerveux central (troubles de la vision, maux de tête) chez des volontaires de la cohorte MAD 10mg n'ont pas été considérés comme des effets indésirables graves.</p> <p>De fait, leur caractère non inhabituel, dans ce type d'études, leur évolution réversible, leur intensité ne relevaient pas de la définition réglementaire des EIG admise internationalement » p.42</p>	<p>BIOTRIAL tient à souligner qu'il n'est pas scientifiquement justifié d'arrêter nécessairement un essai en cas de survenue d'un EIG, et c'est la raison pour laquelle ce critère n'est pas considéré au niveau international comme un critère d'arrêt dans la majorité des protocoles. Tout dépend de l'imputabilité au produit, du type d'événement et de son niveau de sévérité entre autres. Les données suivantes illustrent ce propos quant à l'absence de mise en jeu du pronostic vital ou de sévérité des EIG.</p> <p>Le Club phase I a effectué dans le cadre de ses travaux une analyse des EIG survenus en France dans les essais de phase 1 de 2004 à 2011 : 154 EIG (0,4%) ont été rapportés sur 36158 sujets exposés : 100 (65%) n'étaient pas liés au produit expérimental et 54 (35%) étaient possiblement liés au produit expérimental. Seize (16) seulement ont été considérés avec une sévérité cliniquement significative (0.04%).</p> <p>(A. Patat, Y. Donazzolo, M. Sibille, I. Paty, S. Chalon, S. Baird-Bellaire, H Caplain. Serious adverse events in early drug development : results from a 6-year survey conducted in France by the Club Phase I, ASCPT annual meeting, Dallas 2nd- 5th March 2011, CPT ; 89 : S68. ;)</p>
<p>« la gestion lors de la survenue du 1^{er} EIG a été entachée de 3 manquements majeurs » p.42</p>	<p>A ce stade, la mission ne peut utiliser le terme EIG. Comme nous l'avons exposé dans nos premières observations (p. 12), il convient de qualifier avec rigueur les événements, qualification qui doit prendre en compte le moment auquel la notion de gravité doit être</p>

	appréciée, et ce conformément aux textes réglementaires en vigueur.
<p>« L'équipe BIOTRIAL en charge de l'essai ne s'est pas tenue informée de l'état de santé du volontaire 2508 ». p.44</p> <p>Le manquement majeur reproché par la mission porte sur le devoir de protection des volontaires incombant à l'investigateur qui existait de sa part de s'informer activement et régulièrement de l'état de santé du volontaire hospitalisé. Le fait que BIOTRIAL ne se soit pas mis en situation de recueillir cette information relève de sa responsabilité et non de celle du CHU. » p. 46</p>	<p>La mission de l'IGAS crée à la charge de BIOTRIAL des nouvelles obligations qui s'opposent au principe du secret médical et donc ne peuvent être mises en œuvre.</p> <p>Cette incohérence est d'ailleurs soulevée en page 52 par la mission de l'IGAS qui souligne que le refus des médecins de communiquer des informations médicales n'était pas critiquable.</p> <p>Sur ce point nous vous invitons également à consulter la note réalisée par Monsieur le Professeur Bruno PY.</p>
<p>« Il est à noter que parmi les très nombreuses procédures écrites élaborées par BIOTRIAL la mission n'a eu connaissance d'aucune définissant la conduite à tenir dans une telle circonstance. » p. 45</p>	<p>Faux. Une procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence existe. Il est bien précisé que le sujet devient un patient sous la responsabilité de l'hôpital dès son arrivée au CHU.</p> <p>SOP 3.3.3 Procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence.</p>
<p>« La mission estime que l'esprit des bonnes pratiques et de la réglementation n'ont pas été respectés par BIOTRIAL. » p.45</p>	<p>Faux, comme ci-dessus c'est une interprétation des inspecteurs de l'IGAS. La sécurité des sujets est la priorité n°1 de BIOTRIAL.</p> <p>Il est à noter que les inspecteurs de l'ANSM qui connaissent très bien les BPCs et la réglementation n'ont pas émis de remarque de ce genre. (Conclusions rapport ANSM)</p>
<p>« La décision de BIOTRIAL reflète la prise de conscience par BIOTRIAL (...) p. 50</p>	<p>Une fois encore il ne s'agit pas de BIOTRIAL, mais de BIAL.</p>
<p>« Absence d'information sur le produit en expérimentation disponible pour les médecins du service des urgences ce dimanche soir. » p.52</p>	<p>Faux car systématiquement en début d'étude BIOTRIAL transmet en plus des dates d'études, un résumé du protocole qui donne les informations importantes sur le produit testé et informe si un antidote est disponible ou pas, ce qui n'était pas le cas ici.</p> <p>Cette communication est réalisée conformément aux engagements pris par BIOTRIAL dans le cadre des accords signés avec le CHU nécessaires à l'obtention de</p>

	<p>l'autorisation de lieu mais également conformément aux dispositions de l'article 3 du l'arrêté du 29 septembre 2010 (JORF 21/10/2010)</p> <p>Ce résumé mentionne également : « <i>Le BIA 10-2474 et le placebo seront administrés par voie orale avec 240 ml d'eau plate, le matin après un jeûne d'au moins 8 heures</i> »</p> <p>Les équipes du CHU ne pouvait ignorer cette information.</p> <p>RÉSUMÉ DU PROTOCOLE: BIA-102474 / 1BIAL35 N° EUDRACT: 2015-001799-24</p>
<p>« <i>le refus de communication des données au promoteur et à l'investigateur concernant l'évolution de l'état de santé des volontaires hospitalisés et leur prise en charge</i> » p. 53</p>	<p>Cette phrase semble incomplète.</p>
<p>« <i>la cellule de crise a été installée au CHU de Rennes qui a assuré le pilotage des opérations en lien avec l'ARS et le ministère de la santé</i> » p.53</p>	<p>Il est regrettable que la mission oublie de citer parmi les participants à cette cellule de crise, BIOTRIAL, qui a également été actif et présent afin de gérer les conséquences de l'accident en lien permanent avec les différentes autorités.</p>
<p>« <i>Le suivi des volontaires par BIOTRIAL et par le CHU au décours de l'essai</i> » p. 53</p>	<p>Les développements du paragraphe 3.2.4 ne reflètent nullement l'ensemble des actions de suivi mises en œuvre par BIOTRIAL laissant à penser que seules les autorités sanitaires et la ministre de la santé ont été actives dans l'accompagnement des volontaires.</p> <p>C'est occulter le rôle central de BIOTRIAL dans la planification des visites au sein des services du CHU en vue de réaliser des IRM, visites qui se sont déroulées après un examen clinique réalisé au sein des locaux de BIOTRIAL.</p> <p>Aucune information n'apparaît non plus sur les mesures mises en œuvre par BIOTRIAL à la demande de l'ANSM dans le suivi de l'essai et rappelées précédemment.</p>
<p>« <i>La question se pose dès lors du maintien de l'autorisation de lieu accordée à la société BIOTRIAL. La gestion mise en œuvre par BIOTRIAL et son équipe lors de ces événements met en cause en effet leur compétence pour assurer la sécurité des volontaires</i></p>	<p>Ceci est une interprétation non justifiée des inspecteurs de la mission de l'IGAS avec une mise en doute des compétences des équipes médicales de BIOTRIAL sachant que les inspecteurs de l'ANSM et de l'ARS n'ont jamais relevé ce type de manquement. Les éléments requis pour obtenir et conserver l'autorisation de lieu conformément à l'arrêté cité n'ont jamais été remis en question par aucune instance depuis plus de 20</p>

<p><i>participants à des essais. Et un peu plus loin :</i></p> <p><i>BIOTRIAL et son équipe ont manqué de la vigilance et la réactivité qu'elle exigeait pour assurer la protection des volontaires. » p.55 et 56</i></p>	<p>ans.</p> <p>Arrêté du 29 septembre 2010</p>
<p><i>« Le plan d'action préconisé par la mission » 3.3 p.56</i></p>	<p>Si tout process peut être amélioré et de nouvelles formations organisées il n'est cependant pas possible de sous-entendre que le suivi des volontaires n'est pas correctement réalisé sachant que le personnel BIOTRIAL est formé au minimum une fois par an aux gestes d'urgence et aux réactions en face d'événements indésirables.</p> <p>Une procédure va être écrite pour disposer de consignes encore plus précises lors de la survenue d'un tel événement mais en l'espèce, le problème essentiel reste le manque d'informations fournies par le CHU.</p> <p>La convention avec le CHU sera donc revue pour détailler plus précisément les responsabilités de chacun en cas de crise.</p> <p>SOP 3.2.2 : Surveillance clinique</p> <p>SOP 3.3.3 : Procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence</p> <p>SOP3.3.4 : Formation aux gestes d'urgence</p> <p>SOP 3.3.9 : Procédure de premier secours face à une personne inconsciente</p> <p>SOP 3.6.24 Recueil des événements / effets indésirables en cours d'étude</p> <p>SOP 5.1.8 : Consignes de sécurité/critère d'arrêt dans les études de 1^{ère} administration à l'homme</p> <p>SOP 5.5.10 : Nouvel événement médical, définition et conséquences administratives</p> <p>SOP 5.2.5/ Traitement et suivi des événements indésirables graves au cours des études gérées par BIOTRIAL</p> <p>MO 5.2.7 : Conseil de surveillance des données de sécurité et compte-rendus de réunions</p>
<p><i>« 4.1.2 La littérature laisse à penser que les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités » p.58</i></p>	<p>Nous pouvons également citer l'étude ci-dessous portant sur les symptômes observés chez des volontaires sous placebo dans le cadre d'une étude de phase I.</p> <p>Rosenzweig et al, <i>Clin. The Placebo Effect in Healthy Volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during Phase I studies. <i>Pharmacol. Ther.</i> 1993; 54: 578-83.</i></p> <p>In contrast to the plethora of publications on placebo</p>

	<p>effects in patients, very little is known about placebo effects in healthy volunteers during clinical pharmacology studies. We therefore reviewed the adverse events spontaneously reported during placebo administration in 109 double-blind, placebo-controlled studies involving 1228 volunteers. The overall incidence of adverse events in the healthy volunteers during placebo administration was 19 %. As expected, complaints were more frequent after repeated dosing (28 %) and in elderly subjects (26 %). Overall, the most frequent adverse events were headache (7 %), drowsiness (5%) and asthenia (4 %) with some variation depending on study design and population. In conclusion, these data shed new light on the impact of experimental conditions on the results of safety evaluations in healthy volunteers participating in clinical pharmacology studies.</p>
<p><i>« Recommandation n°12 : Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles » p.69</i></p>	<p>Souhaiter à la fois une expertise suffisante et un tirage au sort aléatoire est difficilement compatible. D'ailleurs le tirage au sort aléatoire des études de phase I n'est pratiqué nulle part au monde. Les avis éthiques des comités sur les projets de pharmacologie cliniques se font systématiquement sur des comités spécialisés ou ayant une forte expertise et expérience dans le domaine du fait de liens privilégiés avec les sociétés réalisant ces essais. L'exemple ultime est les Pays Bas avec un seul comité évaluant tous les projets de phase I dans des temps record. C'est pourquoi l'idée de les soumettre en France à un comité comportant des experts comme tel en est le cas pour les études en oncologie ou en pédiatrie a du sens. Un tirage au sort aléatoire serait une autre spécificité française qui ne pourrait que nuire à l'attractivité de réaliser de telles études en France.</p> <p>Il faut aussi noter que la France est l'un des seuls pays au monde demandant au CPP d'avoir une évaluation méthodologique alors que la compétence en particulier par rapport aux études de phase I n'est pas présente au sein de tous les CPP de France.</p> <p>Ailleurs, cette mission d'évaluation de la méthodologie est de la responsabilité des autorités de santé qui en ont la compétence et surtout qui ont accès à l'historique de toutes les études avec toutes les classes pharmacologiques réalisées en France et en Europe (fichiers Eudract & Eudravigilance). Ni les membres de CPP ni les investigateurs n'ont malheureusement accès à ce type de données.</p>
<p><i>« la circulaire du 1^{er} mars 2016 qui y fait suite, il est impératif de considérer tout évènement indésirable grave survenant dans le cadre d'un essai de 1^{ère} administration à l'homme comme un fait nouveau de sécurité imposant</i></p>	<p>Au demeurant cette circulaire politique n'a d'autre but que d'officialiser l'interprétation erronée des textes en matière de vigilance produite par la mission d'inspection.</p> <p>Il est mentionné que <i>« s'agissant des essais sur le volontaire sain, pour tout effet indésirable grave conduisant à une hospitalisation, je demande qu'il soit</i></p>

<p><i>la suspension et devant être déclaré sans délai. » p.70</i></p>	<p><i>considéré comme un fait nouveau et déclaré sans délai (...) à compter du jour où le promoteur en a connaissance. Un tel événement doit conduire à la suspension immédiate de l'essai jusqu'à la démonstration de l'absence de danger pour les volontaire sains. »</i></p> <p>Or s'il s'agit d'un « effet », l'existence d'un lien avec l'essai est supposé, ce qui induit une suspicion de danger pour les autres sujets et donc impose la prise d'une mesure urgente de sécurité conduisant à suspendre ou arrêter l'essai.</p> <p>Il ne s'agit ni plus ni moins que d'un rappel de la réglementation en vigueur. Cette circulaire n'impose pas de contraintes nouvelles qu'il conviendrait de mettre en œuvre lorsqu'un promoteur et un investigateur sont confrontés à un événement indésirable grave. Or, face à de tels événements, toute la difficulté est d'arriver, sur le moment et face à un cas isolé, à déterminer le lien probable avec l'essai ou le produit.</p> <p>Enfin, s'agissant d'une nouvelle information et d'un nouveau recueil de consentement avant toute nouvelle administration du produit de l'étude cette exigence figure dans les textes.</p> <p>Si, après la mise en œuvre d'une mesure de sécurité le promoteur décide de poursuivre l'étude, il doit soumettre une demande de modification substantielle dans les 15 jours qui sera examinée par le CPP (R. 1123-55 du CSP) et ce dernier doit s'assurer qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire (L. 1123-9 du CSP).</p>
<p><i>« L'entreprise ne disposait pas d'une procédure spécifique de gestion des événements indésirables graves » p. 72</i></p>	<p>Les inspecteurs mettent en cause le travail même d'une équipe dans un centre de phase I.</p> <p>Tout EIG suscite immédiatement une réunion d'une cellule d'urgence entre l'investigateur, le Directeur médical, des personnes du réglementaire et de l'AQ puis très rapidement avec les représentants du promoteur. Dans ce cas, cette réunion a eu lieu immédiatement le lundi 10 janvier 2016 et 3 représentants du promoteur sont arrivés sur place dès le mardi 11 janvier 2016 pour aider à mieux comprendre les événements et prendre les mesures nécessaires.</p> <p>SOP 3.6.24 Recueil des événements / effets indésirables en cours d'étude</p> <p>SOP 5.1.8 : Consignes de sécurité/critère d'arrêt dans les études de 1^{ère} administration à l'homme</p> <p>SOP 5.5.10 : Nouvel événement médical, définition et conséquences administratives</p> <p>SOP 5.2.5/ Traitement et suivi des événements indésirables graves au cours des études gérées par BIOTRIAL</p>

Rennes, le 29 avril 2016

Annexe :

- **Travail de recherche sur les devoirs d'informations entre médecins** réalisé par Bruno PY, Agrégé des Facultés de Droit, Professeur de Droit privé et sciences criminelles



B.PY / Me ROCHE - 1/4
 Bruno PY
 Agrégé des Facultés de Droit
 Professeur de Droit privé et sciences criminelles
 Université de Lorraine - Faculté de Droit de Nancy
 200 Avenue Général Leclerc - 54000 NANCY

**Travail de recherche sur les devoirs d'informations entre médecins
 Effectué à la demande de Maître Thomas ROCHE
 Avocat aux Barreaux de Lyon et Montréal**

Lorsque un médecin 1 (investigateur), transfère vers un médecin 2 (service d'urgence) un participant à un essai clinique, quelles sont les obligations respectives en matière d'échange d'informations ? L'analyse de cette situation suppose de distinguer les obligations respectives des deux médecins, tant sur le plan légal que déontologique.

1°) Le médecin 1 et ses obligations légales et déontologiques.

1-1) Soins consciencieux et recours à un tiers.

L'obligation de tout médecin de donner à son patient des soins attentifs, consciencieux et conformes aux données acquises de la science (C.santé publ., art. L.1110-5) emporte obligation de s'en référer à un tiers compétent lorsque son autonomie professionnelle est insuffisante pour répondre aux besoins du patient. (C.santé pub. art. R4127-32 et R4127-60¹). Il est donc totalement conforme à ces obligations qu'un investigateur qui détecte qu'un participant à un essai clinique nécessite des soins, y compris en urgence, adresse cette personne à un service hospitalier compétent.

Pour la Cour de cassation, lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un patient, il pèse l'obligation pour chacun d'eux d'assurer un suivi de ses prescriptions afin d'assumer ses responsabilités personnelles au regard de ses compétences. (Cass.civ. 1, 16 mai 2013, n° 12-21.338).

1-2) Recours à un tiers et information.

Outre les soins qui vont être prodigués, le législateur prévoit explicitement que le service d'accueil doit obtenir du patient son consentement pour pouvoir demander du médecin à l'origine du transfert, communication d'informations sur l'état antérieur. Un

¹ C.santé pub. art. R4127-32 : "Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents."

C.santé publ. art. R4127-60 "Le médecin doit proposer la consultation d'un confrère dès que les circonstances l'exigent ou accepter celle qui est demandée par le malade ou son entourage. (...)".

B.PY / Me ROCHE - 2/4

deuxième consentement doit être obtenu pour la communication d'information à tout professionnel de santé à l'issue de la prise en charge (C.santé publ. art. L.1111-2²).

1-3) Recours à un tiers et secret professionnel

Le secret professionnel est le principe (C.pén., art. 226-13 et C.santé publ., art. R4127-4). Le partage est une exception.³ La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, a pour la première fois défini la notion de secret partagé en matière médicale. « *Deux ou plusieurs professionnels de santé peuvent toutefois, sauf opposition de la personne dûment avertie, échanger des informations relatives à une même personne prise en charge, afin d'assurer la continuité des soins ou de déterminer la meilleure prise en charge sanitaire possible. Lorsque la personne est prise en charge par une équipe de soins dans un établissement de santé, les informations la concernant sont réputées confiées par le malade à l'ensemble de l'équipe* » (C. santé publ. art. L1110-4, al3). L'exception au secret professionnel que constitue le secret partagé est subordonnée à l'utilité thérapeutique pour le patient concerné. Il n'existe pas d'exception au bénéfice d'un tiers.⁴

Le fait que le médecin investigateur puisse, sauf opposition du patient, partager des informations avec le médecin urgentiste entre tout à fait dans la définition légale du partage. De son côté le Code de déontologie médicale (C.santé publ., art. R4127-4⁵) rappelle que le secret est institué dans l'intérêt du patient ce qui corrobore le principe d'une information du service d'accueil de la part du médecin investigateur.

2°) Le médecin 2 et ses obligations légales et déontologiques.

2-1) Médecin consulté et retour d'information

Il a été jugé par la Cour de cassation sur le fondement de l'article 60 du code de déontologie médicale (C.santé publ., art. R.4127-60), qu'il incombe au médecin ayant réalisé un acte médical à la demande d'un confrère, d'informer ce dernier par écrit de ses constatations, conclusions et éventuelles prescriptions (Civ. Ire, 29 novembre 2005, n° 04-13.805).

² C.santé publ. Article L1111-2 al.8 in fine : "L'établissement de santé recueille auprès du patient hospitalisé les coordonnées des professionnels de santé auprès desquels il souhaite que soient recueillies les informations nécessaires à sa prise en charge durant son séjour et que soient transmises celles utiles à la continuité des soins après sa sortie."

³ Bruno PY, Le secret professionnel, in F. VIALLA, les grandes décisions du droit médical, LGDJ, 2ème éd°, p.314.

⁴ cf. La jurisprudence en matière de SIDA, Bruno PY, Le secret professionnel, L'harmattan 2005 ; Caroline ZORN, Données de santé et secret partagé, PUN, 2010.

⁵ C.santé publ., art. R4127-4 : "Le secret professionnel institué dans l'intérêt des patients s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi.

Le secret couvre tout ce qui est venu à la connaissance du médecin dans l'exercice de sa profession, c'est-à-dire non seulement ce qui lui a été confié, mais aussi ce qu'il a vu, entendu ou compris."

B.PY / M^e ROCHE - 3/4

On notera toutefois que postérieurement au décret n° 95-1000 du 6 décembre 1995 portant Code de déontologie médicale, la loi du 4 mars 2002 est venue strictement encadrer l'échange d'informations entre professionnels de santé en créant un article L.1110-4 qui subordonne l'échange d'information à l'absence d'opposition du patient concerné.⁶

Ce respect de la volonté du patient quant à la communication d'information à un professionnel de santé, fut-il celui qui l'avait adressé au service d'accueil, est renforcé par l'article L.1111-2 du code de la santé publique : alinéa 8 in fine : "*L'établissement de santé recueille auprès du patient hospitalisé les coordonnées des professionnels de santé auprès desquels il souhaite que soient recueillies les informations nécessaires à sa prise en charge durant son séjour et que soient transmises celles utiles à la continuité des soins après sa sortie.*"

Il faut en déduire que d'une part le médecin investigateur n'a aucunement droit à une information systématique sur le devenir du patient qu'il adresse au service d'accueil et d'autre part, que, dans l'hypothèse où le médecin investigateur solliciterait le service d'urgence, les règles du secret professionnel lui seraient opposables.

2-2) Médecin consulté et obligation de porter secours

Si la dégradation de l'état de santé du patient transféré à l'initiative du médecin investigateur vers le service d'accueil est telle que le service d'urgence identifie un risque gravissime et imminent pour d'autres participants à l'essai clinique, alors il faut évoquer la non assistance à personne en péril. (C.pén., art. 223-6 al.2⁷ et C.santé publ.art. R4127-9⁸). Le péril vital imminent est la seule situation dans laquelle il est licite d'accomplir un geste médical sur une personne sans avoir préalablement obtenu une expression libre et éclairée de sa volonté. Le péril impose de déroger aux conditions ordinaires du consentement à la relation médicale et aux conditions ordinaires de l'assentiment à l'acte médical.⁹ Face au péril identifié par le service d'accueil, l'obligation de porter secours prime sur le secret professionnel et impose aux urgentistes d'agir y compris par l'information la plus rapide possible pour tenter de diminuer les risques pesant sur les autres participants à l'essai.

⁶ Sur la faculté d'opposition cf. Caroline ZORN, Données de santé et secret partagé, PUN, 2010, n°273 et 494.

⁷ C.pén., art. 223-6 : "*Quiconque pouvant empêcher par son action immédiate, sans risque pour lui ou pour les tiers, soit un crime, soit un délit contre l'intégrité corporelle de la personne s'abstient volontairement de le faire est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende.*"

Sera puni des mêmes peines quiconque s'abstient volontairement de porter à une personne en péril l'assistance que, sans risque pour lui ou pour les tiers, il pouvait lui prêter soit par son action personnelle, soit en provoquant un secours."

⁸ C.santé publ. art. R.4127-9 : "*Tout médecin qui se trouve en présence d'un malade ou d'un blessé en péril ou, informé qu'un malade ou un blessé est en péril, doit lui porter assistance ou s'assurer qu'il reçoit les soins nécessaires.*"

⁹ Bruno PY, Urgence médicale, état de nécessité, et personne en péril, AJ Pénal 2012 p. 384.

B.PY / Me ROCHE - 4/4

Conclusion.

Lorsque un médecin 1 (investigateur), transfère vers un médecin 2 (service d'urgence) un participant à un essai clinique, il doit communiquer toutes les informations utiles pour la prise en charge de ce patient.

Pendant cette prise en charge, le médecin 1 (investigateur) n'a non seulement aucune obligation de solliciter des informations sur l'état du patient mais il apparaît que le secret professionnel s'oppose à ce que le service d'accueil (médecin 2 service d'urgence) puisse ne serait-ce que répondre à d'éventuelles questions qu'il formulerait.

A l'issue de cette prise en charge, toute communication en retour vers le médecin 1 suppose le consentement explicite du patient.

Enfin, dans l'hypothèse d'un péril vital menaçant des tiers, il appartient à celui qui a connaissance du péril de prévenir les personnes exposées au risque.

Fait à Nancy le 29 avril 2016
Bruno PY



OBSERVATIONS DE BIOTRIAL SUR LE RAPPORT PROVISOIRE ET REPOSE DE LA MISSION

« Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique – Rapport »

SYNTHESE

La mission confiée à l'IGAS par Madame la ministre de la santé à la suite de l'accident survenu dans le cadre de l'essai clinique BIA 10-2474 visait à établir clairement la responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles.

Cette mission, à la demande de Madame la ministre, a produit, début février, une note d'étape présentant ses premières constatations mais également et surtout ses premières conclusions alors même que les investigations n'étaient pas encore achevées.

Le projet de rapport nous apprend ainsi que la chronologie des faits, tels qu'ils se seraient déroulés au sein des services hospitaliers, le 10 et 11 janvier 2016, n'a été établie par la direction générale du CHU de Rennes que le 29 février 2016 soit plus d'un mois et demi après l'hospitalisation du premier sujet mais surtout plus de trois semaines après la publication de la note d'étape réalisée par la mission.

Ainsi, au moment où la mission affirmait de manière péremptoire et non contradictoire que BIOTRIAL avait commis trois manquements majeurs dont le premier consistait à ne pas s'être tenu informé de l'état de santé du sujet hospitalisé, ce qui ne garantissait pas la protection des autres volontaires, elle ne disposait d'aucune information précise étayant ses affirmations.

Réponse de la mission :

Observations maintenues. Les premières constatations de la mission ont établi clairement que BIOTRIAL n'avait en aucune manière cherché à s'informer sur l'évolution de l'état de santé du 1er volontaire hospitalisé préalablement à la poursuite de l'administration du produit BIA 10-2474, et ce alors même que la société avait reconnu la possibilité d'un lien entre les symptômes neurologiques à l'origine de l'hospitalisation et le produit. Ces faits suffisaient à caractériser le manquement majeur de BIOTRIAL à son impératif de protection des volontaires.

A posteriori, il apparaît qu'une telle recherche d'information n'aurait eu aucune incidence vis-à-vis des autres volontaires, compte tenu qu'une aggravation concomitante voire ultérieure de l'état de santé du sujet hospitalisé.

Réponse de la mission :

? Cette phrase apparaît incomplète.

En outre, la mission ne peut considérer que la seule obligation du CHU était d'hospitaliser le volontaire et d'assurer sa prise en charge, en ignorant qu'il incombe également au personnel soignant une obligation d'assistance à personne en péril.

Réponse de la mission :

C'est évidemment à BIOTRIAL, en charge de la conduite de l'essai, qu'incombait la responsabilité de veiller à la protection des autres volontaires participant à l'essai et non au CHU.

Par voie de conséquence, si le service de soins d'urgence avait eu connaissance au petit matin d'une aggravation de l'état de santé du volontaire 2508, ce qui à notre connaissance, et à ce jour, ne semble pas être le cas, il était de sa responsabilité d'en informer immédiatement BIOTRIAL afin que d'éventuelles mesures soient prises pour envisager de suspendre l'administration prévue par le protocole.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

Le second manquement, relatif à l'absence d'informations fournies aux volontaires et ne leur ayant pas permis de renouveler leur consentement résulte directement du premier et n'a donc aucun sens. De plus l'analyse de la mission révèle une méconnaissance du droit et des conditions d'exercice du consentement des volontaires.

Réponse de la mission :

Observation maintenue.

Sans qu'il soit besoin de discuter de la gravité de l'état de santé du volontaire au petit matin, il est patent que la société BIOTRIAL s'est abstenue, suite à l'hospitalisation du 1er volontaire, de solliciter les volontaires de la cohorte MAD 50 mg en vue du renouvellement de leur consentement à participer à l'essai, alors même qu'elle avait admis la possibilité d'un lien entre les troubles neurologiques à l'origine de l'hospitalisation et le produit expérimental et que l'éventualité de tels troubles ne figuraient pas au nombre des effets indésirables potentiels mentionnés par la lettre d'information remise aux volontaires avant recueil de leur consentement à participer à l'étude.

Le troisième manquement relatif aux délais d'information des autorités repose également sur une interprétation biaisée des textes réglementaires, alors même que la mission fait état du flou d'une réglementation qu'elle ne maîtrise pas, en se référant notamment à des textes abrogés.

Réponse de la mission :

Observation maintenue. Quel que soit le flou des textes, en suspendant la poursuite de l'administration du produit dans la cohorte MAD le 11 janvier, BIAL et BIOTRIAL ont clairement pris une mesure de sécurité face à un évènement préoccupant inattendu, qui devait dès lors être regardé comme un fait nouveau de sécurité et être signalé sans délai aux autorités.

Il est également faux d'écrire, comme le fait la mission, que BIOTRIAL n'a pas mis en place de suivi renforcé des autres volontaires. BIOTRIAL s'est strictement appliqué à respecter en urgence les recommandations de l'ANSM et de l'ARS pour permettre un suivi neurologique par le CHU, comme demandé par les autorités, et a mis en place son propre plan de suivi.

Réponse de la mission :

L'observation considérée concerne le suivi des volontaires de la cohorte MAD 50 mg suite à la suspension de l'administration du produit. Elle ne s'applique pas aux volontaires des autres cohortes dont le suivi n'a pas appelé de critiques.

Les premières conclusions contenues dans la note d'étape ont donc été prises sur la seule conviction des inspecteurs, sur la base d'informations parcellaires, dans l'ignorance de certaines réglementations mais surtout en dehors de toute procédure contradictoire.

Réponse de la mission :

La mission a rédigé ses premières conclusions après avoir entendu les responsables de BIOTRIAL et les principaux professionnels impliqués dans la gestion de l'essai et pris bonne note de leurs arguments. Les éléments développés par BIOTRIAL dans le cadre de la présente procédure contradictoire ne la conduisent pas à remettre en cause ces conclusions.

Dans ces conditions et après avoir livré BIOTRIAL à la vindicte médiatique, la mission n'a eu d'autres issues que d'essayer d'argumenter coûte que coûte ses conclusions hâtives pour ne pas perdre la face, tout en étant dans l'incapacité d'établir l'origine de l'accident survenu au cours de l'essai clinique promu par le Laboratoire BIAL.

Réponse de la mission :

Il n'était pas demandé à la mission d'élucider les causes de l'accident mais de vérifier les conditions d'application de la réglementation relative à la protection des personnes participant à des recherches biomédicales.

Le projet de rapport sur lequel nous apportons nos observations reflète ainsi l'arbitraire déployé par la mission tout au long de la conduite de ses « investigations », investigations n'ayant, par exemple, donné lieu à aucun procès-verbal suites aux auditions menées auprès du personnel de BIOTRIAL. Les inspecteurs allant jusqu'à contacter les membres de l'équipe de BIOTRIAL directement sur leur mobile personnel, le week-end, en tentant de les faire revenir sur leurs déclarations.

Réponse de la mission :

Comme le chef de l'IGAS l'a déjà indiqué à l'avocat de la société BIOTRIAL, le choix des méthodes d'investigation lui appartenait dans le cadre du contrôle dont elle a été chargée. Elle était ainsi parfaitement libre d'interroger les professionnels ayant participé à la conduite de l'essai sans en référer préalablement à la direction de BIOTRIAL.

Ces méthodes interrogent sur la légalité de cette procédure d'inspection et s'accompagne de soupçons de partialité, liés à l'absence de déclarations spontanées de l'existence de précédentes collaborations professionnelles de l'un des inspecteurs de la mission avec les responsables de deux établissements publics directement liés à cet accident, à savoir le CHU de Rennes et l'ANSM.

Réponse de la mission :

La mission rappelle qu'elle a été constituée conformément aux procédures internes de l'Inspection générale des affaires sociales, lesquelles prévoient, pour chaque mission, la déclaration préalable par les inspecteurs pressentis des liens d'intérêt éventuels susceptibles d'affecter leur indépendance. Elle précise à cet égard qu'il résulte tant de la doctrine générale en la matière, que de leur mise en œuvre au sein de l'inspection, que

des collaborations professionnelles remontant à plus de 15 ans ne peuvent en aucune manière être regardées comme constitutives d'un quelconque lien d'intérêt.

Alors qu'il est parfaitement établi que c'est la molécule du Laboratoire BIAL qui, par sa toxicité inattendue et imprévisible est à l'origine de l'accident, que le rapport final d'inspection de l'ANSM souligne que les « *constats réalisés par les inspecteurs (...) ne permettent pas d'émettre d'hypothèse quant à l'origine des événements indésirables graves survenus lors du traitement de la cohorte MAD 5* », la mission, refusant toute remise en cause, maintient délibérément, artificiellement, et arbitrairement trois manquements (dorénavant de portée inégale) destinés à légitimer la campagne de dénigrement menée contre l'acteur privé le plus vulnérable de cet accident

Réponse de la mission :

Le fait que les causes des événements indésirables survenus soient très probablement imputables à un mécanisme d'action toxique du produit expérimental non détecté auparavant n'est pas contesté par la mission.

Elle rappelle que ses conclusions quant aux responsabilités respectives des parties prenantes à l'essai sont fondées sur l'analyse objective du corpus des principes, des règles et des recommandations applicables en matière de protection des personnes participant à des essais cliniques et des stipulations contractuelles liant BIAL et BIOTRIAL. Le fait que BIOTRIAL ne soit pas le promoteur du produit ne l'exonère pas des responsabilités qui sont les siennes dans la conduite de l'essai, comme développé dans le rapport.

I. L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé et la non-suspension de l'administration du produit en recherche aux autres volontaires de la cohorte MADn°5 (dose 50 mg).

Concernant les développements relatifs au « *suivi avant l'hospitalisation* » BIOTRIAL souhaite faire état des observations suivantes qui complètent ses observations formulées le 24 février 2016 et communiquées le jour même à la mission.

1.1 Une retranscription fautive des faits et des témoignages recueillis

Tout d'abord, BIOTRIAL tient à souligner que le médecin de garde, lors du recueil de son témoignage par la mission de l'IGAS **par téléphone**, n'a jamais mentionné qu'il a vu le volontaire n°2508 « *déambuler* » entre 15h et 16h comme le prétend l'IGAS. (p. 43).

Il a indiqué avoir croisé, entre 15h et 16h, ce volontaire dans un couloir alors que ce dernier se dirigeait vers la salle informatique.

Ils se sont parlé et le volontaire lui a dit que cela allait. Le médecin de garde a examiné son visage et lui a demandé s'il s'était reposé car il le trouvait cerné. Le volontaire lui a répondu que les cernes étaient habituels chez lui.

Il est particulièrement regrettable que de tels témoignages n'aient pas été recueillis par écrit ou sous forme de procès-verbal par les inspecteurs de la mission de l'IGAS au cours de leur mission et que ceux-ci ne consistent qu'en des témoignages oraux recueillis au cours d'entretiens téléphoniques.

De tels procédés conduisent en effet à des interprétations erronées, voire abusives, par les inspecteurs ne reflétant pas la réalité des faits.

Réponse de la mission :

La mission ne note aucune contradiction entre les précisions apportées ci-dessus et les éléments contenus dans son rapport.

1.2 Présentation orientée et parcellaire des faits de l'espèce

La rédaction du rapport dénote une volonté manifeste de présenter de manière orientée les faits afin de confirmer à tout prix les affirmations non fondées de la mission de l'IGAS s'agissant des 3 prétendus manquements imputés à BIOTRIAL.

1. Ainsi, en page 44, il est fait état d'un « *document écrit demandé à BIOTRIAL* » présentant la chronologie des principaux faits survenus dans la conduite de l'essai.

Pourquoi ce document écrit n'est-il pas annexé à ce rapport ?

Cette question est d'autant plus pertinente que BIOTRIAL reprochait à l'IGAS, dans ses observations sur la note d'étape, d'avoir effectué une exploitation non objective de ce document, « oubliant » notamment de mentionner **qu'un échange avait eu lieu vers 22h entre l'hôpital et le médecin de garde de BIOTRIAL.**

« Dans sa note d'étape, l'IGAS omet d'évoquer un événement important qui ressort pourtant expressément de la chronologie communiquée par BIOTRIAL.

Contrairement à ce que semble considérer l'IGAS, un échange est intervenu le dimanche 10 janvier 2016 vers 22h00 entre BIOTRIAL et le CHU à la suite de l'hospitalisation du volontaire 2508 :

« Vers 22h00 : le médecin de garde est appelé par un médecin des urgences ayant pris en charge le volontaire 2508. Indique qu'un scanner va être réalisé et demande si on pourrait reprendre le volontaire pour surveillance du fait de l'absence de lit sur le CHU. Le médecin de garde répond de garder le volontaire aux urgences pour surveillance. »

Il ressort de ce compte rendu que :

- faute de lits disponibles à l'hôpital, le médecin des urgences propose à BIOTRIAL de récupérer le volontaire 2508 après la réalisation d'un scanner (il a été indiqué au médecin de BIOTRIAL que le service en charge des IRM ne fonctionnait pas la nuit).
- il est apparu préférable au médecin de BIOTRIAL que le volontaire 2508 reste sous surveillance à l'hôpital.

Force est également de constater que, lors de cet échange aucune information en provenance du CHU ne permettait d'appréhender la moindre évolution de l'état de santé du volontaire 2508.

Ainsi et dans la mesure où le CHU avait proposé au médecin de garde, dans la nuit du 10 janvier 2016, de récupérer le volontaire 2508, BIOTRIAL attendait le retour du volontaire 2508 le matin du lundi 11 janvier 2016, retour qui devait avoir lieu vraisemblablement après la réalisation d'un IRM dès l'ouverture du service.»

La mission de l'IGAS persiste dans sa présentation parcellaire et orientée des faits.

Cette présentation volontairement lacunaire des faits n'a pour autre but que de laisser penser que BIOTRIAL ne se serait pas soumis à une prétendue obligation de requérir des informations sur l'état de santé du sujet **alors même que rien dans le déroulé des faits ne pouvait ou devait l'y inciter.**

Réponse de la mission :

La mission prend acte de la demande de BIOTRIAL et annexera à son rapport le document rédigé, à sa demande, par la société sur la chronologie des événements indésirable survenus.

Sur le fond, elle réfute tant la présentation faite par BIOTRIAL de cet échange que les conclusions avancées:

la question du retour éventuel du volontaire à BIOTRIAL ne se posait bien évidemment que dans l'hypothèse d'absence d'anomalies au scanner et à l'examen clinique ;

BIOTRIAL ne s'est aucunement enquis des résultats de ce scanner ni de l'état du patient plus de 10H après cet échange alors même que la société avait jugé possible la veille un lien entre les troubles survenus et le produit expérimental.

2. Ainsi, il a été ajouté au rapport que « interrogé par la mission, le médecin de garde chez BIOTRIAL ayant fait hospitaliser le sujet volontaire 2508 a précisé :

- (1) que le médecin des urgences du CHU avait évoqué/demandé le retour de principe du malade s'il 'y avait pas d'anomalie au scanner ;
- (2) qu'il s'y était opposé, estimant ne pas être en situation de pouvoir surveiller correctement le malade chez BIOTRIAL ».

Cette assertion ne reproduit pas fidèlement les informations dont disposait l'équipe de BIOTRIAL concernant les conditions d'hospitalisation du volontaire 2508.

En effet, il a été également indiqué, lors de l'échange téléphonique dont il est question (tenu à 22h), que l'IRM ne fonctionnait pas la nuit et que cette exploration ne pourrait donc être réalisée que le lendemain.

Cette information n'est pas niée par la mission d'inspection.

Toutefois elle est seulement évoquée concernant un tout autre point et surtout en note de bas de page :

Voir la note n°48 « *L'IRM n'étant pas opérationnelle la nuit en garde* » pour expliquer qu'une demande d'IRM avait été réitérée en urgence après 7h30 du matin.

Or cette information a clairement été donnée au médecin de garde à 22h00.

Réponse de la mission :

La mission ne voit pas en quoi cette information, qui figure dans le rapport, est de nature à conforter la position de BIOTRIAL vis-à-vis du manquement qui lui est reproché.

3. Au surplus la mission de l'IGAS annexe à son projet de rapport une note de la direction générale du CHU de Rennes datée du 29 février, soit plus de sept semaines après les faits, mais curieusement cinq jours seulement après la transmissions par Biotrial de ses observations sur la note d'étape, qui fait état de cette conversation téléphonique mais **de manière volontairement limitée**.

A ce titre, il faut aussi souligner que la mission de l'IGAS n'a pas interrogé le personnel du service des urgences pour connaître le contenu précis de cette conversation téléphonique qui est fondamental dans l'appréciation des faits et du comportement reproché à BIOTRIAL. (Cf. liste des personnes interrogées par les inspecteurs au sein du CHU de Rennes (p. 82)).

Aucun responsable, ni personnel du service des urgences du CHU de Rennes au sein duquel le volontaire n°2508 a été admis et a passé la nuit du dimanche 10 janvier au lundi 11 janvier 2016 n'a été interrogé par les inspecteurs de la mission de l'IGAS !

Ces derniers se sont contentés d'une note (p. 114) et d'une synthèse (Annexe 4, p. 115) toutes deux établies *a posteriori* par la direction générale du CHU de Rennes à la suite des observations de Biotrial.

Ainsi, les inspecteurs ne disposent, pour établir leur rapport et reconstituer les faits, que d'écrits relatant les faits *a posteriori*, établis par la direction du CHU, **laquelle n'est intervenue à aucun moment dans la prise en charge du sujet 2508, mais d'aucun témoignage du personnel soignant**.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

4. A la lecture du rapport, il semblerait que les investigations concernant le CHU se soient concentrées au niveau de la Direction Générale de l'établissement.

A ce sujet, nous pouvons d'ailleurs nous interroger sur la capacité de l'un des inspecteurs à accepter une telle mission compte tenu des liens professionnels qu'il a pu entretenir avec les directeurs généraux de deux institutions impliquées dans cette enquête.

Il s'agit du Dr Gilles DUHAMEL, inspecteur de l'IGAS et membre de la mission d'inspection.

De 1993-1996, il a été Directeur des affaires médicales puis Directeur de la prospective et de l'information médicale de l'AP-HP. De 1994 à 1998, Mme Véronique ANATOLE-TOUZET actuelle Directrice Générale du CHU de Rennes, était Chef de département « Prospective et emploi » également au sein de l'AP-HP. Nous pouvons supposer qu'ils ont été amenés à se côtoyer dans le cadre de ces fonctions.

En 1999-2000, le Dr Gilles DUHAMEL a été Directeur de cabinet de Dominique Gillot, secrétaire d'Etat à la Santé. A la même époque Dominique MARTIN, actuel directeur de l'ANSM, était conseiller technique au sein de ce même cabinet.

A tout le moins il aurait été nécessaire que cet inspecteur, déclare spontanément les collaborations professionnelles qu'il a entretenues avec l'actuelle directrice générale du CHU de Rennes et l'actuel Directeur Général de l'ANSM.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

5. Encore, et comme nous le développons ultérieurement, les inspecteurs de la mission de l'IGAS ne se sont pas intéressés aux incohérences qui existent entre la synthèse chronologique établie par la direction générale du CHU et la chronologie figurant dans le rapport d'hospitalisation en réanimation médicale établie le 29 janvier 2016.

6. S'agissant de l'état de santé du volontaire au moment de son hospitalisation aux urgences, là encore, la volonté manifeste de la mission de l'IGAS est de modifier la réalité des faits pour valider ses hypothèses non fondées.

Pour ce faire la mission de l'IGAS n'hésite pas à accentuer la criticité de l'état du patient lorsqu'il a été adressé à l'hôpital.

En effet, le médecin de garde a demandé le transfert du volontaire aux urgences afin d'assurer sa sécurité la plus parfaite et dans le but que sa prise en charge soit assurée en cas de nécessité.

En revanche, et contrairement à ce que peut prétendre le rapport de l'IGAS, le médecin de BIOTRIAL n'était **pas confronté à un état alarmant du sujet** lors de son hospitalisation et aucun élément indiqué par le CHU lors de la conversation téléphonique de 22h00 n'était susceptible de laisser présager une éventuelle aggravation.

Sur ce point, la mission de l'IGAS dénature totalement le contenu de la lettre d'adressage dans son projet de rapport, prétendant pourtant la citer :

« L'équipe de BIOTRIAL en charge de l'essai a poursuivi la conduite de l'essai conformément au protocole mais n'a pas pris en compte l'état de la personne hospitalisée depuis plus de 10 heures

alors même que le courrier de transfert de BIOTRIAL au CHU la veille au soir fait état « d'état ... majeur » et d'un lien possible avec le produit administré. » (p. 44).

Or, le courrier de transfert indique :

« L'examen neurologique révèle un ... majeur, sans ...objectifé jusqu'alors. Il n'a pas été retrouvé de Les ..sont non déficitaires en dehors de ... et des ... »

Les symptômes n'étaient pas inquiétants.

Le cahier des événements indésirables confirme d'ailleurs l'intensité « modérée » de ces symptômes.

A ce stade, il n'était donc nullement question, dans la lettre de transfert, comme le prétend la mission de l'IGAS d'un « état ... majeur ».

Réponse de la mission :

Le secret médical s'oppose à ce que le contenu détaillé de la lettre de transfert soit cité in extenso dans un rapport administratif. Par ailleurs, comme le montre l'extrait cité par BIOTRIAL, la lettre du médecin de garde fait bien mention d'un état..majeur.

7. Des aveux mêmes de la mission de l'IGAS *« le recueil des EI éventuels a suivi une procédure habituelle selon une logique de déclaration spontanée et d'interrogation systématique régulière mais non suggestive. Les documents consultés par la mission ont permis d'en faire un contrôle de qualité. »*

L'intensité « modérée » constatée par le médecin de garde au moment de l'hospitalisation ne permettait pas de qualifier cette occurrence comme étant, à ce stade, un événement indésirable grave.

Concernant la qualification des occurrences, nous vous renvoyons à nos précédentes observations mais tenions juste à rappeler les critères permettant de qualifier un événement indésirable grave :

« En effet, la CT-3 dispose (reprenant en cela les termes de la Directive 2001/20/CE) :

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

24. L'article 2, point o), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable grave» comme suit :

*«**événement indésirable** ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales». »*

Ainsi, l'EIG est soit un évènement (pas de lien causal patent) soit un effet (lien causal raisonnable avec l'utilisation du produit) qui se caractérise par sa gravité.

*Par ailleurs, la CT-3 précise également le **moment** auquel la notion de gravité doit être appréciée (article 4.2 point 25) :*

« 4.2.2. «événement indésirable grave»

25. Ces caractéristiques/conséquences doivent être examinées au moment où l'événement se produit. Par exemple, s'agissant d'un événement pouvant entraîner la mort, ce terme désigne un événement au cours duquel le sujet risquait de décéder; il ne désigne pas un événement qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave. » »

(p. 14 de nos précédentes observations)

Lors de l'hospitalisation, l'état de santé du sujet ne présentait pas un niveau de gravité permettant de considérer que le médecin de garde était confronté à un EIG.

Lors de l'échange téléphonique de 22h il en était de même puisque le service des urgences était prêt à renvoyer le volontaire dans les locaux de BIOTRIAL si les résultats de son scanner étaient normaux.

Or, une fois encore, *a posteriori*, il s'avère que les résultats du scanner n'ont pas mis en avant une situation inquiétante et se sont avérés normaux.

« Un scanner cérébral est rapidement réalisé sans injection puis avec injection de produit de contraste ne montrant pas d'argument pour uned'allure récente, montrant une avec une interprétation qui reste difficile en raison des nombreux artéfacts, et après injection de produit de contrastes une bonne perméabilité, notamment de ..., une bonne perméabilité des .. et un doute sur, une .. satisfaisante, l'absence d'effet de masse du..et une intégrité du »

L'hospitalisation aurait donc été de courte durée sans ce refus opposé par le médecin de garde de BIOTRIAL de récupérer le volontaire après le scanner, refus opposé par précaution et pour assurer la meilleure sécurité possible au volontaire.

On notera enfin que la mission elle-même fait état d'un score de Glasgow de 14 sur une échelle de 15, relevé au CHU le lundi à 5h12.

L'état du sujet hospitalisé a donc bien été pris en compte par BIOTRIAL **mais aucun élément ne pouvait laisser présager l'évolution dramatique de ses symptômes le lendemain matin.**

Réponse de la mission :

La mission n'affirme évidemment pas ni ne suggère que l'évolution dramatique du lendemain pouvait être anticipée par BIOTRIAL lorsqu'elle a procédé à l'hospitalisation du 1er volontaire.

Elle renvoie pour le reste à ses précédentes observations.

8. Contrairement aux affirmations péremptoires de l'IGAS, l'équipe de BIOTRIAL n'avait pas l'obligation de se tenir informée de manière active de l'état de santé du volontaire hospitalisé mais demeurait bien dans l'attente d'informations en provenance du CHU auquel il avait été demandé de réaliser des examens complémentaires approfondis.

D'ailleurs, pourquoi le service des urgences n'a pas contacté BIOTRIAL vers 00h00, après l'obtention des résultats du scanner et la consultation sur place de l'interne de neurologie qui a préconisé un traitement par KARDEGIC 160mg avec une indication d'IRM le lendemain ?

Le service des urgences a dû estimer que les résultats normaux du scanner n'exigeaient pas d'informer spécifiquement BIOTRIAL et qu'il convenait d'attendre la fin de la réalisation de l'ensemble des examens requis et notamment de l'IRM prévu le lendemain matin pour revenir vers BIOTRIAL avec les résultats.

Réponse de la mission :

Ibidem supra. Il était de la responsabilité de BIOTRIAL de s'informer le 11 janvier, avant de procéder à l'administration du produit, de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé la veille. BIOTRIAL ne disposait alors d'aucune information l'autorisant à supposer que son état s'était stabilisé ou amélioré ni que le lien entre ses troubles et le produit pouvait être écarté. Sa responsabilité majeure de protection des

autres volontaires participant à l'essai exigeait de sa part une recherche préalable d'information.

9. Il est simple pour la mission de l'IGAS d'émettre un certain nombre d'hypothèses biaisées *a posteriori*.

« Si BIOTRIAL s'était tenu informé avant de poursuivre l'administration du produit aux autres personnes de la cohorte, il aurait su que l'état de santé du sujet hospitalisé était resté préoccupant toute la nuit, qu'il ne s'était pas amélioré, mais qu'au contraire il s'était aggravé au petit matin (...), que l'interne de neurologie avait été rappelé à 7h30 et que la demande d'IRM avait été réitérée en urgence. »

Ces affirmations sont pour le moins surprenantes.

Elles proviennent de la synthèse chronologique établie par la direction générale du CHU de Rennes **le 29 février 2016** (Annexe 4), soit quelques jours après que BIOTRIAL ait transmis ses propres observations à la mission de l'IGAS sur la note d'étape.

Il est particulièrement troublant que la direction du CHU de Rennes ait établi, le 29 février 2016, certainement à la demande des inspecteurs de l'IGAS, une « *note relative aux échanges entre Biotrial et les professionnels du CHU de Rennes ayant pris en charge la personne hospitalisée dans le cadre de l'essai clinique de phase 1, du dimanche 10 au lundi 11 janvier 2016 **avant huit heures du matin*** » (p. 114).

Pourquoi 8h du matin ? Pourquoi pas jusqu'à 12h le 11 janvier 2016?

La raison d'une telle limitation à 8 heures du matin pourrait-elle être de ne pas faire apparaître l'appel passé par BIOTRIAL **à 9h00 ?**

On ne peut aussi que s'étonner d'une telle rédaction quand le rapport de la mission de l'IGAS fait lui-même apparaître que c'est à 9h56, que le score de Glasgow (qui était de **14 à 5h12) est relevé à 8. Comment (et pourquoi) cet horaire de 9h56, deux heures après l'administration, peut-il être qualifié de « *petit matin* » ?**

S'agit-il de tenter de renforcer l'argumentaire de la mission de l'IGAS consistant à reprocher une absence de recherche d'information active et régulière de la part de BIOTRIAL ?

Dans sa note d'étape, la mission de l'IGAS reprochait à BIOTRIAL de ne pas s'être tenu informé de l'évolution de l'état de santé du volontaire hospitalisé avant de procéder à l'administration du produit chez les autres volontaires.

La mission de l'IGAS ne justifie pourtant pas d'une quelconque aggravation de l'état du volontaire avant 8h, soit l'heure des administrations du produit à l'essai du fait de la nécessité que les volontaires soient à jeun.

I Réponse de la mission :

bidem supra point 9.

Par ailleurs, le manquement reproché portant sur l'absence de recherche d'information sur l'état de santé du volontaire hospitalisé et l'absence consécutive de réitération du consentement des autres volontaires avant l'administration du produit le 11 janvier 2016, la note demandée au CHU porte sur les échanges entre BIOTRIAL et le CHU avant l'heure de cette administration.

10. La note d'étape ne contenait aucune information précise sur le déroulé des évènements au sein du CHU, ce qu'avait d'ailleurs souligné BIOTRIAL qui se trouvait également dans l'incapacité de connaître avec précision le moment où l'état de santé du sujet s'était dégradé faute de disposer d'informations précises en ce sens émanant du CHU.

« Or, sauf à considérer que l'IGAS dispose d'informations sur l'état de santé du volontaire 2508 plus précises que celles obtenues par BIOTRIAL le 11 janvier 2016 à 9h00 auprès du CHU, sans pour autant avoir estimé nécessaire d'en faire état dans sa note d'étape, le simple fait de réaliser des examens complémentaires approfondis pour savoir si des symptômes sont liés au produit administré, **ne constitue ni une nouvelle information significative ni aucune raison objective justifiant de recueillir un nouveau consentement.** » (p. 8 des Observations de BIOTRIAL sur la note d'étape)

Ainsi, BIOTRIAL a appris à la lecture de la note récapitulative établie postérieurement aux faits par la Direction du CHU que l'état de santé du sujet s'était prétendument dégradé juste avant l'administration du produit aux autres volontaires, soit aux environs de 7h30.

Cette révélation est empreinte d'opportunisme.

En effet, elle ne correspond pas aux informations contenues dans le rapport d'hospitalisation établi le 29 janvier 2016 par les cliniciens du CHU eux-mêmes !

« Le 11/01/2016 **à 8 h** une confusion est constatée. Les neuroradiologues sont alors rappelés pour une IRM en urgence (...) ». L'IRM sera réalisée **à 10h45**.

Réponse de la mission :

La mission ne peut que s'étonner que BIOTRIAL continue à soutenir que la possibilité d'effets neurologiques adverses du produit, ayant nécessité d'hospitaliser le 1er volontaire, ne constituait pas une information significative susceptible de remettre en cause le consentement des autres volontaires à participer à l'essai alors qu'elle n'était pas mentionnée dans la notice d'information remise aux volontaires en vue du recueil de leur consentement..

11. Si l'état du volontaire s'était effectivement aggravé soudainement au petit matin (7h30 ou 8h00 ?) le service d'urgence aurait dû prévenir immédiatement BIOTRIAL.

Il faut sur ce point souligner que le CHU ne pouvait ignorer l'heure à laquelle les produits étaient administrés.

En effet, en application de l'article 3 de l'arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherche biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du CSP, BIOTRIAL a, avant le démarrage de son essai, **communiqué au personnel du service de soin d'urgence du CHU de Rennes le résumé du protocole.**

Or, il est précisé dans ce résumé (p. 5) que « le BIA 10-2474 et le placebo seront administrés par voie orale avec 240 ml d'eau plate, **le matin** après un jeûne d'au moins 8 heures ».

Ainsi, dans l'hypothèse où le service de soins d'urgence avait eu connaissance au petit matin, et éventuellement avant 8h00 le lundi 11 janvier 2016, d'une aggravation de l'état de santé du volontaire 2508, il était de sa responsabilité d'en informer immédiatement BIOTRIAL afin que d'éventuelles mesures soient prises pour envisager de suspendre l'administration prévue par le protocole.

Réponse de la mission :

Ibidem supra (point 9).

12. La mission de l'IGAS n'a de cesse de reprocher à BIOTRIAL de ne pas s'être rapproché du service des urgences afin de requérir – et d'obtenir – des informations sur l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé préalablement à l'administration du médicament à l'étude aux autres sujets.

Une fois encore, la mission de l'IGAS fait montre d'une méconnaissance de la réglementation en vigueur qui ne peut être passée sous silence.

En effet, pour caractériser ce prétendument manquement imputable à BIOTRIAL, la mission laisse à penser que BIOTRIAL répondrait d'une obligation de s'informer auprès des urgences.

Or, comme l'explicite le Professeur PY dans la note jointe (annexe 1), non seulement le médecin investigateur « *n'a aucune obligation de solliciter des informations sur l'état du patient* » mais au surplus, « *il apparaît que le secret professionnel s'oppose à ce que le service d'accueil [ici service d'urgence] puisse ne serait-ce que répondre à d'éventuelles questions qu'il formulerait.* »

Il est donc vain pour la mission de l'IGAS de prétendre que BIOTRIAL a commis un manquement majeur en ne se rapprochant pas du service des urgences avant d'administrer le traitement aux autres volontaires de l'étude puisque non seulement une telle obligation n'existe pas, mais qu'au surplus, BIOTRIAL se serait vu, face à une telle demande, opposer le secret médical.

Au contraire, et vu les dispositions de l'article 223-6 alinéa 2 du Code pénal, dans l'hypothèse où une telle aggravation de l'état de santé **serait survenue avant l'heure d'administration du médicament expérimental telle que connue du CHU**, il incombait au service des urgences d'en alerter d'immédiatement BIOTRIAL.

La tentative de la mission de l'IGAS d'inverser la charge de l'obligation d'information entre BIOTRIAL et le CHU est vouée à l'échec et ne saurait fonder la qualification d'un quelconque manquement imputable à BIOTRIAL.

Réponse de la mission :

Ibidem supra point 8.

Par ailleurs, sans qu'il soit besoin de discuter la validité de l'argumentaire relatif au secret médical, la mission observe que la prétendue impossibilité d'obtenir auprès des médecins du CHU les informations médicales nécessaires n'aurait pu avoir pour effet d'exonérer BIOTRIAL de sa responsabilité vis-à-vis des autres volontaires. La mission considère en effet que pour garantir la sécurité des autres volontaires, BIOTRIAL n'avait d'autre choix que de suspendre l'administration du produit tant qu'il ne disposait pas des informations probantes lui permettant d'écarter un lien avec le produit et/ou d'établir le caractère non préoccupant des troubles à l'origine de l'hospitalisation ».

13. Enfin, les raisons ayant pu entraîner la dégradation brutale de l'état de santé du sujet 2508 peuvent être multiples.

A titre d'exemple, l'administration concomitante d'une sédation par morphine et benzodiazépine qui a été réalisée aux urgences au cours de la nuit ne pourrait-elle pas être à l'origine de la confusion mentale qui a été constatée à 8h ?

Autant de questions qui démontrent l'impossibilité dans laquelle se trouvait BIOTRIAL de prévoir et même d'imaginer que l'état du volontaire allait se dégrader de la sorte au petit matin en l'absence de tous signaux en ce sens et de toute information par le service hospitalier en charge du sujet susceptibles d'alerter BIOTRIAL.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

14. Malgré tout ce qui précède, la mission estime que « *ces éléments étaient en faveur d'un fait nouveau de sécurité qui aurait dû avoir une incidence sur la conduite de l'essai et était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration aux autres volontaires sains de l'essai* ».

Ces affirmations sont inacceptables et ne reposent sur aucun fondement ou référentiel opposable ou sérieux.

Elles sont l'illustration parfaite de l'arbitraire de ce rapport.

Par un curieux hasard, un prétendu « *fait nouveau de sécurité* » apparaît au moment précis de l'administration du produit aux autres volontaires réalisée conformément au protocole.

Par un curieux hasard ce « *fait nouveau de sécurité* » était de nature à faire suspendre toute nouvelle administration.

Il est tellement simple, *a posteriori*, lorsque l'on dispose d'un recul de plusieurs mois et après avoir compilé de nombreuses données et informations qui n'étaient pas disponibles sur le moment, de donner des leçons sur la conduite à tenir face à de tels événements !

BIOTRIAL souhaite rappeler, à ce sujet, le caractère « *stupéfiant et inédit* »¹⁰¹ des événements qui se sont déroulés au cours de cet essai.

Une fois encore, comment BIOTRIAL pouvait imaginer une telle évolution et surtout disposer des informations nécessaires compte tenu des difficultés de communication avec le CHU et relevées par la mission de l'IGAS dans son rapport (p. 52).

Rappelons que le lundi matin, lorsque BIOTRIAL s'est rapproché du CHU de Rennes, il a fallu attendre plus d'1h00 avant que le CHU ne rappelle BIOTRIAL.

Dans ces conditions, si BIOTRIAL avait appelé le CHU vers 7h00 ou 7h30, soit avant l'heure d'administration, pour s'enquérir de l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé, à quel moment le CHU aurait rappelé BIOTRIAL ?

Surtout quelle information aurait transmis le CHU à BIOTRIAL sachant que jusqu'à 8h la situation ne semblait pas préoccupante.

A suivre le raisonnement de l'IGAS, si BIOTRIAL avait appelé le CHU avant 8h et que le CHU avait lui-même recontacté BIOTRIAL avant 8h00, l'administration du produit aurait quand même eu lieu.

Ainsi, sauf à vouloir se prêter à un procès d'intention, il est parfaitement infondé d'affirmer que « *le manquement majeur reproché par la mission porte sur le devoir de protection des volontaires*

¹⁰¹ Compte-rendu de la réunion du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « Inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) » du 15 février 2016

incombant à l'investigateur qui exigeait de sa part de s'informer activement et régulièrement de l'état de santé du volontaire hospitalisé ».

En l'espèce, une telle recherche active d'information, qui n'était motivée par aucun signe particulier, n'aurait eu strictement aucune incidence sur la protection des volontaires puisque aucun élément objectif lié à l'évolution de l'état de santé du sujet hospitalisé n'aurait pu conduire à suspendre l'administration des produits expérimentaux.

Aucune faute n'a été commise et donc aucun manquement ne peut être reproché à BIOTRIAL.

Réponse de la mission :

Ibidem supra. En l'absence d'information permettant d'écarter tout lien entre les troubles à l'origine de l'hospitalisation du volontaire et le produit et/ou, a minima, toute préoccupation sur la nature des troubles et leur évolution, la suspension de l'administration s'imposait par précaution.

15. Enfin, et contrairement aux affirmations des inspecteurs de la mission de l'IGAS il n'était pas admis, le lundi matin, l'existence d'un lien probable entre les symptômes isolés constatés chez le sujet hospitalisé et le produit expérimental.

Des examens avaient été requis notamment pour confirmer ou infirmer l'existence d'un lien possible entre les symptômes d'intensité modérée constatés le dimanche soir chez le sujet 2508 et le médicament expérimental.

Or, le lundi matin, aucun lien de causalité n'avait été mis en évidence entre l'aggravation de ces symptômes à partir de 8h00 et le produit expérimental.

Si la mission de l'IGAS se livrait à une appréciation objective des faits tels qu'ils se sont déroulés entre la soirée du 10 janvier et la matinée du 11 janvier 2016, elle ne pourrait pas reprocher à BIOTRIAL un quelconque manquement majeur au devoir de protection des volontaires.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

La mission rappelle que le principe de protection des volontaires prime les seuls intérêts de la recherche.

En conséquence, l'établissement d'un lien de causalité avéré entre les troubles ayant conduit à hospitaliser un volontaire et le produit expérimental n'est nullement requis pour suspendre l'administration. A l'inverse, seule la disponibilité d'éléments suffisamment probants en faveur de l'absence de lien de causalité pouvait autoriser les responsables de l'essai à poursuivre l'administration du produit expérimental.

II. Sur la prétendue absence d'information donnée autres participants à l'étude de sorte à permettre une révision de leur consentement

Concernant ce point nous renvoyons l'IGAS à nos précédentes observations et souhaitons ajouter les éléments suivants.

1. Une fois encore la mission de l'IGAS affirme de manière péremptoire, en total décalage avec les faits tels qu'ils se sont déroulés, que les volontaires présents n'ont pas été à même « *de pouvoir réviser leur consentement à continuer à participer à l'étude alors même qu'un fait significatif était survenu* ».

De quel « fait significatif » s'agit-il ?

La mission de l'IGAS ne le précise pas et pour cause.

Elle est en effet incapable de fixer avec certitude l'heure précise à laquelle l'état du sujet s'est dégradé, à considérer, bien entendu, que cette aggravation constitue un fait significatif nécessitant une nouvelle information des autres volontaires.

Etait-ce à 7h30, 8h ou plus tard à 9h55 au moment où le patient a été pris en charge par l'unité des urgences vitales du service des urgences ?

Il est donc reproché à BIOTRIAL un manquement majeur consistant à ne pas avoir informé les autres volontaires d'un fait qui n'était probablement pas encore survenu !

Selon l'IGAS, BIOTRIAL aurait donc dû s'enquérir d'un fait significatif qui ne s'était pas encore produit et, s'abstenant, BIOTRIAL aurait ainsi commis un manquement majeur.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

2. La mission de l'IGAS n'est sans doute elle-même pas très convaincue du sérieux de sa position puisqu'elle se voit contrainte d'ajouter pour maintenir son appréciation quant à la gravité du manquement constaté : « *Quand bien même l'état de santé du volontaire hospitalisé serait resté stable, la réitération du consentement des autres volontaires aurait dû être sollicitée après délivrance d'une information complète sur les circonstances de l'hospitalisation et son lien éventuel avec le produit expérimental* ».

Le malaise de la mission de l'IGAS face à ses propres contradictions est ici patent.

Le prétendu fait significatif consistant en l'aggravation de l'état du sujet hospitalisé ne s'est probablement pas (et très certainement pas) déroulé avant l'administration du produit expérimental.

La mission de l'IGAS se voit donc contrainte d'indiquer que, finalement, l'hospitalisation d'un volontaire en vue de réaliser des examens complémentaires approfondis, suite à des événements indésirables d'intensité modérée, est un événement qui nécessite la réitération du consentement des autres volontaires.

Cela n'est pas sérieux.

Une fois encore sur quel référentiel se basent les inspecteurs de la mission de l'IGAS pour affirmer de telles inepties ?

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

3. Peut-être s'agit-il de l'article L. 1123-10 du Code de la santé publique selon lequel « *en cas d'évènement indésirable et a fortiori d'évènement indésirable grave, le consentement des personnes participant à l'essai doit être à nouveau sollicité après qu'ils ont reçu une information à ce sujet* ».

Si oui, la lecture qu'en fait la mission de l'IGAS ne peut qu'être qualifiée de fantaisiste.

Son interprétation de ce texte est en effet totalement erronée puisqu'elle fait fi du degré de gravité caractérisant les événements indésirables devant être notifiés au CPP et suite à la survenue desquels, le CPP peut exiger du promoteur et de l'investigateur une réitération de leur consentement par les participants.

« Article L. 1123-10

Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises. »

En application de l'article R. 1123-47 du CSP les événements devant être notifiés au CPP sont les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) et non tous les EI ou EIG.

Ainsi, l'IGAS, en mettant à la charge de l'investigateur de prétendues obligations qui ne ressortent d'aucun texte, fait naître de prétendus manquements graves, ignorant volontairement les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Réponse de la mission :

La mission observe que BIOTRIAL, interrogé sur ce point dans le cadre des entretiens précédant la note d'étape, avait alors fait valoir que les autres volontaires étaient parfaitement informés de l'évènement « puisqu'ils avaient vu partir le volontaire concerné à l'hôpital » et qu'il n'y avait par conséquent pas eu lieu de solliciter à nouveau formellement leur consentement.

Elle maintient pour le reste ses observations, l'hospitalisation du 1er volontaire pour des troubles présentant un lien possible avec le produit constituait une nouvelle information significative, au sens de la note d'information remise aux volontaires, qui nécessitait de vérifier le maintien de leur consentement à participer à l'essai.

4. Enfin sur ce point, il convient de rappeler à la mission qu'un recueil de consentement éclairé ne peut s'effectuer que sur la base d'une information validée, étayée et vérifiée.

Ce point pourtant ne semble pas être ignoré par la mission qui souligne que l'investigateur doit délivrer « *une information claire et complète* ».

Un investigateur ne peut pas communiquer aux volontaires l'ensemble des doutes, questions et hypothèses qui surviennent lors de la réalisation de ce type d'essai (la plupart des modifications observées de l'état des volontaires étant possiblement secondaires au produit testé, seule l'analyse des résultats permet de mettre en évidence des liens plausibles et établis qui seront nécessaires à une information éclairée).

Or, avant l'administration du produit à 8h, les informations qu'aurait pu recueillir l'investigateur ne lui aurait, en toute hypothèse, pas permis de délivrer une information exhaustive et pertinente aux autres volontaires.

Il semble que le seul changement noté à 8h du matin était une confusion du volontaire, élément assez peu informatif d'un point de vue médical qui pouvait relever d'une réaction individuelle du sujet à une étiologie non encore identifiée ou à un des médicaments ou produit de contraste administrés à l'Hôpital et rester de l'ordre du secret médical.

Il faut également noter que dès que BIOTRIAL a eu connaissance d'éléments précis sur l'état du volontaire hospitalisé, grâce au médecin investigateur qui s'était rendu au CHU, une réunion d'information des volontaires a été immédiatement organisée par ce dernier en début d'après-midi, le lundi 11 janvier 2016.

Les exigences en terme d'information et de confirmation du consentement relevées par la mission de l'IGAS ne sont absolument pas fondées, ne reposant sur aucun référentiel, mais surtout vont à l'encontre des dispositions de l'article L. 1122-1-1 du CSP qui exige un consentement éclairé donc reposant sur une information validée, étayée et vérifiée.

Qui plus est, à pousser le raisonnement *a posteriori* comme le fait la mission, on peut penser qu'un retrait de consentement aurait pu conduire au retour au domicile de certains volontaires, avant l'apparition des premiers effets secondaires sur les autres sujets, avec les conséquences dramatiques que l'on peut alors imaginer en termes de prise en charge médicale lors de la survenue des symptômes les concernant. Quelle aurait été alors dans ce cas la préconisation de la mission ?

Réponse de la mission :

Ibidem supra. Le responsable de l'essai a l'obligation de tenir les volontaires informés des événements susceptibles d'affecter leur volonté de participer à l'essai. Il ne lui est pas demandé pour ce faire d'avoir levé toutes les incertitudes concernant lesdits événements et leur étiologie.

III. Le non-respect du devoir d'information sans délai à l'autorité

Sur ce point BIOTRIAL maintient sa position et conteste tout manquement majeur découlant d'un soi-disant non-respect du devoir d'information sans délai de l'autorité.

1. La position de la mission de l'IGAS démontre une fois encore sa méconnaissance du sujet et son ignorance des règles en vigueur.

La mission de l'IGAS indique en page 47 de son rapport que les règles relatives à la vigilance et aux mesures urgentes de sécurité en matière de recherche biomédicale sont précisées par « *l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain* ».

Malheureusement pour les inspecteurs de l'IGAS, la crédibilité de leurs démarches et de leurs analyses, cet arrêté a été abrogé en avril 2014 !

Si les inspecteurs de la mission de l'IGAS avaient consulté **l'arrêté du 14 avril 2014** fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, qui a abrogé l'arrêté du 24 mai 2006, ils auraient pu constater que l'article 5 conditionnait le **moment où le promoteur devait déclarer** les suspicions d'évènements indésirables graves et inattendus **à la réunion de plusieurs éléments.**

« Art. 5 (...)

La déclaration initiale d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu est réalisée dès que possible et au plus tard dans les délais prévus par l'article R. 1123-47 du code de la santé publique, dès que le promoteur a connaissance au moins des éléments suivants :

- 1. Le nom du médicament expérimental suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'effet indésirable.*
- 2. L'existence d'une personne ayant présenté l'effet indésirable, identifiable, notamment par son numéro de code identifiant dans la recherche concernée.*
- 3. Une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu.*
- 4. Un investigateur ou tout autre notificateur identifiable.*
- 5. L'identifiant unique de la recherche (numéro EudraCT, le cas échéant).*
- 6. Le numéro du protocole de la recherche attribué par le promoteur.*
- 7. Une évaluation de la causalité.*

(...) »

Réponse de la mission :

La mission prend acte de l'erreur de référence dans le rapport provisoire, étant observé que l'arrêté du 12 avril 2014 constitue pour l'essentiel une réécriture des dispositions de l'arrêté du 6 mai 2006 sans impact sur ses conclusions. La mission invite en effet la société BIOTRIAL à se reporter au 1er alinéa de l'article 5 de l'arrêté de 2006, lequel prévoit que la déclaration à l'ANSM d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu comporte les informations décrites en annexe - dont les points k) et l) concernent l'évaluation du lien de causalité.

2. En d'autres termes, la déclaration de la suspicion d'EIGI ne pouvait intervenir qu'à compter du moment où le promoteur était en mesure d'établir une évaluation de la causalité de l'évènement (qualifié alors « d'effet ») indésirable grave inattendu.

Dès le 11 janvier 2016 après-midi et après avoir décidé de suspendre l'administration du produit expérimental à titre de précaution, les équipes de BIAL et BIOTRIAL ont essayé d'établir un lien de causalité entre la survenue de l'évènement indésirable grave et le produit à l'essai.

Toute la journée du 12 janvier 2016, a également été consacrée à l'analyse des informations en possession des équipes de BIAL et BIOTRIAL afin d'essayer de comprendre les origines de l'évènement indésirable grave et de procéder à l'évaluation de la causalité nécessaire en vue de la déclaration de la suspicion d'un EIGI.

Or, cette évaluation de la causalité n'a pu véritablement être établie que le 13 janvier 2016.

Voir en ce sens nos précédentes observations, p. 16 :

« 5. Le mercredi 13 janvier 2016 matin, suite à la survenue de nouvelles occurrences graves chez les autres sujets, la situation doit être qualifiée d'Effet Indésirable Grave et Inattendu (EFIGI).

A ce stade le lien entre l'utilisation du produit expérimental et la survenue des occurrences graves devient raisonnablement envisageable.

*L'occurrence doit donc être qualifiée **d'effet**.* »

Ce n'est qu'à partir de cet instant, c'est-à-dire de l'établissement d'un lien raisonnablement envisageable entre l'utilisation du produit et la survenue des occurrences graves qu'un promoteur est en mesure de considérer que le protocole ou le produit **est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.**

3. A dessein, dans ses développements, la mission de l'IGAS omet de prendre en compte **la nécessaire causalité entre un fait nouveau** et le risque que ce fait nouveau présente pour la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

« Article L. 1123-10

(...)

Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises. »

En l'espèce, **le fait nouveau** ne peut être situé au moment de la suspension de l'administration du produit **mais doit l'être à l'identification, le 13 janvier 2016, du lien raisonnablement envisageable entre le produit expérimental et la sécurité des personnes.**

4. « *La mission estime au contraire que ce lien de causalité pouvait alors [lorsque le promoteur et l'investigateur ont décidé de suspendre l'administration du produit] être fortement suspecté.* »

Il est toujours possible « d'estimer » *a posteriori*.

Toutefois, en l'espèce, quel élément permet à la mission de l'IGAS de supposer qu'un risque pouvait être identifié pour l'ensemble des personnes se prêtant à la recherche alors même que le personnel soignant se trouvait face à un événement imprévisible et isolé ?

On rappellera que selon une étude réalisée par le Club Phase 1, 65 % des EIG survenus en France de 2004 à 2011 n'étaient pas liés au produit expérimental.

La suspension de l'administration du produit est une mesure de précaution qui ne peut être qualifiée de mesure de sécurité qu'à compter du **13 janvier 2016.**

Or, l'ANSM a été informée de ce fait nouveau et de la mesure mise en œuvre en réponse, dès le 13 janvier 2016 après-midi, soit « sans délai » en stricte conformité aux exigences réglementaires.

L'IGAS, sans dénaturer tant les faits que les règles de droit applicables en matière de vigilance, ne peut reprocher le moindre manquement à l'encontre de BIOTRIAL en ce qui concerne le non-respect des délais imposés lors de l'information des autorités.

Réponse de la mission :

La mission maintient ses conclusions sur 3^{me} manquement, le rapport exposant suffisamment les raisons pour lesquelles l'autorité sanitaire devait être informée sans

délai des mesures de sécurité prises le 11 janvier 2016 par BIAL et BIOTRIAL face à un évènement qui devait par suite être regardé comme un fait nouveau de sécurité.

IV. La mission conditionne le maintien de l'autorisation du lieu de recherche à la mise en place très rapide d'un plan d'action spécifique

L'assertion selon laquelle « *la mission estime que BIOTRIAL et l'équipe en charge de l'essai ont manqué à leur devoir de protection des volontaires dans la gestion des évènements indésirables graves survenus au cours de l'essai* » est inacceptable, inadmissible et diffamante.

1. La mission n'a pas connaissance de la réglementation en vigueur en matière de vigilance dans le cadre de recherches biomédicales (ignorant que l'arrêté du 24 mai 2006 a été abrogé) mais n'hésite pas à envisager le retrait d'une autorisation administrative délivrée par l'ARS sur la base de critères parfaitement réunis.

La mission ose mettre en doute « *la compétence des équipes de BIOTRIAL pour assurer la sécurité des volontaires participants à des essais* » alors que c'est très certainement grâce au professionnalisme et au sang-froid de ses équipes que les conséquences dramatiques de l'essai BIA 10-2474 n'ont pas pris une ampleur encore plus terrible.

Il est inacceptable de lire dans ce rapport et totalement démenti par ce qui précède que « *les manquements et insuffisances constatés au regard de la protection des volontaires résultent ainsi, non d'un déficit de compétence a priori, mais d'un déficit dans leur mise en œuvre dans une situation exceptionnelle* ».

BIOTRIAL conteste fermement un quelconque manque de vigilance et de réactivité pour assurer la protection des volontaires.

Dès la survenue de l'accident, BIOTRIAL a mis en œuvre l'ensemble des mesures nécessaires pour assurer le suivi des volontaires ayant participé à l'essai.

Dès la sollicitation de l'ANSM (email en date du 14 janvier 2016 à 21h12), la levée de l'insu a été réalisée sur l'ensemble de l'essai et les 84 volontaires sous produit actif (cohortes SAD, FE et les 4 premières cohortes de MAD) ont été recontactés pour réaliser une visite additionnelle dans laquelle un examen clinique et un examen neurologique ont été pratiqués.

Tous les sujets ont été vus par un médecin de Biotrial entre le 16 janvier et le 15 mars 2015, les examens pratiqués étaient tous normaux. En accord avec l'ANSM, les résultats ont été compilés sous forme de tableaux et seront annexés au rapport clinique de l'essai.

Réponse de la mission :

Ibidem supra.

Le manque de vigilance et de réactivité pointé par le rapport de la mission concerne uniquement les volontaires de la cohorte MAD 50 mg. Plusieurs éléments ont conduit la mission à formuler des observations sur les conditions de surveillance des volontaires de cette cohorte.

La survenue d'effets indésirables en phase MAD 10 mg, certes banaux et sans caractère alarmant mais pouvant orienter vers le système nerveux central, auraient pu conduire

par principe à une surveillance plus systématique au cours des phases ultérieures d'escalade de dose compte tenu de la nature du produit à l'essai.

Cette même attitude systématique s'imposait aux yeux de la mission après l'hospitalisation du volontaire n° 2508 le dimanche 10 janvier 2016.

Ainsi, le sujet n° 2501 aurait dû être examiné entre 23h le mardi 12 janvier et 7h30 le lendemain matin. Le volontaire n° 2505 a présenté un symptôme d'intensité légère le soir du mardi 12 janvier alors que le volontaire n°2501 avait été adressé aux Urgences du CHU quelques trois heures auparavant et que le volontaire n° 2508 était hospitalisé depuis deux jours. Or il n'a eu d'examen clinique systématique que le lendemain, le 13 janvier à 15h55.

Comme indiqué dans le rapport la mission s'est interrogée sur les conditions de surveillance de la personne hospitalisée ce dimanche 10 janvier 2016 et sur les conditions dans lesquelles ont été mis en évidence et surveillés les effets indésirables survenus ce jour là et qui ont conduits à son hospitalisation.

La mission a pris connaissance du document officiel de suivi clinique du volontaire rempli par les médecins investigateurs dans le cadre de l'essai et du dossier médical du volontaire dans le service des urgences du CHU et a constaté que ceux-ci ne se recoupaient pas parfaitement. Elle a privilégié pour relater la chronologie des faits, le témoignage du médecin de garde physiquement présent chez BIOTRIAL le samedi 9 janvier et le dimanche 10 jusqu'à 18h et celui du médecin qui a pris le relai de la garde le dimanche 10 janvier d'une part - étant précisé que ces derniers ne sont pas des médecins salariés de BIOTRIAL- et la lettre de transmission du médecin de garde chez BIOTRIAL au CHU d'autre part.

Il ressort du témoignage du médecin présent le dimanche jusqu'à 18h, comme indiqué dans le rapport, que le volontaire a été vu et questionné par lui à plusieurs reprises, que les manifestations signalées par le volontaire en début de matinée ne présentaient pas de caractère alarmant et qu'elles avaient cessé en fin de matinée.

La mission estime qu'il aurait été souhaitable d'assurer une surveillance et un examen clinique plus systématiques entre le début d'après midi et 18h30. Cependant, elle n'a pas considéré qu'il y ait eu là un manquement manifeste de la part du médecin de garde et de BIOTRIAL.

2. En l'espèce, « *la mission estime (...) qu'une injonction doit être adressée à BIOTRIAL pour qu'il présente sans délai un plan d'action, conditionnant le maintien de son autorisation(...)* ».

Ce faisant, l'IGAS va à l'encontre de la position de l'ANSM, autorité compétente en matière de tenue d'essai cliniques, laquelle n'a jamais ne serait-ce qu'envisagé de prendre une telle décision ou une quelconque injonction compte-tenu du respect non équivoque par BIOTRIAL des conditions d'obtention et de maintien de l'autorisation.

3. S'agissant enfin du plan d'action préconisé par la mission, BIOTRIAL demeure à la disposition des inspecteurs de l'ARS ou de l'ANSM, disposant d'une compétence en matière de recherche biomédicale, afin de collaborer à toute nouvelle inspection qu'ils jugeraient nécessaires pour vérifier la bonne application d'un tel plan.

Réponse de la mission :

La mission prend bonne note de cet engagement.

V. Les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités, les EIG rares, l'engagement du pronostic vital d'un sujet rarissime

Comme le souligne la mission d'inspection, la survenue d'évènements de gravité majeure en 1^{ère} administration est rarissime.

1. La mission de l'IGAS indique qu'il existe peu de données disponibles sur le sujet.

Afin de corroborer le caractère exceptionnel et accidentel de l'occurrence survenue en l'espèce, l'IGAS pourra utilement se reporter, de première part, à l'étude réalisée par le Club Phase 1 : « *Serious adverse events in early drug development : results from a 6-year survey conducted in France by the Club Phase I* ».

D'autre part, l'IGAS pourra aussi utilement se rapporter aux études suivantes :

- Johnson RA1, Rid A2, Emanuel E3, Wendler D4 Risks of phase I research with healthy participants: A systematic review. Clin Trials. 2016 13(2):149-60 ;
- Emanuel EJ1, Bedarida G2, Macci K2, Gabler NB3, Rid A4, Wendler D5..Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. BMJ. 2015 ;
- Sibille M, Deigat N, Janin A, et al. Adverse events in phase I studies: a report in 1015 healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54:13-20 ;
- Lutfullin A, Kuhlmann J, Wensing G. Adverse events in volunteers participating in phase I clinical trials: a single center five year survey in 1,559 subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43:217-26 ;
- Wensing G1, Ighrayeb IA, Boix O, Böttcher M.The safety of healthy volunteers in First-in-Man trials - an analysis of studies conducted at the Bayer in-house ward from 2000 to 2005. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 48(9):563-70 ;
- Orme M1, Harry J, Routledge P, Hobson S. Healthy volunteer studies in Great Britain: the results of a survey into 12 months activity in this field. Br J Clin Pharmacol. 1989 27(2):125-33 ;
- Rosenzweig et al, Clin. The Placebo Effect in Healthy Volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during Phase I studies. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 578-83.

2. Ainsi, et comme le souligne la mission de l'IGAS elle-même, les EIG sont rares dans les essais de phase 1 et les cas dans lesquels le pronostic vital d'un sujet a été engagé sont heureusement d'occurrence infinitésimale.

Ces données tendent donc bien à démontrer que l'accident survenu au décours de l'essai du laboratoire BIAL réalisé par BIOTRIAL revêt un caractère exceptionnel dont la matérialisation, en dehors de tout signe d'alerte, ne pouvait être anticipée par l'un quelconque des professionnels intervenus dans cette étude ou au décours de la prise en charge du sujet.

Si tous les acteurs en présence, et BIOTRIAL en premier chef, s'accordent à tout mettre en œuvre pour améliorer les pratiques et faire encore davantage diminuer le risque de réalisation de tels EIG, la volonté de trouver un responsable à tout prix dans la survenue d'un accident aussi exceptionnel est tout à la fois stérile et inefficace.

L'identification de mesures susceptibles de palier la répétition de tels drames devrait être l'objectif premier de l'IGAS qui introduit ici un biais dans l'analyse de la situation et de ses causes en

recherchant de façon dogmatique la responsabilité des opérateurs intervenus dans l'essai plutôt qu'en se livrant à une analyse objective des causes.

Conclusion

Aucun des trois prétendus manquements que la mission de l'IGAS argue être imputables à BIOTRIAL ne saurait être sérieusement retenus.

S'agissant du premier, non seulement la mission se livre à une réécriture à la fois mensongère et à charge de la chronologie des faits, mais au surplus elle n'hésite pas à créer des obligations non-prévues par le législateur et allant à l'encontre de principes d'ordre public dont la méconnaissance est pénalement sanctionnée (au cas particulier, le secret médical).

Sur le second prétendu manquement, la mission ne s'embarrassant pas de fondement textuel à ses assertions, s'enlise dans ses propres contradictions.

Enfin, s'agissant du dernier manquement argué, il repose lui aussi sur une interprétation erronée de la réglementation applicable.

Réponse de la mission :

La mission maintient son appréciation sur ces trois manquements.

V. Observations détaillées de BIOTRIAL sur le projet de rapport de l'IGAS

Réponse de la mission :

Au regard des observations et des réponses qui précèdent, la mission s'est bornée à commenter les éléments nouveaux du tableau ci-dessous.

Extrait du projet de rapport et emplacement	Observations de BIOTRIAL Sources
« <i>La suspension d'un essai suite à la survenue d'un événement indésirable grave est constitutive d'un fait nouveau de sécurité</i> ». synthèse p.7	Faux. Le lundi 10 janvier 2016, l'étude n'a pas été suspendue, mais uniquement l'administration du produit. <i>La mission : dont acte, étant observé que cela ne change pas le sens de l'observation.</i>
« <i>La mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur les points</i>	Si la mission estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée c'est-à-dire si des fautes ont été commises consistant, par exemple, en un non-respect d'obligations légales et réglementaires, elle doit

<p><i>suivants : »</i></p> <p>p. 9</p>	<p>être en mesure de la prouver. A défaut, il s'agit de propos diffamants ou dénigrants susceptibles, en l'occurrence, d'engager la responsabilité de leurs auteurs.</p> <p>A noter d'ailleurs que les choix opérés dans le cadre de la recherche, bien que pouvant être éclairés par des informations transmises par l'investigateur, sont de la responsabilité du promoteur. Tel est notamment le cas s'agissant du choix final des doses.</p> <p>Il est donc faux d'affirmer que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur le choix de la dose en MAD 5.</p>
<p><i>« Ces effets indésirables graves (EIG) et leur signalement à l'autorité sanitaire intervenu avec retard le jeudi 14 janvier 2016 (...) »</i></p> <p>p.13</p>	<p>Cette affirmation est totalement erronée ; les soi-disant EIG qui sont en réalité des suspicions d'EIGI et qualifiés comme tels à partir du 13 janvier 2016 ont été déclarés dans les délais légaux et réglementaires.</p> <p>Articles R. 1123-42 et R. 1123-47 du CSP</p> <p>Arrêté du 14 avril 2014</p>
<p><i>« Jeudi 14 janvier 2016 : l'ANSM est informée par BIOTRIAL de la survenue d'un EIG dans le cadre de l'essai »</i></p> <p>p.16</p>	<p>Faux. La mission se contredit avec les informations présentes en page 50 de son propre rapport. L'ANSM a été informée dès le 13 janvier 2016 après-midi comme cela est mentionné par la mission de l'IGAS et bien entendu confirmé par BIOTRIAL.</p>
<p><i>« la mission a conduit son analyse au regard : »</i></p> <p>p.17</p>	<p>Certains textes fondamentaux ne figurent pas dans la liste dressée par la mission, ce qui pose la question du niveau de connaissance et de compétence des inspecteurs en termes de recherche biomédicale.</p> <p>Déjà lors de la note d'étape, nous avons pu constater que la mission ignorait l'existence de la Communication— Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3») - (2011/C 172/01)</p> <p><i>La mission : une lecture plus attentive du rapport aurait permis à BIOTRIAL de constater que ce document est cité par la mission, notamment p 47 du rapport.</i></p> <p>Dans le cadre de ce rapport provisoire, nous avons pu constater que la mission ignorait que l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des</p>

	<p>déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherches biomédicales portant sur un médicament à usage avait été abrogé et remplacé par l'arrêté du 14 avril 2014.</p> <p>Aucun de ces textes ne figurent en page 17 ou 18 parmi les référentiels ayant permis à la mission de conduire son analyse !</p>
<p>« Les conditions d'administration du produit...n'offraient pas une sécurité optimale mais n'étaient pas contraires aux recommandations compte-tenu du niveau de risque pressenti » & 2.1.4 p.24</p>	<p>Cette observation est contradictoire : Si ces conditions sont conformes à la réglementation et au protocole, pourquoi émettre des doutes ?</p>
<p>« et les suites qui leur ont été données par BIOTRIAL, agissant par délégation de BIAL » p.28</p>	<p>La mission a partiellement pris en compte les remarques initiales de BIOTRIAL concernant son positionnement vis-à-vis du CPP en précisant par endroit que BIOTRIAL « agissait par délégation de BIAL ».</p> <p>Dans ces conditions, la mission doit en tirer toute les conséquences et faire preuve d'une plus grande rigueur dans ses formulations.</p> <p>Ex. : « sans reprendre dans le détail l'ensemble des remarques transmises à la société BIAL, par l'intermédiaire de la société BIOTRIAL, » ; « Sur quelques points, la société BIAL (et non BIOTRIAL) a indiqué qu'elle ne souhaitait pas suivre l'avis du CPP ».</p> <p>Les décisions relatives aux remarques formulées par le CPP sont de la seule et unique responsabilité du promoteur. BIOTRIAL ne saurait assumer ces choix qui lui ont été imposés.</p> <p>La mission : dont acte sur ce dernier point.</p>
<p>« la première remarque visait, selon le CPP, à remédier à une incohérence (... » p.28</p>	<p>Il est remarquable de constater la manière dont la mission dénature la réalité des faits en mettant en avant la position du CPP qui a suggéré de mettre en cohérence certains critères d'inclusion et d'exclusion du protocole.</p> <p>Comme nous avons pu le souligner dans nos précédentes observations et surtout documenté lors de nos échanges avec les inspecteurs de la mission, ces recommandations avaient été formulées par BIOTRIAL à l'attention du promoteur lors de l'élaboration du protocole.</p>

	<p>Le promoteur avait décidé de ne pas suivre ces recommandations.</p> <p>Il est regrettable que la mission n'ait pas l'honnêteté de faire état des conseils pertinents formulés par BIOTRIAL.</p> <p><i>La mission : ce paragraphe concerne l'évaluation du protocole menée par le CPP. Par ailleurs, la mission a considéré que s'il était pertinent de relever la contradiction de ces critères, il aurait été préférable de maintenir un questionnement spécifique sur la consommation de cannabis.</i></p>
<p>« visait surtout à permettre l'inclusion de sujets consommant du cannabis de façon très modérée »</p> <p>Note en bas de page n°31 (p.29)</p>	<p>Cette affirmation est fautive. La mise en cohérence des critères d'inclusion et d'exclusion n'avait pas pour objectif de permettre l'inclusion de sujets consommant du cannabis de façon très modérée puisque au contraire, il était prévu de ne pouvoir inclure que des sujets dont les tests de dépistage étaient négatifs.</p> <p><i>La mission : cette phrase vise à éclairer la raison de l'adjonction dans le protocole initial d'un critère d'exclusion ciblant uniquement la consommation excessive de cannabis. Au demeurant, il ne s'agit pas d'une affirmation mais d'un éclairage apporté sur ce point par un membre de l'équipe de direction de BIOTRIAL.</i></p> <p>Voir d'ailleurs la note en bas de page n°35 (p. 32) qui confirme nos commentaires</p>
<p>« Si le protocole de l'essai BIAL-BIOTRIAL était ... » p.31</p>	<p>Non, il s'agit du protocole de l'essai BIAL.</p> <p><i>La mission : dont acte.</i></p>
<p>« les décisions devant être prises conjointement par le promoteur BIAL et l'investigateur BIOTRIAL » p. 33</p>	<p>BIOTRIAL n'est pas l'investigateur.</p> <p>En application de l'article L. 1121-1 du CSP l'investigateur ne peut être qu'une personne physique.</p> <p><i>La mission : dont acte.</i></p>
<p>« Au total, les modalités retenues par BIAL et BIOTRIAL en matière d'escalade de doses ne contrevenaient pas aux pratiques usuelles dans ce type d'essai. » p.35</p>	<p>Une fois encore la décision finale revenait au promoteur et il convient de supprimer la référence à BIOTRIAL.</p> <p>BIOTRIAL note cependant avec satisfaction que les modalités d'escalade de dose décidées par le promoteur trouvent l'assentiment de la mission de l'IGAS.</p> <p><i>La mission : le rapport se borne à constater que ces modalités ne contrevenaient pas aux pratiques usuelles. Il ne les approuve pas.</i></p>

<p>« Des conditions de suspension et d'arrêt de l'essai peu explicites » p.36 et synthèse p.6</p>	<p>Même si le protocole est selon la mission de l'IGAS insuffisamment détaillé, BIOTRIAL a une procédure très précise à ce sujet, qui reprend la réglementation internationale.</p> <p>SOP 5.1.8</p> <p>Consignes de sécurité/ critère d'arrêt dans les études de 1^{ère} administration à l'homme</p>
<p>« cette imprécision est de nature à contrarier le bon accomplissement des diligences prévues par la réglementation en matière d'événement indésirable grave, en vue de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai » p.39.</p>	<p>Cette affirmation est fausse. La mission ne démontre pas que ces éventuelles imprécisions aient mis en danger la sécurité des personnes se prêtant à l'essai ; celle-ci a été assurée.</p> <p>En outre, les informations concernant les responsabilités de déclaration des événements indésirables étaient bien synthétisées dans la présentation de visite de mise en place. Cette visite est selon les BPCs obligatoire et la présence des représentants du promoteur et de Biotrial est bien formalisée. Les diligences prévues étaient donc bien connues des différentes parties.</p> <p>SOP 5.1.4 Visite de mise en place d'une étude de phase I.</p> <p>Présentation de la visite de mise en place.</p>
<p>« La survenue d'effets indésirables orientant vers le système nerveux central (troubles de la vision, maux de tête) chez des volontaires de la cohorte MAD 10mg n'ont pas été considérés comme des effets indésirables graves.</p> <p>De fait, leur caractère non inhabituel, dans ce type d'études, leur évolution réversible, leur intensité ne relevaient pas de la définition réglementaire des EIG admise internationalement » p.42</p>	<p>BIOTRIAL tient à souligner qu'il n'est pas scientifiquement justifié d'arrêter nécessairement un essai en cas de survenue d'un EIG, et c'est la raison pour laquelle ce critère n'est pas considéré au niveau international comme un critère d'arrêt dans la majorité des protocoles. Tout dépend de l'imputabilité au produit, du type d'événement et de son niveau de sévérité entre autres. Les données suivantes illustrent ce propos quant à l'absence de mise en jeu du pronostic vital ou de sévérité des EIG.</p> <p>Le Club phase I a effectué dans le cadre de ses travaux une analyse des EIG survenus en France dans les essais de phase 1 de 2004 à 2011 : 154 EIG (0,4%) ont été rapportés sur 36158 sujets exposés : 100 (65%) n'étaient pas liés au produit expérimental et 54 (35%) étaient possiblement liés au produit expérimental. Seize (16) seulement ont été considérés avec une sévérité cliniquement significative (0.04%).</p> <p>(A. Patat, Y. Donazzolo, M. Sibille, I. Paty, S. Chalon, S. Baird-Bellaire, H Caplain. Serious adverse events in early drug development : results from a 6-year survey conducted in France by the Club Phase I, ASCPT annual meeting, Dallas 2nd- 5th March 2011, CPT ; 89 : S68. ;)</p>
<p>« la gestion lors de la</p>	<p>A ce stade, la mission ne peut utiliser le terme EIG.</p>

<p><i>survenue du 1^{er} EIG a été entachée de 3 manquements majeurs » p.42</i></p>	<p>Comme nous l'avons exposé dans nos premières observations (p. 12), il convient de qualifier avec rigueur les événements, qualification qui doit prendre en compte le moment auquel la notion de gravité doit être appréciée, et ce conformément aux textes réglementaires en vigueur.</p>
<p><i>« L'équipe BIOTRIAL en charge de l'essai ne s'est pas tenue informée de l'état de santé du volontaire 2508 ». p.44</i></p> <p><i>Le manquement majeur reproché par la mission porte sur le devoir de protection des volontaires incombant à l'investigateur qui existait de sa part de s'informer activement et régulièrement de l'état de santé du volontaire hospitalisé. Le fait que BIOTRIAL ne se soit pas mis en situation de recueillir cette information relève de sa responsabilité et non de celle du CHU. » p. 46</i></p>	<p>La mission de l'IGAS créée à la charge de BIOTRIAL des nouvelles obligations qui s'opposent au principe du secret médical et donc ne peuvent être mises en œuvre.</p> <p>Cette incohérence est d'ailleurs soulevée en page 52 par la mission de l'IGAS qui souligne que le refus des médecins de communiquer des informations médicales n'était pas critiquable.</p> <p>Sur ce point nous vous invitons également à consulter la note réalisée par Monsieur le Professeur Bruno PY.</p>
<p><i>« Il est à noter que parmi les très nombreuses procédures écrites élaborées par BIOTRIAL la mission n'a eu connaissance d'aucune définissant la conduite à tenir dans une telle circonstance. » p. 45</i></p>	<p>Faux. Une procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence existe. Il est bien précisé que le sujet devient un patient sous la responsabilité de l'hôpital dès son arrivée au CHU.</p> <p>SOP 3.3.3 Procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence.</p>
<p><i>« La mission estime que l'esprit des bonnes pratiques et de la réglementation n'ont pas été respectés par BIOTRIAL. » p.45</i></p>	<p>Faux, comme ci-dessus c'est une interprétation des inspecteurs de l'IGAS. La sécurité des sujets est la priorité n°1 de BIOTRIAL.</p> <p>Il est à noter que les inspecteurs de l'ANSM qui connaissent très bien les BPCs et la réglementation n'ont pas émis de remarque de ce genre. (Conclusions rapport ANSM)</p>
<p><i>« La décision de BIOTRIAL reflète la prise de conscience par BIOTRIAL (...) p. 50</i></p>	<p>Une fois encore il ne s'agit pas de BIOTRIAL, mais de BIAL.</p> <p>La mission : dont acte.</p>
<p><i>« Absence d'information sur le produit en expérimentation disponible pour les médecins du service des urgences ce</i></p>	<p>Faux car systématiquement en début d'étude BIOTRIAL transmet en plus des dates d'études, un résumé du protocole qui donne les informations importantes sur le produit testé et informe si un antidote</p>

<p><i>dimanche soir. » p.52</i></p>	<p>est disponible ou pas, ce qui n'était pas le cas ici.</p> <p>Cette communication est réalisée conformément aux engagements pris par BIOTRIAL dans le cadre des accords signés avec le CHU nécessaires à l'obtention de l'autorisation de lieu mais également conformément aux dispositions de l'article 3 du l'arrêté du 29 septembre 2010 (JORF 21/10/2010)</p> <p>Ce résumé mentionne également : <i>« Le BIA 10-2474 et le placebo seront administrés par voie orale avec 240 ml d'eau plate, le matin après un jeûne d'au moins 8 heures »</i></p> <p>Les équipes du CHU ne pouvait ignorer cette information.</p> <p>RÉSUMÉ DU PROTOCOLE: BIA-102474 / 1BIAL35 N° EUDRACT: 2015-001799-24</p> <p><i>La mission : la mission ne le conteste pas. Elle se borne à constater que les professionnels des urgences ce dimanche soir n'avaient pas connaissance de cette information.</i></p>
<p><i>« le refus de communication des données au promoteur et à l'investigateur concernant l'évolution de l'état de santé des volontaires hospitalisés et leur prise en charge » p. 53</i></p>	<p>Cette phrase semble incomplète.</p>
<p><i>« la cellule de crise a été installée au CHU de Rennes qui a assuré le pilotage des opérations en lien avec l'ARS et le ministère de la santé » p.53</i></p>	<p>Il est regrettable que la mission oublie de citer parmi les participants à cette cellule de crise, BIOTRIAL, qui a également été actif et présent afin de gérer les conséquences de l'accident en lien permanent avec les différentes autorités.</p> <p><i>La mission : dont acte, étant précisé que la mission traite ici du pilotage de la cellule.</i></p>
<p><i>« Le suivi des volontaires par BIOTRIAL et par le CHU au décours de l'essai » p. 53</i></p>	<p>Les développements du paragraphe 3.2.4 ne reflètent nullement l'ensemble des actions de suivi mises en œuvre par BIOTRIAL laissant à penser que seules les autorités sanitaires et la ministre de la santé ont été actives dans l'accompagnement des volontaires.</p> <p>C'est occulter le rôle central de BIOTRIAL dans la planification des visites au sein des services du CHU en vue de réaliser des IRM, visites qui se sont déroulées après un examen clinique réalisé au sein des locaux de BIOTRIAL.</p> <p>Aucune information n'apparaît non plus sur les mesures mises en œuvre par BIOTRIAL à la demande de</p>

	l'ANSM dans le suivi de l'essai et rappelées précédemment.
<p>« La question se pose dès lors du maintien de l'autorisation de lieu accordée à la société BIOTRIAL. La gestion mise en œuvre par BIOTRIAL et son équipe lors de ces événements met en cause en effet leur compétence pour assurer la sécurité des volontaires participants à des essais. Et un peu plus loin :</p> <p><i>BIOTRIAL et son équipe ont manqué de la vigilance et la réactivité qu'elle exigeait pour assurer la protection des volontaires.</i> » p.55 et 56</p>	<p>Ceci est une interprétation non justifiée des inspecteurs de la mission de l'IGAS avec une mise en doute des compétences des équipes médicales de BIOTRIAL sachant que les inspecteurs de l'ANSM et de l'ARS n'ont jamais relevé ce type de manquement. Les éléments requis pour obtenir et conserver l'autorisation de lieu conformément à l'arrêté cité n'ont jamais été remis en question par aucune instance depuis plus de 20 ans.</p> <p>Arrêté du 29 septembre 2010</p> <p>.</p>
<p>« Le plan d'action préconisé par la mission » 3.3 p.56</p>	<p>Si tout process peut être amélioré et de nouvelles formations organisées il n'est cependant pas possible de sous-entendre que le suivi des volontaires n'est pas correctement réalisé sachant que le personnel BIOTRIAL est formé au minimum une fois par an aux gestes d'urgence et aux réactions en face d'événements indésirables.</p> <p>Une procédure va être écrite pour disposer de consignes encore plus précises lors de la survenue d'un tel événement mais en l'espèce, le problème essentiel reste le manque d'informations fournies par le CHU.</p> <p>La convention avec le CHU sera donc revue pour détailler plus précisément les responsabilités de chacun en cas de crise.</p> <p><i>La mission : la mission prend acte de cette initiative à laquelle il convient d'associer les autorités sanitaires.</i></p> <p>SOP 3.2.2 : Surveillance clinique</p> <p>SOP 3.3.3 : Procédure d'urgence au cours d'une recherche biomédicale, appels, évacuation et transfert d'urgence</p> <p>SOP3.3.4 : Formation aux gestes d'urgence</p> <p>SOP 3.3.9 : Procédure de premier secours face à une personne inconsciente</p> <p>SOP 3.6.24 Recueil des événements / effets indésirables en cours d'étude</p> <p>SOP 5.1.8 : Consignes de sécurité/critère d'arrêt dans les études de 1^{ère} administration à l'homme</p> <p>SOP 5.5.10 : Nouvel événement médical, définition et conséquences administratives</p> <p>SOP 5.2.5/ Traitement et suivi des événements</p>

	<p>indésirables graves au cours des études gérées par BIOTRIAL</p> <p>MO 5.2.7 : Conseil de surveillance des données de sécurité et compte-rendus de réunions</p>
<p>« 4.1.2 La littérature laisse à penser que les risques pour les personnes se prêtant à des études de première administration chez l'humain sont extrêmement limités » p.58</p>	<p>Nous pouvons également citer l'étude ci-dessous portant sur les symptômes observés chez des volontaires sous placebo dans le cadre d'une étude de phase I.</p> <p>Rosenzweig et al, Clin. The Placebo Effect in Healthy Volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during Phase I studies. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 578-83.</p> <p>In contrast to the plethora of publications on placebo effects in patients, very little is known about placebo effects in healthy volunteers during clinical pharmacology studies. We therefore reviewed the adverse events spontaneously reported during placebo administration in 109 double-blind, placebo-controlled studies involving 1228 volunteers. The overall incidence of adverse events in the healthy volunteers during placebo administration was 19 %. As expected, complaints were more frequent after repeated dosing (28 %) and in elderly subjects (26 %). Overall, the most frequent adverse events were headache (7 %), drowsiness (5%) and asthenia (4 %) with some variation depending on study design and population. In conclusion, these data shed new light on the impact of experimental conditions on the results of safety evaluations in healthy volunteers participating in clinical pharmacology studies.</p>
<p>« Recommandation n°12 : Veiller à assurer l'appui et l'accompagnement nécessaires des CPP pour concilier au mieux l'attribution aléatoire des protocoles avec les besoins d'expertise requis pour l'examen de certains protocoles » p.69</p>	<p>Souhaiter à la fois une expertise suffisante et un tirage au sort aléatoire est difficilement compatible. D'ailleurs le tirage au sort aléatoire des études de phase I n'est pratiqué nulle part au monde. Les avis éthiques des comités sur les projets de pharmacologie cliniques se font systématiquement sur des comités spécialisés ou ayant une forte expertise et expérience dans le domaine du fait de liens privilégiés avec les sociétés réalisant ces essais. L'exemple ultime est les Pays Bas avec un seul comité évaluant tous les projets de phase I dans des temps record. C'est pourquoi l'idée de les soumettre en France à un comité comportant des experts comme tel en est le cas pour les études en oncologie ou en pédiatrie a du sens. Un tirage au sort aléatoire serait une autre spécificité française qui ne pourrait que nuire à l'attractivité de réaliser de telles études en France.</p> <p>Il faut aussi noter que la France est l'un des seuls pays au monde demandant au CPP d'avoir une évaluation méthodologique alors que la compétence en particulier par rapport aux études de phase I n'est pas présente au sein de tous les CPP de France.</p> <p>Ailleurs, cette mission d'évaluation de la méthodologie est de la responsabilité des autorités de santé qui en ont</p>

	<p>la compétence et surtout qui ont accès à l'historique de toutes les études avec toutes les classes pharmacologiques réalisées en France et en Europe (fichiers Eudract & Eudravigilance). Ni les membres de CPP ni les investigateurs n'ont malheureusement accès à ce type de données.</p>
<p><i>« la circulaire du 1^{er} mars 2016 qui y fait suite, il est impératif de considérer tout évènement indésirable grave survenant dans le cadre d'un essai de 1^{ère} administration à l'homme comme un fait nouveau de sécurité imposant la suspension et devant être déclaré sans délai. » p.70</i></p>	<p>Au demeurant cette circulaire politique n'a d'autre but que d'officialiser l'interprétation erronée des textes en matière de vigilance produite par la mission d'inspection.</p> <p>Il est mentionné que <i>« s'agissant des essais sur le volontaire sain, pour tout effet indésirable grave conduisant à une hospitalisation, je demande qu'il soit considéré comme un fait nouveau et déclaré sans délai (...) à compter du jour où le promoteur en a connaissance. Un tel évènement doit conduire à la suspension immédiate de l'essai jusqu'à la démonstration de l'absence de danger pour les volontaire sains. »</i></p> <p>Or s'il s'agit d'un « effet », l'existence d'un lien avec l'essai est supposé, ce qui induit une suspicion de danger pour les autres sujets et donc impose la prise d'une mesure urgente de sécurité conduisant à suspendre ou arrêter l'essai.</p> <p>Il ne s'agit ni plus ni moins que d'un rappel de la réglementation en vigueur. Cette circulaire n'impose pas de contraintes nouvelles qu'il conviendrait de mettre en œuvre lorsqu'un promoteur et un investigateur sont confrontés à un évènement indésirable grave. Or, face à de tels évènements, toute la difficulté est d'arriver, sur le moment et face à un cas isolé, à déterminer le lien probable avec l'essai ou le produit.</p> <p>Enfin, s'agissant d'une nouvelle information et d'un nouveau recueil de consentement avant toute nouvelle administration du produit de l'étude cette exigence figure dans les textes.</p> <p>Si, après la mise en œuvre d'une mesure de sécurité le promoteur décide de poursuivre l'étude, il doit soumettre une demande de modification substantielle dans les 15 jours qui sera examinée par le CPP (R. 1123-55 du CSP) et ce dernier doit s'assurer qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire (L. 1123-9 du CSP).</p>
<p><i>« L'entreprise ne disposait pas d'une procédure spécifique de gestion des événements indésirables graves » p. 72</i></p>	<p>Les inspecteurs mettent en cause le travail même d'une équipe dans un centre de phase I.</p> <p>Tout EIG suscite immédiatement une réunion d'une cellule d'urgence entre l'investigateur, le Directeur médical, des personnes du réglementaire et de l'AQ puis très rapidement avec les représentants du promoteur. Dans ce cas, cette réunion a eu lieu</p>

	<p>immédiatement le lundi 10 janvier 2016 et 3 représentants du promoteur sont arrivés sur place dès le mardi 11 janvier 2016 pour aider à mieux comprendre les événements et prendre les mesures nécessaires.</p> <p>SOP 3.6.24 Recueil des événements / effets indésirables en cours d'étude</p> <p>SOP 5.1.8 : Consignes de sécurité/critère d'arrêt dans les études de 1ère administration à l'homme</p> <p>SOP 5.5.10 : Nouvel événement médical, définition et conséquences administratives</p> <p>SOP 5.2.5/ Traitement et suivi des événements indésirables graves au cours des études gérées par BIOTRIAL</p> <p><i>La mission : la mission constate que si une cellule d'analyse a bien été réunie en urgence le 11 janvier, les professionnels de la société BIOTRIAL ayant eu auparavant à faire face à l'évènement indésirable grave survenu ne disposaient pas d'une procédure leur permettant de le gérer au mieux. Ce fait n'a pas été contesté au cours des entretiens de la mission.</i></p>
--	--

Rennes, le 29 avril 2016

Annexe :

Travail de recherche sur les devoirs d'informations entre médecins réalisé par Bruno PY, Agrégé des Facultés de Droit, Professeur de Droit privé et sciences criminelles

OBSERVATIONS DU CPP



COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES OUEST VI

Centre Hospitalier Universitaire Cavale Blanche – Avenue Tanguy Prigent – 29609 BREST Cedex

Présidente

Dr. D. CARLHANT

Vice Présidente

Mme QUENTEL

Secrétaire Général

Mme TIGREAT

Secrétaire déléguée aux finances

Mme L'EILDE-BALCON

A

l'attention de

La section des rapports de l'IGAS

Brest, le 26 avril 2016

Objet : Procédure contradictoire/enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique phase 1

Réponse au rapport n°2016-012R

➤ **Paragraphe 2.1.5. : Le CPP a rendu un avis conforme à la réglementation et formulé des remarques pertinentes pages 24 à 30**

• **« Paragraphe 2.1.5.2**

Page 26 Les conditions de délibération du CPP n'appellent pas d'observations particulières à l'exception de la gestion des DPI

Réponse au 4^{ème} alinéa page 27 : *Lors de leur candidature, tous les membres du CPP transmettent au Directeur de l'ARS, en annexe de leur dossier, une Déclaration Publique d'Intérêt.*

Le règlement intérieur du CPP Ouest VI a été transmis à chacun des membres. Il rappelle que les membres du Comité, les experts et les spécialistes sont soumis aux obligations prévues par la loi du 29 décembre 2011.

Avant toute délibération, le président demande aux membres présents de signaler tout lien d'intérêt direct ou par personne interposée : il en résulte que ne participe(nt) pas à la délibération la(les) personne(s) qui a(ont) un lien professionnel, familial, personnel, financier, durable, ponctuel, passé ou actuel avec un promoteur/demandeur.

Les difficultés résident dans le lien d'intérêt des membres avec leur employeur lorsque le CHRU est promoteur d'une recherche.

➤ **Paragraphe 2.3 : Le contexte de fonctionnement du CPP ouest VI met en évidence différents points de préoccupation pages 39 à 41**

- Réponse au 2^{ème} alinéa page 39 : *le mouvement de « grève » s'est achevé le 30 avril 2015. Cet évènement est non corrélé à l'accident cité en objet: le protocole a été examiné après la fin du mouvement et dans le cadre normal de l'examen d'un dossier.*

 - Réponse au 3^{ème} alinéa page 40 :
 - *Concernant la fréquence et l'ancienneté des relations entre le CPP Ouest VI et Biotrial, elles sont du même ordre que celles que le CPP entretient avec le CHRU de Brest promoteur ou avec d'autres demandeurs de l'inter-région. Elles ne peuvent en aucun cas être mises en avant comme étant susceptibles d'éteindre la vigilance du CPP. Le CPP examine très consciencieusement et avec la même rigueur chacun des dossiers soumis, que la promotion soit industrielle ou institutionnelle.*

 - *Pour évaluer l'activité réelle du CPP, il y a lieu de considérer l'ensemble des protocoles analysés. « voir pièce jointe n°1 » :*
 - ✚ *Concernant le nombre de projets de recherches évalués chaque année par le CPP Ouest VI, l'activité de ce dernier se situe dans la moyenne de l'activité des CPP français. Par ailleurs aucun texte ne régit le nombre de dossiers à examiner par séance.*
 - ✚ *La composition du CPP Ouest VI présente effectivement un nombre important de postes vacants :*
 - *1 suppléant dans la catégorie 1 : Personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale.*
 - *1 suppléant dans la catégorie 2 : Médecin.*
 - *1 titulaire et 1 suppléant dans la catégorie 5 : Personnes qualifiées en raison de leurs compétences à l'égard des questions d'éthique.*
 - *1 suppléant dans la catégorie 6 : Psychologue.*
 - *1 suppléant dans la catégorie 7 : Travailleur social.*
 - *2 suppléants dans la catégorie 8 : Personnes qualifiées en raison de leurs compétences en matière juridique ;*
- cependant le taux de présence à chaque séance est très élevé, en moyenne 14 membres, quand les délibérations du comité pour être valables nécessitent la présence d'au moins 7 membres, conformément à l'Article R-1123 du CSP.*
- **Paragraphe 4.3.3. : Mieux garantir l'indépendance et la qualité du travail des CPP**
pages 67 à 69
- **Paragraphe 4.3.3.1 :** réponse au 1^{er} alinéa: *Il n'existe pas dans le code de la santé de dispositions demandant aux CPPs d'exercer une vigilance sur la conduite de la recherche, en particulier en matière d'analyse des effets indésirables.*

La Présidente du CPP Ouest VI
Dominique CARLHANT-KOWALSKI



PIECE JOINTE N°1

REPARTITION DES PROTOCOLES EXAMINES EN SEANCE EN 2013 2014 ET 2015

	MEDICAMENTS	DISPOSITIF MEDICAL	HORS PRODUIT DE SANTE	SOINS COURANTS	Modification Substantielle	Total
2013	18	1	12	7	91	38
2014	31	4	11	8	92	54
2015	23	6	10	11	133	50
Total	72	11	33	26	316	

NOMBRE DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES EXAMINEES EN 2013 2014 ET 2015

	MS
2013	91
2014	92
2015	133

NOMBRE DE PROTOCOLES MOYEN PAR SEANCE

	nombre de séances	nombre de protocoles	Nombre de protocole moyen/séance
2013	11	38	3,5
2014	11	54	4,9
2015	12	50	4,2

REPONSE DE LA MISSION

Réponse de la mission aux remarques de la présidente du CPP Ouest VI

- Sur la gestion des déclarations d'intérêt :

Observation maintenue. La mission a constaté que la présidente du CPP ne disposait pas de l'ensemble des déclarations d'intérêt des membres du CPP Ouest VI.

- Sur la grève des CPP

La mission précise qu'elle s'est bornée à mentionner certains éléments de contexte entourant les délibérations du CPP sur le protocole BIA 10-2674. Elle a constaté que le directeur de BIOTRIAL s'était alors publiquement exprimé sur les conséquences défavorables du mouvement de grève des CPP pour les délais d'examen des protocoles.

- Sur l'apport des CPP

La mission n'indique pas que les CPP sont investis d'une mission d'analyse des effets indésirables. Elle fait référence aux limites de l'intervention des CPP dans le cadre de l'article L112-10 s'agissant notamment de la qualité de l'information donnée aux volontaires en vue de confirmer leur consentement.