



Inspection générale
des affaires sociales

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

PREMIERES CONSTATATIONS

Établie par

Christine d'AUTUME et Dr Gilles DUHAMEL

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Février 2016 -

2015-012N

Sommaire

NOTE D'ETAPE : ENQUETE SUR DES INCIDENTS GRAVES SURVENUS DANS LE CADRE DE LA REALISATION D'UN ESSAI CLINIQUE.....	1
PREMIERES CONSTATATIONS	1
1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL RETENUE	5
1.1 La saisine en urgence.....	5
1.2 Descriptif synthétique et chronologie de l'étude	5
1.3 Le cadre des hypothèses à prendre en compte pour chercher à expliquer les EIG survenus.....	8
1.4 Le cadre des investigations de l'IGAS.....	8
2 LES PRINCIPALES PREMIERES CONSTATATIONS DE L'IGAS.....	10
2.1 Les conditions d'autorisation du lieu de recherche n'appellent pas d'observation	10
2.2 Les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation dans son état actuel mais appellent plusieurs remarques	11
2.2.1 Remarques relatives aux données précliniques	11
2.2.2 La conformité du protocole de l'essai	13
2.2.3 Le CPP a soulevé des questions pertinentes qui nécessitent d'être approfondies	17
2.3 Dans le contexte du décès 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	23
2.3.1 Des conditions de réalisation dans l'ensemble conformes au protocole mais 3 manquements majeurs	23
2.3.2 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)	23
2.3.3 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	25
2.3.4 Le non respect du devoir d'information sans délai à l'autorité	25
2.3.5 Autres considérations.....	26
2.3.6 Les conditions dans lesquelles les volontaires du groupe ayant présenté des EIG ont été suivis et pris en charge ne semblent pas devoir être remises en question.....	28
2.3.7 L'écart majeur constaté par l'inspection de l'ANSM en matière de délégation de tâche	30
2.3.8 Concernant les conditions dans lesquelles les autres volontaires ayant été exposés au produit dans le cadre des autres phases de l'étude ont été tenus informés	30

1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL RETENUE

Des évènements indésirables graves successifs sont survenus à compter du 10 janvier 2016 dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 conduit par la société BIOTRIAL à Rennes. L'un des volontaires impliqué dans l'essai, hospitalisé le 10 janvier au soir, est secondairement décédé. Quatre autres volontaires impliqués 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. Le signalement de ces essais indésirables graves (EIG) à l'autorité sanitaire 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'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 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 confié 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 (contracting 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 pharmacodynamiques 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 chez différents animaux 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 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 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. 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 (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. BIOTRIAL, notamment :

- ✓ La gestion du processus d'obtention de l'autorisation de l'essai (autorisation de 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)

Dans cette première phase de l'étude 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).

Cette phase de l'essai a débuté le 7 juillet 2015.

Pour la 1ère cohorte de sujets testant la première dose, 2 volontaires ont d'abord reçu le traitement (1 verum et 1 placebo), 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).

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 1^{er} 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).

Aucun effet indésirable grave n'a été porté à la connaissance de l'ANSM 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).

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 ont reçu du produit verum et 2 du placebo.

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.

5^{ème} 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 (5^{ème} 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 6^{ème} dose de traitement le matin ; décision d'arrêt de l'essai clinique 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 hypothèses à prendre en compte pour chercher à expliquer les EIG survenus

Cadre des hypothèses

- Dangers liés au produit :
 - Conditions de fabrication du produit objet de la recherche (drug product)
 - Produit administré comportant le produit objet de la recherche et un produit toxique
- Dangers liés à la molécule objet de la recherche (drug substance) :
 - Toxicité du produit parent ou d'un (de) métabolite(s) (accumulation, action sur une autre cible réceptorielle non identifiée en phase préclinique)
 - Hypothèses en relation avec les données précliniques :
 - Données non extrapolables à l'homme car recherches conduites avec un produit différent de celui administré dans le cadre de l'essai
 - 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
 - problèmes liés à l'administration du produit (non respect de dose...)
 - interférence avec d'autres produits (inducteur enzymatique...)

Par ailleurs, à titre subsidiaire, hypothèse d'une « fragilité » particulière ou d'une susceptibilité individuelle au produit du volontaire décédé.

1.4 Le cadre des investigations de l'IGAS

Les investigations de la mission ont porté sur :

- 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 (L.1121-1 à 4 du CSP) et notamment :
 - la pertinence du protocole de l'essai ;
 - les conditions dans lesquelles le Comité de protection des personnes (CPP) de Brest, sollicité par BIOTRIAL, a rendu son avis (L.1123-7 CSP) ;
 - les conditions dans lesquelles l'autorité compétente, l'ANSM, a autorisé l'essai (art 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 exprimés leur consentement (art 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.

A cet effet, la mission a interrogé :

- les principales personnes de BIOTRIAL impliquées directement 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 le cadre de l'autorisation de l'essai ;
- au CHU certains des 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) ;
- 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 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 ;
- 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 septembre 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), et aux études de sécurité non cliniques (ICH M3) ;
- 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 PRINCIPALES PREMIERES CONSTATATIONS DE L'IGAS

La mission souligne que ses premiers constats ont été établis sur la base des informations collectées qui, pour certaines d'entre elles, nécessiteront d'être complétées. Par ailleurs, on ne peut exclure que se fassent jour des éléments nouveaux, notamment au cours de la phase contradictoire de l'inspection menée par l'ANSM. Sous ces réserves, suite aux premières investigations conduites, les premiers constats de la mission sont les suivants :

2.1 Les conditions d'autorisation du lieu de recherche n'appellent 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. Selon l'article L1121-13 du Code de la santé publique: « les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de 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 DG 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 H24 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 l'accueil 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.

- 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.

Elle formulait trois remarques subsidiaires dont la société BIOTRIAL a tenu compte¹.

¹ Via notamment l'agrandissement des locaux dédiés à la gestion des médicaments expérimentaux.

2.2 Les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation dans son état actuel mais appellent plusieurs remarques

Le protocole a été autorisé dans les délais réglementaires après :

- des demandes d'informations supplémentaires de la part de l'ANSM pour les données préclinique et des demandes de modifications pour le protocole ;
- des demandes de clarifications de la part du CPP ;
- la fourniture de données supplémentaires à l'ANSM et l'apport des modifications demandées par l'ANSM ;
- la prise en compte des observations du CPP.

2.2.1 Remarques relatives aux données précliniques

Dans le temps imparti, la mission s'est appuyée sur l'expertise de l'ANSM et celle d'un expert indépendant pour disposer d'éléments d'appréciation de la pertinence et de la complétude des données précliniques du produit contenues dans la brochure à l'investigateur : « Investigator's brochure Product BIA 10-2474 » en date du 13/04/2013 établie par BIAL, notamment pour ce qui concerne 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.

Elle a pris connaissance des demandes complémentaires formulées par l'ANSM dans le cadre de la procédure d'autorisation, des réponses apportées par BIAL et des commentaires formulés par les personnes de l'ANSM entendues sur ce sujet lorsqu'elles ont été auditionnées par la mission.

Les discussions avec l'ANSM ont principalement porté sur la pertinence méthodologique des études fournies par BIAL, leurs résultats et leur caractère suffisant pour permettre une extrapolation et une première administration à l'homme.

Aux yeux de la mission plusieurs questions appellent des éclairages supplémentaires qui devront faire l'objet d'une expertise technique approfondie.

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 enclines à fournir - en sus des données requises - un supplément de données et d'informations qui pourraient générer des discussions avec l'autorité administrative et retarder d'autant son instruction.

Pour ce qui concerne la demande de BIOTRIAL pour le protocole BIAL, l'ANSM a été conduite à formuler des demandes complémentaires. Les données supplémentaires demandées ont été fournies dans un délai laissant supposer que BIAL était en possession de ces données.

Compte tenu de la gravité des événements survenus, la mission estime être de la responsabilité de BIAL que soient fournis - de manière à disposer de toutes les informations utiles pour tenter d'expliquer les EIG survenus et de manière à en tirer les conséquences pour d'autres personnes susceptibles de participer à d'autres essais sur ce type de produit des éléments supplémentaires et - autant que faire se

peut - exhaustifs relatifs aux questions suivantes dont la liste ne doit pas être considérée comme exhaustive à ce stade des investigations :

1. Le laboratoire BIAL a t'il acheté le brevet de la molécule ?
2. si oui, qu'a-t-il acquis en matière de données précliniques ?
3. Qu'a t'il réalisé lui-même ou fait réaliser en matière de recherches précliniques ?
4. Qu'est-ce qui a été fait par d'autres et de quelles données disposent-ils ?
5. Dans quelle mesure le laboratoire BIAL est-il sûr de disposer de l'exhaustivité des données précliniques existantes ?
6. Quel degré de certitude en matière de qualité des données ?
7. Quels sont les sites où ces recherches ont été menées ?
8. Quel degré de certitude que le (les) produits utilisés pour les recherches menées (par ou pour le compte de BIAL ou d'autres antérieurement) et celui utilisé dans le cadre de l'essai BIOTRIAL est (sont) le(s) même(s) ?
9. Quelle traçabilité des produits utilisés et des recherches menées ?
10. Quels documents BIAL est-il en mesure de fournir pour l'attester ?

La mission estime, par ailleurs, nécessaire d'approfondir l'analyse des résultats de l'étude « Single oral and single intravenous administration of [14C]-BIA 10-247 to male rats », figurant dans l' « Investigator's brochure Product : BIA 10-2474 » de BIAL, et en particulier de l'analyse de l'importance du différentiel entre la demi-vie apparente de la molécule marquée lorsqu'elle est administrée par voie orale (45h) et par voie IV (4h).

Elle a noté :

- la demande complémentaire d'informations formulée par l'ANSM dans le cadre de son instruction de demande d'autorisation de l'essai de 1^{ère} administration chez l'homme allant dans ce sens ;
- les données supplémentaires fournies par BIAL ;
- les conclusions qu'en a tirée l'ANSM en octroyant son autorisation d'essai ;
- les 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.

Au vu des données fournies par le demandeur ou secondairement à la demande de l'ANSM et des éclairages apportés par cette dernière, et compte-tenu de leur adéquation en première analyse avec les bonnes pratiques ICH, 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.

Cependant, au regard de la survenue d'effets indésirables graves (EIG) à une phase avancée de l'essai, pouvant suggérer un éventuel mécanisme d'accumulation, la mission s'interroge rétrospectivement sur :

- le caractère suffisant des données fournies par BIAL et BIOTRIAL dans la demande d'autorisation de l'étude « Clinical study protocol n° BIA-102474-101 » (n°EudraCT 2015-001799-24) ;
- le caractère suffisant des demandes complémentaires formulées par l'agence et des informations complémentaires obtenues pour délivrer l'autorisation de l'étude.

2.2.2 La conformité du protocole de l'essai

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 1^{er} juillet 2015 et version 2.0 en date du 16 octobre 2015.

L'analyse faite par la mission, avec l'aide de deux experts indépendants sollicités indépendamment l'un de l'autre, a particulièrement porté sur :

- La justification, le rationnel 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, d'exclusion 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 à la réglementation et aux recommandations actuelles

Le protocole de l'essai ne contredit pas manifestement 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;
- 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 envisagé d'augmentations de doses (doses incrémentales d'escalade) en phase d'administration multiple (MAD).

La mission souligne toutefois le flou qui entoure certaines des dispositions du protocole

1. En matière de recrutement et d'admission (critères d'inclusion et d'exclusion)

Les critères d'inclusion et d'exclusion des volontaires sains ayant fait l'objet de remarques du CPP, ce point est développé au 2.2.3 infra.

2. Les conditions de transition entre groupes (ou cohortes) de doses différentes (escalades de doses) dans le cadre de la phase d'administration multiple (MAD)

La mission estime le protocole imprécis sur ce point, même si la version résumée du protocole (version 1 datée du 30 avril 2015) indique des conditions générales d'escalades de doses identiques en phase MAD et en phase SAD à savoir : données de sécurité d'emploi, de tolérance et données pharmacocinétiques disponibles, les décisions devant être prises conjointement par le promoteur BIAL et l'investigateur BIOTRIAL.

Une marge d'appréciation est laissée aux décideurs, ce qui est habituel dans ce type de protocole. Dans le cas d'espèce, le protocole n'est véritablement précis que pour définir les situations interdisant l'escalade de dose, au premier rang desquelles la survenue d'EIG de même nature chez quatre ou plus des sujets. Toutefois, la mission regrette l'imprécision du protocole sur la nature des données requises et sur les résultats de pharmacocinétique nécessaires pour les prises de décision relatives aux escalades de doses.

3. Les conditions de levée d'aveugle et de suspension ou d'arrêt d'administration

Le protocole, dans sa rubrique, « Adverse events and treatment emergence » définit notamment les EI, les EIG. Il précise, par défaut, les situations où une hospitalisation doit être considérée comme un EIG. Il précise les conditions d'imputabilité des EI. 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.

Le protocole, 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, il reste muet sur la conduite à tenir vis-à-vis des autres volontaires de la même cohorte.

4. La répartition des rôles entre le promoteur et l'investigateur pour la déclaration des EIG et des faits nouveaux

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 effet 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.

Le promoteur doit également aviser l'autorité compétente de l'arrêt anticipé de la recherche et en indiquer les raisons².

² Article L1123-11

La réglementation applicable³ distingue les événements indésirables graves et les événements indésirables inattendus. Est considéré comme événement 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 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 de l'investigateur dans le cas des médicaments expérimentaux.

L'article R1123-47 du CSP précise les conditions de déclaration des événements indésirables graves inattendus ou SUZARs (suspected unexpected 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 événements 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 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 SUZARs 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 en annexe) 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 dans le protocole de l'essai (section 13.7.6 « Reporting of serious adverse events » et 20.2 « Obligations of the sponsor and contracting to CRO »).

³ Article R-1123-39 6° et 7°

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 SUZARs. Il incombe à BIOTRIAL de rédiger le rapport initial de déclaration et le rapport complémentaire de suivi qui doit être transmis en cas d'évènement indésirable grave inattendu engageant le pronostic vital d'un volontaire. BIOTRIAL est aussi responsable de la déclaration des faits nouveaux de sécurité.

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 la répartition des tâches concernant les SUZARs 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.

La mission partage donc l'appréciation portée par l'ANSM sur ce point, – appréciation figurant dans son rapport d'inspection actuellement soumis à la procédure contradictoire - et mentionnée ci-dessous. Cette imprécision est de nature à contrarier le bon accomplissement des diligences prévues par la réglementation en d'évènement indésirable grave, en vue de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.

L'écart relevé par l'ANSM :

<p>E2 Les dispositions contractuelles relatives à la gestion des données de tolérance dans la RBM 1BIAL35 existant entre Biotrial et BIAL sont incomplètes. Les seules informations définissant de manière détaillée la gestion des SUSARs et des faits nouveaux ne figurent que dans le protocole de la recherche. Il n'existe pas de document définissant clairement l'intégralité des rôles et fonctions entre le prestataire et le promoteur (élément à mettre en relation avec l'écart E5).</p> <p>L'écart n'est pas considéré comme critique dans la mesure où les manquements constatés n'ont pas retardé la prise de mesures urgentes de sécurité pour les sujets concernés, ni conduit à un blocage du processus de déclaration des données de sécurité.</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur (BIAL ainsi que Biotrial pour ce qui concerne la transmission des faits nouveaux tel que prévu par le protocole de la RBM)
Référence	CSP, L.1123-10, R.1123-47 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 BPC § 1.13 et 5.7

Source : Source ANSM

Au total, l'analyse du protocole et sa conformité globale à la réglementation ne conduisent pas la mission à remettre en cause l'autorisation donnée par l'ANSM malgré les insuffisances relevées

2.2.3 Le CPP a soulevé des questions pertinentes qui nécessitent d'être approfondies

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 (article L1124-1 du CSP). Dans le cadre de la réglementation actuelle⁴, le promoteur doit saisir l'un des comités de protection des personnes compétent vis-à-vis du lieu où sera conduit l'essai.

Conformément à ces dispositions, BIOTRIAL par délégation du promoteur BIAL a transmis pour avis la version 1.0 du protocole BIAL-102474 au Comité de protection des personnes Ouest VI (CPP Ouest-CPP 890) par courrier du 18 mai 2015.

Aux termes de l'article L 1123-7 du code de la santé publique, le comité rend son avis notamment au regard de :

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

⁴ L'article L1123-6 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. Toutefois, cette disposition n'a pas pris effet à ce jour faute de décret d'application.

-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 oeuvre ;

-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.»

Les analyses du CPP et l'avis rendu appellent trois séries d'observations

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

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 ; il a ensuite rendu un avis favorable à l'unanimité des membres présents ;

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 psychoactives d'une part, l'autre sur les conditions d'information des volontaires de la phase MAD sur le schéma de détermination des doses à administrer.

➤ L'ensemble des items prévus ont été examinés par le CPP

Dans son 1er avis du 24 juin 2015, le CPP a émis un avis favorable à l'unanimité sous réserve de prise en compte d'une série de remarques ordonnées autour de quatre axes : la recherche ; les documents d'information ; les formulaires de consentement ; les documents presse/internet pour le recrutement des volontaires.

Les remarques du CPP reprennent les propositions des deux rapporteurs prévus par la réglementation, l'un d'entre eux étant compétent pour les aspects scientifiques du protocole et l'autre pour les documents d'information et de consentement.

➤ Le CPP a rendu un avis favorable à l'unanimité sur le projet d'essai, après prise en compte par la société BIOTRIAL des remarques qu'il lui avait transmises

Le CPP Ouest 6 a rendu son avis en deux temps :

- ✓ un premier avis favorable émis à l'unanimité le 23 juin 2015 sous réserve de prise en compte d'un ensemble de remarques et de demandes d'information ;
- ✓ avis devenu définitif le 3 juillet 2015 après réception des documents modifiés suite à ces remarques, de documents complémentaires d'information et du courrier de réponse du 1^{er} juillet 2015 de la société BIOTRIAL.

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

- Deux points soulevés par le CPP méritent d'être commentés, concernant l'un le critère d'exclusion relatif à la consommation de cannabis et l'autre l'information des volontaires du volet MAD de l'essai sur le schéma de détermination des doses
 - Les critères d'exclusion et d'inclusion relatifs à la consommation de cannabis

Le CPP Ouest 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 d'exclusion n° 6 sur la consommation du cannabis » (1er axe relatif à la recherche). Le CPP a demandé par ailleurs à BIOTRIAL de lui fournir la fourniture la marijuana scale dont l'utilisation est prévue par le protocole pour les volontaires inclus dans l'essai partie SAD aux jours j-1 et 1 mais pas pour les volontaires de 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, et leur permettre une « certaine » consommation de cannabis, d'autre part. 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'admission⁵ et à l'admission⁶ ;
- ✓ Critère d'inclusion n° 7 : non-fumeurs ou anciens fumeurs (arrêt du tabac au moins 3 mois avant la visite de tests).

Dans sa réponse au CPP en date du 1^{er} juillet 2015, la société BIOTRIAL 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 conséquence⁷ accompagne le courrier de la société.

⁵ Cette phase de tests étant effectuée entre le jour J-28 et le jour J-3 avant la 1^{re} étude de l'administration du produit pour les volets SAD et MAD.

⁶ Cette phase de tests étant effectuée 2 jours avant le dosage pour les volets SAD et MAD.

⁷ Version 1.2 du 1^{er} juillet 2015

La mission estime que le sujet des critères d'inclusion et d'exclusion des personnes volontaires pour participer à l'essai s'agissant de la question de la consommation de substances psycho-actives appelle plusieurs commentaires dans le contexte des événements indésirables graves survenus au cours de cet essai⁸.

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 conduisent 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 marijuana mérite d'être éclairée du point de vue des objectifs poursuivis. La recherche d'une habitude de consommation régulière au cours de la période récente (6 derniers mois) conduisant à l'exclusion peut sembler justifiée comme critère d'exclusion au regard du produit expérimental. Les tests pratiqués pour l'inclusion permettent certes de mettre en évidence une consommation récente mais pas forcément d'écarter un volontaire qui aurait suspendu temporairement ses habitudes de consommation régulière afin de pouvoir intégrer l'essai. 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 significative de cannabis. Les critères d'exclusion retenus dans la dernière version du protocole n'apparaissent donc pas, au total, suffisamment précis pour identifier une éventuelle habitude de consommation régulière de cannabis chez un volontaire. S'il est vrai qu'on ne peut avoir de garantie totale concernant le repérage de ces habitudes dès lors que le renseignement des critères d'exclusion repose sur les déclarations du volontaire, cela ne peut avoir pour effet de diminuer les exigences concernant la pertinence et la précision des critères d'exclusion et d'inclusion.

Le CPP n'a pas fait d'observation sur le recours à la marijuana scale. Interrogé par la mission, BIOTRIAL a indiqué que « la marijuana scale est une échelle visant à mettre en évidence des effets subjectifs type « cannabis like » , s'agissant d'effets possiblement attendus avec un produit inhibant la FAAH donc augmentant les endo-cannabinoides (day -1 baseline versus D1 effet du produit). Cette échelle avait pour but de mettre en évidence les premiers effets potentiels du produit sur le SNC(..) (elle) a été remplacée dans la MAD par toute la batterie de tests psychométriques plus détaillée et plus susceptible de mettre en évidence des effets en doses répétées. »

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

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) ».

Il est prévu 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).

⁸ Une susceptibilité individuelle potentiellement expliquée par une exposition préalable au cannabis est l'une des hypothèses évoquée par BIOTRIAL, pouvant expliquer la particulière gravité des effets indésirables pour l'un des volontaires.

La deuxième rapporteure du CPP, nommée au titre de la composante société civile du CPP, présente 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 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 décidée 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 donc reçu, avant de signer leur formulaire de consentement, 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 le cannabis et d'intégrer dans la note d'information et le formulaire de consentement une information écrite sur les niveaux de doses testées. La mission poursuivra ses investigations sur ce point.
- Le contexte de fonctionnement du CPP Ouest 6 met en évidence différents points de préoccupation

Les observations qui précèdent nécessitent d'être mises en perspective avec le contexte concret de fonctionnement du CPP Ouest 6.

Un élément important mérite tout d'abord d'être signalé, à savoir la participation du CPP Ouest 6 au mouvement de grève des CPP du 1er mars 2015 au 31 mars 2015⁹. On ne peut exclure que le retard pris de ce fait dans l'examen des protocoles n'ait contribué à augmenter la pression pesant sur les délais d'examen du protocole BIOTRIAL par le CPP.

- La charge globale d'activité du CPP Ouest 6 et la question de l'adéquation mission-moyens des CPP

⁹Cette grève a fait suite à la diminution de l'indemnité accordée aux rapporteurs des CPP liée à leur changement de statut (soumission de cette indemnité à cotisations sociales)

Sans développer ces aspects dans le cadre de la présente note, les points saillants concernent en particulier la charge d'examen de protocoles du CPP globalement soutenue (47 protocoles en 2015, dont une part importante d'essais de phase 1 ; s'y ajoutent l'examen des demandes de modifications substantielle d'une recherche qui s'élevaient à 92 en 2014).

Différents éléments viennent l'alourdir selon la présidente du CPP :

- ✓ une complexité croissante des protocoles soumis selon la présidente du CPP;
 - ✓ une forte pression sur les délais d'examen
 - ✓ des moyens de fonctionnement limités à un mi-temps de secrétariat et un mi-temps d'assistant scientifique ;
 - ✓ un CPP incomplet, certains membres prévus règlementairement n'étant toujours pas nommés, et une faible attractivité des fonctions (bénévoles).
- le choix du CPP par le promoteur

Comme le souligne la présidente, le CPP Ouest 6 reçoit une proportion importante d'essais de phase 1 en raison des compétences pharmacologiques dont il dispose¹⁰. Le responsable médical et scientifique de la société BIOTRIAL indique à ce sujet que « le CPP de Brest a été sélectionné pour ce projet parce qu'il dispose d'une expérience et d'une expertise en pharmacologie clinique acquise depuis plus de 25 ans d'analyses de protocole de 1re administration à l'homme, expertise dont ne dispose aucun des autres CPP du grand Ouest ».

Le CPP Ouest 6 a examiné en 2015 18 protocoles soumis par la société BIOTRIAL sur un total de 47.

Dans le cadre actuel de la réglementation, le promoteur a le choix du CPP auquel il soumet le protocole au sein d'une inter-région. La loi dite Jardé lui a substitué comme indiqué supra une procédure fondée sur un tirage aléatoire dans le souci d'éviter qu'un CPP soit systématiquement privilégié au sein de l'inter-région par un promoteur. Le décret d'application de cette disposition n'est toutefois pas publié à ce jour.

Au total, à ce stade des investigations, l'octroi de l'autorisation d'essai ne paraît pas contrevenir aux dispositions réglementaires.

¹⁰ la présidente actuelle et l'ancienne présidente sont toutes deux pharmacologues

2.3 Dans le contexte du décès 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

2.3.1 Des conditions de réalisation dans l'ensemble conformes au protocole mais 3 manquements majeurs

Compte tenu des investigations conduites par la mission et des constatations faites par l'inspection de l'ANSM, 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 :

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.

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.

Elle estime que si le fait d'avoir poursuivi l'administration du produit pour les volontaires du groupe MAD n° 5 présents le lundi matin sans s'être informée au préalable de l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé constitue un manquement majeur au regard de l'impératif fondamental de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, 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 lesquels les essais sont conduits.

2.3.2 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)

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, 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 hospitalisé.

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 il est relaté plusieurs éléments relatifs au volontaire hospitalisé et à l'administration du 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 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 BIOTRIAL en charge de l'essai ne s'est pas tenue informée de l'évolution 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 volontaire de la cohorte. Elle ne s'est pas donné les moyens qui lui auraient permis de décider en toute conscience 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.

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 :

- « 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 »

Comme l'indiquent les témoignages recueillis par la mission 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, plusieurs des membres de l'équipe BIOTRIAL impliqués dans la conduite de l'essai sont intervenus –directement ou non – dans les actions conduites le dimanche 10 janvier et le lundi 11 janvier.

Il est à noter que parmi les très nombreuses procédures écrites élaborées par BIOTRIAL, aucune ne définissait l'organisation et la conduite à tenir dans une telle circonstance.

La réglementation n'indique rien de précis sur les conditions faisant obligation à un investigateur d'interrompre ou d'arrêter une recherche avec un candidat-médicament. Toutefois, la mission considère qu'en l'occurrence, l'esprit des bonnes pratiques et celui de la réglementation n'ont pas été convenablement 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 disposant clairement que : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société. ».

Cette non-prise de conscience des précautions à prendre avant de poursuivre l'administration, même si elle n'est pas délibérée, est d'autant plus surprenante de la part de l'équipe de BIOTRIAL que l'interview par le Figaro (le 29/01/2016) de son directeur général indique que la prise en compte du principe de précaution est une préoccupation de BIOTRIAL :

- « Le volontaire hospitalisé le dimanche 10 janvier...Mais nous l'avons envoyé aux urgences vers 20heures 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. ».

La prise de précaution aurait encadré l'administration du produit le lundi 11 janvier au matin. Elle n'a pas bénéficié aux volontaires de la cohorte MAD n°5.

2.3.3 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

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 note d'information des volontaires accompagnant le formulaire destiné à recueillir leur consentement éclairé à l'essai : « 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 »

Les volontaires présents n'ont donc pas été mis 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 l'étude.

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

BIOTRIAL sur ce point n'a pas fait une 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

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

La réglementation en matière de déclaration des évènements indésirables graves et des faits nouveaux survenus au cours de l'essai a été rappelée au point 2.2.2 ci-dessus.

L'ANSM lors de son rapport préliminaire d'inspection relatif à la conduite de cette recherche – rapport actuellement soumis à la procédure contradictoire - a retenu en la matière l'écart suivant

<p>E5 La décision d'arrêt du traitement des autres volontaires de la cohorte MAD 5, le 11 janvier 2016, constitue une mesure urgente de sécurité qui aurait dû faire l'objet, sans délai, d'une déclaration au titre de fait nouveau de sécurité auprès de l'ANSM et du CPP.</p> <p>Selon les informations figurant dans le protocole de la RBM la transmission des faits nouveaux auprès de l'autorité compétente devait être assurée par Biotrial (voir §B.4.1).</p> <p>L'écart n'est pas considéré comme critique dans la mesure où les manquements constatés n'ont pas retardé la prise de mesures urgentes de sécurité, ni conduit à un blocage du processus de déclaration des données de sécurité</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur (Biotrial)
Référence	CSP, L.1123-10, R.1123-55 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

Source ANSM

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.

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. 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.

2.3.5 Autres considérations

Concernant les conditions de levée d'aveugle vis-à-vis des volontaires ayant présenté des EIG

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. Leurs commentaires à la mission sur ce sujet se focalisent sur deux points : (1) 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 le produit de recherche), (2) le fait qu'il n'y avait pas urgence pour les autres volontaires. A cet égard, leur point de vue ne déroge pas aux dispositions prévues par le protocole.

La levée d'aveugle par l'investigateur pour les autres volontaires de la même cohorte n'est intervenue que suite à la survenue d'un EIG chez un 2^{me} volontaire (le mercredi 13 janvier 2016).

En l'absence de dispositions réglementaires précises, la mission s'interroge sur l'appréciation qu'il convient de porter vis-à-vis de la conduite tenue par BIAL et BIOTRIAL au regard des dispositions de l'article L.1121-2 du CSP qui stipule notamment que « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ». Elle retient toutefois qu'elles sont en conformité avec des préconisations ayant fait l'objet de publication ou de présentation dans des réunions scientifiques internationales¹¹.

La mission s'interroge sur les conditions d'escalades de doses pour le groupe D50mg dans lequel sont survenus les EIG

L'inspection de l'ANSM a relevé dans son rapport intermédiaire – rapport actuellement soumis à la procédure contradictoire - un écart majeur relatif à la traçabilité des conditions de décision d'escalades de doses en MAD. Elle a demandé à BIOTRIAL des informations supplémentaires sur ce sujet.

<p>E3 Les relevés de décision communiqués aux inspecteurs ne comprennent pas les documents de passage aux cohortes MAD 1 et MAD 3 signés par l'investigateur, ce qui ne permet pas de vérifier le respect des dispositions du protocole de la recherche biomédicale.</p> <p>Il est rappelé que la signature de l'investigateur atteste que ce dernier est en accord avec la décision prise, conformément au protocole de la RBM.</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Investigateur
Référence	BPC § 4.5.2.

<p>C1 En lien avec l'écart E3 ci-avant, il est demandé à l'investigateur de préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les modalités pratiques de conduite des réunions de discussion pour les escalades de doses (réunions sur site, à distance), - la nature et le circuit des documents de traçabilité des décisions prises au cours de ces réunions. <p>Il est également demandé à l'investigateur de transmettre les documents signés validant les escalades de dose n'ayant pas été présentés aux inspecteurs et/ou tout autre document attestant de la validation par l'ensemble des intervenants prévus par le protocole du passage à la cohorte suivante.</p>	
--	--

<p>E4 Le relevé de décision pour le passage à la cohorte MAD 2 (signé par l'investigateur principal) est postérieur au traitement des volontaires de cette cohorte (voir tableaux précédents, cellules grisées). Compte tenu du fait que le résumé des données de tolérance de la cohorte MAD 1 était disponible antérieurement à l'initiation de la cohorte MAD 2 (ce résumé étant réalisé et signé par l'investigateur principal de la RBM en charge de la cohorte MAD 1) cet écart aux règles d'escalade de doses définies dans le protocole de la RBM n'est pas considéré comme critique.</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Investigateur
Référence	BPC § 4.5.2.

Source ANSM

¹¹ Sibille M et al. « A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies. Some points to consider from the French club phase I working group. » British Journal of Clinical Pharmacology (2010) 70:736-748. Göhler K. "Stopping rules from FIM trials" AGAH workshop, Grünenthal GmbH September 2013.

La mission pour sa part s'est interrogée sur le caractère suffisant des données à disposition lors de la prise de décision concernant le passage à la cohorte ayant reçu une administration réitérée de 50 mg par jour. A fortiori du fait de l'absence de sujet sentinelle en phase MAD et, particulièrement, pour ce groupe.

Elle poursuit ses investigations sur ce point.

La mission estime que les conditions de recrutement et d'admission dans l'essai auraient pu être plus rigoureuses pour certains critères.

Comme indiqué supra, la mission estime que les critères d'inclusion et d'exclusion concernant les habitudes de consommation de substances psychoactives 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. 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.

Dans le cas particulier du sujet 2508, la consommation de drogues avait aussi été documentée (et indiquée nulle) lors de son inscription dans la base informatique de Biotrial en Octobre 2015. Lors d'un examen de présélection en novembre pour un autre essai (annulé ensuite) il avait été répondu pas de drogues de manière abusive et le dépistage avait été négatif. Lors de la sélection dans l'essai 1BIAL35, la consommation de drogues était indiquée nulle et le dépistage était aussi négatif ».

La mission considère nécessaire d'approfondir ses investigations sur ce point.

2.3.6 Les conditions dans lesquelles les volontaires du groupe ayant présenté des EIG ont été suivis et pris en charge ne semblent pas devoir être remises en question

Les conditions de suivi du volontaire secondairement décédé ne semblent pas devoir être remises en cause.

La mission appuie son allégation 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 présents successivement sur site ayant assuré la garde du week-end (transmission à 18h), ainsi que sur la chronologie reconstituée par l'inspection de l'ANSM et figurant dans son rapport intermédiaire.

La chronologie reconstituée¹² 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 ;

¹² La mission a noté de petites imprécisions entre les différents témoignages reçus mais pas de discordance notoire.

- 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 alors que questionné par le médecin ;
- Enfin, il aurait été revu déambulant par le médecin de garde entre 15 et 16h mais n'a pas été examiné alors ;
- C'est seulement au sortir d'une sieste vers 18h30 que les autres volontaires auraient attiré l'attention d'une personne travaillant sur place. Celle-ci aurait alerté et le médecin qui débutait sa garde 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 30mn environ à la demande du médecin investigateur d'astreinte ;
- Après discussion avec un autre médecin investigateur de BIOTRIAL, cette dernière demande le transfert aux CHU ;
- Celui-ci a été réalisé sans retard.

Les conditions de suivi et de prise en charge des autres volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50mg)

Hormis l'écart majeur souligné, écart relatif à la poursuite de l'administration du produit en recherche chez eux le lundi 11 janvier, l'analyse des conditions de suivi et de prise en charge des autres volontaires de la cohorte MAD n°5 (dose 50mg) fait l'objet d'investigations complémentaires de la mission, qu'il s'agisse :

- des conditions dans lesquelles ils ont été suivis médicalement chez BIOTRIAL,
- 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 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^{me} volontaire était hospitalisé en relation avec un trouble neurologique.

2.3.7 L'écart majeur constaté par l'inspection de l'ANSM en matière de délégation de tâche

L'inspection de l'ANSM note dans son rapport préliminaire – actuellement soumis à la procédure contradictoire - un écart délibéré et matérialisé :

<p>E1 La vérification des courriels se rapportant à la RBM 1BIAL35 réalisée depuis le poste informatique de l'investigateur principal de la recherche, en présence de l'intéressé, a mis en évidence un courriel interne en date du 12/01/2016 (annexe n°3) lui demandant de compléter un formulaire de délégation de tâche d'un collaborateur médecin de manière rétrospective, en date du 04/01/2016 (initiales FLB). La vérification de la délégation de tâche correspondante précise effectivement une date de délégation débutant le 04/01/2016, sans mention du fait que cette information a été portée de manière rétrospective (annexe n°4).</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Investigateur

Source ANSM

La gravité de ce fait tient à ce qu'en théorie il est susceptible d'interroger la réalité effective de l'ensemble des éléments relatifs à la conduite de l'étude. La mission a interrogé les personnes impliquées qui ne nient pas la réalité de cet écart majeur aux bonnes pratiques et à la réglementation. Elle n'a toutefois pas identifié d'éléments suggérant que la réalité des autres éléments relatifs à la conduite de l'étude doive être - par principe – remise en question. D'autant que le médecin concerné par la demande de délégation de tâche et qui venait d'arriver pour travailler chez BIOTRIAL, n'avait encore, à ses dires, qu'un statut d'observateur en formation dans l'essai.

2.3.8 Concernant les conditions dans lesquelles les autres volontaires ayant été exposés au produit dans le cadre des autres phases de l'étude ont été tenus informés

L'information des volontaires ayant été exposés au produit dans le cadre des autres phases de l'étude a été assurée.

La mission poursuit ses investigations sur les conditions dans lesquelles elle a été mise en œuvre. .

AU TOTAL :

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 ;
- 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.

Toutefois, compte tenu du caractère imprécis de la réglementation et des recommandations internationales et de la place laissée à un certain degré de variabilité possible des pratiques, la mission estime nécessaire de renforcer les mesures de sécurité encadrant ce type d'essai de 1^{ère} administration chez l'homme.

Elle fera des recommandations en ce sens qui porteront notamment sur :

- les requis précliniques ;
- les conditions de recrutement et d'inclusion des volontaires ;
- les conditions et les intervalles d'administration entre volontaires d'un même groupe et entre groupes de volontaires, notamment sur les conditions d'escalades de doses ;
- les conditions de levée d'aveugle, de suspension et d'arrêt de recherche ;
- les conditions de mise en place pour les essais de 1^{re} administration à l'homme d'un comité de surveillance indépendant ;
- les conditions d'information à l'autorité administrative.

Pour ce qui concerne la conduite de l'essai considéré :

La mission estime que le déroulement des premières phases de l'essai s'est opéré dans des conditions conformes à la réglementation et aux pratiques habituelles.

Elle regrette le flou de certaines des dispositions du protocole et fera des recommandations à cet égard.

Elle retient des écarts majeurs en termes de procédures, écarts qui ont été relevés dans le rapport intermédiaire de l'inspection de l'ANSM en cours de procédure contradictoire. La mission, pour sa part, poursuit ses investigations sur ces sujets.

La mission estime que des manquements majeurs peuvent être imputés à l'équipe de BIOTRIAL :

- manquement à son devoir d'information sur l'évolution de l'état du volontaire hospitalisé, préalablement à la poursuite de l'administration du produit et poursuite de l'administration du produit aux volontaires de la cohorte n°5 de la phase MAD le lundi matin 11 janvier 2016 ;
- manquement à son devoir d'information des autres volontaires du groupe n°5 sur l'évènement survenu et absence de recherche de confirmation de leur consentement à la poursuite de la recherche compte tenu de sa gravité ;
- non respect du devoir d'information sans délai de l'autorité en présence d'un fait nouveau lié au produit susceptible de compromettre la sécurité des personnes impliquées dans cet essai et le cas échéant d'autres essais du même type.

Pour ce qui concerne le ou les mécanisme(s) de survenue des effets indésirables graves et du décès qui aujourd'hui demeurent inconnus :

La mission poursuit ses investigations, parallèlement à celles entreprises par l'enquête de justice et par l'ANSM.

Elle juge indispensable qu'intervienne dans les meilleurs délais une expertise internationale sur le sujet :

- faisant appel à des experts internationaux indépendants, certains européens et d'autres non partie à l'union européenne ;
- associant l'ANSM, l'agence européenne du médicament (EMA) ;
- la commission européenne ;
- éventuellement des représentants d'autres autorités publiques du médicament (FDA...).

Christine d'AUTUME

Dr Gilles DUHAMEL