



Inspection générale
des affaires sociales

**ENQUÊTE 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 MISSIONS**

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...)

Evaluateur(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"/>

Evaluateur(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 chordiazépoxide (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 neuf 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 aigue 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, inexplicé. 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 résumait 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).

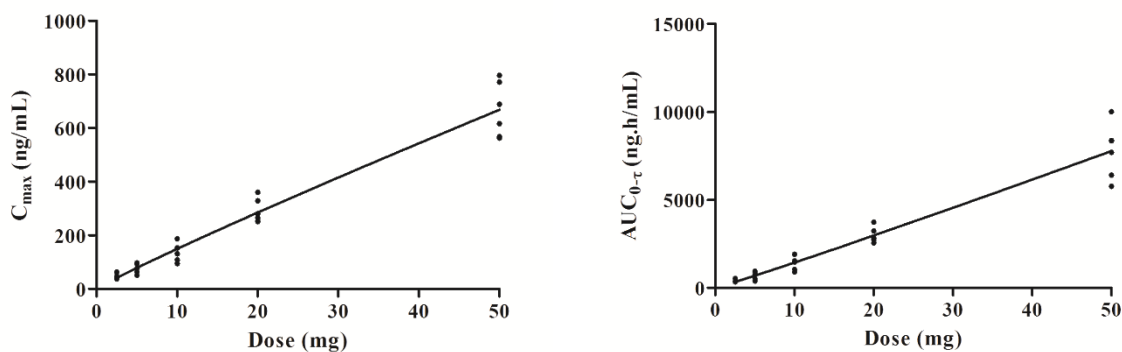


Figure 1. Relation proportionnelle de la dose à Jour 1 pour C_{max} et AUC_{0-τ} de BIA 10-2474, sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474.

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
DPF ⁺	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)

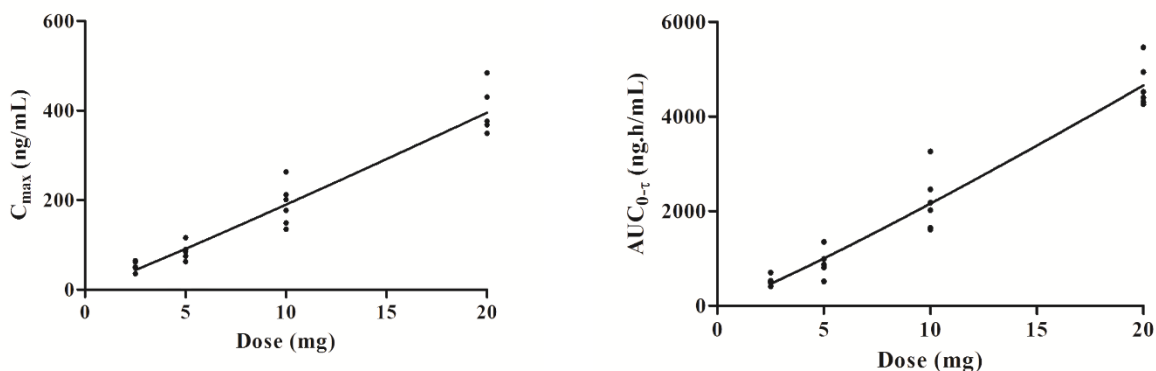


Figure 2. Relation proportionnelle de la dose à Jour 10 pour C_{max} et AUC_{0-τ} de BIA 10-2474, sur la gamme de 2.5 à 50 mg de BIA 10-2474.

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**).

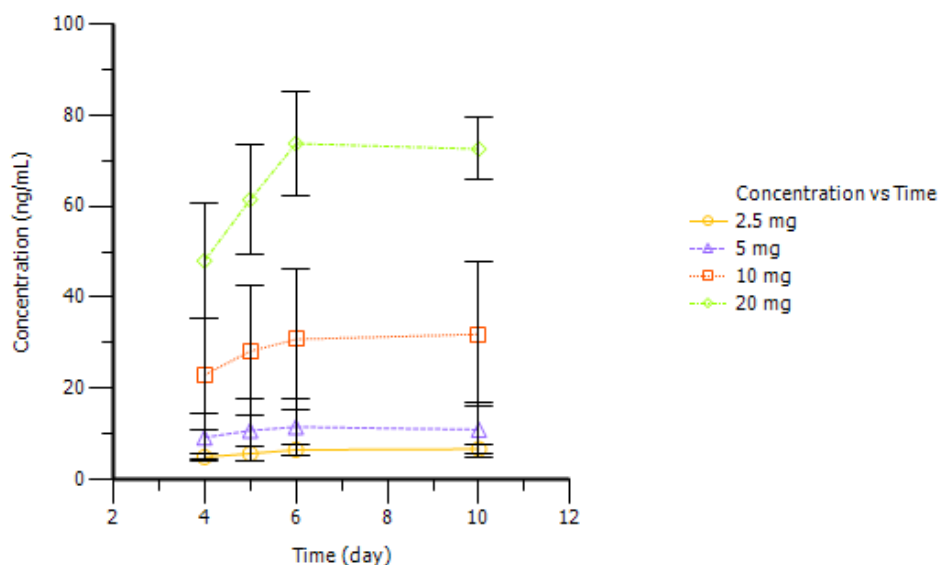


Figure 3. Concentrations plasmatiques avant-traitement (C_{min}) de BIA 10-2474 pour les jours 4, 5, 6 et 10, sur la gamme de 2.5 à 20 mg de BIA 10-2474.

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_{minSS}^* (ng/mL)	Rapport $C_{minSS}/C_{min} \text{ Jour 1}$
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. Biotech, 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 (repreuant 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 « <i>agissait par délégation de BIAL</i> ».</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. : « <i>sans reprendre dans le détail l'ensemble des remarques transmises à la société BIAL, par l'intermédiaire de la société BIOTRIAL,</i> » ; « <i>Sur quelques points, la société BIAL (et non BIOTRIAL) a indiqué qu'elle ne souhaitait pas suivre l'avis du CPP</i> ».</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 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>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>« <i>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</i> » 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>« <i>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.</i></p> <p><i>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</i> » 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, <i>ASCPT annual meeting, Dallas 2nd- 5th March 2011, CPT ; 89 : S68.;</i>)</p>
<p>« <i>la gestion lors de la survenue du 1^{er} EIG a été entachée de 3 manquements majeurs</i> » 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'écartier 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><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. : <i>« 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 ».</i></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><i>La mission : dont acte sur ce dernier point.</i></p>
<p><i>« la première remarque visait, selon le CPP, à remédier à une incohérence (... » p.28</i></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 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><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 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 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.