

Commentaires sur la

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

Premières constatations

Etabli par

Christine d'Autume et le Dr Gilles Duhamel

Février 2016

Après avoir précisé le contexte de la mission et la méthode de travail retenue, l'IGAS détaille dans un long développement les principales premières constatations effectuées qui indiquent que :

1. Les conditions d'autorisation du lieu de recherche n'appellent pas d'observation.
2. Les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé ne contreviennent pas à la réglementation actuelle mais appelle plusieurs remarques :
 - Relatives aux données précliniques
 - Concernant la conformité du protocole d'essai
 - Sur la nécessité d'approfondir les questions pertinentes soulevées par le CPP
3. Dans le contexte du décès d'un volontaire sain, 3 manquements majeurs sont relevés :
 - L'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'état du volontaire hospitalisé et, non suspension de l'administration du produit aux autres volontaires de la cohorte
 - L'absence d'information donnée à ces personnes pour leur permettre de confirmer de manière suffisamment éclairée le renouvellement de leur consentement express
 - Le non respect du devoir d'information sans délai à l'autorité (relevé par l'ANSM, dans son rapport préliminaire d'inspection relatif à la conduite de cette recherche, mais non considéré comme critique, dans la mesure où les mesures urgentes de sécurité n'ont pas été retardées, et qu'il n'y a pas eu blocage du processus de déclaration des données de sécurité)

4. Par ailleurs :

- L'IGAS s'interroge sur les conditions de levée d'aveugle, intervenue le 11 janvier à la demande du CHU de Rennes pour le volontaire décédé, mais seulement le 13 janvier pour les autres volontaires suite à la survenue d'un événement indésirable grave chez un deuxième volontaire. En l'absence de dispositions réglementaires précises et bien que la conduite des investigateurs soit conforme aux préconisations internationales, l'IGAS s'interroge sur le respect de l'article L. 1121-2 du CSP qui stipule que : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ».
- La mission s'interroge également sur les conditions d'escalade de doses, et cite le rapport intermédiaire de l'ANSM qui relève « un écart majeur relatif à la traçabilité des conditions d'escalade de doses ... ». Elle poursuit ses investigations sur ce point.
- Enfin la mission estime que les conditions de recrutement et d'admission dans l'essai auraient pu être plus rigoureuse et considère nécessaire d'approfondir ses investigations sur ce point.

5. Enfin:

- Si la mission considère que les conditions dans lesquelles les volontaires du groupe, ayant présenté des EIG, ont été suivies et pris en charge, ne semble pas devoir être mise en cause, elle se demande s'il n'aurait pas été préférable d'hospitaliser l'ensemble des volontaires du groupe dès l'hospitalisation du 2^{ème} volontaire pour troubles neurologiques.
- Elle signale l'écart majeur constaté par l'inspection de l'ANSM en matière de délégation de tâche
- Elle constate que l'information des volontaires, ayant été exposés au produit dans le cadre des autres phases de l'étude, a été assurée mais poursuit ses investigations sur les conditions dans lesquelles elle a été mise en œuvre.

Au total :

La mission souligne l'importance des enjeux liée :

- Au décès et à plusieurs effets indésirables graves chez des volontaires sains se prêtant à la recherche médicale
- Sur les conditions d'encadrement et de sécurisation des essais de produits expérimentaux administrés pour la première fois à l'homme

Si la mission considère que, compte tenu de la réglementation actuelle, il n'y a pas lieu de remettre en cause les conditions dans lesquelles l'essai a été autorisé par l'ANSM et le CPP, elle estime qu'il y a lieu, compte tenu du caractère imprécis de la réglementation et des

recommandations internationales, de renforcer les mesures de sécurité encadrant les essais de 1^{ère} administration chez l'homme.

En ce sens, la mission fait un certain nombre de recommandations parmi lesquelles, la création d'un comité de surveillance, indépendant, des conditions de mise en place des essais de 1^{ère} administration chez l'homme.

Par ailleurs, concernant les mécanismes de survenue du décès et des effets indésirables graves, la mission poursuit ses investigations, parallèlement à celles de l'ANSM et réclame l'ouverture d'une expertise internationale.

A la lecture de cette note d'étape de la mission IGAS, dont nous avons essayé de résumer les principales constatations, remarques, interrogations et recommandations, il apparaît évident qu'un travail remarquable d'enquête est entrepris par l'IGAS et l'ANSM sur la question des accidents survenus lors de l'essai clinique phase 1 d'un candidat médicament à Rennes. La mission rappelle notamment la nécessité du respect de l'article L. 1121-2 du CSP qui stipule que : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ». Au-delà des premières constatations, la mission suggère déjà quelques pistes d'amélioration de la réglementation et des recommandations internationales.

Toutefois, si la mission s'interroge sur l'absence d'information donnée aux volontaires pour leur permettre de confirmer de manière suffisamment éclairée le renouvellement de leur consentement express, suite au décès de l'un des leurs, elle ne s'interroge pas sur la qualité des informations et le recueil du consentement libre et éclairé des volontaires dès leur recrutement et leur admission à l'essai.

Le terme de toxicité ne semble pas être utilisé du fait de sa connotation négative, péjorative, au profit de celui plus positif de tolérance. En effet si la notion de toxicité risque d'être facilement associée à des effets indésirables graves, voire mortels, celle de tolérance évoque la possibilité d'effets indésirables assimilables à de simples désagréments. Certes la mauvaise tolérance, ou l'intolérance évoque des effets indésirables plus sérieux mais n'est guère associée à un risque de mortalité.

Il semble, à la lecture du rapport de la mission IGAS, que les investigateurs eux-mêmes, vraisemblablement rassurés par leur propre discours, aient perdu de vue cette notion de toxicité et de risque grave, possiblement létal, inhérent aux essais cliniques de première administration chez des hommes. Nous employons l'expression « chez des hommes » et non pas chez « l'homme » par souci épistémologique. En effet l'idée qu'il puisse y avoir « un homme », sujet unique d'expérimentation, est totalement erronée. Chaque individu a sa

physiologie propre, son habitus qui en font une personne unique nécessitant une attention particulière. La mission IGAS se propose d'ailleurs de faire des recommandations sur les conditions de recrutement et d'inclusion des volontaires sains tenant compte notamment des addictions éventuelles de ceux-ci.

Nous approuvons la création d'un comité de surveillance indépendant pour les essais de première administration qui devrait également se voir attribuer un rôle d'évaluation des essais afin d'en valider les résultats et de s'assurer de leur publication, quels qu'ils soient. Ce comité de surveillance indépendant devrait également surveiller et évaluer les essais cliniques chez les patients cancéreux, chez lesquels, les essais de première administration sont souvent présentés, à tort, comme des traitements de la dernière chance et sont susceptibles d'entraîner des nuisances proches de la maltraitance!

Docteur Alain Masclet

Président d'AR2S

Le 11 février 2016