

Chronologie de l'évaluation et du déroulement de l'essai clinique promu par les laboratoires BIAL et réalisé par la société BIOTRIAL à Rennes

Rappel de contexte :

L'essai clinique intitulé « Etude en double aveugle, randomisée, versus placebo, combinant une étude de doses uniques croissantes, une étude de doses multiples croissantes, une étude interaction repas, dans le but d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du BIA 10-2474 chez des volontaires sains » est **un essai clinique de phase I, comportant une étape de première administration à l'Homme** du médicament « BIA 10-2474 » (médicament chimique sous forme de gélule) (réf. ANSM : 150565A-31 - EudraCT n° 2015-001799-24).

Il a été mené uniquement en France (au centre de recherche BIOTRIAL situé à Rennes) et portait sur des volontaires sains, hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans.

Les objectifs de l'essai étaient d'évaluer :

- la sécurité d'emploi et la tolérance du BIA 10-2474 après administration de doses orales uniques et multiples ;
- l'effet repas sur la pharmacocinétique (PK) du BIA 10-2474 ;
- la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) du BIA 10-2474.

Pour être mis en œuvre en France, un essai clinique doit obtenir au préalable une autorisation de l'ANSM et un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP). L'autorisation et l'avis sont juridiquement indépendants et peuvent être obtenus en parallèle ou de manière séquentielle.

1. INSPECTIONS PREALABLES DU LIEU DE RECHERCHE BIOTRIAL

Les lieux de recherche de phase I (hors établissements de santé) font l'objet d'une autorisation administrative délivrée par l'agence régionale de santé (ARS).

Indépendamment de la mise en œuvre de cet essai, la société BIOTRIAL a fait l'objet de plusieurs inspections de la part de l'ANSM.

En dernier lieu, une inspection a été menée :

- en octobre 2014 pour apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la conduite d'essais cliniques et le respect des « bonnes pratiques cliniques » (BPC) ;
- en décembre 2014 pour apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relative à la conduite d'essais pré-cliniques et le respect des « bonnes pratiques de laboratoire » (BPL).

Il convient de souligner que les essais précliniques relatifs au médicament BIA 10-2474 n'ont pas été mis en œuvre par BIOTRIAL.

2. DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC)

- Soumission à l'ANSM du dossier de demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) par BIOTRIAL pour le compte du promoteur BIAL le 30 avril 2015.
- Cette demande d'AEC a fait l'objet d'une évaluation sur le plan pré-clinique, clinique et sur la qualité pharmaceutique. Des échanges ont eu lieu avec le promoteur et des modifications du protocole ont été demandées par l'ANSM. Suite à ces échanges et à ces modifications du protocole, l'essai a été autorisé par décision de l'ANSM le 26 juin 2015.
- Avis favorable rendu par le CPP OUEST VI de Brest le 3 juillet 2015, transmis à l'ANSM par BIOTRIAL par mail le 9 juillet 2015.

3. DEROULEMENT DE L'ESSAI CLINIQUE, SURVENUE DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET GESTION DE LA SITUATION.

Le protocole prévoit trois étapes pour cet essai :

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

Les volontaires participant à cette étude reçoivent une seule dose de traitement : verum (médicament étudié) ou placebo.

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

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

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

9 juillet 2015 :

Début cohorte 1 : première administration de la dose à 0,25 mg à 2 volontaires de la cohorte 1

10 juillet 2015 :

Suite de la cohorte 1 : Administration de la dose à 0,25 mg aux 6 autres volontaires de la cohorte 1 (24h après les 2 premiers volontaires de la cohorte 1)

11 août 2015 :

Début cohorte 2 : administration de la dose à 1,25 mg à la cohorte 2 (31 jours après la cohorte 1)

19 août 2015 :

Début de la cohorte 3 : administration de la dose à 2,5 mg à la cohorte 3 (8 jours après la cohorte 2)

26 août 2015 :

Début de la cohorte 4 : administration de la dose à 5 mg à la cohorte 4 (7 jours après la cohorte 3)

3 septembre 2015 :

Début de la cohorte 5 : administration de la dose à 10 mg à la cohorte 5 (8 jours après la cohorte 4)

16 septembre 2015 :

Début de la cohorte 6 : administration de la dose à 20 mg à la cohorte 6 (13 jours après la cohorte 5)

30 septembre 2015 :

Début de la cohorte 7 : administration de la dose à 40 mg à la cohorte 7 (14 jours après la cohorte 6)

9 octobre 2015 :

Début de la cohorte 8 : administration de la dose à 100 mg à la cohorte 8 (9 jours après la cohorte 7)

Aucun effet indésirable grave n'a été porté à la connaissance de l'ANSM au cours de cette première partie de l'essai.

2^{ème} étape : Interaction avec la nourriture

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

21 octobre 2015 : Administration à jeun d'une dose de verum à 40 mg.

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

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

Chaque volontaire reçoit une dose de traitement 1 fois par jour pendant 10 jours.

Cinq doses croissantes (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg puis 50 mg) sont testées, chaque dose étant testée dans une cohorte de 8 volontaires. Dans chaque cohorte il y a 6 verum et 2 placebo.

1^{ère} cohorte (dose de 2,5 mg) : du 6 octobre au 15 octobre 2015

2^{ème} cohorte (dose 5 mg) : du 28 octobre au 6 novembre 2015

3^{ème} cohorte (dose 10 mg) : du 17 au 26 novembre 2015

4^{ème} cohorte (dose 20 mg) : du 9 au 18 décembre 2015

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

5^{ème} cohorte (dose 50 mg)

Mercredi 6 janvier 2016 :

Début du traitement à la dose de 50 mg dans la cohorte 5 (19 jours après la fin de la cohorte 4)

Dimanche 10 janvier 2016 :

- 5^{ème} jour d'administration d'une dose de 50 mg aux 8 volontaires de la cohorte 5 ;
- date d'apparition des symptômes chez un des volontaires de la cohorte – hospitalisation le soir de ce volontaire.

Lundi 11 janvier 2016 :

- Les 7 autres volontaires de la cohorte 5 reçoivent la 6^{ème} dose de traitement le matin ;
- IRM chez le volontaire hospitalisé dont l'état clinique s'est aggravé (coma) ;
- Interruption de l'essai clinique en accord entre le promoteur BIAL et la société BIOTRIAL.

Entre le mercredi 13 et le vendredi 15 janvier 2016 :

Hospitalisation des 5 autres volontaires de la cohorte 5 traités par le verum.

Jeudi 14 janvier 2016 :

L'ANSM est informée par BIOTRIAL de la survenue d'effets indésirables graves dans le cadre de l'essai.