



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

### **RAPPORT DEFINITIF DE L'IGAS**

#### **Pour en savoir plus sur les méthodes de travail de l'IGAS**

##### **1/ Quels sont la base et le périmètre d'intervention de l'IGAS ?**

L'Inspection générale des affaires sociales est une inspection interministérielle placée sous l'autorité des ministres en charge des affaires sociales. Ses pouvoirs sont notamment définis par [l'article 42 de la loi du 28 mai 1996](#) qui précise qu'elle assure une mission de contrôle, d'évaluation de la mise en œuvre des politiques publiques dans le domaine social et plus particulièrement dans celui de la « protection sanitaire ».

##### **2/ L'IGAS a-t-elle un pouvoir de contrôle sur les laboratoires pharmaceutiques ?**

L'IGAS n'a aucun pouvoir général de contrôle des laboratoires pharmaceutiques. Toutefois, [le code de la santé publique \(art L1421-1\)](#) peut permettre au ministre de lancer des vérifications par l'IGAS du bon respect de certaines dispositions du code de la santé publique.

Au cas particulier, les organismes privés qui conduisent des recherches médicales en France doivent disposer d'une autorisation administrative de lieu de recherche et l'IGAS est compétente pour contrôler, à la demande des ministres, la manière dont ils respectent les dispositions du Code de Santé Publique (CSP) relatives aux recherches biomédicales qui leur sont applicables.

##### **3/ Dans le cas où une enquête porte sur un dysfonctionnement lié à un essai clinique médicament ou à un dispositif médical, l'IGAS a-t-elle accès aux données détenues par les laboratoires pharmaceutiques concernés ?**

Les investigations de l'IGAS ne peuvent porter que sur le respect des dispositions prévues par le code de la santé publique. Elle a accès dans ce cadre à l'ensemble des données relatives à l'autorisation et à la conduite des essais.

##### **4/ Comment a été composée l'équipe ?**

A l'IGAS, le choix des équipes affectées aux différentes missions tient compte de leur parcours antérieur et de leur disponibilité. La connaissance du secteur est privilégiée. L'IGAS veille à ne pas affecter les inspecteurs à des missions susceptibles de les exposer à d'éventuels conflits d'intérêt.

Pour cette enquête sur un accident grave dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique, qui comportait à la fois des aspects médicaux et scientifiques, ainsi que des questions relatives aux procédures administratives, nous avons constitué une équipe de deux inspecteurs généraux aux profils complémentaires (un médecin et un administratif) ; aucun des 2 inspecteurs ne présente de conflit d'intérêt compte tenu de leur parcours antérieur.

##### **5/ Comment la mission a-t-elle mené ses investigations ?**

Il y a dans le travail d'investigation des missions de l'IGAS en général, et en particulier dans cette enquête sur l'accident de Rennes, deux volets complémentaires :

- ▶ l'examen des documents permettant d'apprécier les conditions d'application de la réglementation ; ces investigations ont pour l'essentiel porté sur l'autorisation de l'essai par l'ANSM et le CPP, d'une part, et sur la mise en œuvre du protocole par BIAL et BIOTRIAL, d'autre part ;
- ▶ les entretiens avec les acteurs concernés

Les déplacements sur le terrain sont un principe fondamental de l'IGAS qui objective ainsi ses constats.

## 6/ A-t-elle menée des « auditions » ?

Dans le cas des rapports de contrôle, l'IGAS ne procède pas à des « auditions » qui donneraient lieu à procès-verbal signé par les intéressés : les entretiens reposent sur les questions posées par la mission, en lien avec l'exploitation des documents transmis, en vue de préciser ses travaux d'investigation. L'IGAS n'a nulle obligation de tenir informé l'organisme contrôlé de ses investigations et peut parfaitement interroger des membres du personnel sans lui en référer lorsqu'elle le juge utile.

Dans tous les cas, les rapports sont fondés sur des faits constatés.

Pour ce rapport final, la mission a :

- rencontré les parties prenantes : représentants de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), du Comité de Protection des Personnes (CPP Ouest VI), de l'investigateur BIOTRIAL, du CHU de Rennes, de l'ARS ;
- adressé un questionnaire à BIAL, qui l'a renseigné ;
- participé en tant qu'observatrice aux travaux des experts du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur les inhibiteurs de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) mis en place par l'ANSM ; dans ce cadre, elle a pris connaissance des questions posées par les experts au promoteur BIAL et des réponses apportées ;
- entendu des experts en pharmacologie et en développement des médicaments, des experts du LEEM (Les entreprises du médicaments), et sollicité deux volontaires de la cohorte MAD 50 mg ayant participé à l'essai clinique; l'un de ces volontaires n'a pas donné suite à la proposition de la mission ;
- entendu les médecins de garde dans les locaux de BIOTRIAL le jour de l'hospitalisation du 1<sup>er</sup> volontaire et des médecins des services de réanimation et de neurologie du CHU ayant assuré la prise en charge des volontaires de la cohorte 50 mg.

## 7/ A-t-elle eu accès à la totalité des éléments de ce dossier ?

A l'occasion de ses investigations, l'IGAS a un large accès à l'information : elle peut intervenir librement auprès de tous les organismes entrant dans son champ d'intervention. Ils doivent lui prêter leurs concours. Dans le cadre de l'application de l'article L1421-1, la mission peut demander l'accès à toutes données relatives au dossier d'autorisation et à la conduite de l'essai, y compris informatisées. Elle a également accès aux dossiers médicaux dès lors qu'un médecin fait partie de la mission.

Ses constats et conclusions sont fondés sur l'analyse des données dont elle dispose à la date de rédaction du rapport et fournies suite à ses demandes ainsi que sur les réponses apportées à ses questions par les organismes sollicités.

## 8/ Ce rapport final a-t-il fait l'objet d'une procédure contradictoire ?

La règle du contradictoire ne s'applique pas de droit aux rapports de l'IGAS, cependant, conformément aux pratiques de l'inspection, le rapport final a été soumis à une procédure contradictoire : le rapport provisoire a été adressé aux organismes concernés (BIAL, BIOTRIAL, ANSM, CPP ouest VI et CPP Rennes). Leurs réponses, accompagnées des observations de la mission, ont été intégrées dans le rapport définitif.

## 9/ Quelles sont les procédures qui garantissent la qualité et l'objectivité des travaux de l'IGAS ?

Les rapports de l'IGAS respectent un certain nombre de principes de collaboration qui en fondent la qualité :

- La mission commence par une phase de cadrage qui permet de définir les méthodologies et le champ d'investigation retenus ; l'équipe réalise ensuite ses investigations sur pièces et sur place ;
- Les travaux se achèvent par la réalisation d'un rapport comportant les principaux éléments documentant les constats. .
- Avant la finalisation du rapport, la mission présente ses travaux à une instance collégiale : le comité des pairs qui se prononce notamment sur la qualité de la méthodologie retenue, des investigations et de la réponse apportée à la lettre de commande. Lors du lancement et à la fin de la mission, les travaux sont discutés avec le chef de service.

Les travaux sur cet accident grave de Rennes s'inscrivent dans le cadre des procédures ainsi décrites.

Concernant l'objectivité des travaux, les membres de l'IGAS ont une indépendance totale de jugement et engagent leur responsabilité sur les constats et préconisations formulées. Cette indépendance se traduit par la signature individuelle des rapports qu'ils établissent et dont ils ont l'entière responsabilité (les instances collégiales de l'inspection, le chef de service, le ministre ne peuvent leur imposer une modification de leurs conclusions).

## 10/ Quelles sont les dispositions prises par l'IDGAS pour se garantir des conflits d'intérêts ?

L'IDGAS a progressivement renforcé son dispositif déontologique en la matière :

- > Avant 2011, c'était le chef de service qui vérifiait qu'il n'y avait pas d'incompatibilité entre les fonctions antérieures et l'objet de la mission à laquelle l'inspecteur était affecté.
- > Depuis 2011, les activités antérieures à la nomination à l'inspection, ainsi que les activités exercées en dehors du service par les collaborateurs de l'IDGAS, font l'objet d'un examen approfondi par le chef de service à deux occasions :
  - d'une part, annuellement et de manière transversale, à l'occasion des entretiens professionnels ;
  - d'autre part, à l'occasion de chaque affectation en mission.
- > Depuis 2013, les inspecteurs sont, en outre, interrogés par écrit lorsqu'un ordre de mission leur est transmis sur d'éventuels conflits d'intérêts définis comme : « *étant toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés de nature à compromettre ou paraître compromettre l'exercice indépendant, impartial et objectif des fonctions* » ; en cas de conflit d'intérêts ainsi caractérisé, ils ne peuvent intervenir sur la mission.
- > L'exercice antérieur de responsabilités susceptibles d'interférer avec une mission confiée à l'IDGAS conduit à en écarter les inspecteurs concernés ; cette appréciation prend en compte, notamment, le délai ayant couru depuis l'exercice de ces responsabilités.

## 11/ La mission a-t-elle eu connaissance de l'AVC subi par un volontaire de la cohorte MAD 10mg ? Si non, pourquoi ?

La mission n'a pas été informée de l'existence de cet AVC diagnostiqué à l'occasion des examens pratiqués sur tous les volontaires après l'accident . Il ne lui était pas demandé de contrôler la qualité du suivi médical des volontaires mis en place à la suite des accidents survenus mais d'établir les responsabilités respectives des parties prenantes vis-à-vis de ces événements.

La mission a en conséquence ciblé ses investigations sur les conditions d'autorisation de l'essai, de conduite de l'essai et de gestion des événements indésirables graves ayant affecté les volontaires de la cohorte MAS 50 mg. Elle s'est toutefois assurée de l'effectivité et l'exhaustivité du suivi mis en place pour les autres volontaires ayant participé à l'essai (point 324 du rapport).

## 12/ On constate des divergences entre les chronologies établies respectivement par BIOTRIAL et le CHU pour la prise en charge du 1er volontaire hospitalisé. Comment la mission les a-t-elle traitées ?

Il faut distinguer la période précédant l'hospitalisation et la période suivant l'hospitalisation.

Pour la période précédant l'hospitalisation, la mission a privilégié la chronologie établie par les deux médecins de garde successivement présents sur le site de BIOTRIAL le dimanche 10 janvier. Outre l'examen des dossiers de BIOTRIAL retraçant les événements indésirables déclarés par ce volontaire et leur traitement, la mission s'est entretenue avec les 2 médecins concernés.

Pour la période suivant l'hospitalisation, les constats de la mission s'appuient sur l'analyse des dossiers médicaux mis à sa disposition par le CHU et les entretiens avec des médecins du service de réanimation et de neurologie du CHU.