

Jeudi 21 avril 2016 - 15:18

Affaire Bial/Biotrial: des travaux internationaux d'ici fin 2016 pour sécuriser davantage les phases I (ANSM)

(Par Luu-Ly DO-QUANG, au congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique)

NANCY, 21 avril 2016 (APM) - Les agences réglementaires mèneront des travaux d'ici à la fin de l'année afin d'améliorer la sécurité des essais cliniques de phase I, a indiqué le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Dominique Martin, lors d'une table ronde sur l'affaire Bial/Biotrial, organisée mercredi par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) à l'occasion de son congrès annuel à Nancy.

Dominique Martin était invité avec les cinq membres pharmacologues, parmi les 12 experts du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur les inhibiteurs de FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), à une table ronde sur l'accident survenu en janvier à Rennes dans le cadre d'un essai clinique de phase I mené par la société de recherche sous contrat (CRO) Biotrial pour le compte du laboratoire portugais Bial.

Mardi, le CSST avait publié son rapport final, exposant les mécanismes susceptibles d'expliquer le rôle de la molécule BIA 10-2474 dans le décès d'un homme et les effets indésirables graves survenus chez quatre autres volontaires (cf APM LD505VNCF) et formulant des recommandations pour améliorer la sécurité des essais cliniques (cf APM LD705VTN2).

Interrogé sur la mise en oeuvre de ces recommandations, le directeur général de l'ANSM a indiqué que "ce travail va évidemment être traité au niveau européen" et que le rapport intermédiaire du CSST, publié début mars, avait déjà été adressé à l'Agence européenne du médicament (EMA). La version anglaise du rapport final sera disponible "d'ici vendredi et envoyée à toutes les agences européennes et à la FDA [la Food and Drug Administration] ainsi qu'au ministère américain de la santé". Un représentant de l'EMA a assisté en tant qu'observateur aux deux réunions du CSST, rappelle-t-on.

Une première réunion s'était tenue à l'EMA et des échanges ont déjà eu lieu avec les Etats-Unis. "Un programme de travail a été élaboré avec l'EMA pour voir comment on peut faire évoluer les référentiels", a-t-il indiqué. "Ces travaux vont se dérouler, en gros, d'ici à la fin de l'année".

Il s'agit notamment de réfléchir "aux paramètres à faire évoluer, à adapter", "aux curseurs à faire bouger" de manière à sécuriser davantage les premières études chez l'homme, a expliqué Dominique Martin, rappelant que l'ANSM autorisait environ 1.200 essais cliniques par an et pour cela, travaillait sur des référentiels.

Le CSST a notamment préconisé qu'un "prérequis indispensable à tout développement clinique" serait que le promoteur fournisse des données précliniques "suffisamment

complètes, comparatives chaque fois que possible [...] de manière à être prédictives de la réalité d'une future efficacité thérapeutique".

Cette recommandation est "celle qui pose le plus de difficultés à l'ANSM [qui] n'a pas vocation à organiser la recherche, à faire le tri entre le bon et le mauvais", a expliqué son directeur général. Toutefois, il est possible d'"être plus exigeant sur les critères d'efficacité car ils sont à un niveau relativement bas, on peut les monter".

Le président du CSST, le Pr Bernard Bégaud du CHU de Bordeaux, a rappelé que "moins de deux pages sur les 63 de la brochure investigateur étaient consacrées à la démonstration d'une activité pharmacologique pour l'indication a priori envisagée, la douleur neuropathique, comme l'ont précisé les représentants de Bial lors d'une rencontre avec le CSST le 18 mars".

Surtout, "les preuves d'une utilité thérapeutique n'étaient pas très fortes". Le BIA 10-2474 était "tellement moins efficace que la gabapentine [médicament qui a une AMM dans la douleur neuropathique, NDLR] dans un test chez la souris que les données ont disparu de la brochure investigateur!". Interrogé sur ce point par l'APM, le Pr Bégaud a précisé avoir trouvé les résultats de ce test dans les documents sources mais les données pour la gabapentine n'étaient pas retranscrites dans la brochure investigateur. Cette absence, "volontaire ou non, traduit un manque de rigueur!"

Dans son rapport, le CSST avait pointé en préambule que ce document rédigé par Bial comportait "des imperfections de traduction, erreurs de retranscription, notamment dans les tables et figures, [...] de nature à générer des ambiguïtés et difficultés de compréhension", alors qu'il s'agit d'"un document référent pour l'évaluation d'un produit de santé".

De son côté, le Pr Jean-Louis Montastruc du CHU de Toulouse a insisté sur l'importance des modèles animaux dans la recherche biomédicale. "La pharmacologie a évolué, aujourd'hui elle est plus moléculaire, mais les modèles animaux restent essentiels et on n'en discute pas assez".

Le Pr Alain Eschalié, président de l'université d'Auvergne à Clermont-Ferrand, a renchéri, appelant à "une réflexion sur l'optimisation de la recherche préclinique en adéquation avec la recherche clinique". Il s'est par ailleurs interrogé sur la pertinence des deux tests animaux utilisés par Bial pour évaluer le potentiel analgésique de son composé.

Les membres du CSST ont également discuté avec les congressistes des recommandations portant sur le déroulement d'une phase I, notamment les modalités de passage à la dose suivante.

RECUEILLIR LES DONNÉES UTILES A LA BONNE DÉCISION

"Avoir toutes les données aurait-il permis d'éviter l'accident? Difficile de l'affirmer mais elles auraient permis de voir une hausse plus rapide qu'attendu des concentrations [du composé]", a estimé le Pr Bertrand Diquet du CHU d'Angers. "Il semble dans les documents, à plusieurs reprises, que l'exposition au médicament augmente plus vite que

la progression des doses, entre les doses de 40 mg et 100 mg testées à prise unique mais on ne sait pas où exactement".

Dans une telle situation, "il est indispensable d'avoir les résultats de la cohorte précédente avant de passer à la suivante". En outre, il faut disposer des données individuelles, pas que des moyennes, car certains volontaires peuvent être des métaboliseurs rapides et "l'écart entre deux doses peut être un souci".

Le Pr Diquet a toutefois pointé la complexité et les contraintes techniques pour obtenir et analyser toutes ces données ainsi que la prolongation des délais engendrée. "Il ne faut pas rajouter trop d'informations car il faut à la fois les vérifier et assurer un contrôle qualité", a commenté le Dr Joëlle Micallef de l'hôpital de La Timone à Marseille (AP-HM). Selon elle, "toutes les données ne sont pas nécessaires" et en faisant appel "au bon sens clinique, pharmacologique", on peut "identifier les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préalables qui seront utiles pour prendre la bonne décision".

Le rapport du CSST a notamment pointé le manque d'analyse de pharmacodynamie pour le BIA 10-2474 qui s'est avéré bloquer son enzyme cible à une dose beaucoup plus faible que ce qui avait été calculé à partir des données chez l'animal. Ces données permettraient de procéder à des réajustements au cours de l'étude.

Le Pr Dominique Deplanque du CHRU de Lille, coordonnateur du réseau national des centres d'investigation clinique (CIC), a également souligné l'importance de déterminer qui doit décider le passage à l'étape suivante, notamment en termes de responsabilité s'il y a un accident. Il a plaidé pour "un comité indépendant qui n'existe pas toujours dans les phases I". "Il faut généraliser les comités indépendants de surveillance. On ne peut pas laisser le promoteur décider seul!", a appuyé le Pr Eric Bellissant du CHU de Rennes.

Dominique Martin a précisé que l'ANSM avait commencé à travailler à la mise en oeuvre des recommandations du CSST à partir du rapport intermédiaire. "A titre de précaution, nous avons adressé aux CRO une instruction pour les études de phase I, avec l'obligation de mettre en place un système impliquant d'avoir toutes les informations de la phase N-1 pour passer à la phase N et toutes les informations des doses uniques pour passer aux doses multiples" (cf APM LD204Y2MV).

Il a par ailleurs estimé qu'il était nécessaire de "clarifier les frontières entre l'ANSM et le CPP [comité de protection des personnes]". "Le partage du travail, une complémentarité, sont à mieux organiser concernant les autorisations des essais cliniques. C'est un élément de sécurisation".

Perquisition à l'ANSM

Une perquisition a eu lieu mardi au siège de l'ANSM, a indiqué Le Figaro mardi soir sur son site internet, peu de temps après la fin de la table ronde au congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique à Nancy. "Les enquêteurs agissaient dans le cadre de l'enquête préliminaire du parquet de Paris pour homicide et blessures involontaires", écrit le quotidien.

Contactée mercredi, l'ANSM n'a pas souhaité faire de commentaires.

ld/ab/APM polsan
redaction@apmnews.com

LD505Z3NK 21/04/2016 15:18 POLSAN - ETABLISSEMENTS INDUSTRIES DE SANTE

©1989-2016 APM International.

APM International est une SAS au capital de 308.000 € du groupe Wilmington plc.

33, Avenue de la République, 75011 PARIS, France

Tél: 01 48 06 54 92, Fax: 01 48 06 27 00

RCS PARIS B 351 616 859 - SIRET 351 616 859 000 36 - APE 6391Z

Numéro de TVA intracommunautaire FR33351616859