

Décision du **8 DEC. 2015**

**portant interdiction de la poursuite de la recherche
biomédicale n°B91251-10 intitulée :**

« Une procédure en un temps pour l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses fraîches non cultivées dérivées de moelle osseuse autologue, stimulées par une matrice osseuse déminéralisée, avec scaffold résorbable, dans le traitement sous arthroscopie des défauts du cartilage articulaire du genou, MSC-AS ».

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-11, L. 5311-1, L. 5313-1, L. 5313-3 ;

Vu l'inspection réalisée par les inspecteurs de l'ANSM, conjointement avec deux inspecteurs de l'Agence régionale de santé de Provence-Alpes Côte d'Azur du 22 au 24 juillet 2015, visant notamment à caractériser, le cas échéant, l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour le traitement de défauts arthrosiques du genou dans le cadre d'une recherche biomédicale et à apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la recherche biomédicale ;

Vu le rapport préliminaire en date du 14 septembre 2015 de l'inspection susvisée transmis au Dr Michel ASSOR, le 15 septembre 2015 ;

Vu la lettre préalable à décision d'interdiction de recherche biomédicale transmise au Dr Michel ASSOR le 22 septembre 2015 ;

Vu les éléments de réponse reçus les 12 et 15 octobre 2015 transmis par le Dr Michel ASSOR par courriers des 27 septembre et 4 octobre 2015 ;

Vu les observations transmises par le Dr Assor par courriers électroniques en dates des 30 octobre et 5 novembre 2015 et vu les observations orales formulées par le Dr Assor lors de la réunion à l'ANSM du 13 novembre 2015 ;

Vu le rapport final en date du 29 octobre 2015 transmis au Dr Michel ASSOR concomitamment à la présente décision ;

Considérant que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), devenue ANSM, a autorisé, le 12 février 2010, la mise en œuvre de la recherche biomédicale, référencée sous le numéro B91251-10, dont le Dr Michel ASSOR est le promoteur et l'investigateur unique, et intitulée « Une procédure en un temps pour l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses fraîches non cultivées dérivées de moelle osseuse autologue, stimulées par une matrice osseuse déminéralisée, avec scaffold résorbable, dans le traitement sous arthroscopie des défauts du cartilage articulaire du genou, MSC-AS » (titre abrégé : « Utilisation de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse autologue ensemencées sur scaffold résorbable pour cicatriser un défaut du cartilage articulaire et l'arthrose du genou ») ;

Considérant que dans le document intitulé "déclaration de fin d'essai et délibération du comité de surveillance 2013, du 15/01/2014 " transmis à l'ANSM par courriel le 26 janvier 2014, le Dr Michel ASSOR indique que la recherche biomédicale de phase 2 pilote est terminée au 15 janvier 2014, avec inclusion de 50 patients (dernier patient inclus le 9 janvier 2013) ;

Considérant que, par courriel en date du 9 octobre 2014, le Dr Michel ASSOR a demandé à l'ANSM de ne pas tenir compte de la déclaration de fin de recherche ainsi notifiée dans la mesure où il s'agissait, selon lui, d'une erreur administrative, et que seule la première partie de l'essai était terminée (phase IIa) et non l'intégralité de l'essai clinique (comportant selon lui une phase IIa et IIb) ;

Considérant que par courriel du 21 octobre 2014, le Dr Michel ASSOR a adressé à l'ANSM une lettre annulant sa déclaration de fin de recherche biomédicale ;

Considérant que, par courrier du 4 novembre 2014, l'ANSM a indiqué au Dr Michel ASSOR que la recherche biomédicale susmentionnée était considérée comme terminée à partir du 15 janvier 2014 dans la mesure où le protocole autorisé ne correspondait qu'à la phase IIa de la recherche ;

Considérant que, par ce même courrier, l'ANSM a attiré l'attention du Dr Michel ASSOR sur le fait que la conduite de la phase IIb de la recherche nécessitait la soumission préalable auprès de l'ANSM d'une nouvelle demande d'autorisation de recherche biomédicale ;

Considérant qu'il a été constaté, lors de l'inspection susvisée :

- a) l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour le traitement de défauts arthrosiques du genou dans le cadre d'un essai clinique après le 15 janvier 2014, date de fin d'essai déclarée par le Dr Michel ASSOR à l'ANSM, et ce sans autorisation préalable de l'ANSM ;
- b) des manquements relatifs au processus d'information et de recueil de consentement des patients indiquant que l'investigateur n'a pas respecté les dispositions législatives en vigueur, et notamment les articles L.1122-1 et L.1122-1-1 du code de la santé publique (CSP). En effet, il a été notamment constaté que le formulaire de recueil de consentement de 9 patients n'était pas signé par l'investigateur qui a délivré l'information prévue à l'article L.1122-1 du CSP ce qui ne permet pas de confirmer que ces patients ont donné leur consentement de manière libre et éclairée conformément à l'article L.1122-1-1 du CSP. Il a également été constaté que le document d'information des patients et le formulaire de consentement révision 3 du 22/12/2013 signés par plusieurs patients comportaient des informations erronées, de nature à induire en erreur les patients qui acceptent de participer à la recherche et à remettre en question le caractère libre et éclairé du consentement du patient. De plus, au vu des éléments transmis par le Dr Michel ASSOR et des informations dont disposent les inspecteurs, il apparaît que le document d'information des patients et le formulaire de consentement révision 3 du 22/12/2013 n'ont pas été approuvés par le comité de protection des personnes CPP Sud-Est IV.
- c) des manquements concernant le recueil de données cliniques dans le cadre de l'essai clinique. En effet, les données cliniques de plusieurs patients ont été collectées dans un cahier d'observations spécifique à la recherche référencée sous le numéro B91251-10 sans qu'un formulaire de consentement ne soit disponible pour ces patients, ce qui ne permet pas d'attester que ces patients ont donné leur consentement libre et éclairé avant leur participation à la recherche pour la collecte et l'utilisation de leur données ;
- d) des manquements relatifs aux obligations de recueil et d'évaluation des données de sécurité par l'investigateur, et de notification, le cas échéant, de ces données par le promoteur auprès de l'ANSM (articles L. 1123-10 et R. 1123-54 du CSP). Ainsi, deux événements indésirables graves survenus chez un même patient ont été identifiés par les inspecteurs. Aucun des deux cas n'a fait l'objet d'une évaluation de la part du Dr Michel ASSOR concernant notamment leur lien de causalité avec la recherche et avec les autres traitements éventuels et leur caractère attendu ou inattendu. De plus, ces cas n'ont pas été évalués par le comité de surveillance selon les comptes rendus transmis à l'ANSM, ni, le cas échéant, transmis à l'ANSM ;
- e) un défaut d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur et de tout intervenant concernant la recherche, ce qui contrevient aux dispositions de l'article L.1121-10 du CSP. En effet, au vu des éléments transmis par le Dr Michel ASSOR et notamment de la « lettre dont acte » datée du 28 septembre 2015 émise par les services de la société d'assurance Biomedicinsure, le contrat N° 168090712 090199 souscrit auprès de la compagnie HDI Gerling par le Dr Michel ASSOR ne couvre que 50 patients alors qu'au vu des éléments transmis par le Dr Michel ASSOR et des constats d'inspection, plus de 50 patients ont été inclus dans la recherche référencée sous le numéro B91251-10.

Considérant qu'il résulte de l'ensemble de ce qui précède que le Dr Michel ASSOR a mis en œuvre une recherche biomédicale dans des conditions ne respectant pas les exigences du titre II du livre premier de la première partie du code de la santé publique relatives aux recherches biomédicales et qu'il convient par conséquent d'interdire sa poursuite ;

DECIDE :

Article 1 : La poursuite, non autorisée par l'ANSM, de la recherche biomédicale référencée sous le numéro n°B91251-10 qui a été caractérisée lors de l'inspection susvisée, est interdite. Cette interdiction vise à cesser :

- toute nouvelle inclusion de patient dans la recherche ;
- le suivi spécifiquement prévu par le protocole de la recherche pour les patients ayant été inclus après le 15 janvier 2014 ;
- la collecte des données des patients et l'utilisation des données collectées.

Article 2 : Le directeur de l'inspection et le directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins sont chargés de l'exécution de la présente décision.

Article 3 : La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait le

8 DEC. 2015

Dr Dominique MARTIN

Directeur général