

DECISION DU **04 OCT. 2017** PORTANT SUSPENSION D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

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. 1121-2, L. 1123-11, L. 5121-7, L. 5311-1, L. 5312-4, L. 5313-1 et R. 1123-65 ;

Vu l'arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire (arrêté BPL) ;

Vu l'inspection de la société anciennement dénommée Wil Research Europe Lyon, réalisée par l'ANSM du 5 au 6 septembre 2017 dans l'établissement situé à Saint Germain sur l'Arbresle (69), et l'inspection de la société Citoxlab, réalisée par l'ANSM le 7 septembre 2017, dans l'établissement situé à Evreux (27), visant notamment à apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la conduite d'études non cliniques de sécurité ;

Vu les lettres préalables à décision de suspension de l'essai clinique adressées par l'ANSM aux sociétés Wil Research Europe Lyon (sous sa nouvelle dénomination), Citoxlab et Selexel, ainsi qu'à l'Institut Claudius Regaud, le 15 septembre 2017 ;

Vu les éléments de réponse versées par la société anciennement dénommée Wil Research Europe Lyon par courrier du 25 septembre 2017 ;

Vu les éléments de réponse versées par la société Citoxlab par courrier du 25 septembre 2017 ;

Vu les éléments de réponse versées par la société Selexel par courrier électronique du 25 septembre 2017 ;

Vu les éléments de réponse versées par l'Institut Claudius Regaud par courriers électroniques du 19 et du 25 septembre 2017 ;

Considérant que l'Institut Claudius Regaud est promoteur d'un essai clinique de phase 1 portant sur un médicament, testé chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ;

Considérant que la société Selexel a fait réaliser trois études de sécurité non cliniques portant sur ce médicament par l'installation d'essai Wil Research Europe Lyon pour la direction des études, les phases de préparation des formulations et de leur administration aux systèmes d'essai et de l'évaluation des marqueurs de toxicité, et, pour deux de ces trois études, par le site d'essai Citoxlab, pour les phases d'analyse de la concentration de ces formulations;

Considérant que l'ANSM a autorisé cet essai le 22 juin 2017, au vu des éléments versés dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, et notamment des données issues d'expérimentations dans le cadre de ces trois études de sécurité non cliniques réalisées par l'installation d'essai Wil Research Europe Lyon avec la participation, pour deux de ces études, du site d'essai Citoxlab ;

Considérant que ces études sont des essais de sécurité non cliniques sur un médicament à usage humain et qu'à ce titre elles doivent être menées conformément aux principes de BPL décrits dans l'arrêté du 14 mars 2000 précité ;

Considérant que, contrairement aux prérequis prévus au chapitre 6.2 de l'annexe de l'arrêté BPL susvisé, l'installation d'essai ne disposait pas des données exhaustives de caractérisation, notamment de stabilité et d'homogénéité relatives à l'élément d'essai, aux formulations reçues, préparées et administrées aux systèmes d'essai, et que le site d'essai ne disposait pas des données exhaustives de caractérisation des formulations analysées et de l'élément de référence utilisé comme référence analytique pour la détermination des concentrations de ces formulations ;

Considérant en outre que l'obtention de résultats inattendus de concentration des formulations n'a pas fait l'objet d'investigation concluante ;

Considérant que les résultats de preuve d'exposition des systèmes d'essai n'ont pas été obtenus conformément aux principes de BPL ;

Considérant, au regard de l'ensemble de ce qui précède, que les études de sécurité précliniques réalisées ne sont pas en l'état réglementairement recevables à l'appui de la demande d'autorisation d'essai clinique dans la mesure où elles n'ont pas été menées en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire, ce qui contrevient aux dispositions de l'article L. 1121-2 du Code de santé publique (CSP) ;

Considérant qu'il résulte de ces manquements que la fiabilité des conclusions et des données issues de ces trois études n'est pas établie ;

Considérant qu'il en découle que la fiabilité des valeurs de doses administrées aux systèmes d'essai n'est pas assurée et que, par conséquent, il n'existe pas de certitude sur les valeurs maximales de doses énoncées comme étant sans effet toxicologique chez les systèmes d'essai ;

Considérant qu'il en découle que la valeur de la NOAEL (« No Observable Adverse Effect Level ») reste donc indéfinie et que, par conséquent, la dose et le schéma d'escalade de doses tels que prévus par le protocole de l'essai clinique pour être administrés aux patients susceptibles d'être inclus dans cet essai n'ont pas été extrapolés et appréciés sur la base de données précliniques fiables et robustes ;

Considérant qu'il en découle une remise en cause des marges de sécurité de l'essai clinique annoncées dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique et donc une absence de prédiction de la toxicité du produit chez l'Homme ;

Considérant, en conséquence, que la sécurité des personnes susceptibles d'être incluses dans cet essai clinique n'est pas garantie ;

DECIDE :

Article 1^{er} : L'essai clinique promu par l'Institut Claudius Regaud est suspendu.

Article 2 : L'Institut Claudius Regaud informe sans délai de la présente décision l'ensemble des investigateurs concernés, les pharmaciens chargés de la gérance des pharmacies à usage intérieur concernées ainsi que les directeurs des établissements de santé où la recherche est susceptible d'être réalisée.

Article 3 : La présente décision sera communiquée aux autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne, à la Commission européenne et à l'Agence européenne des médicaments, à la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et au comité de protection des personnes concerné.

Article 4 : La présente décision sera publiée sur le site Internet de l'ANSM.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe