PUBLIÉ LE 17/12/2024

Décision du 22/11/2024 portant suspension partielle de la recherche impliquant la personne humaine Cerafit-Actisurf greffée de polystyrène sulfonate de sodium (PolyNaSS) versus Cerafit non greffée »*

MESURES ADMINISTRATIVES - DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - DM & DMDIV

**Décision du 22/11/2024 portant suspension partielle de la recherche impliquant la personne humaine intitulée « Etude randomisée comparée de non-infériorité évaluant l'ostéointégration de la Prothèse Totale de Hanche CERAFIT-ACTISURF greffée de polystyrène sulfonate de sodium (PolyNaSS) versus CERAFIT non greffée ». (n° ID-RCB : 2015-A01919-40-B)*

La Directrice Générale de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu le Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE ;

Vu le Code de la Santé Publique (CSP), notamment les articles L. 1121-1, L. 1123-10, L. 1123-11, L. 5312-1 ;

Vu la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un dispositif médical intitulée « Etude randomisée comparée de non-infériorité évaluant l'ostéointégration de la Prothèse Totale de Hanche CERAFIT-ACTISURF greffée de polystyrène sulfonate de sodium (PolyNaSS) versus CERAFIT non greffée » promue par la société CERAVER ;

Vu l'autorisation délivrée pour cette recherche par l'ANSM le 23 novembre 2016 ainsi que l'avis favorable émis par le Comité de protection des personnes (CPP) Ile-de-France VI le 18 mai 2016 ;

Vu le courrier de l'ANSM en date du 5 novembre 2024 informant la société CERAVER de son intention de suspendre partiellement la recherche précitée ;

Vu les observations formulées en conséquence par la société CERAVER le 15 novembre 2024, et exposées lors de la réunion du 18 novembre 2024 ;

Vu le courrier en date du 14 novembre 2024 par laquelle la société CERAVER s'est engagée à transmettre un rapport préliminaire comprenant l'analyse par le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) des données de sécurité depuis le début des inclusions jusqu'à fin avril 2024, ainsi qu'un rapport périodique sur les résultats des lectures radiologiques et sur le suivi spécifique des patients implantés, tous les 3 mois jusqu'à la fin de la recherche ;

Considérant que la recherche précitée consiste en une étude, prospective, multicentrique, de non-infériorité, dont l'objectif principal est d'analyser l'ostéointégration de la tige fémorale et du cotyle d'un nouveau dispositif médical, la Prothèse Totale de Hanche (PTH) dénommée CERAFIT-ACTISURF (bras expérimental) et dont l'objectif secondaire est d'évaluer sa survie au long terme, comparativement à une PTH de référence dénommée CERAFIT disposant d'un marquage CE et commercialisée (bras de référence) ;

Considérant qu'au terme de l'article L.1121-1 du CSP, il appartient à la société CERAVER d'en assurer la gestion en tant que promoteur ;

Considérant que sur la période de mai 2020 à mai 2023, le promoteur a manqué à son obligation, prévue à l'article R.1123-61 du CSP, de transmettre une fois par an, pendant toute la durée de la recherche, à l'ANSM et au CPP, un rapport annuel de sécurité (RAS) tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles, ce qui correspond à trois RAS manquants ;

Considérant que les 4 mai 2023, 6 avril et 3 juillet 2024, le promoteur a déclaré à l'ANSM, un nombre important de

descellements d'éléments de la PTH CERAFIT-ACTISURF ayant nécessité une reprise chirurgicale pour remplacer partiellement ou totalement cette PTH ; que ces signalements correspondent à des effets indésirables graves (EIG) tels que définis au 7° de l'article R. 1123-46 du CSP ;

Considérant qu'il apparaît, à ce jour, que 8 descellements de cotyle et 2 descellements de tiges sont survenus chez 9 patients inclus dans le bras expérimental, alors qu'un seul descellement de cotyle a été observé chez un patient inclus dans le bras de référence ; que le délai d'apparition de ces descellements varie entre 15 et 54,5 mois après la pose de la prothèse ;

Considérant que, par courriers successifs en date des 25 avril et 30 juillet 2024, l'ANSM a en conséquence demandé au promoteur de lui transmettre :

- un RAS couvrant la période de mai 2020 à mai 2023 ;
- un rapport préliminaire comprenant l'analyse par le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) des données de sécurité depuis le début des inclusions jusqu'à fin avril 2024 ;
- un rapport périodique sur les résultats des lectures radiologiques et sur le suivi spécifique des patients mis en œuvre, tous les 3 mois jusqu'à la fin de la recherche ;

Considérant que la société CERAVER, sans en avoir informé l'ANSM ni même obtenu son autorisation préalable, a suspendu les inclusions dans cette recherche depuis le mois d'avril 2023 ; que suite à la demande de l'ANSM, cette suspension a été régularisée par le dépôt d'une demande d'autorisation de modification substantielle, déposée, un an plus tard, soit le 3 mai 2024 et autorisée par l'ANSM le 14 juin 2024 ;

Considérant que, par un courrier en date du 30 juillet 2024, l'ANSM a demandé au promoteur de procéder, pour le 30 septembre 2024, à la réalisation d'une analyse rétrospective des radiographies des 10 patients ayant subi un descellement, selon des modalités précises (lecture des radiographies par un comité de lecture indépendant en aveugle, puis décodage en vue d'une analyse et revue par le CSI) afin d'identifier d'éventuels signes radiologiques préalables à un descellement et de statuer sur une éventuelle révision des modalités de suivi clinique et radiologique des patients restant dans la recherche ;

Considérant qu'en réponse à cette demande, le promoteur a transmis, par courrier en date du 30 septembre 2024, des résultats partiels dont il ressort, après évaluation, que :

- l'analyse n'a pas été conduite par un comité de lecture indépendant, mais par un seul chirurgien qui faisait partie du CSI ;
- l'analyse n'était pas complète en ce que les radiographies prises à 1 mois après la pose de la PTH n'ont pas été analysées, et que les clichés radiologiques pour les autres mesures à 6 mois, 1 an et 2 ans pour certains patients, n'ont pas été réalisés ;

Considérant que cette analyse ne permet pas de confirmer un rapport bénéfice/risque positif pour les patients inclus dans cette recherche ;

Considérant en outre que, suite à une inspection réalisée par l'ANSM du 13 au 15 décembre 2023 au sein de la société CERAVER, des non-conformités et manquements importants au regard de la réglementation et des obligations incombant au promoteur ont été constatés dont notamment :

- l'insuffisance des moyens humains pour la supervision et la gestion de cette recherche au regard des difficultés rencontrées, des décisions nécessaires et de l'absence de suppléance pour les activités de vigilance ;
- une déficience dans le système documentaire et d'assurance de la qualité et la gestion des documents essentiels de la recherche ;
- une déficience du processus de vigilance en place pour l'enregistrement des EIG transmis par les investigateurs au promoteur et l'envoi de rapports annuels de sécurité à l'ANSM ;
- des déficiences concernant le cahier d'observation électronique (eCRF), non validé, dont la sécurité d'accès est insuffisante et qui présente d'importants dysfonctionnements, affectant notamment la visibilité des données corrigées ;

Considérant qu'en conséquence, la société CERAVER a été enjointe, le 30 avril 2024, de :

- disposer, en interne ou via une externalisation d'activités, des moyens humains et matériels nécessaires à la réalisation des actions listées dans la présente injonction, dans le délai précisé pour chacune d'elle, et permettant à CERAVER de répondre à ses obligations en tant que promoteur ;
- mettre en place, une suppléance en cas d'absence ou d'indisponibilité de la personne en charge de la vigilance de la recherche, avec une procédure opératoire standardisée détaillée ;

- mettre en place un processus de vigilance permettant notamment d'assurer la traçabilité des EIG notifiés par les investigateurs à CERAVER, et d'adresser à l'ANSM, un rapport de sécurité couvrant la période de mai 2020 à mai 2023 ;
- déterminer les données dont le recueil doit être poursuivi ou mis en place, notamment tenant compte du nombre de patients finalement recrutés et du signal potentiel de sécurité concernant l'ostéointégration de la PTH CERAFIT ACTISURF ;
- amender le protocole en conséquence et de soumettre la demande d'autorisation de modification substantielle correspondante à l'ANSM et au CPP, l'amendement devant également comporter des fourchettes de tolérance des dates de visites et des dates de réalisation des radiographies, et les modalités d'adjudication en cas de désaccord entre les lecteurs des radiographies ;
- de mettre en place un cahier d'observation électronique destiné au recueil de ces données, de le valider et d'y transférer les données antérieures jugées nécessaires ;

Considérant par ailleurs, que lors d'une inspection réalisée du 11 au 13 mars 2024 dans un des lieux de recherche, le service de chirurgie orthopédique du CHU Ambroise Paré à Boulogne Billancourt, d'importants manquements ont été constatés par l'ANSM, qui l'ont conduite, le 18 septembre 2024, à enjoindre l'investigateur principal de :

- mettre en place une organisation et des outils permettant la programmation des consultations des patients inclus dans la recherche, de manière à respecter strictement la périodicité prévue par le protocole ;
- organiser des consultations de suivi pour les patients que le centre n'avait pas vus depuis 2019, et de notifier sans délai au promoteur les EIG qui pourraient être découverts à cette occasion ;

Considérant qu'aux termes de l'article L. 1121-2 du CSP, aucune RIPH ne peut être effectuée :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si l'intérêt des personnes qui se prêtent à une RIPH ne prime pas les seuls intérêts de la science et de la société ;

Considérant que conformément au 7ème alinéa du même article, une RIPH ne peut débuter que si l'ensemble des conditions susmentionnées sont remplies et ne peut se poursuivre que si leur respect est constamment maintenu ;

Considérant que conformément à l'article L.1123-11 du CSP l'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

En cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'autorité compétente ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations ;

Considérant qu'aux termes de l'article L.5312-1 du CSP, l'ANSM peut notamment soumettre à des conditions particulières, restreindre ou suspendre les essais, d'un produit ou groupe de produits mentionné à l'article L. 5311-1, non soumis à une autorisation ou un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, lorsque ce produit ou groupe de produits est mis sur le marché, mis en service ou utilisé en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables ;

Considérant qu'il s'infère de la survenue, au cours de cette recherche, de nombreux descellements de la PTH dans le bras expérimental, que l'utilisation du DM expérimental CERAFIT-ACTISURF est susceptible de présenter un risque pour la sécurité des patients inclus ;

Considérant qu'aucune action mise en œuvre à ce jour par le promoteur ne permet de considérer que la conduite de la recherche et le système de vigilance mis en place seraient de nature à assurer un niveau de protection suffisant pour les patients ;

Considérant par ailleurs, que la société CERAVER a joint à ses observations en date du 15 novembre 2024, un RAS couvrant la période du 08 mai 2020 au 07 mai 2023 dont il ressort notamment, aux pages 8 et 9, que la randomisation n'a pas été respectée pour certains patients, que plusieurs d'entre eux du groupe CERAFIT-ACTISURF ont été implantés

par erreur avec la mauvaise tige/cotyle de PTH et qu'il en est de même pour certains patients du bras contrôle ;

Considérant qu'en outre, il ressort des observations de la société CERAVER que :

- la procédure en insu pour les patients prévue dans le protocole n'a pas été respectée puisque certains patients se sont vus remettre une carte d'implant avec identification de la PTH qui leur a été posée ;
- la survenue plus fréquente de descellements dans le bras expérimental est minimisée et ce, sans justifications scientifiques pertinentes ;

Considérant qu'il ressort de ces éléments que les garanties permettant d'assurer la sécurité des personnes incluses dans cette recherche ne sont pas apportées et que le risque prévisible encouru par ces personnes est hors de proportion avec le bénéfice éventuel escompté pour elles, ce qui contrevient aux dispositions de l'article L. 1121-2 du CSP ;

Considérant en outre que les nombreuses insuffisances constatées lors des inspections remettent en cause la possibilité d'interpréter utilement les données de la recherche, de sorte que les patients inclus dans le bras de référence n'ont aucun intérêt à la poursuivre ;

Considérant également qu'il est nécessaire que les patients ayant été inclus soient informés des descellements survenus au cours de cette recherche en défaveur de la PTH expérimentale et de leur convocation prochaine à une nouvelle visite et des nouvelles modalités de suivi à l'issue de celle-ci ;

Considérant enfin, qu'au vu du caractère inconnu de la date de survenue des descellements concernant les patients implantés avec la PTH expérimentale, il importe que le promoteur établisse un rapport périodique des résultats radiographiques et le transmette à l'ANSM ;

Décide

Article 1er
La recherche ACTISURF-OI-16 est suspendue partiellement selon les modalités suivantes :

- Le suivi des patients implantés avec la PTH CERAFIT-ACTISURF est poursuivi selon les mêmes modalités (examens clinique et radiologique, durée du suivi de 16 ans pour chaque patient) que celles autorisées dans le protocole version 16 du 10 juin 2024. toutes les notifications de vigilance concernant ces patients devront faire l'objet des mêmes modalités de recueil et de déclaration des EIG, conformément à ce même protocole ;
- Le suivi des patients implantés avec la PTH de référence CERAFIT est poursuivi selon les modalités utilisées en pratique courante par leur chirurgien orthopédiste, avec a minima une visite à 2, 5, 10 et 15 ans après la chirurgie de pose de la PTH, chacune des visites devant comprendre un examen clinique et un contrôle radiologique, avec réalisation de radiographies de face et de profil. Toutes les notifications d'incident concernant ces patients seront à réaliser conformément aux obligations de matériovigilance prévues aux articles 87 à 90 du Règlement européen 2017/745 susvisé.

Article 2
Dans un délai maximal de 10 jours à compter de la notification de la présente décision, les investigateurs adressent la lettre d'information, en annexe de cette décision, à chaque patient ayant participé à la recherche, en vue de les informer de :

- la suspension de la recherche en raison du nombre anormal de descellements dans le groupe CERAFIT-ACTISURF, ainsi que des manquements et non conformités relevés lors des inspections menées par l'ANSM ;
- la confirmation du type de PTH qui leur a été implantée ;
- leur convocation prochaine par leur chirurgien orthopédiste à une nouvelle visite de suivi avec examens clinique et radiologique, et de la nécessité de s'y rendre, ainsi que de la nécessité de se rendre aux visites de suivi sur le long terme prévues à l'article 1er, en fonction du groupe dans lequel ils ont été
- inclus ;
- de prendre immédiatement rendez-vous auprès de leur chirurgien orthopédiste en cas de douleurs et/ ou de bruit émanant de leur hanche implantée.

Article 3
A compter de la notification de la présente décision, les investigateurs convoquent :

- sous un délai de trois mois les patients implantés avec la PTH CERAFIT ACTISURF ;
- sous un délai de six mois les patients implantés avec la PTH de référence CERAFIT ;

afin de réaliser une visite avec examens clinique et radiologique, avec un rendu mensuel obligatoire du promoteur auprès de l'ANSM, de l'état d'avancement de ces visites dans les différents lieux de recherches (dates des visites des patients suivis, liste des examens réalisés et les conclusions associées, recueil des données de vigilance).

Article 4
La présente décision est notifiée au promoteur et aux investigateurs.

Article 5
La présente décision sera communiquée au comité de protection des personnes compétent et à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine.

Article 6 – Le directeur des dispositifs médicaux et des dispositifs de diagnostic in vitro et le directeur de l'inspection sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Professeur Catherine PAUGAM-BURTZ
Directrice générale de l'ANSM

En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 17/12/2024 - MIS À JOUR LE 03/12/2025

Essai clinique sur la prothèse totale de hanche Actisurf-Cerafit promue par Ceraver : suspension partielle et renforcement des modalités de suivi des patients

SURVEILLANCE
MATÉRIOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 17/12/2024 - MIS À JOUR LE 03/12/2025

Injonction n° 2023-GCP-028-INJ du 30/04/2024 portant sur la recherche impliquant la personne humaine ACTISURF-OI-16 promue par la société CERAVER située à Roissy-en-France (95)

MESURES ADMINISTRATIVES
INJONCTIONS

PUBLIÉ LE 17/12/2024 - MIS À JOUR LE 09/09/2025

Injonction n° 2024-GCP-005 du 18/09/2024 portant sur la conduite de la recherche impliquant la personne humaine ACTISURF-OI-16 dans le service de chirurgie orthopédique de l'hôpital Ambroise Paré à Boulogne-Billancourt (92)

MESURES ADMINISTRATIVES
INJONCTIONS