

DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôle Inspection des essais et des vigilances

RAPPORT FINAL D'INSPECTION

Nom, adresse et coordonnées de l'inspecté(e)	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP Hôpital Saint-Louis Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS CEDEX 10
Essai	Cohort Multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients - CORIMUNO-19 N° EudraCT : 2020-001246-18 – Référence promoteur : APHP200375
Date(s) d'inspection	29 mai au 4 juin 2020
Type d'inspection	Programme 2
Date du rapport préliminaire	22 juin 2020
Date du rapport final	10 juillet 2020
Inspecteur(s)	(en charge du dossier) - Tél : - Tél : Mél :
Accompagnant(s)	NA
Références	Référence de la mission : 2020-GCP-013 Date de la lettre de mission : 11 mai 2020

Les observations de _____, reçues via courriel par la Direction de l'inspection de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé le 08/07/2020, concernant le rapport préliminaire d'inspection du 22/06/2020, appellent les réponses suivantes.

R1 (majeure, transmission non contrôlée de données à des intervenants extérieurs aux services du promoteur de la recherche) : remarque maintenue pour les faits constatés. Le promoteur de la recherche évoque le « devoir de confidentialité » des intervenants auprès desquels il a transmis des informations sensibles concernant l'efficacité du traitement par le tocilizumab, sans qu'aucun élément transmis ne vienne étayer la réalité d'éventuelles dispositions assurant la confidentialité des informations fournies, ni même démontrer le fait que le promoteur s'est préalablement assuré de leur existence.

Le promoteur évoque par ailleurs le fait qu'il a été précisé que les données communiquées n'étaient pas encore monitorées, mais cette précision n'apparaît pas dans les diapositives de la présentation réalisée auprès du HCSP, qui ne précise pas non plus qu'il s'agit de données partielles (l'ensemble des patients suivis n'ayant pas encore atteint la visite J14).

R2 (majeure, absence de rectificatif suite à la publication d'informations partielles s'avérant *in fine* inexactes) : remarque maintenue pour les faits constatés. Le promoteur indique s'être appuyé sur des considérations éthiques pour communiquer un signal de manière précoce. L'analyse des données ultérieures ne permet pas de confirmer ce signal selon les termes publiés, en l'absence d'effet statistiquement significatif. Il est très probable que le communiqué de l'AP-HP ait conduit de manière directe à une modification des pratiques cliniques et à la mise sous traitement par tocilizumab de patients en France et à l'étranger, du fait d'une part de l'absence de traitement à l'efficacité reconnue dans cette situation clinique et d'autre part en raison de l'aura que peut avoir l'AP-HP, malgré l'absence de publication des données dans une revue scientifique.

L'exposition des patients aux effets secondaires potentiels d'un traitement par tocilizumab en l'absence d'effet statistiquement significatif soulève d'autres considérations éthiques, dont le promoteur ne saurait faire abstraction pour faire reposer sa réponse exclusivement sur l'absence de compétence du premier CSI. En tout état de cause, la diffusion d'informations susceptibles d'influencer les praticiens confrontés à l'épidémie de SARS-Cov-2 ne comportant pas les réserves appropriées et dont les termes s'avèrent au final inexacts paraît difficilement compatible avec les principes éthiques.

Les réponses apportées aux autres écarts et remarques n'appellent pas d'autres observations.

CONCLUSION

L'inspection de la mise en œuvre de l'essai CORIMUNO-19, réalisée du 29 mai au 4 juin 2020 par télé/visioconférence auprès de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP, a donné lieu à 4 écarts, dont 2 majeurs, ainsi qu'à 2 remarques majeures.

Le rapport d'inspection est considéré comme définitif, sans modification.

L'absence de rectificatif suite à la communication du 27/04/2020 évoquant l'efficacité du tocilizumab dans le traitement de l'infection par le SARS-Cov-2, relayée au niveau national et international, pose la question de la responsabilité scientifique et éthique du promoteur dans un contexte de poursuite de l'épidémie de SARS-Cov-2, cette information étant susceptible d'influencer les praticiens et de les conduire à exposer les patients aux effets secondaires de ce traitement sans disposer des informations leur permettant d'apprécier de manière exacte les bénéfices éventuels du traitement.

Saint-Denis, le 10 juillet 2020

Saint-Denis, le 10 juillet 2020

Inspecteur de l'Agence nationale
de sécurité du médicament
et des produits de santé

Inspecteur de l'Agence nationale
de sécurité du médicament
et des produits de santé