

Direction générale

N/Ref : 2023-GCP-008_L-Lev-Inj

Madame Emmanuelle Prada-Bordenave

Présidente

Pr Pierre-Edouard Fournier

Directeur

IHU – Méditerranée Infection

19-21 Boulevard Jean Moulin

13005 Marseille

Monsieur François Crémieux

Directeur général de l'AP-HM

80, rue Brochier

13354 Marseille cedex 05

LEVÉE D'INJONCTION

Envoi par lettre recommandée avec demande d'avis de réception

Envoi par messagerie électronique

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général,

Par courriel du 26 octobre 2023, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vous a notifié l'injonction 2023-GCP-008 prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique. La lettre accompagnant cette injonction rappelait les événements suivants et les manquements observés :

L'inspection conduite du 21 au 22 mars 2023 dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI), au sein duquel exercent des services appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) visait :

- d'une part, à évaluer les actions correctives découlant des injonctions du 7 juin 2022, référencées 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM ;
- et, d'autre part, à contrôler le respect des dispositions de la décision de police sanitaire (DPS) du 7 juin 2022 portant suspension de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) intitulée « Pathologies associées au voyage et acquisition de pathogènes et de bactéries multi-résistantes chez des étudiants en médecine effectuant un stage pratique hors de France ».

S'agissant de la DPS, il a pu être constaté que l'investigateur avait procédé par courriel à l'information des participants de cette RIPH concernant sa suspension, comme prescrit par la décision du 7 juin 2022.

S'agissant des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2, les actions correctives mises en œuvre répondaient sur le principe aux points soulevés. Aussi, ces injonctions ont pu être levées.

Toutefois, des éléments nouveaux portés à la connaissance de l'ANSM postérieurement à la conduite de l'inspection ont conduit l'ANSM à considérer que l'ensemble des porteurs de projets de recherche travaillant au sein de l'IHU-MI ne semblaient pas pleinement avoir pris la mesure de la réglementation relative à la prise en charge des patients.

Ainsi, l'article en prépublication (ou « préprint ») de l'IHU-MI intitulé "*Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A 'Real-Life' Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients*" publié le 4 avril 2023 sur la plateforme « medRxiv », portant sur une étude qualifiée par ses auteurs d'étude rétrospective, révélait que cette étude correspondait en réalité à une RIPH mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) qui aurait dû obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un CPP.

Au regard de ces éléments, il est apparu que même si les mesures, dont la mise en œuvre avait été demandée par injonctions du 7 juin 2022 susmentionnées, avaient été réalisées conformément aux demandes de l'ANSM, leur mise application dans le cadre de la pratique professionnelle des porteurs de projets de recherche exerçant au sein de l'IHU-MI n'était pas satisfaisante.

Aussi, comme indiqué dans la lettre préalable à injonction du 8 août 2023, la levée des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 était assortie de conditions signifiées dans une nouvelle injonction (2023-GCP-008) :

- Transmettre trimestriellement pendant un an, un bilan de l'activité des structures mises en place par la FMI et l'AP-HM dans le cadre des actions correctives portant sur :
 - les projets de RIPH soumis au Comité de recherche clinique de la FMI ainsi que, suivant les cas, la confirmation par l'AP-HM qu'elle se porte promoteur ou le nom du promoteur externe ;
 - les projets hors RIPH nécessitant l'accès au portail des données de santé, et confirmation de leur validation par la personne responsable du portail d'accès aux données de santé de l'APHM ;
 - les recherches ne nécessitant pas l'avis d'un CPP soumises au Comité scientifique et d'éthique de l'AP-HM.
- Transmettre un bilan quantitatif et une analyse qualitative des prescriptions de médicaments en dehors des indications de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) des services de l'AP-HM situés au sein de l'IHU-MI, en hospitalisation, comprenant les hospitalisations de jour, et en prescriptions de sortie.

Ces éléments ont été transmis à l'ANSM par courriels les 28 février 2024 (1^{er} état d'avancement), 7 juin 2024 (2^e état d'avancement), 7 octobre 2024 complété le 14 octobre (3^e état d'avancement), 26 novembre 2024 complété les 6, 9 et 11 décembre 2024 (4^e et dernier état d'avancement).

Durant l'année du suivi de la qualification des recherches de l'IHU, l'AP-HM a fait état de 78 études. Il ressort de l'analyse des bilans reçus que :

- ces études étaient toutes des recherches hors loi Jardé à l'exception de deux qui correspondaient à des RIPH (une RIPH2 et une RIPH3) ;
- l'APHM, lorsque promoteur, avait correctement qualifié les recherches au regard de la réglementation.

Concernant les données de prescription de médicaments en dehors des indications de leur AMM transmises et couvrant la période du 27 octobre 2023 au 27 octobre 2024, il ressort que :

- Les données disponibles au travers des bases de données de l'IHU-MI et l'AP-HM ne permettent pas d'identifier d'une manière exhaustive les prescriptions hors AMM ;
- Après plusieurs échanges avec l'IHU-MI et l'AP-HM, une méthodologie a été mise en place pour analyser les prescriptions hors AMM sur un échantillon circonscrit et ciblé de celles-ci ;
- Ainsi, avec la méthodologie appliquée, l'analyse des données transmises par l'IHU-MI et l'AP-HM ne fait pas apparaître de déviations majeures dans l'utilisation des anti-infectieux dans un contexte de prescriptions hors-AMM ou hors recommandations.

Aussi, sur la base de ces éléments, je vous informe être en mesure de lever l'injonction 2023-GCP-008. Je vous précise qu'il en résulte que cette dernière ne sera plus publiée sur le site internet de l'ANSM mais que le présent courrier sera publié sur le site de l'Agence à l'instar de l'ensemble des documents précédemment publiés. Concernant plus spécifiquement la prescription de médicaments en dehors des indications de leur AMM, je vous invite vivement à poursuivre les travaux sur l'évolution des outils informatiques afin d'assurer une traçabilité des prescriptions hors AMM et un suivi exhaustif de ces pratiques. Ces outils pourraient par ailleurs alerter le prescripteur afin que l'information soit renseignée dans le dossier médical du patient avec l'information délivrée à celui-ci conformément aux dispositions des articles L. 5121-12-1-2 et L. 5121-12-1 (VI.) du code de la santé publique.

Je vous prie de recevoir, Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général, mes salutations distinguées.

Directrice Générale