

**COURRIER INTERMEDIAIRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION  
D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Date : 18 JAN. 2021

<b>Identifiants de l'essai clinique</b>			
Titre	Comparaison de la Prednisolone et de la Dexaméthasone sur la mortalité à J28 chez des patients sous oxygénothérapie, atteints de la CoViD-19 : étude multicentrique, randomisée, de non-infériorité en ouvert		
Promoteur	Hospital Center René Dubos		
Réf à rappeler	MEDAECNAT-2020-12-00057	N° EudraCT	2020-005883-78
<b>Expéditeur</b>		<b>Destinataire</b> (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit CARDIO		Hospital Center René Dubos Maryline DELATTRE Tél. : 01 30 75 41 31	
Mél		Maryline.delattre@ght-novo.fr	
<b>CPP destinataire</b>	<b>SUD EST VI</b>	<b>Mél</b>	cpp-sudest6@chu-clermontferrand.fr

Madame, Monsieur,

Suite à l'évaluation de votre demande d'autorisation relative à l'essai clinique ci-dessus référencé, je vous demande de répondre aux demandes formulées ci-après, au plus tard le : **27/01/2021**.

Ce délai court à compter de la date de réception de ce courriel et ne suspend pas le délai dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur votre demande d'autorisation. Il vous est possible de fournir un argumentaire, dans le délai fixé ci-dessus, afin de justifier la non prise en compte ou la non transmission des éléments demandés. Les éventuelles publications citées comme justification devront être transmises dans leur intégralité. Dans le cas où vous ne produiriez pas les éléments demandés dans les délais impartis, je vous informe que vous seriez réputé(e) avoir renoncé à votre demande.

Afin d'optimiser la gestion des délais d'évaluation de ce dossier, je vous demande de transmettre vos réponses ainsi que toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC / Réponse au CI / Réf à rappeler**.

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

**1. Concernant l'évaluation des données pharmaceutiques :** absence de question

**2. Concernant l'évaluation des données non cliniques :** absence de question

**3. Concernant l'évaluation des données cliniques :**

3.1. La justification de cette étude réside dans la comparaison des 2 modes de corticothérapie. Néanmoins, les critères d'évaluation proposés pour cette étude sont très restreints, ce qui rend la comparaison entre les 2 stratégies très approximative et de ce fait invalide le bienfondé de cette étude. La comparaison en termes de nombre de jours d'oxygénothérapie, nombre de patients requérant une augmentation de l'oxygénothérapie (recours à l'oxygénothérapie à haut débit, CPAP/BIPAP, ventilation mécanique, ECMO), d'hospitalisation (hospitalisations pour les personnes en ambulatoires, nombre de jours d'hospitalisation), de transferts en réanimation/soin intensif, atteinte organique autres que le poumon, d'infections liées à un agent pathogène autre que SARS-Cov-2, fréquences des complications liées à la corticothérapie (diabète, psychose aiguë, ou autres effets indésirables considérés comme liés à la corticothérapie par l'investigateur). Ces critères de jugements doivent être colligés et comparés. L'évaluation sur une échelle de gravité serait également la bienvenue. Il est souligné que les évaluations sur échelle de qualité de vie ne peuvent être considérées comme des critères de jugement robustes d'autant que l'étude est conduite en ouvert,

3.2. Le protocole prévoit la possibilité d'inclure des patients oxygénorequérants en début de maladie qui ne seront pas hospitalisés. En pratique, le recueil quotidien des paramètres respiratoires tel que mentionné dans le protocole nécessite la visite quotidienne de l'infirmière. En outre s'agissant de la démonstration de la non infériorité de la prednisolone, il s'avère nécessaire de s'assurer d'une surveillance d'une aggravation de la maladie. Il est souligné que l'inclusion de patients dans une étude clinique implique la prise en charge des investigations liées spécifiquement à l'essai par le promoteur. Ces éléments pour les patients ambulatoires doivent être précisés par le promoteur.

3.3. Le recueil de la SpO2 3 fois par semaine de J15 à J28 correspond à l'éventualité la plus favorable d'une amélioration de l'état clinique du patient lorsque la phase critique de possible aggravation de l'état clinique est passée. Le protocole doit préciser les modalités de suivi de ce critère et du recueil de données en cas de non amélioration de l'état clinique.

3.4. Rubrique 5.1 : Les critères d'inclusion doivent spécifier la valeur de la valeur de la Spo2 en air ambiant définissant la nécessité d'une oxygénothérapie et la mise en route d'un traitement corticoïde conformément aux recommandations actuelles c'est-à-dire SpO2  $\leq$  94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire).

3.5. Rubrique 6.1.5. : préciser que pour les patients non hospitalisés les visites se feront sur le site investigateur et que lors de la visite 1 à J12, le patient rencontrera effectivement le médecin qui réalisera un examen clinique.

3.6. Rubrique 8.5 il doit être mentionné qu'en cas d'arrêt prématuré de l'essai pour des raisons de sécurité, le promoteur en informera l'ANSM et le CPP sans délai dans un délai maximum de 15 jours (et non pas dans un délai de 15 jours).

3.7. Le protocole doit prévoir un test de grossesse à l'inclusion afin d'éliminer une grossesse en cours pour répondre à ce critère d'exclusion.

De plus, ionogramme sanguin (kaliémie) et glycémie doivent être ajoutés dans le bilan sanguin de surveillance (corticothérapie)

3.8. Rubrique 4. La phrase mentionnant que « la corticothérapie doit être arrêtée de manière définitive en cas d'inefficacité » est inadaptée. La non-amélioration de l'état respiratoire en début de maladie n'entraîne pas systématiquement l'arrêt de la corticothérapie. Cette mention n'est pas justifiée et doit être retirée.

3.9. Le protocole doit clairement préciser que tout effet indésirable grave attendu selon la section 4.8 du RCP de Solupred et de Dectancyl avec mise en jeu du pronostic vital/fatal devra également être adressé à l'ANSM sans délai comme les SUSARs.



#### 4. Concernant l'évaluation des données relatives à la sécurité virale : absence de question

Lors de la transmission de la version ainsi amendée du protocole, je vous demande de veiller à :

- lister les différentes sections du protocole qui auront été modifiées ;
- faire apparaître clairement ces modifications dans les différentes sections concernées (par exemple, en les surlignant ou en utilisant le mode de suivi des modifications) ;
- identifier cette version par une date et un numéro.

J'attire votre attention sur le fait qu'il vous appartiendra également de me transmettre le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (version xml et word ou pdf) modifié de façon à prendre en compte ces modifications, le cas échéant.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM