

## **1. Généralités**

## **2. Présentation générale de l'e-crf**

- 2.1. Accès
- 2.2. Présentation de l'e-crf
- 2.3. La saisie des données
- 2.4. Les queries
- 2.5. Statut des modules

## **3. La saisie des données**

- 3.1. Inclusion
  - 3.1.1. Données Démographiques
  - 3.1.2. Critères d'inclusion / Non inclusion
  - 3.1.3. Randomisation
  - 3.1.4. Examen Clinique
  - 3.1.5. Biologie
  - 3.1.6. EQ5D
- 3.2. Visite 1 (J12 +/- 2 jours)
- 3.3. Visite 2 (J28)
  - 3.3.1. Visite 2
  - 3.3.2. Biologie
  - 3.3.3. EQ5D
- 3.4. Evénements indésirables
- 3.5. Traitements CoPreDex
- 3.6. Températures et paramètres respiratoires
- 3.7. Imagerie Thoracique
- 3.8. Traitements concomitants
- 3.9. Fin d'étude

## 1. Généralités

CoPreDex est une étude multicentrique, randomisée, de non infériorité en ouvert, dont l'objectif principal est d'évaluer le statut vital à J28 dans le groupe Dexaméthasone vs le groupe Prednisolone chez des patients sous oxygénothérapie, atteints de la CoViD-19.

CoPreDex étant une étude qualifiée de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (Jardé 1), les Evénements Indésirables seront à notifier dans l'e-crf.

Pour cette étude il existe trois CRF papiers :

- Deux carnets patients (Dexaméthasone et Prednisolone) qui permettent la traçabilité des traitements pris par le patient à son domicile.
- Un carnet Infirmière (IDE) pour le recueil des paramètres respiratoires et de la température du patient par une infirmière lors de son suivi à domicile (PRADO).

Ces documents seront à retranscrire dans l'eCRF.

En cas de données manquantes, le système de codage à utiliser pour remplir l'eCRF est le suivant :

- NK et K = Not Known / Non Connu(e)
- ND et D = Not Done / Non Fait
- NA et A = Not Applicable / Non Applicable

## 2. Présentation générale de l'eCRF :

### 2.1. Accès

Première connexion :

- Faire une demande de création de code d'accès à l'attaché de Recherche Clinique.
- Réception d'un mail informant des identifiants et des modalités pour finaliser la création du compte. **Le compte doit être activé dans les 15 jours** en cliquant sur le lien pour définir un nouveau mot de passe. Une fois le mot de passe modifié le compte est activé.

Connexions suivantes :

Copier l'adresse suivante dans la barre du navigateur : <https://ght-novo.ennov.com/CSOnline/>.



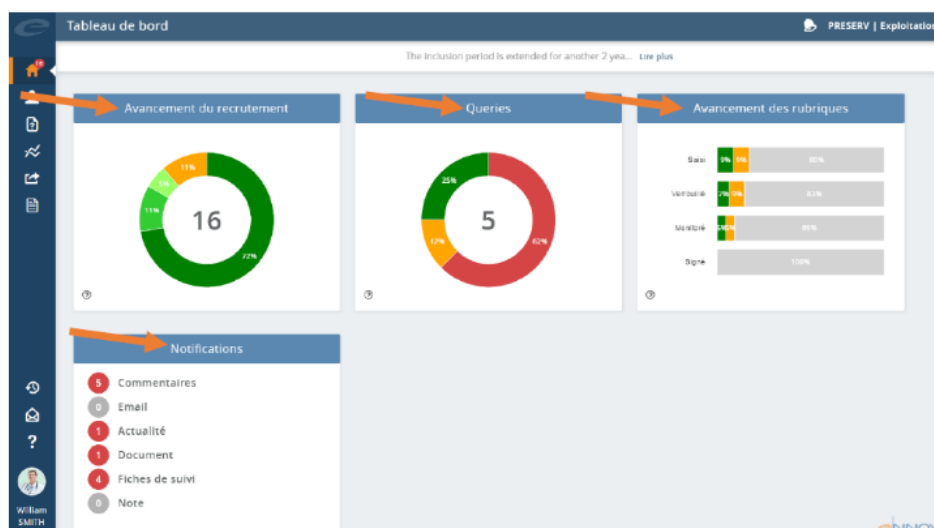
Saisir :

- le nom de l'étude « COPREDEX »
- l'identifiant personnel
- le Mot de passe

## 2.2. Présentation de l'e-crf

Après connexion sur l'e-crf, la première page visible est le tableau de bord de l'étude. Cette page permet d'avoir une vue globale de l'état d'avancement de l'étude via 4 widgets :

- l'avancement du recrutement,
  - Indique le nombre de patients inclus dans l'étude.
  - Permet l'accès au tableau d'avancement de l'étude.
- les queries,
  - Renseigne sur l'état d'avancement des queries (en attente ou fermées)
- l'avancement des rubriques,
  - Donne une indication (complète, partielle ou non faite) sur l'état de la saisie, du verrouillage, du monitoring et de la signature de l'eCRF en pourcentage.
- les notifications,
  - Informe sur la présence et le nombre de commentaires, emails, actualités et documents



## Tableau d'avancement

Le tableau d'avancement est divisé en plusieurs parties.

Identification du centre      Randomisation des patients      Accès à la première page de l'e-crf

Ctrl	Investigateur	Statut	Rando	ID 'Identifiant Patient'	eCRF	INITIALES	Query	Comm.	Saisi	Verr.	Monitoré	Signé
01	PARISEY MARION	🟢	🔒	01-001	🟢	EE			🟢	🟢	🟢	🟢
01	DEVAUD EDOUARD	🟢	🔒	01-002	🟢	SM			🟢	🟢	🟢	🟢
01	DEVAUD EDOUARD	🟢	🔒	01-003	🟢	GM			🟡	🟡	🟢	🟢
01	HARENT STANISLAS	🟢	🔒	01-004	🟢	RS			🟡	🟡	🟢	🟢

Statut      Identification patients      Suivis

# Guide de saisie eCRF : Protocole CoPreDex

Sur le tableau d'avancement, chaque couleur correspond à un statut.

Affiche ou masque la légende

## 2.3. Saisie des données

Pour saisir les données, cliquer sur le patient ou sur l'e-crf (Flèches oranges), vous aurez accès au différents onglets du dossier. [Détail Paragraphe3]

	Ctr.	Investigateur	Statut	Rando.	ID 'Identifiant Patient'	eCRF	INITIALES	Query	Comm.	Saisi	Verr.	Monitoré	Signé
<input type="checkbox"/>	01	PARISEY MARION	😊	👤	01-001	📄	EE			●	●	●	●
<input type="checkbox"/>	01	DEVAUD EDOUARD	😊	👤	01-002	📄	SM		💬	●	●	●	●
<input type="checkbox"/>	01	DEVAUD EDOUARD	😊	👤	01-003	📄	GM			●	●	●	●
<input type="checkbox"/>	01	HARENT STANISLAS	😊	👤	01-004	📄	RS		💬	●	●	●	●

## 2.4. Les queries

Les gestionnaires de l'étude (CP ou ARC) et le data-manager peuvent créer des queries.

- Affichage des queries au niveau du tableau d'avancement

Dès qu'une query est créée sur un dossier, il apparaît l'icone orange ? au niveau du tableau d'avancement pour le patient concerné (queries en attente)

	Ctr.	Investigateur	Statut	Rando.	Patient	eCRF	Initiales	Query	Comm.	Saisi	Verr.	Monitoré	Signé
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	👤	01-01	📄	BJ	?	💬	●	●	●	●
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	👤	01-02	📄	LP	?	💬	●	●	●	●
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	👤	01-03	📄	EM		💬	●	●	●	●

Lorsqu'il n'y a plus de query en attente l'icone devient vert ? au niveau du tableau d'avancement pour le patient concerné (queries résolues)

	Ctr.	Investigateur	Statut	Rando.	Patient	eCRF	Initiales	Query	Comm.	Saisi	Verr.	Monitoré	Signé
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	🏠	01-01	📄	BJ	?	💬	🟡	🟡	🟡	⬜
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	🏠	01-02	📄	LP	?	💬	🟡	🟡	🟡	⬜
<input type="checkbox"/>	01	SMITH WILLIAM	👍	🏠	01-03	📄	EM		💬	🟡	🟡	🟡	⬜

Les queries créées peuvent s'afficher de deux manière différentes :

- Lorsque le gestionnaire de l'étude crée une query, l'icone rouge ? s'affiche au niveau du champ concerné.

**Date de début des symptômes** ?  (jj/mm/aaaa)

- Lorsqu'une query est générée par le data-manger l'icone ? ⚠ s'affiche au niveau du champ concerné

**Biologie** Fait  (jj/mm/aaaa)  
 ? ⚠ **Heure du prélèvement**  (hh:mm)

Pour répondre à une query il faut cliquer sur l'icone ? ou ? ⚠ une fenêtre pop-up s'ouvre.

ID "Identifiant Patient" : 12 - 04  
 Investigateur : SMITH William  
 Champ principal : 8070 - Si oui, nombre  
 Page principale : p8 - Visite 2 (J28)

État query : Réponse en attente  
 Créé le : 30/04/2021 14:46  
 Créé par : INES AODIA (AODIAINE)  
 Origine : ARC

Envoyé le : 30/04/2021 14:46  
 Envoyé par : INES AODIA (AODIAINE)

Répondu le : <  
 Répondu par : <

Destinataire(s) : Tous les investigateurs

**Question à l'investigateur :**

Le patient a eu de nombreuses infections au cours de son hospitalisation en réanimation. Il semble qu'il ai 1 PAVM avec LBA et hémoculture positive au streptocoque oralis, 1 PAVM avec klebsiella pneumoniae, 1 infection sur le cathéter centrale et aspiration trachéale positive à pseudomonas aeruginosae et 1 infection du cathéter artériel à staphylocoque warneri. Merci

**Proposition de réponse :**

Liste des champs du query :

CRF Rubrique	Page	Champ	Numéro	Valeur	Valeur corrigée
CRF VISITE 2 (J28)	p8 - Visite 2 (J28)	Si oui, nombre	8070	<VIDE>	<VIDE>

Sauvegarder

Annuler

Lorsque l'investigateur a répondu à la query (confirmation de sa valeur, acceptation de la valeur proposée par l'ARC ou proposition d'une nouvelle valeur), l'icone devient vert ?

## 2.5. Statut des modules

01-001

CRF

INCLUSION

1 - Données Démographiques

2 - Critères d'Inclusion / Non Inclusion

3 - Randomisation

4 - Examen Clinique

5 - Biologie

6 - EQ5D

VISITE 1 (J12 +/- 2 jours)

VISITE 2 (J28)

EVENEMENTS INDESIRABLES

TRAITEMENTS COPREDEX

TEMPERATURE ET PARAMETRES RESPIRATOIRES


IMAGERIE THORACIQUE


TRAITEMENTS CONCOMITANTS


FIN D'ETUDE

▪ Si le module est sélectionné (page courante), il est d'apparence **orange**

• Si la visite n'a pas été saisie aucun icône n'apparaît (ex la visite EQ5D).

• Si la visite a été saisie par l'investigateur et uniquement enregistrée, l'icône  apparaît (ex Biologie).

• Si la visite a été saisie et verrouillée par l'investigateur, l'icône  apparaît (ex Randomisation).

• Si les données ont été validées par l'ARC, l'icône  apparaît (ex Examen Clinique).

## 3. La saisie des données

L'e-crf est divisé en neuf onglets : Inclusion, Visite 1 (J12 +/- 2 jours), Visite 2 (J28), Evénements Indésirables, Traitements Copredex, Température et Paramètres respiratoires, Imagerie Thoracique, Traitements concomitants, Fin d'étude.

### 3.1 INCLUSION (J1)

#### 3.1.1 Données Démographiques (Page 1)

##### ➤ Données Démographique

Le n° centre, le n° patient et l'âge du patient sont indiqués automatiquement.

Saisir les initiales (nom et prénom), la date de signature du consentement, la date de naissance (mois et année) ainsi que le sexe du patient.

##### ➤ Histoire de la maladie

La date de début des symptômes à saisir correspond à la date indiquée dans le dossier médical, en cas de donnée non disponible ou non cohérente, il devra être indiqué ND/ND/ND.

La date de diagnostic de COVID-19 correspond à la date soit :

- de résultat du test RT-PCR nasopharyngé
- de résultat du test RT-PCR par LBA
- du résultat de la tomodensitométrie

Les données concernant la vaccination pour le COVID-19 : réalisation du vaccin et dates d'injections (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> dose de vaccin) sont à reporter sur l'e-crf.

La recherche et l'identification du Variant SARS-Cov-2 sont à notifier dans l'e-crf.

## 3.1.2. Critères d'inclusion / Non inclusion (Page 2)

Avant d'inclure le patient il est nécessaire de vérifier l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion.

Si le patient sélectionné répond aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude, il peut être inclus dans l'étude.

### ➤ Critères d'inclusion

1. Patient âgé de plus de 18 ans
2. Ayant une pneumopathie à SARS-CoV-2 documentée par RT-PCR naso-pharyngée ou sur LBA ou une description documentée de symptômes cliniques étayée par une tomodensitométrie.
3. Patient ayant une  $\text{SpaO}_2 \leq 94\%$  en air ambiant (90% chez l'insuffisant respiratoire) et nécessitant une oxygénothérapie
4. Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer
5. Informé et ayant signé un consentement
6. Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (ou avant droit)

Les critères d'inclusion doivent tous être cochés « OUI » pour inclure le patient.

**Critère 2 :** Afin d'être incluable dans l'étude, le patient doit présenter une RT-PCR naso-pharyngée et/ou un lavage broncho-alvéolaire positif au SARS-CoV-2 entre le 1<sup>er</sup> jour des symptômes et le 1<sup>er</sup> jour d'hospitalisation dans le service. Le résultat doit être documenté dans le dossier médical. En cas de réalisation de la RT-PCR en externe, des démarches doivent être entreprises afin de récupérer le compte rendu.

**Critère 3 :** Afin de répondre « OUI » à cet item, le patient doit être oxygénorequérant et nécessiter un besoin en oxygène inférieur à 6 litres d'oxygène afin d'obtenir une saturation en oxygène  $> 93\%$ . L'information de la saturation en air ambiant  $\leq 94\%$  doit être tracée dans le dossier médical.

**Critère 4 :** Les femmes en âge de procréer doivent réaliser un test de grossesse (sanguin ou urinaire à la convenance du centre investigateur). Ce test n'est pas fourni par le promoteur. Le résultat est à tracer dans le dossier médical. En cas de test positif entre l'inclusion et la randomisation, la patiente ne sera pas randomisée sur l'e-crf. Sur ce critère il n'est pas possible d'indiquer NA. Ainsi, pour les hommes merci d'indiquer « Oui ».

**Critère 5 :** Tout patient répondant au critère d'inclusion et de non inclusion de l'étude doit avoir été informé et avoir donné son consentement pour participer à l'étude. L'information et le recueil du consentement doit être réalisé par un investigateur de l'étude disposant d'un numéro RPPS

**Critère 6 :** Vérifier que le patient est bien affilié au régime de la sécurité sociale.



## ➤ Critère de non inclusion

1. Patient présentant une contre-indication à la prise de corticoïdes (allergie ...)
2. Ayant des corticoïdes en traitement de fond ( $\geq 10$  mg équivalent)
3. Oxygénorequérant  $> 6L/min$
4. Patient immunodéprimé (SIDA, transplanté de moelle ou d'organe solide ...)
5. Ayant reçu une dose de corticoïdes dans les 3 jours pour la CoViD-19
6. Antécédent connu d'hypersensibilité à la Prednisolone ou à la Dexaméthasone ; ou au lactose/galactose (car excipients à effet notoire)
7. Autre virose en évolution (hépatites, herpes, varicelle, zona)
8. Etat psychotique encore non contrôlé par un traitement
9. Femme enceinte ou allaitant

Tous les critères de non-inclusion doivent être cochés « NON ». Si un critère n'a pas pu être vérifié dans le dossier médical, vérifier ce ou ces derniers avec un investigateur et lui demander de le/les stipuler dans le dossier médical.

Concernant le critère de non inclusion n°5, un patient ne peut pas être inclus dans l'étude s'il a reçu une dose de corticoïde dans les 3 jours précédant son inclusion pour la CoViD-19 que ce soit par voie orale ou intraveineuse. Par contre s'il reçoit une dose  $\leq 10$  mg non destinée au traitement de la CoViD-19 le patient pourra être inclus dans l'étude.

### 3.1.3. Randomisation (Page 3)

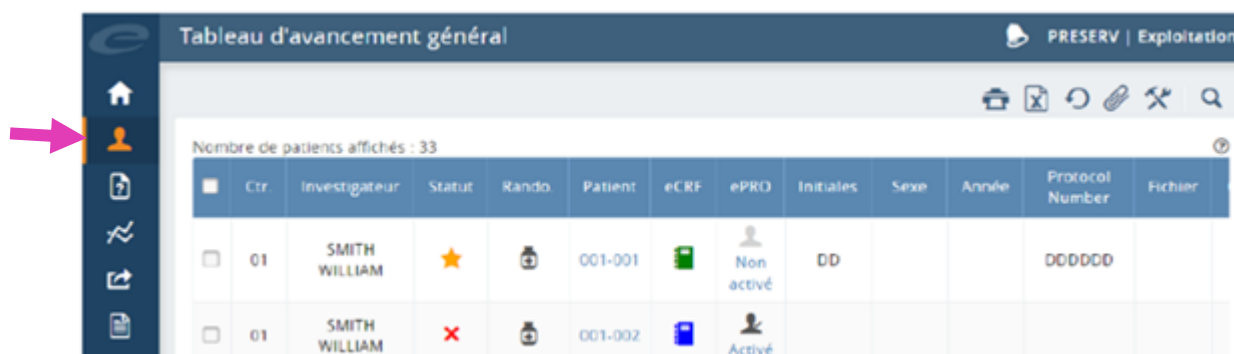
L'inclusion et la randomisation du patient doivent avoir lieu le jour de la signature du consentement.

Pour cela, après vérification des critères d'inclusion/non inclusion, un investigateur disposant d'un numéro RPPS informe et recueille le consentement du patient.

Afin d'obtenir le bras de randomisation alloué (dexaméthasone ou prednisolone), l'inclusion et la randomisation du patient sont réalisées sur l'e-crf par un investigateur ou un technicien d'études cliniques disposant de codes d'accès e-crf.

Pour randomiser un patient dans l'eCRF, il faut :

- Créer un nouveau patient : Cliquer sur l'icône patient à gauche (**flèche rose**), vous arrivez sur la liste des patients de l'étude.



- Compléter les informations nécessaires page 1 et 2 (Données Démographiques / Critères d'inclusion et de non inclusion)



- Page 3 indiquer la date de randomisation puis cliquer sur l'icône RANDOMISER (Flèche rose), le nom de l'investigateur ayant randomisé et le bras de randomisation (Dexaméthasone ou Prednisolone) du patient apparaissent



### 3.1.4. Examen Clinique (Page 4)

La visite doit être réalisée le jour de l'inclusion et de la randomisation.

#### ➤ Patient hospitalisé

En cas d'hospitalisation du patient, la date d'hospitalisation à saisir correspond au 1<sup>er</sup> jour d'hospitalisation dans le service :

Ex : Si un patient arrive via les urgences, il est inclus dans l'étude puis hospitalisé le lendemain, la date de visite J1 correspondra au jour d'inclusion et la date d'hospitalisation correspondra à J1+1.

Ex : Si le patient est hospitalisé mais est inclus dans l'étude le lendemain, la date de visite correspondra à la date d'inclusion et la date d'hospitalisation au jour de l'hospitalisation (soit une date antérieure à l'inclusion)

#### ➤ Poids, taille, température

Le poids et la taille à saisir sont ceux du jour de l'inclusion. En cas de donnée non disponible il est possible de recueillir les données au plus proche de l'inclusion.

La température à saisir est la température la plus élevée du patient au cours de sa journée d'inclusion.

#### ➤ Oxygénothérapie

La date de début d'oxygénothérapie recueillie est la date de mise sous oxygénothérapie. Cette date peut être antérieure à la date d'inclusion.

#### ➤ Antécédents médicaux

De nombreux antécédents sont à indiquer dans l'e-crf : HTA, Cirrhose, Infarctus du myocarde, AVC, Insuffisance rénale, AOMI, Insuffisance respiratoire chronique, Diabète mais également tout antécédent que l'investigateur jugera utile.

## ➤ Risques thromboemboliques

Les risques thromboemboliques sont également recueillis. En cas de présence d'un risque thromboembolique, 4 choix sont possibles : Majeur et persistant, Majeur et transitoire, Mineur et Persistant et Mineur et transitoire. Les définitions sont accessibles sur l'e-crf.

Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.		
	Transitoire	Persistant
Majeur <sup>a</sup>	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative <sup>b</sup> , grossesse <sup>b</sup> , post-partum <sup>b</sup> , traitement hormonal de la ménopause <sup>b</sup>	Cancer actif
Mineur <sup>c</sup>	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

<sup>a</sup> Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

<sup>b</sup> Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

<sup>c</sup> Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

### 3.1.5. Biologie (Page 5)

Le bilan sanguin doit être au plus proche de l'inclusion et dater de +/- 48h par rapport à cette date.

Les données biologiques à renseigner sont :

VISITE INCLUSION - BIOLOGIE	
<b>Biologie</b>	<input type="radio"/> Fait <input type="radio"/> Non fait
Date du prélèvement	-- / -- / -- (jj/mm/aaaa)
Heure du prélèvement	:     (hh:mm)
Leucocytes	,     / G/L
Neutrophiles	,     <input type="radio"/> % <input type="radio"/> G/L
Lymphocytes	,     <input type="radio"/> % <input type="radio"/> G/L
Hémoglobine	,     g/dL
Fibrinogène	,     g/L
CRP	,     mg/L
Plaquettes	G/L
D-Dimères	µg/mL
Créatinine	<input type="radio"/> µmol/L <input type="radio"/> mg/L
Potassium	,     mmol/L
Glycémie	,     <input type="radio"/> mmol/L <input type="radio"/> g/L

En cas de bilan biologique réalisé le même jour mais à des heures différentes, il faut saisir l'ensemble des données disponibles et indiquer l'heure du bilan le plus complet.

En cas de bilan biologique réalisé à des dates différentes (bilan incomplet, tube hémolysé...) la date et l'heure du bilan retenue correspondra au bilan le plus complet.

### 3.1.6. EQ5D (Page 6)

Lors de la visite d'inclusion, un questionnaire de qualité de vie est remis au patient : EQ5D. Les données recueillies sont les suivantes :

VISITE INCLUSION - EQ5D	
Questionnaire EQ5D	<input type="radio"/> Fait <input type="radio"/> Non fait
Date de remplissage	-- / -- / ---- (jj/mm/aaaa)
<b>Mobilité</b>	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied. <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied. <input type="radio"/> 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
<b>Autonomie de la personne</b>	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi. <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e). <input type="radio"/> 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).
<b>Activités courantes</b>	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs). <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes. <input type="radio"/> 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
<b>Douleurs/gêne</b>	<input type="radio"/> 1. Je n'ai ni douleurs ni gêne. <input type="radio"/> 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s). <input type="radio"/> 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
<b>Anxiété/Dépression</b>	<input type="radio"/> 1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e). <input type="radio"/> 2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e). <input type="radio"/> 3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

Après complétion du questionnaire par le patient, les données sources sont saisies sur l'e-crf par un investigateur ou un technicien d'études cliniques.

### 3.2 VISITE 1 (J12 +/- 2 jours)

La visite doit être réalisée à J12 soit 11 jours après l'inclusion dans un délai de +/- 2 jours.

En cas d'impossibilité du patient de se rendre à sa consultation il est possible de réaliser cette dernière en téléconsultation, cela devra être notifié dans le dossier médical. Dans ce cas, le questionnaire de satisfaction (V1) sera réalisé en hétéro-questionnaire par téléphone. Les bilans biologiques pourront être prescrits et réalisés en ville.

**Attention :** Si le patient est hospitalisé lors de sa visite à J12, qu'il réalise sa visite à J15 (consultation, bilan biologique, questionnaire...) mais qu'il a réalisé à J12 un bilan biologique, les données à saisir sur l'e-crf sont les données du J15 (hors délai) afin d'avoir toutes les données à la même date.

## ➤ Événement(s) Indésirable(s)

En cas de survenue d'événement indésirable entre l'inclusion et la visite J12 il sera à rapporter dans la visite J12. L'événement indésirable sera notifié en page 11 de l'e-crf.

A chaque feuille d'événement indésirable complétée, une nouvelle page est générée.

## ➤ Biologie

Les données biologiques à renseigner sont :

VISITE 1 (J12 +/- 2 jours)			
Biologie	<input type="radio"/> Fait	<input type="radio"/> Non fait	<input type="radio"/> Nd
Date du prélèvement	__/__/____ (jj/mm/aaaa)		
Heure du prélèvement	_ _  :  _ _  (hh:mm)		
Leucocytes	_ _ _ _  G/L		
Neutrophiles	_ _ _ _  % <input type="radio"/> G/L		
Lymphocytes	_ _ _ _  % <input type="radio"/> G/L		
Hémoglobine	_ _ _ _  g/dL		
Fibrinogène	_ _ _ _  g/L		
CRP	_ _ _ _  mg/L		
Plaquettes	_ _ _ _  G/L		
D-Dimères	_ _ _ _  µg/mL		
Créatinine	_ _ _ _  µmol/L		
Potassium	_ _ _ _  mmol/L		
Glycémie	_ _ _ _  mmol/L		

En cas de bilan biologique réalisé le même jour mais à des heures différentes, il faut saisir l'ensemble des données disponibles et indiquer l'heure du bilan le plus complet.

En cas de bilan biologique réalisé à des dates différentes (bilan incomplet, tube hémolysé...) la date et l'heure du bilan retenue correspondra au bilan le plus complet.

## ➤ Satisfaction vis-à-vis de la prise de traitement

Lors de la visite J12 la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement est recueillie. Ainsi, le patient complète le questionnaire de satisfaction. Le choix indiqué par le patient sera une donnée source saisie sur l'e-crf par un investigateur ou un technicien d'études cliniques.

**Satisfaction vis-à-vis de la prise du traitement**

- ☐ Très satisfait
- ☐ Satisfait
- ☐ Insatisfait
- ☐ Très insatisfait
- ☐ Nd

Date de remplissage du questionnaire

\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ (jj/mm/aaaa)

## ➤ Pages complémentaires à saisir

Lors de cette visite les pages de traitements CoPreDex (page 31 et 32, de température et paramètres respiratoires (pages 33 à 36), d'imagerie thoracique (page 37) et de traitements concomitants (pages 41 et 42) devront être complétées.

En cas de non récupération du carnet patient lors de la visite, ce dernier devra être récupéré lors de la visite 2 afin de saisir la compliance du traitement CoPreDex sur l'e-crf.

Si le patient est à domicile et toujours sous oxygénothérapie, il n'est pas toujours possible de saisir les données des paramètres respiratoires du fait que le patient conserve son carnet IDE jusqu'à la fin de l'étude. Ne pas oublier de saisir les données lors de la visite 2.

Si dans la pratique courante le patient a réalisé une imagerie thoracique avant sa visite 1, elle devra être saisie dans cet onglet.

Tout traitement concomitant pris par le patient devra être saisi dans l'onglet traitement concomitant.

## 3.3 VISITE 2 (J28 +/- 2 jours)

La visite doit être réalisée à J28 après l'inclusion dans un délai de +/- 2 jours.

En cas d'impossibilité du patient de se rendre à sa consultation il est possible de réaliser cette dernière en téléconsultation, cela devra être notifié dans le dossier médical. Dans ce cas, l'auto-questionnaire de qualité de vie (V2) sera réalisé en hétéro-questionnaire par téléphone. Les bilans biologiques pourront être prescrits et réalisés en ville.

## ➤ Date de fin d'oxygénothérapie

La date à saisir correspond à la date de l'arrêt complet de l'oxygénothérapie. En effet, en cas d'oxygénothérapie par intermittence en journée ou d'oxygénothérapie uniquement la nuit il devra être indiqué oxygénothérapie en cours.

## ➤ Atteinte d'organe autre que pulmonaire

La CoViD étant une maladie « multi-cible » (Rénale, oculaire, neurologique, hépatique...), toute atteinte autre que pulmonaire est à saisir dans l'e-crf.

## ➤ Autres infections

Toute infection bactérienne, fongique ou virale traitée survenue durant l'étude devra être recueillie sur l'e-crf et saisie en tant qu'Événement Indésirable (Page 11).

## ➤ Événement Indésirables

Tout Événement Indésirable survenu entre la visite 1 et la visite 2 devra être reporté dans cette visite et saisi dans l'onglet Événement Indésirable (Page 11).

## ➤ Statut du patient

Le statut vital du patient doit être recueilli :

- Sorti à domicile (ou lieu de vie habituel)
- Hospitalisé hors réanimation
- Hospitalisé en réanimation
- Autre : Décédé....
- ND

## ➤ Date de fin d'hospitalisation initiale

Cette donnée sera complétée uniquement en cas d'hospitalisation à l'inclusion.

La date à saisir sera la date de fin d'hospitalisation post-inclusion.

En effet, en cas de sortie d'hospitalisation et de ré hospitalisation, la date de la seconde sortie d'hospitalisation ne sera pas à recueillie.

## ➤ Nombre total de jours d'hospitalisation depuis l'inclusion

Le nombre à saisir doit correspondre au nombre de jour total d'hospitalisation depuis l'inclusion soit la somme de tous les jours d'hospitalisation entre J1 et J28. Tout jour d'hospitalisation antérieur à l'inclusion ne sera pas comptabilisé dans le calcul du nombre de jours.

Cas concret :

- Mon patient entre et sort d'hospitalisation le même jour dans ce cas indiquer 1 jour
- Mon patient est hospitalisé le 17/03, inclus le 18/03 et sort le 18/03, le calcul débutant le jour de l'inclusion, le nombre total de jour d'hospitalisation est 1.

## ➤ Nombre de jours d'hospitalisation en réanimation depuis l'inclusion

Le nombre de jour d'hospitalisation en réanimation doit être inférieur au nombre de jour total d'hospitalisation depuis l'inclusion.

## ➤ Pages complémentaires à saisir

Lors de cette visite les pages de traitements CoPreDex (page 131, de température et paramètres respiratoires (pages 33 à 36), d'imagerie thoracique (page 20) et de traitements concomitants (pages 41 et 42) devront être complétées.

En cas de non récupération du carnet patient lors de la visite 1, ce dernier est à récupérer lors de la visite 2. Les données de compliance du traitement CoPreDex seront recueillies page 31 de l'e-crf.

Les données du carnet IDE devront être saisies sur l'e-crf. En cas de téléconsultation, le carnet IDE devra être récupéré auprès du patient.

Si dans la pratique courante le patient a réalisé une imagerie thoracique entre sa visite 1 et sa visite 2, elle devra être saisie dans l'onglet Imagerie thoracique.

Tout traitement concomitant pris par le patient devra être saisi dans l'onglet traitement concomitant.

## ➤ Biologie

Les données biologiques à renseigner sont :

VISITE 2 - BIOLOGIE			
Biologie	<input type="radio"/> Fait	<input type="radio"/> Non fait	<input type="radio"/> Nd
Date du prélèvement	__/__/____ (jj/mm/aaaa)		
Heure du prélèvement	_ _ _  :  _ _ _  (hh:mm)		
Leucocytes	_ _ _ , _ _  / G/L		
Neutrophiles	_ _ _ , _ _  <input type="radio"/> % <input type="radio"/> G/L		
Lymphocytes	_ _ _ , _ _  <input type="radio"/> % <input type="radio"/> G/L		
Hémoglobine	_ _ _ , _ _  g/dL		
Fibrinogène	_ _ _ , _ _ _  g/L		
CRP	_ _ _ , _ _  mg/L		
Plaquettes	_ _ _ _ _ _  G/L		
D-Dimères	_ _ _ _ _  μg/mL		
Créatinine	_ _ _ _ _  μmol/L		
Potassium	_ _ _ , _ _  mmol/L		
Glycémie	_ _ _ , _ _  mmol/L		

En cas de bilan biologique réalisé le même jour mais à des heures différentes, il faut saisir l'ensemble des données disponibles et indiquer l'heure du bilan le plus complet.



En cas de bilan biologique réalisé à des dates différentes (bilan incomplet, tube hémolysé...) la date et l'heure du bilan retenue correspondra au bilan le plus complet.

Si le patient est toujours hospitalisé lors de la visite 2, les données concernant la température et les paramètres respiratoires seront à récupérer directement sur la pancarte dans le dossier médical du patient (Papier ou informatique).

## ➤ **EQ5D**

Lors de la visite 2, un questionnaire de qualité de vie est remis au patient : EQ5D. Les données recueillies sont les suivantes :

VISITE INCLUSION – EQ5D	
Questionnaire EQ5D	<input type="radio"/> Fait <input type="radio"/> Non fait
Date de remplissage	__ / __ / ____ (jj/mm/aaaa)
Mobilité	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied. <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied. <input type="radio"/> 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
Autonomie de la personne	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi. <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e). <input type="radio"/> 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).
Activités courantes	<input type="radio"/> 1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs). <input type="radio"/> 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes. <input type="radio"/> 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
Douleurs/gêne	<input type="radio"/> 1. Je n'ai ni douleurs ni gêne. <input type="radio"/> 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s). <input type="radio"/> 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
Anxiété/Dépression	<input type="radio"/> 1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e). <input type="radio"/> 2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e). <input type="radio"/> 3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

Après complétion du questionnaire par le patient, les données sources sont saisies sur l'e-crf par un investigateur ou un technicien d'études cliniques.

En cas de téléconsultation, les données pourront être recueillies par l'investigateur.

### 3.4. **Événements indésirables**

Tous les événements indésirables survenant entre la date de signature du consentement et la fin d'étude sont à notifier dans le cahier d'observation.

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. Il évalue également le lien de causalité avec la recherche.

Les erreurs médicamenteuses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris le surdosage, mésusage ou l'abus du médicament sont considérées comme des événements indésirables.

Tout événement indésirable grave (EIG) survenant entre la date de signature du consentement et la fin d'étude ou susceptible d'être lié au médicament (sans limitation de temps) devra être notifié au promoteur sans délai dès prise de connaissance par l'investigateur. La notification devra être réalisée sur l'e-crf et à l'aide du « formulaire de notification d'EIG » au service de recherche clinique de la Fondation Adolphe de Rothschild (Paris) et à l'USRC.

Les événements indésirables graves qui ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur sont :

- Une hospitalisation pour une procédure médicale/chirurgicale prévue avant l'inclusion ou prévue dans le protocole
- Une hospitalisation pour une pathologie présente avant l'inclusion et ne s'aggravant pas en cours d'étude
- Une circonstance de vie n'ayant aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessitant aucune intervention médicale/chirurgicale (ex : prolongation d'hospitalisation en attendant une place dans un autre service ou établissement, hospitalisation pour cause d'aidants indisponibles, etc...)

### 3.5. Traitements CoPreDex

La saisie est réalisée à partir du dossier patient en cas d'hospitalisation et/ou du carnet patient (document source) complété par ce dernier à chaque prise de traitement en cas de retour à domicile.

Pour chaque traitement il devra être indiqué :

- La date et l'heure de prise de traitement
- Le nombre de comprimés pris par le patient

Les données notées dans le carnet papier doivent être retranscrites dans l'e-crf à l'identique.

Attention 1 ligne par jour pour la dexaméthasone et 2 lignes par jour pour la prednisolone (sauf pour le J1 en cas de début de traitement après 13h pour la prednisolone, la prise se faisant en prise unique, la saisie sera réalisée sur 1 seule prise).

En cas de non prise de traitement par le patient cela devra être notifié dans l'e-crf de la manière suivante :

- Date : date théorique de la prise de traitement
- Heure : ND
- Nombre de comprimés : 0

Attention en cas de prise de traitements par voie intraveineuse (IV), cela sera considéré comme un arrêt de traitement au protocole. Le traitement en IV devra être saisi en tant que traitement concomitant. Ainsi, la poursuite du traitement à son terme sera à la discrétion de l'investigateur mais tout traitement de l'étude (Dexaméthasone ou Prednisolone) IV ou Per os sera à saisir en traitement concomitant.

## 3.6. Température et paramètres respiratoires

La saisie est réalisée à partir du dossier médical du patient (en cas d'hospitalisation) et/ou du carnet IDE (document source) complété par l'IDE et/ou le patient en cas de retour à domicile sur la période de suivi.

Ainsi, la température et les paramètres respiratoires à recueillir sont la saturation, la fréquence respiratoire, le type de ventilation et le débit.

Ces paramètres devront être recueillis quotidiennement jusqu'à la fin de l'oxygénothérapie et au maximum jusqu'au J28.

Les données notées dans le carnet IDE doivent être retranscrites dans l'e-crf à l'identique.

Cependant certaines règles sont à respecter concernant la saisie de ces données :

- **La température** à saisir est la température la plus élevée au cours de la journée
- **La saturation (SpO2)** à indiquer est dans l'idéal la saturation au repos la plus haute à des moments standardisé de la journée.. Attention ne pas mentionner les saturations recueillies la nuit.
- **La fréquence respiratoire (FR)** à recueillir est la fréquence respiratoire associée à la SpO2. En cas d'absence de fréquence respiratoire associée à la saturation, la fréquence respiratoire recueillie sera la plus basse. Cependant la valeur saisie devait être homogène avec l'ensemble des données (une FR basse isolée ne devra pas être prise en compte)
- **Type ventilation** : Sous oxygène (préciser le type) ou air ambiant. En cas de changement de mode de type de ventilation au cours de la journée, la mode à saisir sera le second. En effet, les modifications de ventilation signifiant soit une amélioration soit une aggravation, il est nécessaire de connaître les 2. Ainsi, le deuxième sera le plus significatif puisqu'il remplace celui déjà connu.  
*Ex : Matin le masque, après-midi les lunettes, saisir les lunettes*
- **Débit** à saisir est le débit associé à la saturation. En cas de données non disponible, le débit à notifier est le débit le plus proche et le plus bas associé à la saturation.

## 3.7. Imagerie Thoracique

Toutes imageries thoraciques réalisées entre la signature du consentement par le patient et la fin de son suivi (J28) devront être notifiées sur l'e-crf.

## 3.8. Traitements concomitants

Tous les traitements concomitants pris par le patient entre son inclusion et la fin de son suivi (traitement habituel et traitement prescrit lors de son suivi) sont à saisir sur l'e-crf.

Les adaptations de doses ne sont pas à saisir dans le cadre de notre étude à l'exception des adaptations de doses pour les traitements anti diabétiques et anti hypertenseurs.

Pour les traitements antalgiques il faut indiquer la dose maximale reçue par le patient.

L'ensemble des traitements devront être saisis sous leur nom commerciale et non en DCI.

*Ex on écrira doliprane pour du doliprane et non paracétamol*

## **Attention :**

- En cas de traitement habituel ce dernier devra être saisi de la manière suivante :
  - Date de début : ND sauf si date de début indiquée dans le Dossier médical
  - Date de fin : en cours sauf si arrêt mentionné dans le dossier médical (dans ce cas la date mentionnée ou ND/mois/année)
- Les traitements de l'étude ne sont pas à saisir dans cet onglet sauf
  - en cas de passage en IV
  - reprise du per os après passage en IV

### **3.9. Fin d'étude**

La date de fin d'étude doit correspondre à la date de sa dernière visite de suivi prévue par le protocole soit la visite 2 (J28) sauf en cas d'arrêt prématuré.

Si le patient est sorti prématurément de l'étude, cela doit être renseigné en précisant la date et la raison exacte.

D'après le protocole 4 situations peuvent conduire à une sortie prématurée de l'étude : un retrait de consentement, une décision de l'investigateur, un patient perdu de vue et le décès du patient.

En cas de retrait de consentement, l'investigateur devra notifier dans le dossier médical la date de ce dernier, les données pourront être recueillies sur le CRF jusqu'à cette date. Pour les patients considérés comme perdus de vue, le cahier d'observation devra être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée.