

Emboîter un essai randomisé séquentiel dans un essai en cours : exemple de l'essai Cape-Covid

Amélie Le Gouge

13 décembre 2021

Contexte

- Début de l'épidémie COVID en France
- Essai randomisé Cape-Cod (PF Dequin - MIR – CHRU de Tours) en cours évaluant l'efficacité de la corticothérapie à doses faibles dans la pneumopathie communautaire aigüe grave
- **Début mars** : Questionnement des centres sur la possibilité d'inclure des patients COVID dans cet essai
 - ➔ Réaliser un essai corticothérapie dans le COVID (PHRC national 2020)

Avantages

- Essai en cours avec unités thérapeutiques déjà sur site et équipes bien rôdées
- Démarches réglementaires simplifiées et accélérées car besoin uniquement de faire une modification substantielle

Réflexions méthodologiques

- Comment ne pas mettre en péril l'essai CAPE-COD ?
 - Analyse en sous groupe ou essai dans l'essai
 - Inconvénients de l'analyse en sous groupe :
 - Même critère de jugement
 - Hétérogénéité potentielle des populations d'analyse
 - Attendre la fin de CAPE-COD
 - Principe de l'essai dans l'essai :
 - Suspension des inclusions dans CAPE-COD
 - Mise en place de l'essai CAPE-COVID
 - Reprise de CAPE-COD à la fin de CAPE-COVID

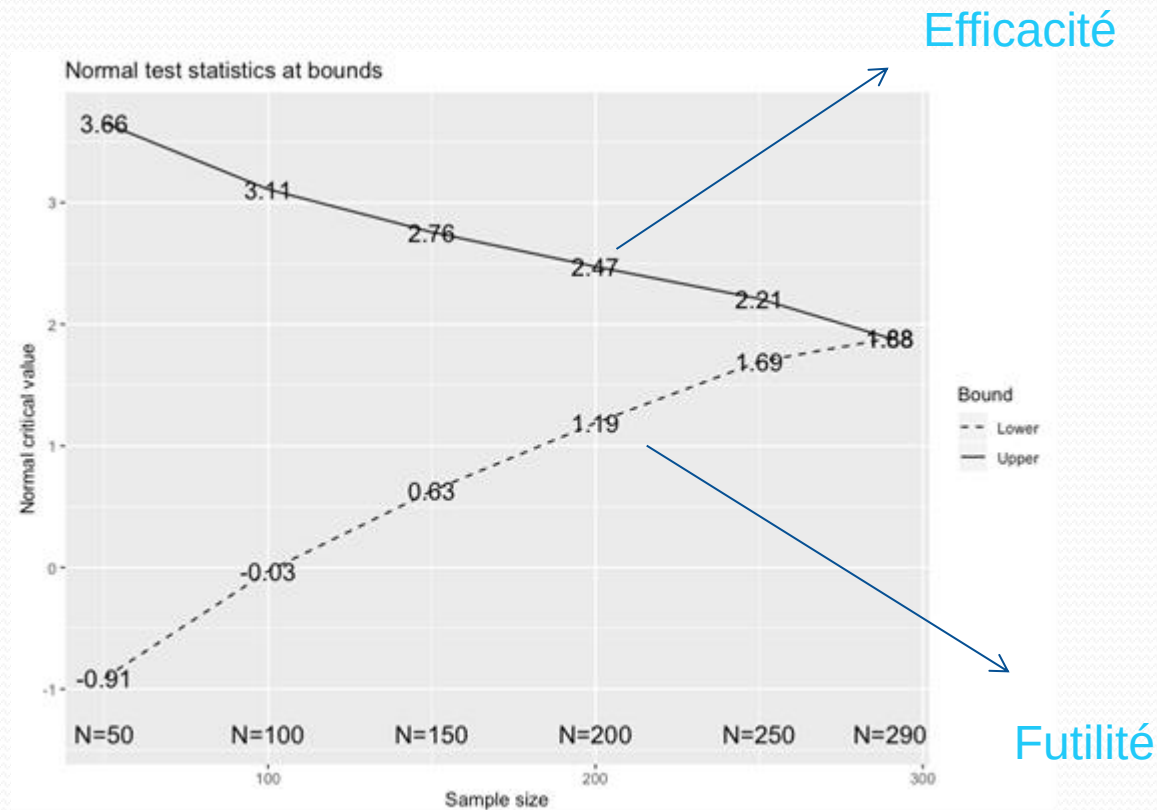
Réflexions méthodologiques

- Quel critère de jugement principal ?
 - Mortalité à J28 comme dans CAPE-COD ?
 - Echelle ordinale de l'OMS ?
 - Critère recueilli plus précocement ? J14, J21 ?
- ➔ Echec à J21 = Décès ou patient sous support ventilatoire (VM ou oxygénothérapie à haut débit)

Réflexions méthodologiques

- Comment répondre rapidement ?
 - Approche bayésienne ou fréquentiste avec design séquentiel
 - Choix d'une méthode simple et implémentée dans les logiciels
 - Paramétrage du design avec étude de simulation
 - 5 analyses intermédiaires tous les 50 patients
 - N max = 290
 - Bornes d'arrêt de l'essai pour efficacité et futilité

Analyses intermédiaires



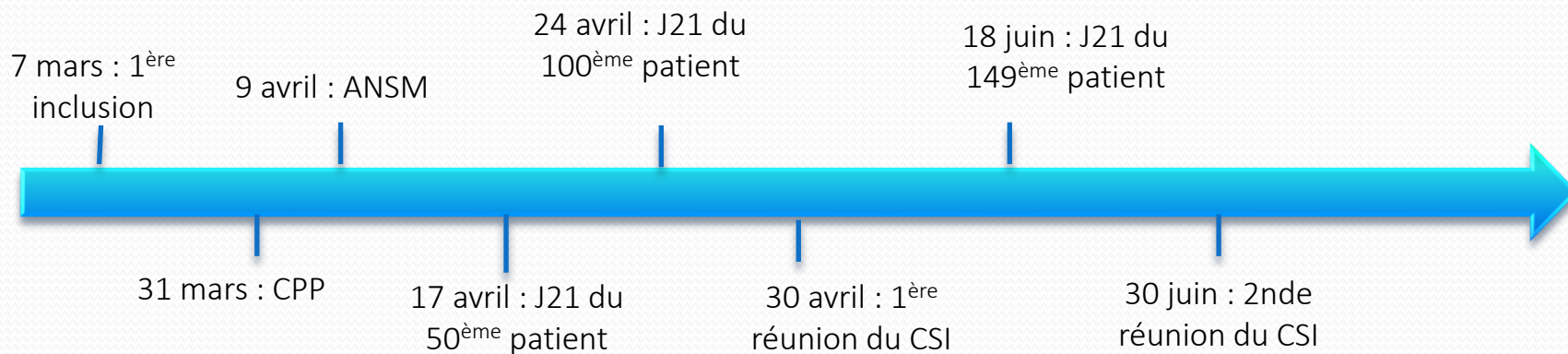
Réflexions méthodologiques

- Dimensionnement de l'essai
 - Hypothèse incertaine
 - Possibilité de recalculer l'effectif
- De l'essai en aveugle vers un essai en ouvert
 - Nombre d'UT limité
 - Campagne de production impossible
 - ➔ Possibilité de fabriquer le placebo dans les services ou de réaliser l'essai en ouvert

Rigueur scientifique et éthique

- Sollicitation d'un réseau européen d'experts
- Transparence : article méthodologique pour expliquer le raisonnement
- Elargissement du comité de surveillance

Calendrier



Mise à jour du protocole, eCRF, clinical trials
Rapatriement des UT sur site participants
Coordination de la saisie et de contrôle à distance

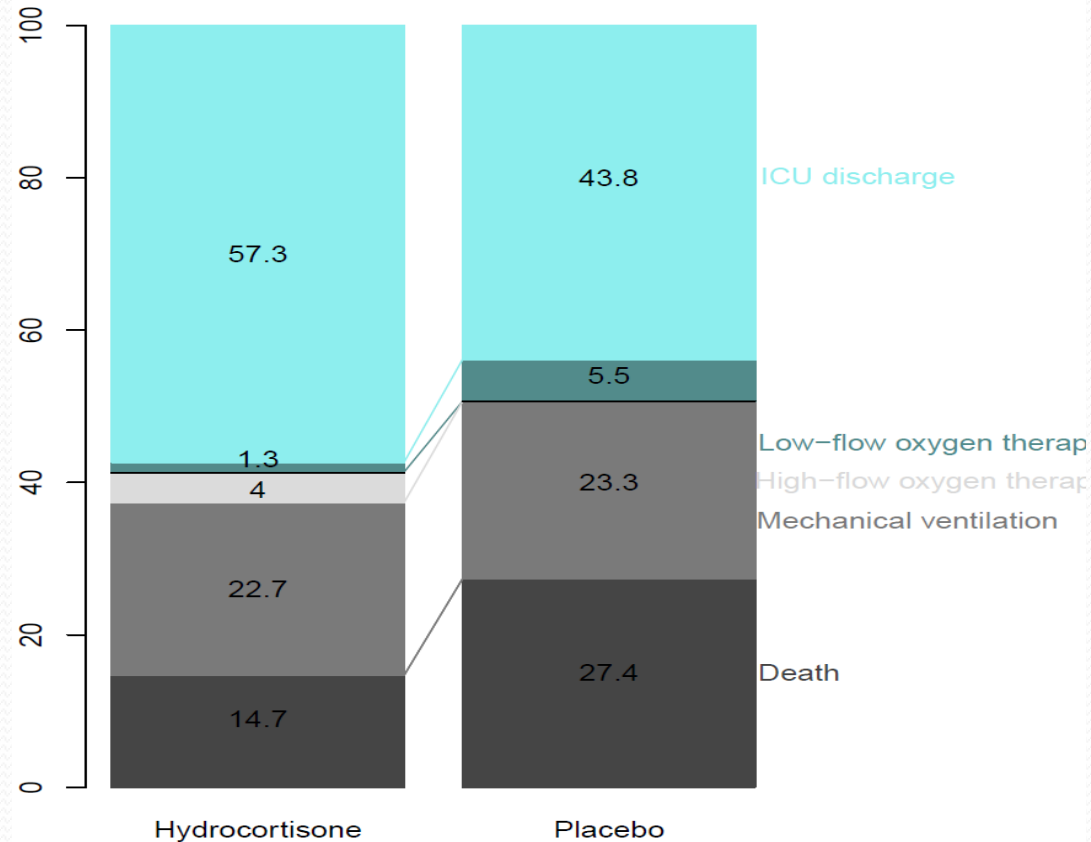
Résultats (n=149)

9 centres participants (33 dans CAPE-COD) : Argenteuil, Belfort, Brest, Colombes, Garches, Strasbourg NHC, Limoges, Tenon et Tours.

	Hydrocortisone (n=76)	Placebo (n=73)
Homme	54 (71.1)	50 (68.5)
Age, <i>années</i>	63 [51 ; 71]	66 [53 ; 73]
Début des symptômes, <i>jours</i>	9 [7 ; 12]	10 [8 ; 12]
Sous VM invasive	60 (78.9)	57 (78.0)

Résultats

n (%)	Hydrocortisone	Placebo	Différence de proportion et IC 95%	p
Echec à J21	32 (42.1)	37 (50.7)	-8.6 [-24.9 ; 7.7]	0.29



Valorisation et communication

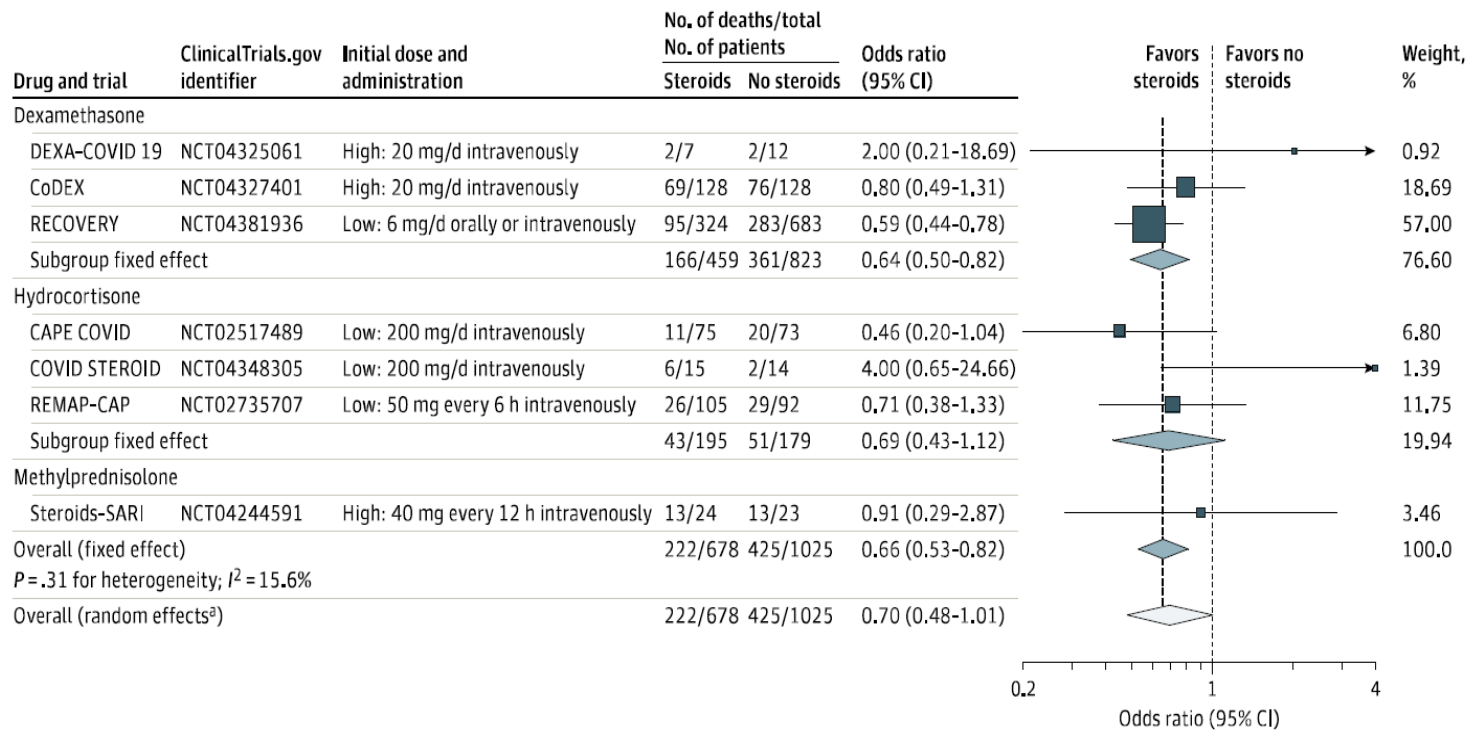
- Publication de la genèse de Cape-Covid
- Participation à une méta-analyse réalisée sous l'égide de l'OMS

Méta-analyse

Essai	Traitement étudié	Comparateur	N max planifié	N inclus au 09/06/2020
DEXA – COVID19	Dexaméthasone	Usual care	200	19
CODEX	Dexaméthasone	Usual care	350	256
RECOVERY	Dexaméthasone	Usual care		1007
CAPE-COVID	Hydrocortisone	Placebo	290	149
COVID STEROID	Hydrocortisone	Placebo	1000	29
REMAP-CAP	Hydrocortisone	Usual care		197
Steroids - SARI	Methylprednisolone	Usual care	80	47

Méta-analyse

Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug



Source : Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial JAMA. Published online September 02, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761

Valorisation et communication

Sterne et al. *Trials* (2020) 21:734
<https://doi.org/10.1186/s13063-020-04641-3>

LETTER

Trials
Open Access

Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials



Jonathan A. C. Sterne^{1,2*}, Janet Diaz³, Jesús Villar^{4,5}, Srinivas Murthy⁶, Arthur S. Slutsky⁷, Anders Perner⁸, Peter Jüni⁷, Derek C. Angus⁹, Djillali Annane¹⁰, Luciano Cesar Pontes Azevedo¹¹, Bin Du¹², Pierre-François Dequin^{13,14}, Anthony C. Gordon¹⁵, Cameron Green¹⁶, Julian P. T. Higgins^{1,2,17}, Peter Horby¹⁸, Martin J. Landray^{19,20,21}, Giuseppe Lapadula²², Amelie Le Gouge²³, Marie Leclerc²⁴, Jelena Savović^{1,17}, Bruno Tomazini¹¹, Balasubramanian Venkatesh²⁵, Steve Webb¹⁶, and John C. Marshall²⁶ for the WHO COVID-19 Clinical Management and Characterization Working Group

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17023
Published online September 2, 2020.

Valorisation et communication

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial

Pierre-François Dequin, MD, PhD; Nicholas Heming, MD, PhD; Ferhat Meziani, MD, PhD; Gaëtan Plantefève, MD; Guillaume Voiriot, MD, PhD; Julio Badié, MD; Bruno François, MD; Cécile Aubron, MD, PhD; Jean-Damien Ricard, MD, PhD; Stephan Ehrmann, MD, PhD; Youenn Jouan, MD, PhD; Antoine Guillon, MD, PhD; Marie Leclerc, MSc; Carine Coffre, MSc; Hélène Bourgoin, PharmD; Céline Lengellé, PharmD; Caroline Caille-Fénérol, MSc; Elsa Tavernier, PhD; Sarah Zohar, PhD; Bruno Giraudeau, PhD; Djillali Annane, MD, PhD; Amélie Le Gouge, MSc; for the CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TRIGGERSep Network

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial

Bruno M. Tomazini, MD; Israel S. Maia, MD, MSc; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; Otavio Berwanger, MD, PhD; Regis G. Rosa, MD, PhD; Viviane C. Veiga, MD, PhD; Alvaro Avezum, MD, PhD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Flavia R. Bueno, MSc; Maria Vitoria A. O. Silva; Franca P. Baldassare; Eduardo L. V. Costa, MD, PhD; Ricardo A. B. Moura, MD; Michele O. Honorato, MD; Andre N. Costa, MD, PhD; Lucas P. Damiani, MSc; Thiago Lisboa, MD, PhD; Leticia Kawano-Dourado, MD, PhD; Fernando G. Zampieri, MD, PhD; Guilherme B. Olivato, MD; Cassia Righy, MD, PhD; Cristina P. Amendola, MD; Roberta M. L. Roepke, MD; Daniela H. M. Freitas, MD; Daniel N. Forte, MD, PhD; Flávio G. R. Freitas, MD, PhD; Caio C. F. Fernandes, MD; Livia M. G. Melro, MD; Gedealves F. S. Junior, MD; Douglas Costa Moraes; Stevin Zung, MD, PhD; Flávia R. Machado, MD, PhD; Luciano C. P. Azevedo, MD, PhD; for the COALITION COVID-19 Brazil Ill Investigators

Rétrospective

