

Direction de l'inspection

Pôle inspection des essais et des vigilances

Personnes en charge du dossier :

Tél. :

RAPPORT PRELIMINAIRE 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 d'inspection	22 juin 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

TABLE DES MATIERES

A	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	3
A.1.	CONTEXTE DE LA MISSION	3
A.2.	REFERENTIELS ET CHAMP D'APPLICATION DE LA MISSION	3
A.3.	PERSONNES RENCONTREES	4
A.4.	LISTE DES ABREVIATIONS	5
B	CONSTATATIONS ET RELEVÉ DES ECARTS ET DES REMARQUES	6
B.1.	RECHERCHE CORIMUNO-19	6
B.1.1.	<i>Objectif</i>	6
B.1.2.	<i>Obligations réglementaires et administratives</i>	7
B.1.3.	<i>Mise en œuvre de la recherche</i>	7
B.2.	ORGANISATION ET MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE	7
B.2.1.	<i>Organisation du promoteur de la recherche</i>	7
B.2.2.	<i>Sélection des lieux de recherches</i>	7
B.2.3.	<i>Ouverture des lieux de recherches</i>	7
B.3.	RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES	8
B.3.1.	<i>Cahier d'observation</i>	8
B.3.2.	<i>Suivi de la recherche et contrôle de qualité (monitoring)</i>	8
B.3.3.	<i>Data management</i>	8
B.3.4.	<i>Analyses statistiques</i>	9
B.4.	GESTION DU COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT DE LA RECHERCHE	9
B.4.1.	<i>Composition et charte du premier comité de surveillance indépendant</i>	9
B.4.2.	<i>Données disponibles pour les réunions du CSI</i>	9
B.4.3.	<i>Réunions</i>	10
B.4.4.	<i>Démission du premier CSI</i>	11
B.4.5.	<i>Second CSI</i>	12
B.5.	COMMUNICATION RELATIVE AUX RESULTATS DE L'ESSAI CORIMUNO-19-TOCI	12
C	CONCLUSION	15
D	TABLEAU DE CLASSEMENT DES OBSERVATIONS	16
E	ANNEXES	17

L'inspection est un ensemble de constats réalisés à la suite d'entretiens et d'examens de documents sélectionnés par échantillonnage au cours de la mission. Celle-ci ne constitue pas une vérification exhaustive des activités faisant l'objet de l'inspection.

Les non-conformités relevées dans le présent rapport sont issues des vérifications réalisées dans le cadre de l'inspection. Il appartient à l'inspecté de s'assurer de la conformité de l'intégralité des activités mises en œuvre et de procéder, le cas échéant, aux actions correctives ou préventives appropriées.

A RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

A.1. Contexte de la mission

Il s'agit d'une inspection pour cause portant sur la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) CORIMUNO-19, promue par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). L'inspection est liée à la démission du comité de surveillance indépendant (CSI) de la recherche le 1^{er} mai 2020. Les membres du CSI démissionnaire ont été entendus par les inspecteurs en amont de la présente inspection, du 12 au 13 mai 2020.

Dans le contexte des dispositions instaurées en raison de l'épidémie de SARS-Cov-2, l'inspection s'est déroulée dans son intégralité à distance (entretiens téléphoniques, courriels, visio et téléconférences). Le champ de la présente inspection a par conséquent été limité aux aspects organisationnels relevant du promoteur de la recherche, dont en particulier la gestion du CSI, et ne comporte pas d'inspection auprès des lieux de recherches.

Un courrier de l'ANSM (sous la coordination de la direction onco-hématologie) comportant une liste de demandes et remarques a par ailleurs été adressé au promoteur en amont de la présente inspection. Ce courrier ainsi que la réponse apportée par le promoteur figurent en annexes n°1 et 2.

A.2. Référentiels et champ d'application de la mission

Les principaux référentiels applicables dans le cadre de cette inspection sont :

- la loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique, modifiée notamment par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, révisant la loi Huriet-Sérusclat n°88-1138 du 20 décembre 1988 et ses textes d'application ;
- la loi n°78/17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par l'ordonnance n°2018-1125 du 12 décembre 2018 ;
- la délibération n°2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) ;
- la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

A.3. Personnes rencontrées

Personnes présentes aux réunions d'ouverture et de clôture (réalisées par téléconférence)

URC St Louis :

*

Equipe coordonnatrice :

Méthodologistes :

DRCI (Direction) :

DRCI (pôle Promotion) :

DRCI (Vigilance) :

DRCI (Qualité) :

* : n'a participé qu'à la réunion de clôture

** : n'a participé qu'à la réunion d'ouverture

A.4. Liste des abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC	Assistant ou attaché de recherche clinique
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CPP	Comité de protection des personnes
e-CRF	electronic case report form (cahier d'observation électronique)
CSI	Comité de surveillance indépendant
CSP	Code de la santé publique
DRCI	Direction de la recherche clinique et de l'innovation
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
SOC	Standard of care (traitement de référence)
URC	Unité de recherche clinique

B CONSTATATIONS ET RELEVÉ DES ÉCARTS ET DES REMARQUES

Dans le présent document, les écarts constatés par rapport aux référentiels applicables sont précédés d'un numéro en "E", les remarques, concernant un défaut qui ne peut être caractérisé par un référentiel opposable, sont précédées d'un numéro en "R" et les demandes de clarifications pour lesquelles des informations complémentaires sont attendues en réponse au présent rapport sont précédées d'un numéro en "C".

Les représentants du promoteur peuvent faire valoir leurs observations sur l'ensemble du présent rapport notamment sur les écarts et les remarques.

B.1. Recherche CORIMUNO-19

B.1.1. Objectif

L'essai CORIMUNO-19 est un essai de cohorte randomisé, contrôlé, ouvert, portant sur l'évaluation de traitements immunomodulateurs visant à améliorer la prise en charge de patients atteints de pathologies respiratoires moyennes à sévères en relation avec l'infection par le coronavirus SARS-Cov-2. L'objectif de la recherche est l'identification d'un traitement permettant d'éviter le passage en réanimation pour les patients hospitalisés ayant des besoins en oxygène et de diminuer la durée de réanimation pour ceux qui sont déjà intubés.

La cohorte comporte plusieurs études nichées au sein desquelles un bras comprenant un traitement expérimental est comparé à un bras comportant le traitement de référence (*standard of care*, SOC). Les patients acceptant de se prêter à la recherche sont affectés après randomisation, le cas échéant, à l'une des études nichées en cours de recrutement dans la cohorte. La structure de la recherche est évolutive, différentes études nichées venant s'y intégrer au fil du temps.

Le protocole de l'étude prévoit qu'un traitement expérimental démontrant une efficacité dans l'une des recherches nichées devienne le nouveau traitement de référence (traitement de référence « optimisé ») des nouvelles études nichées intégrées à la cohorte.

La population de la recherche est composée de patients majeurs, atteints d'une infection par le SARS-Cov-2 confirmée par PCR, hospitalisés pour le traitement d'une pathologie pulmonaire associée ou non à une insuffisance respiratoire moyenne à sévère. Pour chaque recherche nichée les patients sont répartis en deux groupes, selon la sévérité de l'insuffisance respiratoire à l'inclusion (patients nécessitant ou non des soins de réanimation). L'effectif théorique de la cohorte au démarrage de la recherche était de 1000 patients.

Pour le premier groupe (patients ne nécessitant pas de soins de réanimation), le critère principal d'évaluation composite de la recherche porte sur :

- la proportion de patients ne nécessitant pas de soins de réanimation à J4 ;
- la survie sans ventilation (y compris ventilation non invasive / à haut débit d'oxygène) à J14.

Pour le second groupe (patients nécessitant des soins de réanimation dont la ventilation non invasive / à haut débit d'oxygène), le critère principal d'évaluation composite porte sur :

- la proportion de patients dont le score OMS de sévérité de la pathologie décroît d'au moins une unité à J4 ;
- l'incidence cumulative des extubations réussies à J14 (ou le retrait de la ventilation non invasive pour les patients non intubés).

L'analyse statistique des données est réalisée de manière continue au cours de l'essai, selon une approche bayésienne. Les analyses intermédiaires réalisées permettent d'obtenir la distribution

postérieure du rapport des risques instantanés (hazard ratio) entre le bras traité et le bras contrôle pour les variables correspondant au délai d'apparition d'un évènement, et la distribution postérieure du taux d'apparition d'un évènement pour les variables binaires.

La recherche comporte un comité de surveillance indépendant chargé de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des traitements. Ses principales tâches comprennent l'analyse des données de vigilance, l'évaluation de l'efficacité ou de la futilité des traitements sur la base des analyses statistiques intermédiaires ainsi qu'un avis sur tout fait nouveau ou modification substantielle susceptible d'avoir un effet sur la sécurité des patients.

B.1.2. Obligations réglementaires et administratives

La soumission pour autorisation initiale du protocole CORIMUNO-19 auprès de l'ANSM a été effectuée le 24/03/2020. L'autorisation a été délivrée le 25/03/2020. La demande d'avis auprès du comité de protection des personnes (CPP) Ile-de-France VI a été déposée le 20/03/2020. Un avis favorable a été obtenu le 21/03/2020.

Le tableau récapitulatif des autorisations de l'ANSM et des avis du CPP pour le protocole initial et les modifications substantielles comportant de nouvelles études nichées et/ou des modifications des recherches déjà autorisées est fourni en annexe n°3.

B.1.3. Mise en œuvre de la recherche

Le tableau de suivi des études de la cohorte CORIMUNO-19 établi en amont de l'inspection et comportant notamment les effectifs de chaque recherche ainsi que les dates de première et dernière inclusion figure en annexe n°4.

B.2. Organisation et mise en œuvre de la recherche

B.2.1. Organisation du promoteur de la recherche

Le système mis en œuvre par la DRCI de l'AP-HP pour la gestion et le suivi des recherches impliquant la personne humaine a fait l'objet de plusieurs inspections dédiées, dont les dernières se sont déroulées en mars et avril 2018. La présente inspection n'a pas pour objet le suivi de ces inspections.

Dans le cadre de cette recherche, un comité de coordination et un comité scientifique ont été mis en place. Le data management est assuré par l'unité de recherche clinique (URC) Lariboisière/St Louis/F. Widal, ci-après URC St Louis. L'URC St Antoine est impliquée dans l'essai CORIPLASM de la cohorte CORIMUNO-19. La conception méthodologique et les analyses statistiques sont assurées par le centre d'épidémiologie clinique de l'Hôtel Dieu. Ces intervenants sont présentés en annexe n°5.

B.2.2. Sélection des lieux de recherches

Selon les explications fournies par les représentants du promoteur de la recherche, la sélection des lieux de recherches a pris notamment en considération leur participation aux autres projets portant sur l'épidémie en cours (dont ceux issus d'autres promoteurs académiques ou privés) de manière à assurer un taux de recrutement satisfaisant dans l'essai CORIMUNO-19. Les ressources disponibles ainsi que les connaissances des investigateurs en matière de bonnes pratiques cliniques ont également été prises en compte.

B.2.3. Ouverture des lieux de recherches

Selon les informations fournies, des réunions de mise en place ont été réalisées par téléconférence pour chaque lieu de recherches. Outre les spécificités de la recherche, l'attention a été portée plus

particulièrement sur les ressources à disposition de chaque investigateur principal (présence de techniciens d'études cliniques en support pour la saisie des données dans le cahier d'observation électronique notamment).

La documentation relative au lieu de recherches situé à l'hôpital Tenon (Paris) dans le cadre de l'essai CORIMUNO-19-TOCI, fournie aux inspecteurs à leur demande au cours de l'inspection, comporte notamment les attestations de formations aux BPC du personnel du lieu de recherches, les curriculum vitae correspondants, la fiche de délégation de tâches de l'investigateur principal, ainsi que l'engagement de l'investigateur principal à respecter le protocole de la recherche et les principes des BPC.

B.3. Recueil et analyse des données

B.3.1. Cahier d'observation

Le cahier d'observation électronique (eCRF) de la recherche est basé sur le logiciel CleanWEB (éditeur Telemedicine Technologies) sélectionné par la DRCI de l'AP-HP pour la mise en œuvre des recherches qu'elle promeut. L'administration du système, dont application et bases de données sont hébergées au sein des *datacenters* de l'AP-HP, est assurée par le siège de la DRCI.

Selon les explications fournies par les représentants du promoteur, l'eCRF de la recherche CORIMUNO-19 présente la particularité de comporter la saisie d'informations redondantes, afin de permettre la mise en œuvre de contrôles de cohérence par le personnel en charge de l'analyse des données.

La présente mission n'ayant pas pour objet d'inspecter les conditions de mise en œuvre de l'essai dans les lieux de recherches la saisie des données dans l'eCRF n'a pas été examinée. Aucun accès à l'eCRF n'a été requis.

B.3.2. Suivi de la recherche et contrôle de qualité (monitoring)

Le contexte épidémique rendant impossible la mise en œuvre de visites de monitoring *in situ* (y compris l'échange physique de documents en raison du risque potentiel de contamination), des processus de compensation ont été instaurés. Outre les éléments relatifs à la sélection et à l'ouverture des centres précédemment évoqués, le recueil des consentements éclairés des patients se prêtant à la recherche a fait l'objet d'un suivi via des *check-lists* dédiées signées par l'investigateur principal et adressées chaque semaine aux services du promoteur.

La levée partielle du confinement, en cours lors de l'inspection, permet la reprise progressive d'activités de monitoring sur site (reprise des visites sur site initiée le 13 mai 2020 selon le plan de monitoring en vigueur).

Compte tenu de problématiques de ressources et d'accès aux différents systèmes informatisés des lieux de recherches, le monitoring est pris en charge par les unités de recherche clinique URC locales et non centralisé auprès de l'URC en charge de la recherche (URC St Louis). Cette organisation déconcentrée n'affecte pas l'indépendance du personnel en charge du monitoring. Un lieu de recherches hors site AP-HP (Hôpitaux civils de Strasbourg) fait l'objet à titre exceptionnel d'une délégation d'activité auprès d'un prestataire spécialisé.

B.3.3. Data management

En l'absence de monitoring sur site les données font l'objet d'un *data management* renforcé (notamment en ce qui concerne les critères principaux de jugement à J4 et J14). En pratique les données sont extraites a minima de manière hebdomadaire depuis le logiciel CleanWeb par le *data manager* de l'URC St Louis et transmises au responsable des analyses statistiques via courriel ou espace partagé sécurisé

sur le réseau interne de l'AP-HP. Les rapports concernant la description des évènements indésirables graves ou non (EI/EIG) sont également transmis au secteur vigilance du promoteur.

La cohérence et la complétude des données saisies dans l'eCRF est vérifiée via des requêtes spécifiques sur la base de données (liste des patients présentant des discordances entre le score OMS rapporté et l'état ventilatoire, patients pour lesquels une date d'évaluation existe mais sans score OMS associé, etc.).

Les incohérences/données manquantes font l'objet de demandes de correction ou de clarification (*queries*) via le responsable de l'URC St Louis qui centralise l'envoi des requêtes vers les lieux de recherches.

B.3.4. Analyses statistiques

La recherche suivant une approche bayésienne, les données font l'objet d'analyses intermédiaires fréquentes, a minima hebdomadaire (les réunions du CSI ayant lieu à cette fréquence).

Les programmes de construction des critères de jugement générés par le statisticien en charge de la recherche ont été validés par comparaison avec les résultats issus d'une programmation indépendante réalisée par un second membre de la cellule de méthodologie et statistique.

B.4. Gestion du comité de surveillance indépendant de la recherche

B.4.1. Composition et charte du premier comité de surveillance indépendant

Les membres du CSI ont été sélectionnés par l'investigateur coordonnateur et le méthodologiste de la recherche lors de la conception du protocole initial de la recherche CORIMUNO-19.

Les membres du CSI étaient les suivants :

- Hôpital St-Louis (Paris)
- Hôpital Arnaud de Villeneuve (Montpellier)
- Université de Tours
- Hôpital Nord de St-Etienne
- CHRU de Nancy

La charte du CSI, version du 03/04/2020, est fournie en annexe n°6. Tous les membres ont fourni un exemplaire signé de la charte entre le 1^{er} et le 8 avril 2020, à l'exception du qui n'a pas fourni de document signé malgré plusieurs relances de la part des services du promoteur.

B.4.2. Données disponibles pour les réunions du CSI

Les rapports d'analyses intermédiaires sont transmis au CSI le jour de la réunion (via un courriel sécurisé ou un espace partagé sécurisé du réseau interne de l'AP-HP). Les documents fournis comportent les analyses statistiques bayésiennes des critères de jugement principaux, des rapports descriptifs supplémentaires (données à l'inclusion, co-traitements) ainsi que les EI/EIG.

Le service de vigilance est en charge de fournir en parallèle une synthèse des données de vigilance reçues par le secteur vigilance du promoteur (décès, fréquence et répartition par système/classe/organe des évènements).

B.4.3. Réunions

La liste des réunions du CSI figure dans le tableau suivant.

Date de réunion	Compte rendu de session ouverte	Compte rendu de session fermée	Remarque
03/04/2020	03/04/2020	04/04/2020	Réunion d'installation du CSI
08/04/2020	NA	08/04/2020	Session fermée uniquement
16/04/2020	20/04/2020	17/04/2020	Absence de la présidente du CSI lors de la session fermée (problème d'accès à la téléconférence) Absence de l'investigateur coordonnateur (motif non connu)
23/04/2020	Absent	24/04/2020	Absence de l'investigateur coordonnateur (motif non connu)
30/04/2020	Absent	01/05/2020	Démission du CSI notifiée au promoteur le 01/05/2020

Les réunions du CSI ont été intégralement réalisées par télé/visioconférence. Des problèmes de connexion ont été rencontrés par certains membres du CSI lors des premières réunions.

Les réunions du CSI comprenaient une session ouverte, à laquelle les représentants du promoteur ainsi que l'investigateur coordonnateur devaient participer, et une session fermée au cours de laquelle les données d'efficacité et de sécurité étaient étudiées en présence, si le CSI en faisait la demande, du représentant du promoteur en charge de la vigilance ainsi que du statisticien de la recherche.

Des comptes rendus de réunion devaient être établis par le promoteur pour la partie ouverte et par les membres du CSI pour la partie fermée (voir tableau ci-dessus). Les recommandations du CSI à l'issue de chaque réunion sont fournies en annexes n°7 à 10.

<p>E1 La première réunion du CSI du 03/04/2020 s'est tenue une semaine après la première inclusion dans la recherche, le 27/03/2020. Bien que ce retard puisse s'expliquer par le rythme soutenu de conception, de mise en place et d'autorisation de la recherche de la part de l'ensemble des parties prenantes (soumission du protocole auprès du CPP et de l'ANSM les 20 et 24/03/2020, avis favorable et autorisation obtenus en 24h), le CSI aurait dû être opérationnel dès la première inclusion.</p> <p>Compte tenu du contexte de la recherche et du décalage limité entre la première inclusion et l'installation du CSI l'écart est considéré mineur.</p>	
Criticité	Mineur
Responsabilité	Promoteur
Référence	<p>BPC, §5.1.1, 5.5.2</p> <p>EMA/CHMP/EWP/5872/03 Corr, Guideline on data monitoring committees, §4 : « <i>The preparations for setting up a DMC should be finalised parallel to finalising the study protocol as DMC activities might interfere with study procedures and consistency of DMC working procedures and the study protocol should be assured. A DMC has to be fully functional before enrolment into the study starts to enable it to respond to any safety signal (...)</i> »</p>

<p>E2 Aucun compte rendu de session ouverte n'a été établi pour les réunions du 23 et du 30/04/2020. Une note explicative a été établie par le promoteur et communiquée aux inspecteurs en préparation de l'inspection (annexe n°11) (absence d'échanges significatifs lors de la réunion du 23/04/2020 en relation avec l'absence de l'investigateur coordonnateur et priorisation donnée à la constitution du nouveau CSI au lendemain de la réunion du 30/04/2020). Chaque réunion du CSI doit cependant donner lieu à un compte rendu, <i>a minima</i> afin de formaliser la tenue de la réunion ainsi que la présence ou l'absence des parties prenantes.</p>	
Criticité	Mineur
Responsabilité	Promoteur
Référence	BPC, §5.1.1, 5.5.2 EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr, Guideline on data monitoring committees, §5 : « (...) <i>the following aspects should be documented (...) Documentation of the DMC meetings (open as well as closed meetings) (...)</i> »

<p>E3 Contrairement aux dispositions figurant dans la charte du CSI, l'investigateur coordonnateur de la recherche n'a pas participé à la partie ouverte des réunions du CSI, les 16 et 23 avril 2020. Il n'a par conséquent pas été en mesure d'apporter de réponse aux interrogations figurant dans les comptes rendus des 16 et 23 avril 2020, notamment en ce qui concerne l'essai VIRO (voir §B.4.4). Il est à noter que les interrogations figurant dans le compte rendu du CSI du 16/04/2020 ont été transmises par le promoteur à plusieurs membres du comité de coordination de la recherche par courriel le 17/04/2020, dont l'investigateur coordonnateur, et n'ont fait l'objet d'aucune réponse (annexe n°11).</p>	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur
Référence	BPC, §4.1.3

B.4.4. Démission du premier CSI

Selon les déclarations recueillies au cours de l'inspection, des difficultés de communication entre les investigateurs et le CSI sont apparues tôt dans la recherche. Plusieurs facteurs ont été évoqués, dont notamment les contraintes matérielles et les difficultés d'accès aux téléconférences lors des réunions, les délais très courts de mise en œuvre de la recherche (moins de 15 jours entre la rédaction du protocole, les avis et autorisation requis et les premières inclusions) et la charge de travail très significative de l'ensemble des parties prenantes.

Parmi les éléments ayant pu avoir une influence sur l'évolution défavorable de la relation on peut retenir en particulier :

- une divergence de perception entre investigateurs et membres du CSI sur le rôle du CSI dans la recherche. Selon les propos recueillis, la préoccupation essentielle des investigateurs portait sur l'évaluation par le CSI des données de sécurité (il est à noter que la charte du CSI prévoit également un avis sur les résultats des analyses statistiques intermédiaires en matière d'efficacité et de futilité). Les éléments évoqués au cours des réunions auraient dépassé ce cadre en s'intéressant à des aspects d'ordre méthodologique (voir point suivant) ;
- un dialogue insuffisant avec les membres du CSI, objectivé par l'absence de l'investigateur coordonnateur aux réunions du CSI les 16 et 23 avril 2020 et par l'absence de réponse à certaines

interrogations ou incompréhensions figurant dans les comptes rendus des réunions du CSI des 16 et 23 avril 2020. On peut notamment évoquer l'interrogation concernant la présence de sarilumab dans les deux bras de l'essai CORIMUNO-19-VIRO (voir explications ci-dessous), évoquée dans les comptes rendus des 16 et 23 avril 2020, demeurée sans réponse. Les inclusions dans cette recherche ont été interrompues le 24/04/2020, suivant la recommandation du CSI dans son compte rendu de la réunion du 23/04/2020.

L'essai CORIMUNO-19-VIRO a été autorisé le 09/04/2020. Les inclusions ont débuté le 11/04/2020 et ont été interrompues par le promoteur le 24/04/2020, suivant la recommandation du CSI faisant suite à la réunion du 23/04/2020 (information communiquée par courriel à l'ANSM le 24/04/2020, suivie d'une déclaration en tant que fait nouveau le 28/04/2020).

Cet essai comporte deux bras : hydroxychloroquine/azithromycine/sarilumab + *standard of care* d'une part, sarilumab + *standard of care* d'autre part. Il ne comporte aucun bras ne comprenant que le *standard of care* (SOC). L'essai CORIMUNO-19-VIRO entre par conséquent en contradiction avec le schéma expérimental du protocole CORIMUNO-19, dans lequel chaque étude comporte un bras correspondant à un traitement à évaluer et un bras correspondant au *standard of care* (protocole CORIMUNO-19, version n°6 du 04/05/2020 : « [§5 Trials within the cohort, p47] *In its simplest iteration, the study can be viewed as a series of 2-arm comparisons whereby the superior treatment, if identified, from each pairwise comparison becomes the basis of the new supportive care backbone (...) Arm A: optimized SOC alone Arm B: Investigational treatment X + optimized SOC* ».

B.4.5. Second CSI

La nomination d'un nouveau CSI (identifié CSI 2 dans le présent rapport) a fait l'objet d'une modification substantielle de la recherche soumise à l'ANSM le 04/05/2020 et autorisée le 07/05/2020. La charte du CSI 2 comporte de nouvelles dispositions, notamment la consultation du CSI préalablement à la communication des résultats d'étude (annexe n°12). Certains aspects organisationnels ont également été modifiés, dont la mise à disposition de ressources pour l'établissement des comptes rendus des sessions fermées ainsi qu'une indemnisation horaire des membres du CSI 2 pour la préparation et la participation aux réunions.

Le compte rendu de la première réunion réalisée le 09/05/2020 figure en annexe n°13. Le CSI 2 recommande l'arrêt de toute communication concernant le résultat des études en attente de leur *peer review* dans le cadre d'une soumission pour publication (point 2 du compte rendu). Il précise également ne souhaiter prendre connaissance que des données monitorées et considérées comme finales (point 3).

La seconde réunion a eu lieu le 03/06/2020 (annexe n°14). Le CSI 2 recommande l'arrêt des inclusions dans la cohorte CORIMUNO-19, ainsi que la communication des résultats aux investigateurs uniquement après atteinte de J28 par le dernier patient de chaque étude et après la revue des données et le gel de la base de données jusqu'à J28. Il recommande par ailleurs de ne rendre aucune donnée publique, y compris sous forme de pré-publication, avant *peer review* (par le comité de lecture de la revue scientifique) et publication effective des données.

B.5. Communication relative aux résultats de l'essai CORIMUNO-19-TOCI

Selon les informations fournies, la décision de communiquer publiquement les résultats de l'essai CORIMUNO-19-TOCI (ci-après TOCI) le 27/04/2020 est à mettre en relation avec la présentation antérieure des résultats préliminaires devant le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) le 23/04/2020.

La décision de présenter les résultats préliminaires de l'essai TOCI devant le HCSP le 23/04/2020 a été prise par _____ à la suite d'échanges avec la cellule recherche interministérielle MSS/MESRI. Selon les explications fournies, ces échanges avaient

notamment pour but de sécuriser la disponibilité des traitements présentant une efficacité dans le traitement de l'infection par le SARS-Cov-2 (la plupart des traitements concernés n'étant pas produits sur le territoire national). Le principe de cette communication au HCSP avait été arrêté le 07/04/2020 lors d'une téléconférence entre la cellule MSS/MESRI, le promoteur, (annexe n°15).

Selon les déclarations , celui-ci a pris la décision de présenter les résultats préliminaires (auxquels il avait accès) suite à ses échanges avec la cellule MSS/MESRI, sans en référer au promoteur de la recherche. La réunion du CSI a lieu le même jour (23/04/2020), les recommandations du CSI, dont celles se rapportant à l'essai TOCI spécifiant « [l'absence d'élément justifiant] la moindre recommandation à ce jour concernant l'utilisation de la molécule dans l'un ou l'autre des deux groupes » ne sont connues du promoteur que le lendemain.

Les données présentées devant le HCSP portent principalement sur les patients du groupe 1 (patients ne nécessitant pas de soins de réanimation à leur inclusion). Il convient de préciser que les données disponibles à la date du 23/04/2020 n'étaient pas complètes : seuls 80% environ des patients du groupe 1 avaient atteint J14 à cette date et les données n'avaient pas encore été totalement vérifiées ni corrigées (corrections suite aux *queries* des contrôles de cohérence à distance notamment).

Selon les déclarations des représentants du promoteur, l'information d'une efficacité possible du tocilizumab diffuse de manière non contrôlée dans le milieu médical et les médias dans les jours suivant la présentation des résultats devant le HCSP. La décision de publication d'un communiqué de presse le 27/04/2020 (annexe n°16) viserait par conséquent à fournir des informations contrôlées et à limiter la diffusion d'informations déformées ou erronées.

Une nouvelle analyse prenant en compte les données obtenues après le 23/04/2020 ainsi que de nombreuses corrections réalisées par les investigateurs dans l'eCRF sur la base des contrôles de cohérence à distance est réalisée pour la réunion du CSI du 30/04/2020. Les résultats de cette analyse ne permettent plus d'affirmer que le critère principal de jugement tel que défini dans le protocole de la recherche (probabilité postérieure d'efficacité supérieure à 0,95) est atteint.

Le CSI indique à ce sujet dans son dernier compte rendu adressé au promoteur le 01/05/2020 :

« Concernant l'essai TOCI, l'analyse des données disponibles confirme la précédente recommandation du DSMB du 23 avril 2020, à savoir qu'aucun élément dans les données disponibles à ce jour n'apparaît justifier la moindre recommandation concernant l'utilisation de la molécule dans aucun groupe de malades. Aucune inclusion supplémentaire ne doit être effectuée. L'objectif de l'essai postulé dans le protocole n'étant pas atteint, il n'est pas scientifiquement justifié de proposer une modification de la prise en charge des patients sur les données disponibles. Une communication de cette conclusion doit être réalisée sans délai auprès des investigateurs et du grand public, pour éviter que les règles du standard of care, et l'attente des patients comme de leur famille, n'en soient durablement impactées. Cet élément nous semble critique ».

Le promoteur n'a pas suivi la recommandation du premier CSI de communiquer l'aspect non-conclusif *in fine* des résultats de l'essai TOCI. Selon les explications fournies au cours de l'inspection, le promoteur suit en cela les recommandations du second CSI, qui précise dans ses recommandations du 10/05/2020 de ne plus publier de communiqué de presse jusqu'à la *peer review* et la publication des différents essais (annexe n°13).

<p>R1 Les échanges d'informations entre et la cellule interministérielle MSS/MESRI et la présentation de données au HCSP en cours d'essai ne sont pas définis dans le protocole de la recherche. La communication de données à des intervenants externes, quels qu'ils soient, présente un risque important de dissémination non maîtrisée</p>

d'informations, en particulier dans un contexte épidémique et d'attente, en l'absence de traitement efficace. Le risque de diffusion d'informations incomplètes et non vérifiées ne peut que nuire à la prise en charge ainsi qu'à la sérénité des patients se prêtant aux recherches mais également à l'ensemble de ceux touchés par l'épidémie.

Le défaut de maîtrise des données communiquées paraît en outre peu compatible avec l'objectif consistant à sécuriser l'approvisionnement des traitements susceptibles de présenter une efficacité dans le traitement de l'infection par le SARS-Cov-2.

Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur

E4 Les informations figurant dans le communiqué publié le 27/04/2020 sont incomplètes et ne comportent pas les réserves appropriées quant à la robustesse des résultats présentés. Le communiqué indique en effet que le critère principal de jugement a été atteint chez une proportion significativement plus faible de patients dans le bras tocilizumab, sans préciser que ces résultats sont partiels et reposent sur des données non totalement vérifiées : à cette date l'ensemble des patients concernés (groupe 1) n'a pas atteint J14, alors que le communiqué donne le nombre total de patients inclus, et le *data management* des données n'est pas achevé.

De même le communiqué ne précise pas que les résultats concernant le groupe 2 (patients nécessitant des soins de réanimation) n'atteignent pas les valeurs permettant d'affirmer que le critère principal de jugement défini dans le protocole de la recherche est atteint.

Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur
Référence	Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, version d'octobre 2013, §36.

R2 Le promoteur n'a pas suivi la recommandation du CSI faisant suite à la réunion du 30/04/2020 de communiquer l'aspect non-conclusif *in fine* des résultats de l'essai TOCI. Selon les explications fournies au cours de l'inspection le promoteur suit en cela les recommandations du second CSI, qui précise dans ses recommandations du 10/05/2020 de ne plus communiquer jusqu'à la *peer review* et la publication des différents essais (annexe n°13).

Il convient néanmoins de constater qu'un délai de 9 jours s'est écoulé entre la demande de communiqué rectificatif du premier CSI et la recommandation de ne plus communiquer du second CSI (01/05/2020 au 10/05/2020), quand la décision de communiquer les résultats de l'essai TOCI suite à la réunion du HCSP a été prise en 4 jours (23/04/2020 au 27/04/2020). La décision de ne pas établir de rectificatif ne peut donc pas être considérée comme reposant uniquement sur la recommandation du second CSI.

Il ne peut être exclu, ainsi que l'indique le premier CSI dans ses dernières recommandations, que la communication sur les résultats positifs de l'essai TOCI induise une modification de la prise en charge des patients hospitalisés en France comme à l'étranger (le communiqué de presse étant également disponible en anglais sur le site internet de l'AP-HP).

Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur

C 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.

Les écarts majeurs portent sur :

- l'absence de l'investigateur coordonnateur de la recherche aux réunions du CSI des 16 et 23 avril 2020, ainsi que l'absence de réponse à certaines interrogations du CSI figurant dans les recommandations remises au promoteur de la recherche (**E3**) ;
- la communication d'informations incomplètes et ne comportant pas les réserves appropriées quant à la robustesse des résultats de la recherche concernée (**E4**).

Les remarques majeures portent sur :

- la transmission non contrôlée de données à des intervenants extérieurs aux services du promoteur de la recherche non prévue par le protocole (**R1**) ;
- l'absence de rectificatif suite à la publication d'informations partielles s'avérant *in fine* inexactes (**R2**).

Outre ces constats, les inspecteurs n'ont identifié à ce stade de l'inspection aucun élément mettant en cause la sécurité et les droits des personnes se prêtant à la recherche.

Bien que le périmètre de l'inspection ne porte pas sur l'ensemble des activités mises en œuvre par le promoteur dans le cadre de la recherche CORIMUNO-19, du fait notamment des contraintes liées au confinement et aux conditions de réalisation de la présente inspection par téléconférence, les inspecteurs ont constaté l'engagement très significatif du personnel impliqué dans la mise en œuvre de la recherche. La collaboration et la disponibilité des personnes rencontrées ont par ailleurs été constantes.

Une conclusion définitive sera apportée au vu des éléments fournis en réponse au présent rapport.

Saint-Denis, le 22 juin 2020

Saint-Denis, le 22 juin 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

D TABLEAU DE CLASSEMENT DES OBSERVATIONS

CLASSEMENT DES OBSERVATIONS	
<p>Mineure</p> <p>Définition :</p> <p>Conséquences possibles :</p> <p>Remarques :</p>	<p>Conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données.</p> <p>Les observations classées comme mineures indiquent le besoin d'amélioration des conditions, pratiques et processus.</p> <p>La présence de beaucoup d'observations mineures peut indiquer une mauvaise qualité et la somme de plusieurs observations mineures peut être équivalente à une observation majeure avec ses conséquences.</p>
<p>Majeure</p> <p>Définition :</p> <p>Conséquences possibles :</p> <p>Remarques :</p>	<p>Conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données.</p> <p>Les données peuvent être refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales peuvent être engagées.</p> <p>Les observations classées comme majeures peuvent regrouper une convergence de déviations mineures ou de nombreuses observations mineures.</p>
<p>Critique</p> <p>Définition :</p> <p>Conséquences possibles :</p> <p>Remarques :</p>	<p>Conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme totalement inacceptables.</p> <p>Les données sont refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales sont engagées.</p> <p>Les observations classées comme critiques peuvent regrouper une convergence de déviations classées comme majeures, une mauvaise qualité des données ou une absence de documents sources. Les manipulations intentionnelles de données en font partie.</p>

E ANNEXES

1. Courrier de l'ANSM du 20/05/2020
2. Courrier de réponse de la DRCI de l'AP-HP du 03/06/2020
3. Tableau de suivi réglementaire de l'essai CORIMUNO-19
4. Tableau de suivi des inclusions de l'essai CORIMUNO-19
5. Organigramme de la recherche
6. Charte du premier CSI, version du 03/04/2020
7. Recommandations et comptes rendus du premier CSI – 03/04/2020 et 08/04/2020
8. Recommandations du premier CSI – 16/04/2020
9. Recommandations du premier CSI – 23/04/2020
10. Recommandations du premier CSI – 30/04/2020
11. Note relative aux réunions du premier CSI
12. Charte du second CSI
13. Recommandations du second CSI – 09/05/2020
14. Recommandations du second CSI – 03/06/2020
15. Courriel du 08/04/2020, communication cellule MSS/MESRI – DRCI
16. Communiqué de l'AP-HP du 27/05/2020 relatif à l'essai CORIMUNO-19-TOCI

Annexe n°1

Le Directeur Général

Direction de l'inspection

Dossier suivi par : Bernard CELLI

Direction des médicaments en oncologie, hématologie,
transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire,
produits sanguins et radiopharmaceutiques

Dossier suivi par : Lotfi BOUDALI

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux,
en hépato-gastroentérologie, en dermatologie,
de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Dossier suivi par : Alban Dhanani

Saint-Denis, le **20 MAI 2020**

**Délégation à la Recherche Clinique
et à l'Innovation
Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10**

Envoi par messagerie électronique (

)

PJ : une annexe

Madame la Directrice,

Par courrier du 6 mai 2020, je vous informais que j'avais diligenté une mission d'inspection documentaire portant sur l'essai clinique intitulé « Cohort multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients » (CORIMUNO-19 EUDRACT 2020-001246-18), dont l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris est promoteur.

Les inspecteurs qui ont été missionnés ont déjà communiqué avec vous pour vous demander certains éléments, et seront amenés à vous en demander d'autres ultérieurement, et ce jusqu'à la réalisation de l'inspection proprement dite. Les inspecteurs vous préciseront prochainement les dates retenues en accord avec vos disponibilités. L'inspection se déroulera par télé/visioconférence.

En lien avec la direction d'évaluation coordinatrice de cet essai plateforme (Direction ONCOH), vous trouverez en annexe une liste de demandes et remarques intermédiaires relatives à cet essai.

Je vous prie de bien vouloir répondre à ces remarques et demandes dans un délai de 15 jours à réception de ce courrier, et ce sans préjudice des demandes que les inspecteurs ont déjà ou pourraient formuler en préparation de leur mission.

Par ailleurs, dans votre communiqué de presse du 27 avril 2020 relatif aux premiers résultats de l'essai CORIMUNO-TOCI, vous annonciez que le critère de jugement principal était atteint chez une proportion significativement plus faible de patients dans le bras tocilizumab. Il était également précisé que compte tenu du contexte de la pandémie, les chercheurs et le promoteur s'étaient sentis obligés, d'un point de vue éthique, de communiquer ces informations tout en précisant que ces résultats devraient être confirmés de manière indépendante par des essais supplémentaires. Il apparaît au vu des recommandations du DSMB du 30 avril 2020 que le critère de jugement principal n'était finalement pas atteint. Je vous demande donc à présent de me préciser au regard de vos considérations éthiques vos intentions vis-à-vis d'un ajustement de votre communication et de me fournir les données acquises à ce jour sur le critère de jugement principal.

Je vous demande de me transmettre les éléments demandés dans ce courrier et à venir à l'adresse suivante : bpc@ansm.sante.fr.

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

ANNEXE

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) est promoteur de l'essai clinique CORIMUNO-19 ci-dessus référencé, autorisé par l'ANSM en date du 25 mars 2020 et débuté le 27 mars 2020.

Il s'agit d'un essai clinique dit « plateforme » mené chez des patients présentant une infection à COVID-19 avec inclusion d'une large cohorte observationnelle, et intégration de plusieurs cohortes randomisées interventionnelles menées avec différents médicaments ou produits de santé expérimentaux comparés à un groupe contrôle, chacune de ces cohortes correspondant à un essai clinique à part entière.

Ainsi, l'autorisation initiale délivrée par l'ANSM le 25 mars 2020 portait sur les deux essais cliniques randomisés suivants :

- l'essai **CORIMUNO-19 TOCI**, comparant tocilizumab au groupe contrôle « prise en charge standard »,
- l'essai **CORIMUNO-19 SARI**, comparant sarilumab au groupe contrôle « prise en charge standard ».

A la suite de cette autorisation, plusieurs autres essais randomisés ont été soumis à l'ANSM dans le cadre d'une demande d'autorisation de modification substantielle (MS), notamment :

- l'essai **CORIMUNO-19 ANA**, comparant anakinra au groupe contrôle « prise en charge standard », autorisé le 05/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00003.
- l'essai **CORIMUNO-19 VIRO**, comparant l'association sarilumab-azithromycine-hydroxychloroquine au groupe contrôle sarilumab », autorisé le 09/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00029,
- l'essai **CORIMUNO-19 ECU**, comparant éculizumab au groupe contrôle « prise en charge standard », autorisé le 10/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00060,
- l'essai **CORIMUNO-19 CORIPLASM**, comparant le plasma de convalescents COVID-19 (immunothérapie passive) au groupe contrôle « prise en charge standard », autorisé le 10/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00108,
- l'essai **CORIMUNO-19 BARI**, comparant baricitinib au groupe contrôle « prise en charge standard », autorisé le 17/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00127,
- l'essai **CORIMUNO-19 SECU**, comparant secukinumab au groupe contrôle « prise en charge standard », autorisé le 28/04/2020 dans le cadre de la MS portant la référence ANSM MEDMSANAT-2020-04-00206,
- l'essai **CORIMUNO-19 BEVA**, comparant bevacizumab au groupe contrôle « prise en charge standard », soumis le 21/04/2020 dans le cadre de la MS MEDMSANAT-2020-04-00266 et en cours d'instruction. ANSM MEDMSANAT-2020-04-00127,

En date du 09/04/2020, le promoteur a communiqué à l'ANSM le compte-rendu des réunions des 3 et 8 avril 2020 du comité de surveillance indépendant de cette recherche (CSI) faisant état, notamment, de l'arrêt des inclusions dans l'essai SARI, complétées conformément au protocole.

Par mail en date des 24 et 27 avril 2020, le promoteur a informé l'ANSM de la suspension prématurée des inclusions dans l'essai CORIMUNO-19 VIRO, effective le 24 avril 2020, à la suite des recommandations du CSI de l'essai qui, à l'issue de sa réunion du 23 avril 2020, après avoir considéré les données de l'analyse intermédiaire de l'essai CORIMUNO-SARI, a conclu à l'absence d'efficacité du sarilumab et a recommandé en conséquence l'arrêt prématuré des inclusions dans l'essai CORIMUNO-19 VIRO dont le traitement comparateur est le sarilumab. A cet effet, le promoteur indiquait qu'il transmettrait une demande d'autorisation de MS à l'ANSM pour informer de l'arrêt prématuré de l'essai CORIMUNO-19 VIRO, et des mesures prises par le promoteur concernant notamment le suivi des participants déjà inclus dans l'essai.

En outre, le compte-rendu de la réunion du CSI du 23 avril 2020 transmis par le promoteur à l'ANSM faisait état :

- concernant l'essai CORIMUNO-19 ANA, du fait qu'aucun argument en faveur du bénéfice de anakinra ne semblait pouvoir justifier la poursuite des inclusions dans le groupe 1 (participants ne nécessitant pas de passage en réanimation) de l'essai CORIMUNO-19 ANA et de la

recommandation de ce comité d'arrêter prématurément les inclusions dans ce groupe en raison « de la futilité à poursuivre les inclusions dans un contexte de moindre incidence de la maladie, afin de privilégier d'autres pistes thérapeutiques pour les malades »,
- concernant l'essai CORIMUNO-19 TOCI, du fait qu'aucun élément n'apparaissait pouvoir justifier la moindre recommandation concernant l'utilisation de tocilizumab dans l'un ou l'autre des deux groupes comparés dans cet essai, et la proposition de ce comité de poursuivre sans modification cet essai.

Au même moment l'ANSM a pris connaissance du communiqué de presse du promoteur en date du 27 avril 2020 concernant les premiers résultats de l'essai CORIMUNO-19 TOCI, annonçant que le tocilizumab avait amélioré significativement le pronostic des patients avec une pneumonie liée à l'infection par COVID-19 chez le groupe de patients hospitalisés ne nécessitant pas une admission en réanimation, le critère de jugement principal étant un critère composite associant le besoin de ventilation mécanique ou non invasive, ou le décès à J14.

Par mail en date du 28 avril 2020, le promoteur a notifié à l'ANSM :

- le fait nouveau clinique relatif à l'absence de bénéfice de l'utilisation de sarilumab, documenté par les données de l'analyse intermédiaire de l'essai CORIMUNO-19 SARI,
- les mesures urgentes de sécurité faisant suite à ce fait nouveau consistant en l'arrêt prématuré des inclusions dans CORIMUNO-19 VIRO et en la poursuite du suivi des patients en cours conformément au protocole.

Par mail en date du 30 avril 2020, le promoteur a informé l'ANSM de la suspension prématurée des inclusions dans le groupe 1 (participants ne nécessitant pas de passage en réanimation) de l'essai CORIMUNO-19 ANA, effective le 28 avril 2020, à la suite des recommandations du CSI à l'issue de sa réunion du 23 avril 2020. En outre, le promoteur a précisé que les patients du groupe 1 inclus en cours de traitement ou de suivi continueront leur participation à l'essai conformément au protocole en vigueur.

Par mail en date du 5 mai 2020, le promoteur a communiqué à l'ANSM le compte rendu de la réunion du 30 avril 2020 du CSI qui faisait état, notamment :

- concernant l'essai CORIMUNO-19 TOCI : du fait que « *l'analyse des données disponibles confirme la précédente recommandation du DSMB du 23 avril 2020, à savoir qu'aucun élément dans les données disponibles à ce jour n'apparaît justifier la moindre recommandation concernant l'utilisation de la molécule tocilizumab dans aucun groupe de malades. Aucune inclusion supplémentaire ne doit être effectuée. L'objectif de l'essai postulé dans le protocole n'étant pas atteint, il n'est pas scientifiquement justifié de proposer une modification de la prise en charge des patients sur les données disponibles. Une communication de cette conclusion doit être réalisée sans délai* »,

- de la démission collective de ce comité le même jour considérant que les éléments soulevés dans ce compte rendu, les conditions de poursuite de leur mission de sécurité des participants à la recherche ne semblent pas réunies.

A cet égard, le promoteur avait soumis à l'ANSM en date du 04 mai 2020, une demande d'autorisation de MS visant la constitution d'un nouveau CSI suite à la démission du précédent comité de CORIMUNO19. Cette MS a été autorisée par l'ANSM en date du 07 mai 2020.

Aussi, considérant l'ensemble de ce qui précède, je vous rappelle qu'est considéré comme fait nouveau de sécurité tel que défini à l'article R.1123-46 (12°) du CSP, « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires ».

De la réglementation mentionnée ci-dessus, lorsque des données en cours d'essai clinique font apparaître :

- a) l'absence d'efficacité d'un médicament expérimental (ME) ou d'une association de ME dans le groupe testé : celle-ci est à regarder comme un fait nouveau de sécurité dans la mesure, notamment, où les risques encourus pour les personnes susceptibles de recevoir ce médicament sont considérés comme disproportionnés en raison de l'absence de bénéfice escompté pour celles-ci, exposant ainsi les patients à une perte de chance dans la mesure où il sont inutilement aux exposés aux risques liés à l'utilisation du ME ou de l'association de ME.

- b) une perte de chance pour les patients inclus dans un bras comparateur d'une recherche par rapport au(x) bras testé(s) avec le ME (ou une association de ME), conduisant le promoteur à modifier la recherche en suspendant prématurément les inclusions.

il appartient au promoteur de considérer chacun des 2 cas suscités comme un fait nouveau de sécurité et de :

- notifier à l'ANSM sans délai le fait nouveau puis toutes informations complémentaires pertinentes dans les 8 jours,
- informer l'ANSM sans délai des mesures urgentes de sécurité (MUS) prises, comme la suspension des inclusions et les modalités de suivi/surveillance des patients,
- soumettre à l'ANSM une demande de MS pour autorisation (MSA) au plus tard dans les 15 jours suivant la mise en œuvre des MUS précisant les conditions de surveillance et suivi des patients, les données ayant conduit à ces MUS, ainsi que l'argumentaire du promoteur,

Or, sauf erreur de ma part, j'observe :

1. Concernant l'essai CORIMUNO-19 SARI, que le promoteur n'a pas notifié sans délai à l'ANSM, dès qu'il en eu connaissance, comme un fait nouveau, les résultats de l'analyse intermédiaire de cet essai dans la mesure où ces données étaient susceptibles d'avoir un impact sur l'essai CORIMUNO-19 VIRO, ni porté à la connaissance de l'ANSM l'analyse et la synthèse des données de cette analyse intermédiaire,

2. Concernant l'essai CORIMUNO-19 TOCI, que le promoteur :

- n'a pas notifié sans délai à l'ANSM, dès qu'il en a eu connaissance, selon les modalités applicables, comme un fait nouveau, les résultats de l'analyse intermédiaire de cet essai, dans la mesure où ces données ont conduit à la modification de cette recherche avec la suspension des inclusions dans cet essai.

En effet, si le protocole prévoit 120 patients à inclure (60 patients dans chaque bras) pour la première analyse intermédiaire (qui selon le communiqué du promoteur ci-dessus évoqué a porté sur 129 patients), et 240 patients (120 patients dans chaque bras) pour la seconde analyse, il mentionne que le nombre de patients à inclure est spécifié à titre indicatif car il n'est pas possible de déterminer le nombre de patients à inclure dans chaque bras, ainsi que les conditions d'arrêt des inclusions ou de leur poursuite, en les liant notamment à l'avis du CSI après la première analyse intermédiaire ne portant que sur 120 patients.

- n'a pas notifié à l'ANSM, selon les modalités applicables, les mesures urgentes mises en œuvre (la décision de suspendre les inclusions ou de les poursuivre n'est à ce jour pas notifiée à l'ANSM). De plus, le compte rendu du CSI fait apparaître que son avis n'a pas été pris en compte sans qu'aucun argumentaire ni donnée n'aient été portés à la connaissance de l'ANSM pour justifier sa non prise en compte,

- n'a pas soumis à l'ANSM, selon les modalités applicables, une demande de MSA dans les 15 jours suivant ce fait nouveau et visant les modifications apportées à cette recherche (incluant le protocole modifié), l'analyse et la synthèse des données de cette analyse intermédiaire, ainsi que l'argumentaire du promoteur.

3. Concernant l'essai CORIMUNO-19 ANA, le promoteur n'a pas notifié/soumis, selon les modalités applicables :

- comme fait nouveau, l'absence de bénéfice de anakinra rapportée par le CSI dans le groupe 1 de cet essai,
- les MUS visant la suspension des inclusions et les modalités précises de surveillance et de suivi des patients en cours,
- une demande de MSA au plus tard dans les 15 jours suivants la mise en œuvre des MUS. Cette MSA devant mentionner les conditions de surveillance et suivi des patients (incluant le protocole modifié), l'analyse et la synthèse des données ayant conduit à la suspension des inclusions, ainsi que l'argumentaire du promoteur.

4. Concernant l'essai CORIMUNO-19 VIRO, le promoteur n'a à ce jour pas soumis, selon les modalités applicables, de demande d'autorisation de MS qui devait intervenir au plus tard dans les 15 jours suivants la mise en œuvre des MUS à type de suspension des inclusions dans cet essai à la suite du fait nouveau clinique relatif à l'absence de bénéfice de l'utilisation de sarilumab documenté par les données de l'analyse intermédiaire de l'essai CORIMUNO-19 SAR, et les recommandations de ce comité de suspendre les inclusions dans l'essai CORIMUNO-19 VIRO. Cette demande de MSA devant mentionner les conditions de surveillance et suivi des patients (incluant le protocole modifié), l'analyse et la synthèse des données ayant conduit à la suspension des inclusions, ainsi que l'argumentaire du promoteur.

Aussi, au vu de ce qui précède, je considère que vous ne m'avez pas transmis certaines des informations exigées par la réglementation, informations qui me permettraient de m'assurer de la sécurité des patients participant au différents essais de la plateforme CORIMUNO-19, notamment pour apprécier le caractère approprié des MUS mises en place, et vous demande, en application des dispositions de l'article L. 1123-11 du code de la santé publique, de me transmettre dans un délai de 15 jours à dater de la réception de ce courrier :

- l'état d'avancement de cette recherche en précisant pour chaque essai autorisé (CORIMUNO-19 SARI / TOCI / VIRO / ANA / ECU / CORIPLASM / BARI / SECU) le nombre de patients inclus en précisant le nombre par bras, le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement expérimental,

- la régularisation de la notification à l'ANSM, selon les modalités applicables, des faits nouveaux et des MUS qui ne l'ont pas été.

A cet égard, je vous invite à procéder à des notifications séparées pour chaque essai,

- la soumission des demandes de MSA qui auraient dû intervenir dans les 15 jours suivants la mise en œuvre des MUS ci-dessus évoquées.

A cet égard, je vous invite à procéder à des soumissions séparées pour chaque essai, et à inclure pour chacun des essais concernés CORIMUNO-19 SARI, TOCI, VIRO, ANA, les analyses et synthèses des données ayant conduit à la modification de la recherche, votre argumentaire, ainsi que le protocole modifié.

- justifier les écarts relevés aux points 1 à 4 ci-dessus.

De plus, je vous demande de vous engager :

- concernant les demandes de MSA à venir, de soumettre séparément les demandes relatives à chaque essai de cette recherche plateforme, à l'exception des MSA d'ordre général,

- à transmettre à l'ANSM, sans délai, pour information, les données des analyses et revues intermédiaires des essais par le CSI. Dans le cas où, pour des raisons de confidentialité et de validité des données scientifiques, le promoteur n'aurait pas accès à ces données, il vous appartient de prévoir la transmission directe à l'ANSM par le nouveau CSI constitué,

- à mettre en œuvre les mesures appropriées de surveillance de cette recherche en vous assurant de la notification dans les délais requis et selon les modalités précisées, notamment dans les avis aux promoteurs disponibles sur le site internet de l'ANSM, tout fait nouveau ou MUS, SUSARs, RAS, ainsi que la soumission des demandes de MSA post MUS requises en ajoutant COVID-19 selon les modalités de nommage de la FAQ EC COVID-19 disponible sur le site de l'ANSM au lien suivant [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0)

Annexe n°2

Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis
Secteur Gris - Porte 23
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS
Fax : 01 44 84 17 88 / 99
<http://recherche-innovation.aphp.fr/>

Fait à Paris, le 03/06/2020

A l'attention du Directeur
Général de l'ANSM

Directrice

Envoi par messagerie électronique : bpc@ansm.sante.fr et

PJ : Annexes

Directrice adjointe

Directrice adjointe

Directeur adjoint

Assistantes de direction
.....

Monsieur le Directeur Général,

Suite à votre courrier du 20/05/2020, nous venons vous apporter les réponses et les informations aux demandes et remarques intermédiaires relatives à l'essai CORIMUNO-19. Dans ce courrier, vous nous avez fait part du bilan réglementaire de l'étude CORIMUNO-19 et nous vous en remercions.

Nous vous confirmons avoir été contactés par les inspecteurs, missionnés pour l'inspection de CORIMUNO-19. Nous leur avons communiqué le 14/05/2020, via la plateforme dispose et à leur demande, les éléments documentaires fournis aux membres du DSMB démissionnaire en amont de chaque réunion, ainsi qu'ultérieurement à ces réunions. Nous avons également communiqué les données transmises à la première réunion du premier DMC.

De même, suite au courrier complémentaire des inspecteurs du 15/05/2020, nous avons communiqué aux inspecteurs, toujours via la plateforme dispose, les documents nécessaires à leurs missions du 28/05/2020 au 03/06/2020.

Au regard de nos considérations éthiques et dans le souci d'ajuster notre communication, nous avons donné un rôle supplémentaire au nouveau DSMB (DMC) sur la validité de la communication des résultats. En effet, les futurs résultats seront revus en amont de leur communication par le DMC, ceci à partir de données monitorées et validées.

Il est à souligné également que le nouveau DMC n'a pas fait à ce jour, d'alerte de sécurité sur les essais de CORIMUNO-19, à partir des données qui ont été apportées à leur attention lors de la première réunion du 09/05/2020.

D'une manière générale, sur les points concernant les demandes de transmission des analyses intermédiaires sur les essais CORIMUNO-19-SARI, CORIMUNO-19-TOCI et CORIMUNO-19-VIRO, nous vous précisons les éléments ci-dessous :

A la demande du DSMB, il n'a pas été communiqué ni aux investigateurs et ni au promoteur les résultats des analyses intermédiaires. Au même titre, l'absence de signal de sécurité à la suite de ces analyses ne nous a pas amenés à une transmission de ces résultats, à votre attention. Ces données n'ayant pas été pas monitorées à ce stade, il ne nous paraissait pas opportun de porter à votre connaissance des informations non consolidées.

Dans la nécessité d'une évaluation, il nous semble préférable de vous transmettre des données monitorées et validées. Le monitoring es ten cours.

1. Concernant l'essai CORIMUNO-19-SARI

Il n'y a pas eu d'arrêt des inclusions à la demande du promoteur, ni à la demande du DSMB. Les inclusions ont eu lieu entre le 27/03/2020 et le 07/04/2020, soit deux semaines.

Un fait nouveau de sécurité a été transmis le 28/04/2020 par le secteur vigilance de la DRCI, précisant que toutes les inclusions ont été terminées depuis le 07/04/2020 et qu'il ne restait aucun participant en cours de traitement par sarilumab.

Nous vous informons que le promoteur n'a pas eu accès à l'analyse et la synthèse des données qui ont conduit à l'arrêt des inclusions de CORIMUNO-19-VIRO. Ces informations vous seront transmises directement par le statisticien de l'étude par un envoi sécurisé séparé.

2. Concernant l'essai CORIMUNO-19-TOCI

Il n'y a pas eu d'action diligentée par le promoteur et ni aucune recommandation du DSMB dans les comptes rendus transmis à l'attention du promoteur, sur l'arrêt et/ou la suspension des inclusions dans CORIMUNO-19-TOCI, au cours de la recherche. Pour rappel, l'essai CORIMUNO-19-TOCI n'a pas été conduit comme deux essais séparés (TOCI gr1 et TOCI gr2) mais comme un seul essai, avec une randomisation stratifiée sur le groupe et une analyse séparée.

Cet essai a été fermé du fait qu'il avait atteint un plateau des inclusions au 21/04/2020. A ce titre, il n'y a pas eu de fait nouveau déclaré ni de MSA, (aucune modification du protocole et aucun signal de risque). Les inclusions concurrentielles entre les deux groupes ont été également un argument de l'arrêt à 228 patients (137 gp1 / 91 gp2).

Le compte rendu du DSMB du 30/04/2020 a spécifié le souhait de ne plus effectuer d'inclusion supplémentaire. Cependant, à cette date, les inclusions étaient déjà terminées.

Il est également à souligner qu'aucun signal de sécurité n'a été soulevé par le DSMB, engendrant une recommandation de suspension ou d'arrêt pour des raisons de sécurité. Compte tenu de ces éléments il n'y avait pas de fait nouveau ou de mesure urgente de sécurité à notifier et ni de demande de MSA à soumettre.

3. Concernant l'essai CORIMUNO-19-ANA

Le promoteur a décidé d'arrêter les inclusions dans le groupe 1 de la sous-étude CORIMUNO-19-ANA en date du 28/04/2020.

Les membres du DSMB ont recommandé l'arrêt des inclusions car aucun argument n'était en faveur du bénéfice de l'anakinra et ne semblerait justifier la poursuite des inclusions dans le groupe 1 de cet essai. L'arrêt des inclusions dans le groupe 1 a été recommandé, « *du fait de la futilité à poursuivre dans un contexte de moindre incidence de la maladie, afin de privilégier d'autres pistes thérapeutiques pour les malades* » (cf. Annexe 1).

A la suite des recommandations prises par les membres du DSMB et après avoir pris l'avis du conseil scientifique de la recherche CORIMUNO-19 dans un second temps, le promoteur a décidé d'arrêter les inclusions dans le groupe 1 de la sous-étude CORIMUNO-19-ANA en date du 28/04/2020.

En date du 30/04/2020, le promoteur, par l'intermédiaire du secteur vigilance de la DRCI, a informé par mail l'ANSM de l'arrêt des inclusions dans le groupe 1 de la sous-étude CORIMUNO-19-ANA et l'a sollicité sur la nécessité ou non de déclarer, en tant que fait nouveau de sécurité, cet arrêt des inclusions non pas pour problème de tolérance, mais pour « *futilité à poursuivre dans un contexte de moindre incidence de la maladie, afin de privilégier d'autres pistes thérapeutiques pour les malades* ». Cette demande par mail est restée sans réponse (cf. Annexe 2), notamment sur la nécessité de déclarer un fait nouveau pour l'essai CORIMUNO-19-ANA.

En date du 29/05/2020 et à la suite de votre courrier, le secteur vigilance de la DRCI a transmis à l'ANSM un fait nouveau avec mesures urgentes pour la sous-étude CORIMUNO-19-ANA (Cf. Annexe 3)

Par la suite, la demande MSA concernant la suspension des inclusions suite aux recommandations du DSMB, a été soumise le 02/06/2020 à l'ANSM et au CPP. (Cf. Annexe 4).

4. Concernant l'essai CORIMUNO-19-VIRO

Une demande de MSA faisant suite à la notification des MUS a été soumise le 28/05/2020 à l'ANSM et au CPP (cf. Annexe 5).

Pour rappel, le promoteur a informé l'ANSM dès le 24/04/2020 de l'arrêt des inclusions dans la sous-étude CORIMUNO-19-VIRO, sans réponse écrite de votre part (cf. Annexe 6).

A la date de la notification du fait nouveau le 28/04/2020, aucun patient n'était sous traitement par sarilumab. Aucune modalité supplémentaire de suivi n'a été jugé nécessaire en dehors du suivi prévu par l'étude. De ce fait, le protocole CORIMUNO-19-VIRO n'a pas été modifié.

Nous vous informons que le promoteur n'a pas eu accès à l'analyse et la synthèse des données qui ont conduit le DSMB à la

recommandation de suspendre les inclusions dans l'essai CORIMUNO-19-VIRO. Ces informations vous seront transmises directement par le statisticien de l'étude dans un mail séparé de la demande de MSA.

Par ailleurs, un suivi du fait nouveau COVID-19_MUS_2020-001246-18_0 qui vous a été envoyé le 28/04/2020 (cf. Annexe 7), a été réalisé le 27/05/2020, à la suite de l'alerte ANSM visant la suspension de l'utilisation de l'hydroxychloroquine (cf. Annexe 8).

Vous trouverez en Annexe 9, un état d'avancement des projets ayant inclus à savoir CORIMUNO-19-SARI, TOCI, ANA, VIRO, ECU et CORIPLASM. Les études BARI et SECU n'ont pas été mises en place du fait de la diminution significative des patients atteints du COVID-19.

Vous recevrez par l'intermédiaire des personnes responsables de la partie statistique, les analyses intermédiaires présentées au DSMB le 30/04/2020 (pour CORIMUNO-19-TOCI) et les analyses de CORIMUNO-19-VIRO et CORIMUNO-19-ANA présentées au DSMB le 23/04/2020. Ces données ont par ailleurs été transmises aux inspecteurs dans le cadre de l'évaluation qui a été diligentée.

Le promoteur n'ayant pas accès à ces analyses, un circuit de transmission des résultats des futures analyses intermédiaires, par le responsable statistique, sera élaboré avec le DMC lors de la prochaine réunion (03/06/2020), dans le cas de la présence d'un signal de sécurité ou d'arrêt des inclusions par manque d'efficacité concernant cet essai.

Nous nous engageons à mettre en œuvre les mesures appropriées de surveillance de cette recherche en nous assurant de la notification dans les délais requis et selon les modalités précisées dans l'avis aux promoteurs disponibles sur votre site internet, tout fait nouveau ou MUS, SUSARs, RAS, ainsi que la soumission des demandes de MSA post MUS requises en ajoutant COVID-19 selon les modalités de nommage de la FAQ EC COVID-19 disponible sur votre site internet.

Date : 03 juin 2020

Nom du signataire :

Signature

Annexes

- Annexe 1 : Email Promoteur du 27/04/2020 à l'attention de l'ANSM, sur la communication du compte-rendu de la réunion du DSMB du 23/04/2020
- Annexe 2 : Email Promoteur du 30/04/2020 à l'attention de l'ANSM, sur la suspension des inclusions de la sous étude CORIMUNO-19-ANA
- Annexe 3 : Fait nouveau CORIMUNO-19-ANA : COVID-19_MUS_2020-001246-18_0
- Annexe 4 : MSA CORIMUNO-19-ANA
- Annexe 5 : MSA CORIMUNO-19-VIRO
- Annexe 6 : Email Promoteur du 24/04/2020 à l'attention de l'ANSM, sur la suspension des inclusions de la sous étude CORIMUNO-19-VIRO
- Annexe 7 : Fait nouveau CORIMUNO-19-VIRO/CORIMUNO-19-SARI : COVID-19_MUS_2020-001246-18_0
- Annexe 8 : Suivi Fait nouveau CORIMUNO-19-VIRO/CORIMUNO-19-SARI : COVID-19_MUS_2020-001246-18_1
- Annexe 9 : 20200603_RAPPORT_BILANS_INCLUSIONS_TRT_BIS

Annexes disponibles sur le lien dispose :

Annexe n°3

Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)		Liste
	CORIMUNO : Suivi Réglementaire	
	Réf. :	REC-DTYP-0397
	Version :	1 modifié
	Date d'application :	16/10/2017

	Soumission		Etape réglementaire				Modifications apportées	Version des NIC en vigueur	Versions Protocole en vigueur
	Protocole Principal CORIMUNO19	Addenda soumis (Etudes complémentaires)	Date de soumission	Date d'autorisation ANSM	Date d'avis favorable CPP date de session	Date d'autorisation CNIL			
Soumission Initiale	V du 20/03/2020 V n°2.0 du 24/03/20	NA	20/03/2020 CPP 24/03/2020 ANSM 26/03/2020 CNIL	25/03/2020	21/03/2020	26/03/2020	NA	NA	NA
Versions consolidées	V n°2.1 du 26/03/20	NA	transmission 27/03/2020 CPP + ANSM	NA	NA	NA	modifications suite rques CPP et ANSM Remarques ANSM sur la partie vigilance intégrées ds la v4.0 du 31/03/2020	NIC-cohorte_V2.1 du 26/03/2020 TOCI_NIC patient/proche-V2.1 du 26/03/2020 TOCI_NIC patient/proche_poursuite-V2.1 du 26/03/2020 SARI_NIC patient/proche-V2.1 du 26/03/2020 SARI_NIC patient/proche_poursuite-V2.1 du 26/03/2020	V n°2.1 du 26/03/2020
MS1	V n°3.0 du 30/03/20	NA	30/03/2020	comprise ds l'auto MS2	01/04/2020	NA	Modifications du plan d'analyse stat de SARI et TOCI	NA	V n°4 du 31/03/2020
MS2	V n°4.0 du 31/03/20 Rques ANSM vigilance intégrées	ADD n°1 - ANA - V n°1.0 du 31/03/2020	01/04/2020	05/04/2020	01/04/2020	NA	Ajout de ANA Modifications du protocole principal: critère d'inclusion de la cohorte PCR <72H supprimé, modif du circuit d'approvisionnement du TOCI (avec contre-étiquetage EC), modification de la posologie de la 2ème dose de tocilizumab Liste des centres du 25/03/20	ANA_NIC patient/proche-V1.1 du 05/04/2020 ANA_NIC patient/proche_poursuite-V1.1 du 05/04/2020	ADD n°1 - ANA - V n°1.0 du 31/03/2020 V n°4 du 31/03/2020
MS3	NA	ADD N°2 - VIRO - V n°1.0 du 03/04/2020	05/04/2020	09/04/2020	10/04/2020	NA	Ajout de VIRO	VIRO_NIC patient-V1.1 du 10/04/2020	ADD N°2 - VIRO - N°1.1 du 08/04/2020
MS4	V n°5.0 du 06/04/20	ADD n°3 - ECU - V n°1.0 du 01/04/2020 ADD n°1 - ANA - V n°2.0 du 06/04/2020	06/04/2020	10/04/2020	10/04/2020	NA	Ajout de ECU Pour INFO: Modification de ANA + CORIMUNO19 (redéf des gr 1/2, + critère I modifié, ajout info administration ANA)	ECU_NIC patient/proche-V1.0 du 01/04/2020 ECU_NIC patient/proche_poursuite-V1.0 du 01/04/2020	ADD n°3 - ECU - V n°1.0 du 01/04/2020 ADD n°1 - ANA - V n°2.0 du 06/04/2020 V n°5.0 du 06/04/20
MS5	NA	ADD n°4 - CORIPLASM - V n°1.0 du 08/04/2020	09/04/2020	10/04/2020	10/04/2020	NA	Ajout de CORIPLASM	CORIPLASM_NIC patient-V1.0 du 08/04/2020 V. stabilisées post rques ANSM : CORIPLASM_NIC patient-V1.1 du 14/04/2020	ADD n°4 - CORIPLASM - V n°1.0 du 08/04/2020 V. stabilisées post rques ANSM: ADD n°4 - CORIPLASM - V n°1.1 du 14/04/2020
MS6	NA	ADD n°5 - BARI - V n°1.0 du 10/04/2020	10/04/2020	17/04/2020	10/04/2020	NA	Ajout de BARI	BARI - NIC - V n°1.0 du 10/04/2020	ADD n°5 - BARI - V n°1.0 du 10/04/2020
MS7	NA	ADD n°6 - SECU - V n°1.0 du 10/04/2020 ADD n°1 - ANA - V n°3.0 du 14/04/2020 ADD n°4 - CORIPLASM - V n°1.1 du 14/04/2020 et BI V n°1.1 du 14/04/2020	16/04/2020	28/04/2020	22/04/2020	NA	Ajout de SECU MS du protocole ANA (ajout des recom adaptations doses anakinra (MSA pour ANSM avec info préalable faite par mail le 09/04), MSI pour CPP) Liste des centres du 15/04/2020 Ajout NIC COHORTE proche et NIC patient/proche poursuite Transmission pour info ANSM: CORIPLASM protocole + BI versions stabilisées avec rques ANSM	SECU_NIC patient-V1.0 du 13/04/2020 NIC-cohorte_proche_V1.0 du 15/04/2020 NIC-cohorte_poursuite_patient-proche_V1.0 du 15/04/2020	ADD n°6 - SECU - V n°1.1 du 24/04/2020 ADD n°1 - ANA - V n°3.0 du 14/04/2020 ADD n°4 - CORIPLASM - V n°1.2 du 23/04/2020 et BI V n°1.2 du 23/04/2020
MS8	NA	ADD n°7 - BEVA - V n°1.0 du 21/04/2020	21/04/2020	En cours au 20/05/2020	22/04/2020	NA	Ajout de BEVA Liste des centres du 21/04/2020	NA	en attente autorisation ANSM au 20/05/20
MS9	NA	ADD n°3 - ECU - V n°2 du 23/04/2020 ADD n°5 - BARI - V n°1.1 du 22/04/2020	24/04/2020	29/04/2020	29/04/2020	NA	MS: ADD n°3 - ECU - (CJ/CNI, CII, dose fixe I12) Liste des centres du 23/04/2020 Pour INFO: Protocole BARI stabilisé post rques ANSM + MSI (rando déséquilibrée 2:1 au lieu de 1:1)	NA	ADD n°3 - ECU - V n°2 du 23/04/2020 ADD n°5 - BARI - V n°1.1 du 22/04/2020
MS10	V n°6.0 du 04/05/20	NA	04/05/2020	07/05/2020	07/05/2020 AR	NA	Changement de DSMB	NA	V n°6.0 du 04/05/20

Annexe n°4

Réf. :

REC-DTYP-0397

Version :

1 modifié

Date d'application :

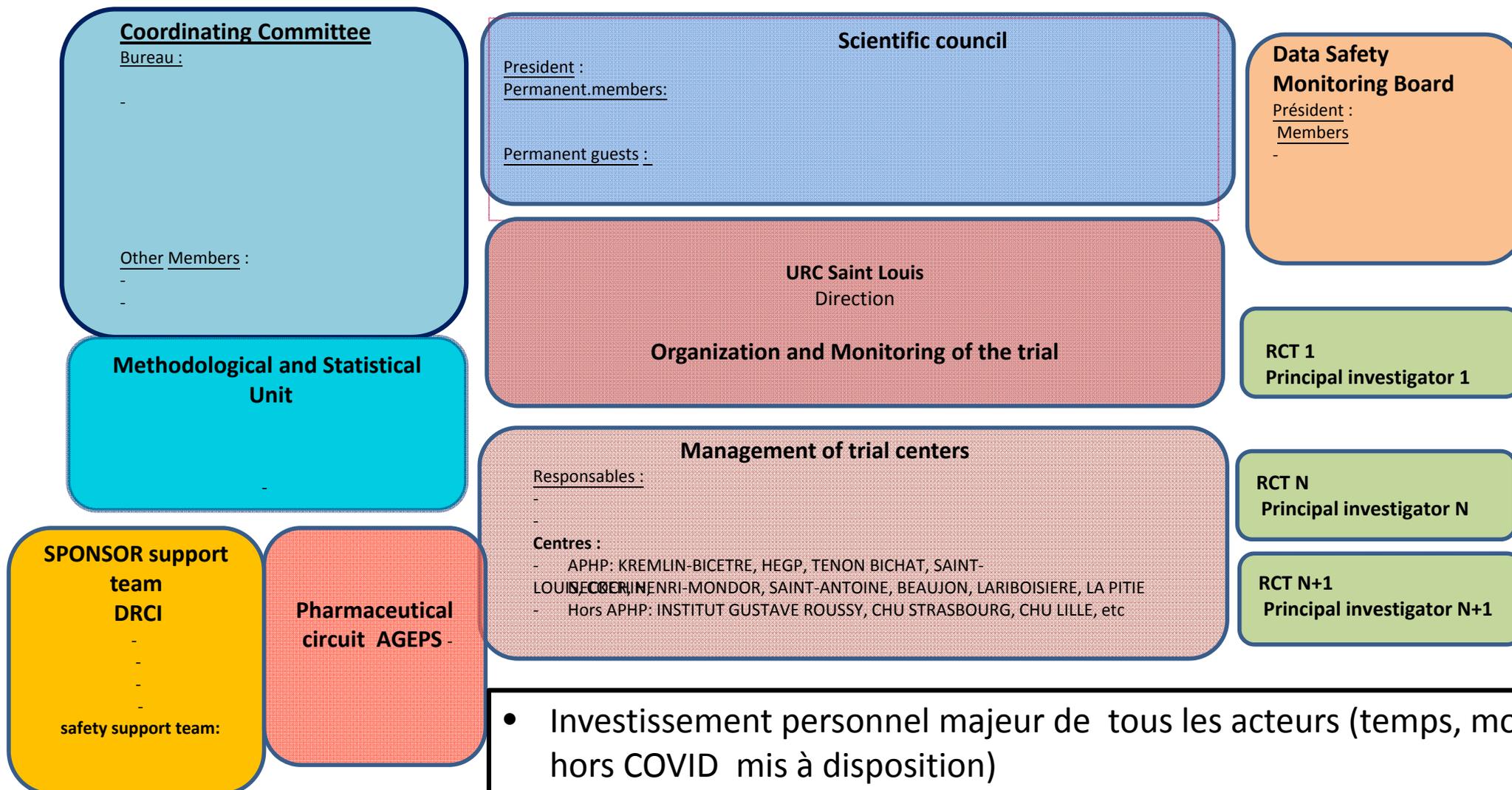
16/10/2017

CORIMUNO : Suivi Global Etudes Nichées

ESSAI CORIMUNO-19	Titre	Statut	première inclusion	dernière inclusion	Date d'arrêt/suspension des inclusions	Nombre d'inclus	Nombre final prévu	Information transmise à l'ANSM	Recommandation CSI
						19/05/2020			
ESSAI SARI	Sarilumab in severe patients infected with COVID-19	inclusions terminées	27/03/2020	07/04/2020	07/04/2020	239 gr 1: 168 gr2 : 71	240	MS1 (modif plan d'analyse stat) soumise le 30/03	NA
ESSAI TOCI	Tocilizumab in severe patients infected with COVID-19	inclusions terminées	31/03/2020	20/04/2020	21/04/2020	228 gr 1: 137 gr2 : 91	240	MS1 (modif plan d'analyse stat) soumise le 30/03	Fin des inclusions TOCI par mail le 22/04/2020
ESSAI ANA	TRIAL EVALUATING EFFICACY OF ANAKINRA IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION, NESTED IN THE CORIMUNO-19 COHORT	inclusions arrêtées (gr1) inclusion en cours (gr 2)	08/04/2020 (gr 1) 08/04/2020 (gr 2)	26/04/2020 (gr 1) en cours (gr 2)	gr 1 : 28/04/2020	gr 1: 114 gr 2 : 45	240 gr1 :120 gr2 : 120	info arrêt inclusions gr 1 par mail le 30/04/2020	info arrêt inclusions gr 1 par mail le 29/04/2020
ESSAI VIRO	TRIAL EVALUATING EFFICACY OF SARILUMAB + AZITHROMYCIN + HYDROXYCHLOROQUINE, AND SARILUMAB alone, FOR ADULT PATIENTS HOSPITALIZED WITH MODERATE TO SEVERE COVID-19	arrêt prématuré	11/04/2020	24/04/2020	24/04/2020	27 gr1 : 27	60 gr 1: 60	Info arrêt inclusions VIRO par mail le 24/04/2020 déclaration fait nouveau le 28/04/2020 (par la vigilance)	Info arrêt inclusions VIRO par mail le 28/04/2020
ESSAI ECU	TRIAL EVALUATING EFFICACY and SAFETY OF ECULIZUMAB (SOLIRIS) IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION, NESTED IN THE CORIMUNO-19 COHORT	inclusion en cours	17/04/2020 (gr 1) 16/04/2020 (gr 2)	en cours (gr 1) en cours (gr 2)	NA	gr 1 : 2 gr 2 : 2	120 gr 1 :60 gr2: 60	NA	NA
ESSAI CORIPLASM	EFFICACY OF CONVALESCENT PLASMA TO TREAT SARS-COV2 INFECTED PATIENTS , A NESTED TRIAL IN THE CORIMUNO-19 COHORT	inclusion en cours	15/04/2020	en cours	NA	gr 1 : 14	120 gr1 : 120	NA	NA

Annexe n°5

Coordonnateur :



- Investissement personnel majeur de tous les acteurs (temps, moyens hors COVID mis à disposition)
- Engagement et prise de risque financier majeur de l'institution APHP

Annexe n°6

Charte du Comité de Surveillance Indépendant (CSI)

Titre de la Recherche :	Cohort Multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients
Code Projet :	Acronyme : CORIMUNO-19
Investigateur coordonnateur	Service : Service Hématologie Adulte Hôpital : Necker
Présidente du CSI	Service de Biostatistique et Information Médicale Hôpital Saint Louis
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Version n°1...du 03/04/2020

Président du	Investigateur coordonnateur	Biostatisticien indépendant (si applicable)	Promoteur
		Non/prénom	
Date :	Date :	Date :	Date :
Visa :	Visa :	Visa :	Visa :

Cette charte décrit le rôle, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité de Surveillance Indépendant (CSI)¹ pour la recherche intitulée CORIMUNO-19

1. Rôle et responsabilités du CSI

Le CSI a pour rôle de surveiller les données d'une recherche clinique en rapport avec la sécurité de la personne participant à la recherche, la tolérance des traitements/dispositifs/procédures de l'essai et veiller au maintien de la balance bénéfique/risque. Il peut, le cas échéant, s'assurer de l'efficacité du traitement/dispositif/procédure à l'étude (analyse statistique intermédiaire).

La finalité est toujours d'assurer la sécurité de personnes qui participent à la recherche.

Les missions principales du CSI sont les suivantes :

- Sécurité : Analyse des données de vigilance (Evènements Indésirables Graves, Evènement d'intérêt particulier...);
- Efficacité/futilité : Donner un avis sur les résultats de(s) l'analyse(s) statistique(s) intermédiaire(s) prévue(s) dans le protocole ;
- Avis sur les faits nouveaux ;
- Avis sur les modifications substantielles impactant la sécurité.

Le CSI doit aider le promoteur à optimiser la sécurité des personnes participant à la recherche, en émettant des recommandations concernant la recherche (recommandations détaillées au point 7.).

Il est à noter que la responsabilité de la recherche incombe entièrement au promoteur, le CSI ayant un rôle consultatif.

2. Composition du CSI

Saint-Etienne	<hr/> <hr/>
Montpellier	<hr/> <hr/>
Nancy;	
Paris	
Tours	

Les membres du CSI sont indépendants de la recherche et de l'investigateur coordonnateur, qualifiés pour réaliser les missions définies par cette charte et ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec la recherche.

¹ Termes anglais : DSMB ou DMC

3. Fonctionnement des réunions du CSI

Il est important de noter que les réunions du CSI ne pourront être réalisées qu'en présence d'au moins 50% des membres (minimum 2 membres si le CSI est composé de 3 membres) dont son Président.

Chaque membre s'engage à transmettre au plus vite ses disponibilités lors de la programmation des réunions afin d'organiser au mieux le travail à effectuer en amont (préparation des synthèses vigilance, état d'avancement...).

Au cours des réunions, les membres du CSI s'engagent à respecter la mise en insu des participants à la réunion le cas échéant.

Si des décisions doivent être prises en urgence (arrêt de recherche, arrêt bras de traitement, ...), en cas de non-disponibilité des membres, le Président pourra être sollicité et transmettre son avis.

Cas particulier

Dans le cadre de leurs missions, les membres du CSI peuvent demander des analyses statistiques non prévues dans le protocole. Un biostatisticien indépendant du sponsor et des investigateurs de la recherche doit être sollicité.

Le biostatisticien indépendant peut être un employé du sponsor, auquel cas, il doit être indépendant de la recherche étudiée et de son analyse statistique finale.

Il effectuera les analyses statistiques demandées par les membres du CSI. Pour ce faire, il utilisera les données de sécurité transmises qui lui seront transmises par le secteur vigilance.

Les résultats de ces analyses statistiques non prévues et demandées par le CSI leur seront communiqués exclusivement et directement par le biostatisticien indépendant.

Le biostatisticien indépendant ne pourra pas assister à la séance fermée des réunions du CSI, mais il devra être joignable en cas de demande d'information complémentaire concernant ces analyses statistiques.

Le biostatisticien indépendant devra signer un formulaire d'accord de participation avant son intervention dans la recherche.

3.1 Réunions

Les réunions se déroulent de la manière suivante : une session ouverte, puis une session fermée.

1^{ère} partie : session ouverte

A cette session, devront participer le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, le référent projet DRCI-URC, le chargé de vigilance du secteur vigilance de la DRCI ainsi que l'investigateur coordonnateur (IC). Selon la recherche, d'autres intervenants pourront être conviés : statisticien de la recherche, responsable scientifique, etc...

Les référents projet du Pôle Promotion de la DRCI et/ou DRCI-URC et/ou l'investigateur coordonnateur présentent l'état d'avancement, les informations ou questions majeures concernant le projet.

En cas d'analyse statistiques prévue dans le protocole, le statisticien de la recherche présente son rapport.

Le CSI échange avec les représentants du promoteur (Référént du Pôle Promotion de la DRCI, DRCI-URC, Vigilance, biostatisticien de la recherche) afin que tous les éléments nécessaires à leur analyse soient apportés.

Avant de clore la session ouverte, le Référént du Pôle Promotion de la DRCI devra rappeler aux membres du CSI de lui transmettre un relevé de recommandations par écrit. Le compte rendu des échanges entre les membres du CSI de la séance fermée devra rester confidentiel et conserver pendant toute la durée. Il doit rester consultable en cas de demande des autorités et du promoteur.

2^{ème} partie : session fermée

Au cours de cette session, les membres du CSI, réunis seuls, analysent les données de sécurité.

A la demande du CSI, le chargé de vigilance pourra participer à cette session pour présenter les données de sécurité en cas de semi-levée d'insu (Bras A/B) ou levée d'insu.

Le biostatisticien indépendant pourra intervenir pour présenter les données, en cas d'analyses statistiques non prévues dans le protocole.

A l'issue de la séance fermée, le président du CSI transmet au référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, les nouvelles recommandations du CSI.

4. Fréquence des réunions

La fréquence des réunions est déterminée comme suit : **à minima 1 fois par semaine et sur convocation en cas de nécessité**

(en cas d'un déséquilibre de cas entre les groupes de personnes participants à la recherche/bras de traitement, ...).

5. Format des réunions

Les réunions du CSI se font par téléconférence.

6. Comptes rendus des réunions

Le CSI devra rédiger un CR confidentiel décrivant les échanges de la séance fermée. Ce CR confidentiel devra être conservé et archivé pendant toute la durée de la recherche. Il doit rester consultable en cas de demande des autorités et du promoteur. Le Président devra adresser les recommandations du CSI au référent projet du Pôle Promotion de la DRCI.

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI rédigera le CR de la réunion qui reprendra les éléments présentés pendant la séance ouverte et les nouvelles recommandations du CSI.

Le compte rendu final, signé par le président du CSI, sera adressé au promoteur (référent projet DRCI du Pôle Promotion de la DRCI) qui le diffusera aux représentants du DRCI-URC, au secteur vigilance DRCI, à l'investigateur coordonnateur et à l'ANSM et au CPP.

7. Recommandations du CSI

Le CSI peut émettre plusieurs types de recommandations :

- Poursuite sans modification de la recherche ;
- Proposition de modification du protocole (critères d'inclusion et de non inclusion, suivi, examens supplémentaires ...).
- Proposition d'arrêt prématuré ou de suspension temporaire de la recherche, des inclusions ou du traitement (tolérance, efficacité ou pertinence) ;

Le promoteur prend la décision de suivre ou non les recommandations du CSI. Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI informe le CSI des décisions prises.

8. Données transmises au CSI par le promoteur

avant ou lors de la réunion :

- Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI transmettra aux membres du CSI ainsi qu'aux autres participants :
 - Protocole version en vigueur (initial, amendements)
 - RCP des Médicaments expérimentaux

- Etat d'avancement de la recherche: nombre de centres ouverts, courbe d'inclusion
 - Certaines données spécifiques, demandées par le CSI le cas échéant (listing des EI, expertises particulières, autres informations complémentaires..).
- Le chargé de vigilance transmettra directement les données de sécurité aux membres du CSI :
- telles que définies lors de la 1ère réunion
- Transmission des données correspondantes aux critères de jugement principaux
 - Transmission des Résultats des analyses bayésiennes intermédiaires sur les critères de jugement principaux par le biostatisticien

Les données de sécurité, les données correspondantes aux critères de jugement principaux et les résultats des analyses intermédiaires seront analysés en aveugle du bras de randomisation.

NB : ces données de vigilance extraites des logiciels de données de vigilance ne pourront pas être dénaturées (ex. : masquer le groupe expérimental ou l'administration du produit expérimental dans le descriptif des EIG pour des recherches en ouvert).

Si le CSI souhaite recevoir en temps réel les formulaires de notification d'EIG, la transmission sera assurée par le Secteur Vigilance de la DRCI.

9. Interlocuteurs du CSI

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI et le chargé de vigilance sont les seuls interlocuteurs des membres du CSI. Ils ont pour rôle de centraliser et transmettre les documents nécessaires à la réalisation des réunions du CSI et de répondre aux demandes éventuelles de chacun des membres du CSI. Ils centralisent l'ensemble des données nécessaires à la préparation de la réunion.

En aucun cas, l'équipe investigatrice ou les équipes opérationnelles dépendantes du promoteur ne pourront interagir directement avec les membres du CSI.

10. Confidentialité

Tous documents ou données concernant la recherche et les réunions du CSI sont considérés confidentiels. Les membres du CSI s'engagent à ne pas dévoiler ces informations et à ne pas les exploiter à des fins personnelles dans un cadre différent de celui de l'évaluation des dossiers (sauf en cas d'autorisation écrite par le Pôle Promotion de la DRCI).

11. Dissolution du CSI, conservation et archivage des documents

Le CSI est informé par le promoteur de la fin de la recherche et de la dissolution du Comité après le gel de la base de données de la Recherche.

Tous les documents en lien avec le CSI sont conservés par le promoteur puis archivés après la fin de la recherche conformément aux dispositions réglementaires en vigueur. Ces documents peuvent être transmis aux autorités compétentes à leur demande.

Il est recommandé aux membres du CSI de conserver un compte-rendu « détaillé » de la session fermée dont seul le CSI dispose (le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI précisera le délai de conservation en fonction des dispositions réglementaires en vigueur (minimum 15 ans).

12. Publications

Sauf cas particuliers, à faire valider par le promoteur, les membres du CSI ne sont pas signataires des publications issues de la recherche ; ils peuvent être cités dans les remerciements (« acknowledgment »)

Annexe 1. Formulaire d'accord pour participation signé de chacun des membres

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)		Réf. : REC-DTYP-0148
	FORMULAIRE D'ACCORD DE PARTICIPATION A UN COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT	Version : 01
		Date d'application : xx/05/2019

Titre de la recherche		
Code Projet		Acronyme
Investigateur coordonnateur		
Adresse professionnelle de l'investigateur coordonnateur		

Nom	
Prénom	
Fonction	
Spécialité(s)	
Etablissement, société, organisme employeur	
Adresse professionnelle	
Numéro(s) de téléphone	
Numéro(s) de télécopie	
Adresse électronique	

Par le présent document, je soussigné(e), _____, déclare sur l'honneur :

- accepter de participer, en tant que membre actif, au Comité de surveillance indépendant mis en place pour la recherche nommée ci-dessus ;
- n'avoir aucun conflit d'intérêt avec l'investigateur coordonnateur de cette recherche ;
- n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec l'objet de la recherche ;
- accepter de respecter la confidentialité de toutes les données qui me seront transmises ;
- accepter de désigner, à l'occasion de la première réunion du Comité (qui aura lieu dans la mesure du possible avant le démarrage de la recherche), un Président ;
- accepter de fixer, avec les autres membres, les modalités de fonctionnement du Comité au décours de cette première réunion ;
- accepter de s'engager à suivre ces modalités de fonctionnement ;
- accepter de valider chaque compte-rendu de réunion du Comité, rédigé par l'un des membres ;
- accepter d'informer le responsable du pôle promotion de la DRCI de toute modification des mentions précédemment citées et en particulier de tout fait ou intérêt qui pourraient être considérés comme préjudiciables à mon impartialité.

Fait à : _____

Le : _____

Signature :

Annexe n°7

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)		Réf. : REC-DTYP-0421
	REUNION DE CSI	Version : 001
		Date d'application : 15/03/2018

Etude CORIMUNO-19
Réunion n°1
Le 03/04/2020 à 17H (session ouverte +session fermée)
Le 08/04/2020 à 17H (session fermée)
conférence téléphonique

La conclusion de la réunion sera transmise au promoteur par le président du CSI. La signature du Président est indispensable et un accord par courrier électronique est requis au minimum pour les autres membres.

Nous vous rappelons la nécessité, avant chaque réunion, de porter à la connaissance du promoteur, tout fait ou intérêt qui pourrait être considéré comme préjudiciable à votre impartialité.

Membres du CSI :

Univ Saint-Etienne;
 Montpellier,
 Nancy;
 Tours,

Personnes participantes:

NOM Prénom / fonction	Présent	Absent
/ membre CSI	X	

Investigateur coordonnateur	X	
Méthodologie-Biostat	X	
Biostatisticien	X	
/ Responsable Pôle Vigilance	X	
/ Evalueur Vigilance	X	
/ Ref GH Pôle promotion	X	
/ Chef de projet Pôle promotion	X	

Objet de la réunion : 1^{ère} réunion du comité

Documentation transmise par le promoteur au CSI :

-protocole CORIMUNO19 version 2.1 du 26/03/2020

-Etat des inclusions dans l'essai SARI et dans l'essai TOCI en date du 03/04/2020 à 9h

-Charte de fonctionnement version 1.0 du 24/03/2020 pour validation

1 – Session ouverte

- Présentation de l'étude par I

2 – Session fermée (membres du CSI / biostatisticien / vigilance)

- Présentation des 1^{ères} données de l'essai SARILUMAB (données présentées en aveugle)
- Conclusions et recommandations éventuelles pour la poursuite de l'étude rédigées par le président du CSI

Le promoteur a reçu le 04/04/2020 par mail les demandes et les conclusions suivantes de la part de la Présidente du CSI, :

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB du protocole CORIMMUNO19 se sont réunis aujourd'hui, vendredi 3 avril 2020. Sur la base des éléments d'analyse présentés sur les deux strates de randomisation de l'essai SARI (respectivement, sur les malades admis en réanimation ou non), aucun élément n'apparait justifier l'arrêt des inclusions à ce jour.

Ils demandent néanmoins de recevoir une actualisation de ce rapport restreint à l'analyse des critères de jugement quand tous les inclus de ces analyses (respectivement, 83 malades de non réanimation et 38 en réanimation) disposeront tous du recul théorique de 4 jours requis pour l'un des co-critères principaux. Le détail des événements devrait aussi être détaillé pour les critères composites, avec des incidences cumulées spécifiques de chaque composante.

Le score OMS à la randomisation devrait être tabulé, ainsi que les délais à l'inclusion dans l'essai (=randomisation) séparant la randomisation de l'admission en réanimation.

L'effort visant à limiter le nombre de données manquantes doit enfin être poursuivi.

Objet : 2^{ème} réunion du CSI (session fermée)

Le CSI s'est réuni le 08/04/2020 à 17H en session fermée.

La fin des inclusions dans l'essai SARI a été déclarée le 07/08/20 (240 inclusions)

Les inclusions dans l'essai TOCI ont démarré le 31/03/20.

Ci-dessous les conclusions du comité sur l'essai SARI et sur l'essai TOCI

Paris, le 8 avril 2020,

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB de l'essai SARI du protocole CORIMMUNO-19 se sont réunis aujourd'hui, mercredi 8 avril 2020. **Aucune recommandation quant à l'usage de cette molécule chez les malades COVID19 n'est donnée sur la base des résultats présentés.**

Du fait de l'amendement du protocole ayant modifié à la fois les sous-groupes d'intérêt et le critère de jugement à court terme dans le sous-groupe 2, ils demandent que l'analyse de ce nouveau critères soit également présentée dans la première partition des malades inclus.

Des spaghetti plots de l'évolution individuelle du score OMS par sous-groupe et bras de randomisation pourrait illustrer le prochain rapport, présenté à la prochaine réunion du jeudi 16 avril 2020.

L'effort visant à limiter le nombre de données manquantes doit enfin être poursuivi.

Sincèrement

Paris, le 8 avril 2020

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB de l'essai TOCI du protocole CORIMMUNO-19 se sont réunis aujourd'hui, mercredi 8 avril 2020. **Nous proposons de poursuivre sans modification la recherche.**

Du fait de l'amendement du protocole ayant modifié à la fois les sous-groupes d'intérêt et le critère de jugement à court terme dans le sous-groupe 2, ils demandent que l'analyse de ce nouveau critères soit également présentée dans la première partition des malades inclus.

Des spaghetti plots de l'évolution individuelle du score OMS par sous-groupe et bras de randomisation pourrait illustrer le prochain rapport, présenté à la prochaine réunion du jeudi 16 avril 2020.

L'effort visant à limiter le nombre de données manquantes doit enfin être poursuivi.

Enfin, la description du groupe standard of care (corticoides, antiviraux) devrait être donnée à part (sans préciser d'il s'agit de A ou B).

Sincèrement

Sincèrement

Annexe n°8

Protocole CORIMMUNO-19
Rapport de la 2^e réunion du DSMB
16 avril 2020

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB du protocole CORIMMUNO-19 se sont réunis aujourd'hui, jeudi 16 avril 2020. Sur la base des éléments d'analyse présentés sur les deux strates de randomisation des essais SARI, TOCI et ANAKINRA, aucun élément n'apparaît justifier la moindre recommandation à ce jour concernant les molécules testées dans l'un ou l'autre de ces essais, et **nous proposons de poursuivre sans modification la recherche.**

Néanmoins, le DSMB tient à rapporter les points suivants au promoteur et au conseil scientifique de l'étude.

Les membres du DSMB se sont étonnés de voir apparaître un essai avec le Sari en bras contrôle, alors que cette intervention thérapeutique est encore en cours d'évaluation. Ils tiennent à en faire part au CS de l'étude.

Dans l'essai TOCI, il semble important de préciser le nombre de malades ayant recours à une VNI dans le groupe 1, et de préciser dans le critère composite la part de chaque événement (VNI, VM et décès). Un effort particulier doit conduire à réduire le nombre de données manquantes, notamment dans le groupe 2.

Aucune remarque n'est à apporter sur l'étude ANAKINRA, en dehors d'un profil de tolérance à surveiller.

La description du « standard of care » dans les deux bras de randomisation de chaque groupe devrait être précisée dans chaque étude.

Rapport rédigé au terme de la réunion le 16/04/2020,

Annexe n°9

Protocole CORIMMUNO-19
Rapport de la 3^e réunion du DSMB
23 avril 2020

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB du protocole CORIMMUNO-19 se sont réunis aujourd'hui, jeudi 23 avril 2020.

- Les membres du DSMB se sont étonnés de ne pas avoir reçu de réponse du conseil scientifique, notamment sur l'utilisation du Sarilumab en bras contrôle dans un des essais, alors que cette intervention thérapeutique est encore en cours d'évaluation. Ils tiennent à en refaire part au conseil scientifique de l'étude.
- Ils demandent à ce que l'ensemble des inclusions dans les différents essais de la cohorte CORIMMUNO-19 soient présentés chaque semaine, a minima avec le nombre d'EIGs rapportés dans chaque bras de ces essais.
- Sur la base des éléments d'analyse présentés sur les deux strates de randomisation de l'essai SARI, les membres du DSMB déclarent l'absence de la moindre différence entre les bras, justifiant de conclure que **le sarilumab ne doit pas être considéré comme un traitement de référence de ces malades**. Ainsi, il apparaît notamment nécessaire que cette conclusion soit appliquée à l'essai VIRO qui utilise cette molécule dans les deux bras. Compte-tenu des effets secondaires de cette molécule, l'absence de tout bénéfice attendu doit justifier **l'arrêt des inclusions dans l'essai VIRO**.
- Aucun argument en faveur du bénéfice de l'ANAKINRA, ne semble justifier la poursuite des inclusions dans le groupe 1 de cet essai. **Nous recommandons l'arrêt des inclusions dans le groupe 1, du fait de la futilité à poursuivre dans un contexte de moindre incidence de la maladie, afin de privilégier d'autres pistes thérapeutiques pour les malades**.
- Dans l'essai TOCI, enfin, **aucun élément n'apparaît justifier la moindre recommandation à ce jour concernant l'utilisation de la molécule dans l'un ou l'autre des deux groupes**, et nous proposons de poursuivre sans modification la recherche.

Certaines discordances (par exemple, concernant les scores WHO avec des valeurs à 5 dans le nouveau groupe 2) doivent être corrigées.

Rapport rédigé au terme de la réunion le 23/04/2020,

Annexe n°10

Protocole CORIMMUNO-19
Rapport de la 4^e réunion du DSMB
30 avril 2020

Madame, Monsieur,

Les membres du DSMB du protocole CORIMMUNO-19 se sont réunis le jeudi 30 avril 2020. Le début de la visioconférence a été réalisé en ouvert, permettant pour la première fois un échange avec les représentants du comité directeur de cette étude. Puis, la vidéoconférence est passée en mode fermé.

Les échanges lors du DSMB ont abouti aux recommandations suivantes :

- Concernant l'essai TOCI, l'analyse des données disponibles confirme la précédente recommandation du DSMB du 23 avril 2020, à savoir qu'aucun élément dans les données disponibles à ce jour n'apparaît justifier la moindre recommandation concernant l'utilisation de la molécule dans aucun groupe de malades. Aucune inclusion supplémentaire ne doit être effectuée. L'objectif de l'essai postulé dans le protocole n'étant pas atteint, il n'est pas scientifiquement justifié de proposer une modification de la prise en charge des patients sur les données disponibles. Une communication de cette conclusion doit être réalisée sans délai auprès des investigateurs et du grand public, pour éviter que les règles du standard of care, et l'attente des patients comme de leur famille, n'en soient durablement impactées. Cet élément nous semble critique.
- Concernant l'essai ANAKINRA, les membres du DSMB ont noté que l'arrêt des inclusions dans le groupe 1, recommandée le 23 avril 2020, n'a été effective que le 27 avril (avec 6 inclusions supplémentaires). L'arrêt des inclusions dans ce groupe doit être définitif. Les résultats présentés ne conduisent à aucune recommandation pour le groupe 2, dont la recherche peut se poursuivre sans modification.
- Dans l'essai CORIPLASM, les membres du DSMB n'ont eu aucune présentation des données après les 3 premiers inclus, ni avant le passage à 4 poches, ce qui n'est pas conforme à ce qui était prévu au protocole. Pour la suite de l'essai, ils recommandent que les EIG ne soient notifiés en direct que lorsqu'ils sont inattendus et précoces (dans les 24 premières heures après l'administration) ou attendus mais ayant conduit à un décès. Le rang d'inclusion des patients devrait être noté sur les tableaux présentés.

Enfin, plusieurs autres recommandations générales sont soulignées :

- Les rapports du DSMB, ainsi que ses réponses à la cellule de pharmacovigilance, doivent être transmis par le promoteur ou la cellule de pharmacovigilance au comité directeur de l'étude ou toute personne ayant sollicité le DSMB, dans les plus brefs délais, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques. Inversement, si des questions sont soulevées par les membres du DSMB au promoteur ou aux investigateurs, nous devons obtenir une réponse dans les plus brefs délais.
- Les membres du DSMB souhaitent alerter le comité directeur de la problématique majeure des traitements concomitants et plus généralement du design de ces études. Il apparaît plusieurs déséquilibres importants entre les bras sur des molécules par ailleurs évaluées dans d'autres essais thérapeutiques. Compte-tenu des effectifs relativement modérés, ce facteur confondant pourrait impacter très fortement le niveau de preuve apporté par ces études, limitant la robustesse des conclusions scientifiques. Les changements de définition des groupes et des critères d'évaluation, le design ouvert conduisant à de possibles changements de pratiques

limitent tous la spécificité de l'évaluation des molécules censées être étudiées. Ainsi, le DSMB tient à signifier que les recommandations qu'il émet sont par nature restreintes aux données qui lui sont présentées dans les limites de la qualité méthodologique de ces essais qui pourraient tout à fait conclure à tort. Aucune étude en sous-groupes par exemple ne pourra être conduite de manière fiable.

- Les rapports d'analyse intermédiaires dans leur intégralité ou partiellement, comme tout élément issu de l'analyse de ces données, ne doivent être soumis par le statisticien qu'à la seule connaissance des membres du DSMB. Le statisticien de l'étude n'a pas à effectuer, avant la fin de l'étude (au moins 28 jours après l'inclusion du dernier patient et sur des données consolidées pour l'étude TOCI), la moindre analyse à la seule demande des investigateurs, du promoteur ou de qui que ce soit, sous quelle que pression que ce soit, surtout quand elles visent à lever l'aveugle de résultats agrégés. Nous recommandons qu'il n'y ait dorénavant plus aucune porosité entre le statisticien et le comité scientifique, le comité de pilotage, les investigateurs et, étant donnés les liens de subordination existants, qu'une déclaration sur l'honneur soit signée dans ce sens et portée à la connaissance du DSMB.
- Nous demandons que les analyses intermédiaires ne soient pas réalisées de façon hebdomadaire pour les essais en cours, alors que les inclusions se sont beaucoup espacées. La répétition hebdomadaire des analyses sur des effectifs restreints et des données non consolidées ne peut que conduire à des erreurs d'interprétation. Un rythme, en accord avec le protocole, de réalisation de ces analyses au seul mi-effectif est recommandé.
- Enfin, la genèse de l'essai VIRO n'a eu de cesse d'interroger le DSMB qui dès le 16 Avril a saisi le promoteur sur ce sujet sans obtenir la moindre réponse ni de celui-ci, ni du comité directeur. Son initiation alors que l'essai SARI n'était pas clos pose un problème scientifique (aucun élément interne à CORIMMUNO ne justifiait d'intégrer le Sarilumab dans le standard of care & les éléments extérieurs n'ont pas plus permis de le faire jusqu'à ce jour), éthique (12 ou 15 patients alloués au bras contrôle – le DSMB est en aveugle - ont été inutilement exposés à une drogue dont l'efficacité n'est pas démontrée) et enfin de non-respect du protocole de Corimuno (« *the study can be viewed as a series of 2-arm comparisons whereby the superior treatment, if identified, from each pairwise comparison becomes the basis of the new supportive care backbone (hence the term "optimized SOC", or oSOC, to describe this potentially evolving backbone) common to each future arm of the study*»). En conséquence, le DSMB recommande que tout nouvel essai lui soit présenté avant d'être soumis aux autorités compétentes.

Ainsi, l'ensemble des éléments soulevés conduit les membres du DSMB à démissionner collectivement de celui-ci, les conditions de poursuite de leur mission de sécurité des participants à la recherche ne semblant pas réunies.

Rapport rédigé au terme de la réunion le 30/04/2020,

Annexe n°11

(3 pages)

Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)	ASSISTANCE  HÔPITAUX PUBLIQUE DE PARIS	
	Note à Classer : mise en œuvre et gestion du CSI	Version : 1.0 modifié Date d'application : 18/10/2017

CORIMUNO19 / APHP200375 / Eudract 2020-001246-18 : Mise en œuvre et gestion du CSI

Absence de Compte Rendu de la session ouverte du 23/04/2020

Contexte : Suite à la réunion du CSI du 16/04/2020, les remarques faites par les membres à l'attention du conseil scientifique (voir Compte Rendu de leur session fermée) ont été transmises par le promoteur au conseil scientifique le 17/04/2020 (mail adressé aux _____). Des éléments de réponse, notamment sur la justification du démarrage de l'essai VIRO étaient attendus. Aucune réponse n'a été reçue suite à ce mail.

Dans le cadre de l'organisation de cette réunion du CSI du 23/04/2020, les _____ ont été personnellement sollicités par mail pour valider leur présence le 23/04/2020 à 17H : _____ a répondu positivement.

Le 23/04/2020, _____ ne sont pas présents à la réunion. Le CSI s'étonne de l'absence des investigateurs. Le Promoteur précise au CSI les démarches faites et décrites ci-dessus.

Les membres du CSI regrettent de ne pouvoir échanger avec les investigateurs et démarrent les discussions entre eux. Aucune demande spécifique n'a été faite auprès des représentants du promoteur.

Le CSI est passé rapidement en session fermée. Les représentants du promoteur ont quitté la réunion à cet effet.

L'absence de Compte Rendu de la session ouverte n'a été fait car aucune information/demande supplémentaire n'a été échangée entre le CSI et les représentants du promoteur.

Absence de Compte Rendu de la session ouverte du 30/04/2020 :

Contexte : un communiqué de presse APHP intitulé « *le Tocilizumab améliore significativement le pronostic vital des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère* » a été diffusé le 27/04/2020.

L'objet de la session ouverte de la réunion du CSI du 30/04/2020 a porté principalement sur le communiqué de presse et l'annonce faite qui va à l'encontre des conclusions et recommandations faites par le CSI sur l'essai TOCI et sur les modalités d'accès aux données et résultats de l'essai TOCI par les membres du conseil scientifique.

Aucun Compte Rendu de la session ouverte n'a été fait car suite à l'annonce de la démission du CSI, l'ensemble des équipes impliquées (conseil scientifique, promoteur) s'est concentrée sur la constitution et la réunion d'un nouveau CSI et sur la mise en œuvre des démarches réglementaires associées nécessaires (notamment vis-à-vis de l'ANSM et du CPP).

Nom :	
Fonction :	
Date et Signature :	19 MAI 2020

Annexe n°12

(4 pages)

EXHIBIT 3: STUDY DSMB CHARTER

Data and Safety Monitoring Board (DSMB) Charter

Study title:	<u>Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients (CORIMUNO-19)</u>	
Sponsor code S	Trial number APHP200375 EUDRACT Number 2020-001246-18	Acronym: CORIMUNO-19
Study Chairmen		
Scientific Director		
Data Monitoring and Statistics		
Chairman of the DSMB		
– Sponsor	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)(APHP) Hôpital Saint Louis	

Chairman of the DSMB	Investigator	Sponsor	DSMB members
Date:	Date:	Date:	Date:
Signature:	Signature:	Signature:	Signature:

DSMB members	DSMB members	DSMB members	DSMB members
Date:	Date:	Date:	Date:
Signature:	Signature:	Signature:	Signature:

Table of content

1. Introduction.....	10
2. Role and responsibilities of the Data and Safety Monitoring Board (DSMB)	10
3. Composition of the DSMB	10
4. Independence of the DSMB.....	11
5. Schedule and format of the DSMB meetings	11
6. Confidentiality	12
7. Meeting reports and recommendations.....	12
8. DSMB facilitation or liaison officer	13
9. Data sent to the DSMB by the Sponsor	13
10. Communication links.....	13
11. Statistical considerations	14
12. Stopping Guidelines.....	14
13. Publications.....	15
14. References.....	15
15. Appendix 1. Summary of the study protocol.....	16

1. INTRODUCTION

The charter describes the role, responsibilities and operating methods of the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) for the study entitled “CORIMUNO-19” (see summary in Appendix 1). This is a consensus document reflecting the views of the Sponsor, the Study Chairman, the Scientific Director and the DSMB itself. Guidelines provided by the Food and Drug Administration¹ as well as the European Medicines Agency² have also been helpful.

2. ROLE AND RESPONSIBILITIES OF THE DATA AND SAFETY MONITORING BOARD (DSMB)

It is the role of the DSMB to advise the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor regarding the safety of current participants and those yet to be recruited, as well as the integrity of the trial. A fundamental consideration is the safety (adverse events) of the patients who would be at potential risk due to their participation in the trial¹.

Should circumstances require it, the DSMB shall advise the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor to modify/improve specific aspects of the study conduct. For example, if newly published data raises concerns that are also reflected in the developing pattern of response within the study, or particular sub-groups are identified with an adverse risk/benefit profile, the DSMB may discuss these concerns with the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor and possibly recommend appropriate changes. Given the exploratory nature of this trial, the DSMB should make recommendations to the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor to increase sample size or modify the study plan, if there is an underlying scientific justification. Conversely, modifications of the study design or study discontinuation, continuation without change, proposal for premature termination or temporary suspension of the research, protocol amendment (inclusion and non-inclusion criteria, monitoring, additional tests ...) may be advised. In any case, the study liability and the final decision of interruption or change of sample size is entirely incumbent upon the Sponsor. The DSMB only holds an advisory role.

3. COMPOSITION OF THE DSMB

The DSMB consists of six members (a quorum of 3 including the chairperson is needed for any session) with relevant expertise and experience in clinical trials, aware of the responsibilities inherent in the operation of the DSMB and who have no conflict of interest with the principal investigators and the conducted research. The DSMB includes a biostatistician skilled in the methods used for clinical trials. The DSMB members are independent from the Sponsor. All DSMB members are voting members.

The DSMB Chairman and members are selected by the Study Chairman and the Scientific Director in collaboration with the Sponsor. DSMB membership is scheduled for the entire duration of the study (i.e. until the final analysis). If a member leaves the DSMB, the chairman of the DSMB, in collaboration with the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor will select his/her replacement. The members will be ethically and scientifically supportive of the studies objectives and design. Members will represent a multidisciplinary team, including physicians from relevant medical disciplines and biostatistical background. If needed, additional board(s) of experts could be organized by the Sponsor if very specific issues have to be discussed: the same rules as defined in this charter will apply.

Contact	Name	Speciality	Contact Information
DSMB member voting		Infectious diseases	
DSMB member voting		Infectious diseases	
DSMB member voting		Public Health	
DSMB member voting		Infectious diseases	
DSMB member voting		Interventional Cardiovascular Programs	
DSMB member voting		Biostatistics	

4. INDEPENDENCE OF THE DSMB

The DSMB must remain independent and should objectively execute its tasks. Conflicts of interest that may jeopardize this independence must be avoided. This implies that DSMB members may not participate in enrolling or treating patients in the trial. However, this restriction does not extend to their institutions. Members are requested to disclose to the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor all financial interests in pharmaceutical companies, biotech companies, or contract research organizations, including all consultancies (direct or indirect) with pharmaceutical companies, biotechnology companies, or contract research organizations. The members are responsible for advising the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor of any changes in the above during the course of the study. Members of the DSMB who develop potential or significant perceived conflicts of interest that could materially affect their independence will be asked to leave the DSMB.

5. SCHEDULE AND FORMAT OF THE DSMB MEETINGS

Meeting structure

The DSMB meeting includes an "open" session that non-DSMB members (Study Chairman, Scientific Director, independent statistician, safety manager, and Sponsor representative (DRCI's project manager, statistician and CTU)) may also attend. This allows the DSMB to interact directly with the investigators and the Sponsor or other interested parties to clarify specific issues with respect to the conduct of the trial and/or trial protocol intent, or potential impact of newly released data and/or recently published reports. It also affords an opportunity for the investigators and the Sponsor involved in the trial to raise issues that the DSMB should consider.

The "closed" session is attended only by DSMB members where confidential statistical tables, especially safety tables, are reviewed and discussed. The Sponsor may also be asked to provide additional data felt to be necessary to finalise the analysis by the DSMB (un-blinding, additional information on an adverse event). It is anticipated that most of the time allocated for the meeting will take place in the closed session.

Initial meeting

The DSMB and representatives of the Sponsor will participate to review the protocol, the analysis plan, the data collection instruments and to finalize the DSMB charter. The meeting participants will discuss and complete plans for monitoring the safety data, including scheduling of meetings, timing of the delivery of the safety data prior to subsequent meetings, and handling of meeting minutes.

Other meetings

DSMB meetings will be held weekly at the time of interim analyses. Moreover, if necessary, the DSMB or the Sponsor can schedule additional data reviews or meetings at any time during the course of the study. The Sponsor, the Scientific Director and the Study Chairman will be notified every time a meeting take place with the date and the meeting attendees.

The summary tables, safety tables, clinical endpoint tables will be forwarded to the DSMB for a blinded review (treatment groups will be in the form of A or B). The DSMB may request additional data and unblinding treatment group assignments only if this can change the interpretation of the information provided in a blinded fashion.

Handling of meeting minutes

The DSMB will keep minutes of all meetings. The DSMB chairman will write and/or validate the meeting minutes, and each DSMB member will approve the minutes within 48 hours of submission. The meeting minutes will be forwarded to the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor. In addition, it is recommended that each member save a detailed report of each DSMB meeting. The DSMB should provide the meeting minutes as follows:

- The first part should be a brief report for the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor where the date of the meeting is specified and the DSMB's recommendations are summarized, using only data that is available to the Study Chairman, the Scientific Director and the Sponsor (number of randomized patients or treated patients). The rationale for the DSMB's recommendations should be provided.
- The second part of the minutes should summarize the DSMB's discussion of the data. In addition, this report should indicate whether the DSMB unblinded the data, whether additional data was requested and provide the DSMB's recommendations and the rationale

for these recommendations. The Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor will not have access to this section of the minutes until the trial is completed or terminated.

The Sponsor will arrange for archival of electronic data sets used for each set of DSMB meetings; these data sets should be available on request from regulatory authorities after the study is completed (for 15 years). The recommendations of the DSMB will be notified to the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor. The Sponsor will take measures to implement the DSMB recommendations after consultation with the Scientific Director, and the Study Chairman as representative of the Steering Committee. The Sponsor will inform the DSMB of the measures taken to implement the DMC recommendations.

6. CONFIDENTIALITY

A critical point in all DSMB activities is to ensure the integrity and credibility of the trial by having in place procedures for guaranteeing the confidentiality of the data reviewed by the DSMB. Informations discussed in the open session are confidential within the overall trial organization and may be conveyed to investigators, Institution Review Boards (IRBs), and other interested parties. Materials discussed in the closed session are confidential within the DSMB. Premature disclosure of results to trial investigators, trial organizers, or Sponsor can seriously jeopardize the integrity of the trial.

The Health Authorities may require access to the DSMB's decisions or recommendations, as well as those elements supported by the committee when making any decisions or recommendations.

7. MEETING REPORTS AND RECOMMENDATIONS

A fundamental responsibility of every DSMB meeting is to make recommendations to the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor for the study continuation and/or changes in the study protocol. After each review of data, the DSMB will recommend one of the following actions:

- Continue the study according to the protocol and any related amendments.
- Continue the study after modification of the protocol (change in inclusion/exclusion criteria, alteration in study procedure, etc...).
- Any type of study treatment cessation due to safety concerns (disruption or interruption).
- The DSMB can also ask for more information before taking its decision

The term “study” may apply to the whole CORIMUNO cohort, or any of the trials nested in the CORIMUNO cohort.

In addition to their role in safeguarding patient safety, and providing guidance regarding the conduct of the CORIMUNO trials (stopping enrolment, continuing enrolment, expanding enrolment, or other decisions), the sponsor and investigator also request guidance from the DSMB with respect to the timing of communication of the results of each trial (should the results of a given trial be disclosed publicly before being submitted for publication, should the publication only be submitted when last follow up is complete or when the primary Day 14 outcome is available, etc...). In the context of the COVID-19 epidemic, there is a need to follow strict scientific guidelines for data analysis and disclosures as well as to make results available as soon as possible to the scientific community, preferably in the form of expedited peer-reviewed manuscripts. If the DSMB indicates that a communication to the scientific community is urgent, due to concerns regarding safety, futility or overwhelming efficacy, that advice will be adhered to.

The DSMB should provide clear recommendations. At any time during the review process, the DSMB can contact the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor, provided that blinding conditions are preserved. The DSMB will make both written and oral recommendations after each meeting and/or data review. Recommendations for modifications other than termination should be supported by blinded data for the Study Chairman, the Scientific Scientific Director, Sponsor and Steering Committee. Indeed, the rationale for such recommendations should be as clear and precise as possible. The DSMB should document its recommendations and their rationale in a form that can be reviewed by the Sponsor, Steering Committee members, or regulatory agencies.

The Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor commit to strictly adhering to the DSMB recommendations.

The Sponsor will inform the DSMB members of any action taken in response to their concerns. When public disclosure of a DSMB recommendation is appropriate, the Study Chairman, the Scientific Director or the Sponsor, not the DSMB, will make the public announcement.

8. DSMB FACILITATION OR LIAISON OFFICER

In order to facilitate the DSMB, the sponsor will provide practical/logistical arrangements.

9. DATA SENT TO THE DSMB BY THE SPONSOR

The protocol, CRF, SmPC, finalization/endorsement of charter, will be sent to the DSMB members. Prior to each planned safety review, each DSMB member will receive the following cumulative data from safety database :

- Line listing of SAEs received at the pharmacovigilance department
- Summary tabulation of SAEs received at the pharmacovigilance department

The Clinical Research Unit will provide to the DSMB prior to each planned safety review:

- A status on study progression, including the number of treated patients (inclusion curve), number who completed the treatment period/ follow-up period as per protocol, number of patients in whom treatment cessation was reported (discontinuation, interruption and disruption), number of patients who stopped the study.
- The blinded analysis reports (using treatment A and B). These reports will briefly describe the distribution of a set of covariates at randomization in each arm, the numbers of patients included in each analyses (e.g. patients randomized less than three days before the analysis date are not included for the analysis of day 4 outcomes), the characteristics of the patients being included in each comparison, if different from the whole set of randomized patients). The report will then present the description of day 4 outcomes, including observed data analysis, imputation of missing data by a failure and imputation of missing data by the last observed value, and the computation of the posterior median and credibility interval for the event proportions, and their difference between arms, and the posterior probabilities described below. A plot of the posterior density will be also presented. For day 14 outcomes, the follow-up will be described, then the number of events (detailed by type of events for composite outcomes) and the total number of deaths. Survival or cumulative incidence curves are then presented by arm, when the number of events is sufficient (typically > 10), the posterior distribution of the hazard ratio, together with the posterior probabilities described below. Since arms are blinded, the differences and hazard ratios will be arbitrarily given for arm A vs B. Posterior probabilities will be computed twice, under scenarios where A or B is the experimental arm.

Safety data will have to be assessed in relation to the extent of exposure to the study medications. The DSMB will be provided with the most complete data available at the time of the review. The data above will be in the form of line listings and/or summaries by partially blinded treatment group in the form of A, B. Copies of certain SAE notification forms may be requested by the DSMB. This will be defined during the first meeting.

10. COMMUNICATION LINKS

- Prior to the initiation of the study, the DSMB, the Scientific Director and the Study chairman, develop the interim analysis plan, including identification of the content of reports for interim DSMB safety reviews.
- The statistician provides the reports to the DSMB members before the meetings.
- The pharmacovigilance department provides the safety tables and all the above-mentioned documents (section #9) to the DSMB members before the meetings. It is the DSMB Chairman decision to provide the DSMB recommendations verbally to the Scientific Director, the Study Chairman and the Sponsor prior to the written summary that is mandatory.
- The Scientific Director and the Study Chairman are expected to review the DSMB recommendations with the members of the Steering Committee and with the Sponsor.

- The Steering Committee and the Sponsor commit to adhere to the DSMB recommendations. The Study Chairman will inform the DSMB Chairman of the measures taken for implementing the recommendations.
- The decision will be transmitted to the study sites by the Study Chairman or the Sponsor.
- The Sponsor is responsible for communicating the DSMB recommendations and the subsequent actions to be taken to Institutional Review Boards (IRBs), Ethical Committees, regulatory agencies as soon as possible.

11. STATISTICAL CONSIDERATIONS

It must be kept in mind that, while there is a certain level of quality assurance during data entry, data review and cleaning usually occurs after the data has already been presented to the DSMB. It is to be expected that the DSMB will be working from a data set that will improve in quality over the course of the study. Thus, the database is neither “stable” nor “clean”.

The majority of information reported to the DSMB involves categorical variables. For example, cases positive or negative for the safety end-point(s). In general, event rates will be computed based on respondents for the item involved, but the statistical analysis plan of a trial may specify the handling of missing data differently

12. STOPPING GUIDELINES

Interim analyses

Unless otherwise specified in a specific trial protocol, CORIMUNO trials use two co-primary outcomes, one binary outcome recorded at day four, and one time-to-event outcome with primary endpoint at 14 days. In the following, we assume the “event” corresponding to the outcome being detrimental to patients, so that an effective treatment would lower the event rate, or achieve a hazard ratio $\square < 1$.

For each outcome, two posterior probabilities are computed, as detailed below. Similarly, the stopping rules and priors detailed below are those used in the first CORIMUNO protocols, but more recent protocols may differ.

Binary outcomes

Let us denote p_E and p_C the event rates in the experimental and control arms, respectively. At each analysis, the posterior probability of a lower event rate in the experimental than in the control arm is calculated, i.e. $P(p_E < p_C \mid \text{data})$, which we denote P_1 , and term the *posterior probability of efficacy*. The posterior probability $P(p_E < p_C - \square \mid \text{data})$ is also computed, corresponding to the probability to achieve at least a \square treatment effect, noted P_2 and termed the *posterior probability of sufficient efficacy*. To determine \square , we assumed that the hazard ratio for time-to-event outcome should be at least 0.85, which translates to an event rate of 45.5% in the experimental arm when it is 50% in the control arm. Accordingly, \square was set to 0.055 for calculations with binary outcomes.

Time-to-event outcomes

The treatment effect is summarized in terms of hazard ratio \square , and two posterior probabilities are computed, namely the *posterior probability of efficacy* $P_3 = P(\square < 1 \mid \text{data})$ and the *posterior probability of sufficient efficacy* $P_4 = P(\square < 0.85 \mid \text{data})$.

Stopping rules

At each interim analysis, if the *posterior probability of sufficient efficacy* is less than 0.20, the trial could be stopped for futility upon decision of the DSMB (indicative and not binding futility boundary). If the posterior probability of efficacy is higher than 0.99, then the trial may be stopped for efficacy (again this boundary is not binding and the DSMB may propose to continue the accrual based on other information, such as secondary outcomes or safety).

The choice of interim monitoring for futility based on the posterior probability of sufficient efficacy and not the posterior probability of efficacy is justified by the need to increase the chance of early stopping for futility when information increases, if the experimental treatment is no better than the control. Conversely, keeping a constant futility boundary on the posterior probability of efficacy would decrease the chances of early stopping if additional analyses are performed, because under the null, as information increases, the posterior distribution of efficacy would converge to 0.5. This boundary is stricter than using a boundary on the posterior probability of efficacy, but this choice is justified by the need to quickly identify treatments with a large effect.

At the interim analyses, the predictive probability of achieving a success after inclusion of a total of 60 patients per arm (posterior probability of efficacy > 0.95) may also be computed for the short-term outcome, in trials where recruitment is ongoing. The trial may be stopped for futility if it is less than 10%.

When no stopping for futility or efficacy is decided, additional patients are recruited in each arm. The final analysis will occur after final recruitment, and a posterior probability of efficacy higher than 0.95 will be considered as indicating efficacy.

In the case the DSMB would deem results promising but not yet conclusive after inclusion of the final sample size, the protocol envisaged that 30 additional patients per arm could be recruited. The final decision boundary could then be adapted upon recommendation of the DSMB to control for a frequentist type I error rate.

Determination of prior distributions

The specification of the prior distribution is crucial. For the first CORIMUNO trials, the investigators wanted the conclusions to depend primarily on data from the trials, not on prior opinion. Uninformative priors are therefore used. More precisely, the prior distribution of p_E and p_C has been planned to be set as beta priors with parameters 1 and 1, equivalent to a uniform distribution on the interval (0,1). This corresponds to a hypothetical situation where we would have data on two individuals treated with each arm strategy, and observing that exactly 1 of the 2 experiencing the outcome.

For time-to-event outcomes, a Bayesian Cox model was planned using Markov chain Monte Carlo (MCMC) methods, using a Gaussian prior distribution with mean 0 and variance 10^6 .

These prior distributions ensure very little influence of the investigators prior opinion on conclusions.

DSMB meetings occurring between time of interim analyses.

The protocol also mentions additional interim analyses by the DSMB, without formal stopping rules. For these analyses, safety data will be presented, and it was planned to also present posterior probabilities for both day 4 and day 14 outcomes.

13. PUBLICATIONS

Except in particular cases, to be approved by the Sponsor, members of the DSMB are not signatories to research publications; they will be cited in the acknowledgements or appendix of the manuscript.

14. REFERENCES

1. "Guidance for Clinical Trial Sponsors - Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees", Office of Communications, Training and Manufacturers Assistance, HFM-40, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20842-1448, U.S. or via Internet: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>, March 2006.
2. "Guideline for Data Monitoring Committees", European Medicines Agency, Doc Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr. <http://www.emea.eu.int>, July 2005.

Annexe n°13

(7 pages)

Brigham and Women's Hospital

75 Francis Street, Boston, MA 02115

Email:

Assistant:

Phone:

Fax:

May 10, 2020

The DSMB met for 4.5 hours via Zoom on May 9, 2020. This was the first meeting of this DSMB to review the ongoing CORIMUNO trials. Please find our Recommendations and our Suggestions below.

DSMB Recommendations:

1. We commend the investigators on embarking upon an important set of trials.
2. We strongly recommend no further press releases until peer review and publication of the different trials.
3. Prior to the next call, please mention the % of monitored data. Preferably moving forward, we will only see data that have been monitored and cleaned and are final.
4. Please provide the data tables and SAE/AE tables as unblinded data.
5. Moving forward, please have someone designated to provide the data (both for the open and closed sessions) during the calls in PowerPoint format in font sizes that are visible in Zoom. Please circulate these slides at least 24 hours in advance of the meeting via email.
6. Please also have a designee to take minutes of the open session and also the closed session. These are to be then sent to the Chair and DSMB for review prior to finalization.
7. Please provide a listing of the causes of death.
8. Provide baseline characteristics of each arm, including relevant baseline medications.
9. Provide relevant concomitant medications to see if any imbalances in these open label trials.
10. Please provide the scientific rationale for the tocilizumab dosing that was chosen.



11. How many patients received 1 or 2 tocilizumab doses and what was the outcome not only on this basis but also by the baseline PaO₂/FiO₂?
12. Please provide an estimate of the number of patients that could be recruited in the trial in one week and also in one month for the different trials.
13. We will defer opining on whether or not to resume enrollment in the Group 1 tocilizumab versus control trial until a future meeting.
14. As requested by _____, we provide permission to share the reports and slides (that will be present at the next DSMB meeting) with _____ to double check what is presented, in particular whether medical information provided (baseline characteristics, comorbidities, treatments at baseline, and causes of death), are relevant. _____ is not an investigator, but a methodologist of the trial. He would be expected to keep all this information confidential and not share it with the investigators.

DSMB Suggestions:

1. Consider having investigators reporting the components of the WHO score, but not the WHO score itself.
2. Consider blinding in future trials using a placebo control.
3. Consider age-covariate analyses as the primary endpoint.

Sincerely,

Chairman, CORIMUNO DSMB



Annexe n°14

(1 page)

Brigham and Women's Hospital

75 Francis Street, Boston, MA 02115

Email:

Assistant:

Phone:

Fax:

June 3, 2020

The DSMB met for 3.0 hours via Zoom on June 3, 2020. This was the second meeting of this DSMB to review the ongoing CORIMUNO trials. Please find our Recommendations and our Suggestions below.

DSMB Recommendations:

1. All the current trials can end enrollment at this time.
2. The investigators can be unblinded for each trial once each patient in the particular trial has passed the 28-day point, the data cleaning for that particular trial is complete, and the database for that trial is locked for the 28-day timepoint.
3. The investigators should not post on a preprint server and should make no public disclosure of the data prior to peer review and formal publication.

Sincerely,

Chairman, CORIMUNO
DSMB



HARVARD MEDICAL SCHOOL
TEACHING HOSPITAL

Annexe n°15

(1 page)

De :

Envoyé : mercredi 8 avril 2020 00:20

À :

Cc :

Objet : CR RDV CORIMMUNO - cellule Recherche MSS/MESRI

Bonjour,

Voici donc ci-dessous le relevé de décision final de notre réunion de ce matin, pour laquelle nous vous remercions de nouveau.

Très cordialement,

Pour la

Cellule Interministérielle Recherche MSS/MESRI
Pôle Recherche et Innovation CCS

Relevé de décision - 07/4/20 - « Investigateurs/promoteurs CORIMMUNO - cellule Recherche MSS/MESRI »

Participants : (AP-HP), (AP-HP), (AP-HP), (AP-HP), (cellule MSS/MESRI),
HP), (cellule MSS/MESRI)

- But de la réunion : déterminer les modalités d'échanges entre les autorités (cellule interministérielle recherche MESRI/MSS) et les investigateurs/promoteurs de l'essai CORIMMUNO.

- L'essai a été conçu avec un design innovant dont le but est d'apporter le plus vite possible des éléments probants concernant une éventuelle amélioration de la prise en charge des patients COVID. La cellule est intéressée par une transmission en avance de phase de ces éléments, afin : 1) d'initier une réunion du HCSP pouvant modifier son avis sur la prise en charge des patients COVID 2) d'un éventuel contact avec les laboratoires permettant une sécurisation d'une quantité adaptée de traitements.

- L'essai CORIMMUNO, concernant les bras Tocilizumab et Sarilumab, a démarré ses inclusions le 27 mars. Il est prévu tous les mercredis une remontée des analyses intermédiaires vers le DMSB, qui se réunit à 17h. Les retours et observations du DMSB sont ensuite retravaillés en vue de la réunion du Conseil scientifique le jeudi matin. A l'issue de ce conseil la décision d'apporter des recommandations de modification du SOC sont éventuellement faites au sein de CORIMMUNO.

- CORIMMUNO a pour but de tester d'autres hypothèses de traitement très rapidement, ce qui implique une évaluation des dossiers plus rapidement qu'à l'ordinaire ; la cellule interministérielle veillera à la diligence des avis ANSM/ CPP .

Afin d'insérer les remontées vers la cellule interministérielle dans ce processus, il est proposé la chronologie suivante :

- **Communication entre cellule et promoteur à la sortie du DMSB** (mercredi aux alentours de 19h) concernant les résultats, remarques du DSMB afin d'estimer la nature des résultats disponible et si il convient de présenter ces données HCSP (modifications des recommandations ?)
- Si c'est le cas, action de la cellule :
 - o **Réunion du HCSP** (anticipée à l'avance, avec annulation éventuelle), y compris audition possible de l'équipe investigatrice CORIMMUNO, le **jeudi matin**
 - o **Contact avec les labos pour sécuriser les approvisionnements**
- Le Conseil scientifique reçoit les résultats le jeudi matin, mais se réunit le jeudi à 14h après la réunion du HCSP
- En termes de communication institutionnelle, l'AP-HP communiquera à partir de 17h

Annexe n°16

(1 page)



Coronavirus COVID-19

COVID-19 : ils soutiennent l'AP-HP

L'AP-HP recrute

Espace médias

Espace patient



Vous êtes → PATIENT / PUBLIC

PROFESSIONNEL DE SANTÉ

Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère

Publié le 27/04/2020.



Premiers résultats de l'essai randomisé contrôlé ouvert CORIMUNO-TOCI

Chez les patients avec pneumonie COVID-19, on pense qu'un "orage cytokinique" d'origine immunologique conduit à l'insuffisance respiratoire aigüe et au décès. La plateforme CORIMUNO-19 a été conçue et rapidement mise sur pied pour permettre de tester l'efficacité et la tolérance de divers médicaments immuno-modulateurs et d'autres traitements chez les patients adultes avec infection COVID 19 sévère, grâce à une série d'essais randomisés contrôlés multicentriques, qui ont débuté le 27 mars 2020. Ce communiqué concerne un essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique du

LES COORDONNÉES DU SERVICE PRESSE

CONTACTER LE SERVICE DE PRESSE DE L'AP-HP

Compte-tenu des consignes nationales de limitation des contacts et des déplacements, le service de presse de l'AP-HP est en télétravail à partir de mardi 17/3/2020. Merci d'adresser vos demandes presse exclusivement par mail à l'adresse service.presse@aphp.fr avec

tocilizumab, un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur de la cytokine interleukine-6, et qui est utilisé notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les patients ont été sélectionnés sur la base d'une hospitalisation pour pneumonie COVID-19 moyenne ou sévère, mais ne nécessitant pas de réanimation au moment de l'admission. Le critère de jugement primaire était la combinaison du besoin de ventilation (mécanique ou non invasive) ou du décès à J14.

Au total, 129 patients ont été randomisés : 65 pour traitement habituel + tocilizumab et 64 pour le traitement habituel. Le critère de jugement principal a été atteint chez une proportion significativement plus faible de patients dans le bras tocilizumab.

Les résultats de cet essai vont être soumis pour publication dans un journal à comité de lecture. Ces résultats devraient être confirmés de manière indépendante par des essais supplémentaires. Compte tenu du contexte de la pandémie, les chercheurs et le promoteur se sont sentis obligés, d'un point de vue éthique, de communiquer ces informations, en attendant l'examen par les pairs tout en continuant le suivi plus long de ces patients. D'autres essais CORIMUNO testant d'autres inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 et d'autres immunomodulateurs sont actuellement en cours d'analyse.

Cet essai multicentrique a été conduit par la collaboration de recherche académique COVID-19 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris/Universités/INSERM-REACTing

- Investigateur coordinateur : Pr O. Hermine, Hôpital Necker, AP-HP, Imagine Institute, INSERM U1163, Université de Paris
- Co Investigateur coordinateur : Pr X. Mariette, Hôpital Bicêtre, AP-HP, INSERM U1184, Université Paris-Saclay
- Directeur scientifique : Dr P.L. Tharaux, PARCC, INSERM U970, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Université de Paris
- Conception et coordination de la plateforme d'essais CORIMUNO : Pr P. Ravaud, Center for Clinical Epidemiology, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, CRESS, INSERM U1153, Université de Paris
- Statisticien : Dr R. Porcher, Center for Clinical Epidemiology, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, CRESS, INSERM U1153 Université de Paris
- Monitoring et data management : Pr M. Resche-Rigon (Clinical Trial Unit, Hôpital Saint Louis, AP-HP), CRESS, INSERM U1153, Université de Paris.
- Organisation de la collection des données : Pr M. Dougados, Hôpital Cochin, AP-HP, CRESS, INSERM U1153, Université de Paris

La plateforme d'essais cliniques CORIMUNO-19 est promue et financée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et soutenue par Reacting/INSERM.

vos coordonnées téléphoniques, nous vous rappellerons dès que possible. Par ailleurs, toujours pour être en cohérence avec ces consignes, nous suspendons jusqu'à nouvel ordre la venue de journalistes dans l'enceinte de nos hôpitaux et privilégions le téléphone et ou Skype pour les interviews.

ATTACHÉS DE PRESSE :

Éléonore Duveau
Anne-Cécile Bard
Barnabé Chalmin

DIRECTEUR DE LA COMMUNICATION DE L'AP-HP :

Patrick Chanson

L'essai a reçu un financement du Programme Hospitalier de Recherche Clinique du Ministère de la Santé, un financement d'amorçage du réseau REACTing/INSERM via la Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, France, et un financement de la Fondation AP-HP pour la recherche, Paris, France. Le tocilizumab ainsi que 4 000 dosages Elecsys d'interleukine 6 ont été fournis sans conditions par le laboratoire Roche, qui n'a été impliqué ni dans la conception de l'essai, la collection des données, l'analyse, l'interprétation, l'écriture du manuscrit ni dans la gouvernance de l'essai.



*À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 8,3 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent.
<http://www.aphp.fr>*

REACTing est un réseau collaboratif de recherche, coordonné par l'INSERM pour AVIESAN pour optimiser les possibilités de recherche durant les épidémies et améliorer la préparation de la recherche entre les épidémies par une collaboration multidisciplinaire.

Contact presse :

Service de presse de l'AP-HP : service.presse@aphp.fr

01 40 27 30 00