

**Relevé de décisions du Comité de pilotage
Covid AP-HP
du 7 Avril 2020**

Participaient à la séance :

T. Simon ; F. Favrel-Feuillade ; Y. Vacher ; JCK Dupont ; O. Launay ; D. Costagliola ; V. Calvez ; B. Riou ; S. Bastuji-Garin ; C. Hassen Khodja ; H. Espérou

Absents : D. Benamouzig ; Y.Yazdanpanah ; E. Azoulay ; JM. Molina ; PG. Steg

Invité : Philippe Ravaud

1) Information sur les appels à projet :

Pour information, il vient d'être déposé, par les porteurs de l'AP-HP sur la plateforme Innovarc au PHRC Covid, 76 projets dont une vingtaine non connus du Copil.

2) Présentation et discussion sur le projet prioritaire Corimmuno

Philippe Ravaud explique le choix stratégique méthodologique avec un design de type « cohort multiple Randomized Controlled Trials (cmRCT) » avec un protocole cadre dans lequel se nichent des essais randomisés multiples qui permet de :

- Tester des drogues multiples de nature différente (immuno-modulateurs, vasculo-modulateurs, anti-viraux)
- Simplifier considérablement les formalités administratives puisque le protocole a été validé par le CPP et l'ANSM et que chaque nouvel essai n'est qu'un amendement au protocole

Le comité scientifique, définit l'ordre des traitements à évaluer, notamment en tenant compte de la disponibilité des drogues.

- Faciliter et encadrer les idées des cliniciens qui doivent utiliser un template de protocole qui ne concerne que leur intervention
- Mutualiser les fonctions supports (organisation du recueil des données dans tous les centres, centralisation de la fabrication des e-crf, rédaction des parties

réglementaires des protocoles, organisation centralisée des approvisionnements pharmaceutiques)

- Réaliser des analyses intermédiaires permettant en cas d'essai positif de modifier la norme de soins actuelle (SoC) en SoC optimisé (oSoC) : Première analyse dans les prochains jours

On organise parallèlement une living métaanalyse permanente avec une équipe de 10 personnes en France et X dans le monde, les premières métaanalyses vont sortir dans la semaine.

Le projet enregistre des délais records grâce à la mobilisation et l'engagement de tous (cliniciens, fonction support, DRCl promotion et gestion des contrats, URC de Saint Louis, DSMB, Comité scientifique, soutien fort de Reacting, cellule de support A. Tibi) :

- 8 jours entre l'idée initiale et l'autorisation du projet
- 4 essais en parallèle avec 2 essais en réa 2 essais hors réa
- 15 centres ouverts dont 12 centre AP-HP/ 3 centres ouverts hors AP-HP : IGR Lille Strasbourg
- 100 nouveaux malades par jour
- Potentiel de recrutement avec de multiples centres ouverts, 2 nouveaux protocoles qui vont démarrer dans les 48h, 18 protocoles proposés concernant de multiples traitements

Il faut féliciter le travail de l'ensemble de la plateforme, car le délai entre l'idée d'un protocole et le premier n'a été que de 16 jours. Le nombre de propositions de participation de centres est phénoménal, il est possible de ne pas arriver à faire l'ensemble, la question des financements se pose (PHRC, soutien de Reacting, FRM...). Philippe Ravaud indique être en relation avec Gilles Bloch, avec l'idée de soutenir cette plateforme auprès de la Ministre de la recherche. Il précise que les représentants des ministères, les services du premier ministre suivent de près les résultats et communiquent grâce au J. Salomon sur le nombre de patients. Dominique Costagliola est intervenue auprès du directeur de l'INSERM sur ce modèle d'essai.

Elle insiste sur la nécessité d'augmenter les centres qui participent au niveau national. Le transfert des produits hors Ile de France est le facteur limitant. Soit le laboratoire pharmaceutique accepte de livrer les produits directement pour ouvrir les centres hors Paris, soit on est obligé de mettre des unités thérapeutiques pour un tout petit nombre de patients. B. Riou suggère de faire une communication interne qui explique les difficultés à ouvrir des centres et rappeler qu'on gère les priorités en urgence au regard d'une situation très compliquée, en particulier pour les centres qui n'ont pas l'habitude de faire de recherche.

Bruno Riou précise que le projet Corimmuno constitue un véritable espoir pour les cliniciens, et qu'il faut informer les centres volontaires des raisons qui limitent l'ouverture plus large des centres pour éviter les frustrations des centres qui souhaiteraient participer. Il suggère de faire un communiqué de presse en interne pour expliquer la situation. Pour la cellule de crise quotidienne, il est preneur d'informations actualisées qui donnent de l'espoir et mobilisent positivement la communauté.

Après avoir félicité l'ensemble des acteurs impliqués dans cet essai pour la rapidité et la qualité du travail réalisé, Tabassome Simon évoque la possibilité de mobiliser des centres hors AP-HP avec l'appui du GIRCI et l'aide financière de la région pour pouvoir déployer sur l'ensemble des centres volontaires les protocoles. Elle suggère également pour les 18 protocoles envisagés de s'appuyer protocole par protocole sur d'autres URC pour suivre tel ou tel protocole afin de soulager l'URC de Saint Louis dont la capacité n'est pas illimitée. Philippe Ravaud indique que les premières données à J4 pour les 2 antiIL6 seront communiquées dans les prochains jours, d'abord à la cellule de crise pour maîtriser les annonces et les circuits le cas échéant. Les critères de jugement sont à J4 et un second critère de jugement à J14.

Concernant le biobanking, Philippe Ravaud précise qu'il n'y a pas de biobanking dans le cadre de Corimmuno, mis à part sur 30 patients, un monitoring sur les cytokines. La newsletter diffusée hier par Pierre Louis Tharoux sans être relue par les membres du comité scientifique laissait à penser que le biobanking était bien plus large. Pour le monitoring des cytokines, Le COPIL recherche, rappelle qu'il a obtenu le regroupement des projets de G. GOROCHOV (PSL)/ H. AIT-OUFELLA (réanimateur à St Antoine et Directeur de recherche à PARC (HEGP) qui ont accepté de faire si besoin l'analyse dans des délais rapides des échantillons, grâce à l'équipement performant disponible à PSL et le financement accordé par le PHRC pour ce monitoring Vincent Calvez confirme que l'appareil utilisé par G. GOROCHOV est tout à fait performant. Tabassome Simon rappelle le besoin d'éviter les redondances, pour éviter au maximum les multiplications de prélèvements non nécessaire chez les patients et la mobilisation du personnel soignants, les services des laboratoires, et les centres de ressources biologiques. Dominique Costagliola insiste sur la nécessité que les gens se parlent pour travailler en collectif. Il faut éviter les pressions inutiles auprès des CRB.

Tabassome Simon rappelle que la biobanque COVIDEF a démarré depuis vendredi à PSL, et se met en place d'ici la fin de la semaine dans tous les GH. Les échantillons prélevés seront à la disposition de l'ensemble des chercheurs de l'AP-HP qui devront présenter leur projet à un comité scientifique pour évaluation et sélection. Ils devront par ailleurs trouver un financement pour ces

projets. Dominique Costagliola précise que le même processus est prévu sur la Biobanque French Covid.

Tabassome Simon informe également les membres du comité, qu'il a été obtenu de la CNIL de faire le lien entre la banque Covidéf et le SNDS, ce qui permettra d'avoir des données de la CNAM pour analyser des données à long terme des patients inclus. Aujourd'hui, on est dans le temps court de trouver des thérapies efficaces mais rapidement le devenir à long terme des patients présentera un grand intérêt scientifique.

3) Validation des projets à déposer aux autorités/ démarrer

Le COPIL a validé l'instruction technico-réglementaire et le dépôt aux autorités (CPP, ANSM et CNIL) pour lancer les procédures sur le champ avant d'obtenir les financements.

Voici le relevé des décisions des projets à l'ODJ.

- Pour les projets ci-dessous ont été considérés comme prioritaires, L'instruction technico-réglementaire et le dépôt aux autorités (CPP, ANSM et CNIL) peuvent être initiées mais leur démarrage est soumis à l'obtention de leur financement.
 - COVID-Hypox sous réserve soit de l'obtention d'un placebo soit de la modification du critère de jugement principal
 - PEP-COVID. Le COPIL souhaite que l'Hôpital Trousseau soit ajouté dans les centres investigateurs afin que tous les sites pédiatriques de l'AP-HP participent à l'étude
 - AGNES-19
 - COVID-BCG
 - AIRVM COVID
 - PathoCov, sous réserve de définir l'URC en charge du projet
 - COV-MUM, les réponses aux questions soulevées par le COPIL ayant bien été prises en compte

- Pour l'étude MUCovid-19, les démarches réglementaires peuvent aussi être initiées (MR), s'agissant d'une étude nationale en lien avec le CMR avec un observatoire déjà opérationnel pour le recueil de données. En revanche, il est acceptable qu'il n'y ait pas de surcoûts à intégrer dans l'établissement de contrats avec les centres hors AP-HP. Le projet URGDENT COVID peut commencer dès l'obtention des autorisations réglementaires s'agissant d'une étude se déroulant dans le seul service d'urgence odontologique de l'AP-HP.

- La validation des projets suivants pour démarrer l'instruction technico-réglementaire et le dépôt aux autorités (CPP, ANSM et CNIL...) est conditionnée à l'obtention de financement pour :
 - COVIPATIS
 - RAPID COVID
- Les études COVIMAI et COVISARC doivent s'assurer que les informations nécessaires ne sont pas disponibles dans l'entrepôt de données de santé. Il faudrait également préciser si le service de médecine interne 2 est centre de référence, expliquant le recrutement « à partir de la file active de patients suivis » dans ce service. Enfin le circuit des données doit être mieux précisé
- Le projet CoCoNeuro : cette étude n'est pas considérée pas prioritaire seule mais pourrait être incorporé avec la cohorte AP-HP existante afin d'enrichir, par l'expertise apportée, les recueils actuels avec un volet neurologique.
- Le projet COMET rejoint le projet déposé à l'EDS porté par le Pr Audureau. Le COPIL demande donc que le Dr Louis Lebrun de la Direction de l'inspection et de l'audit de l'AP-HP prenne contact avec le Pr Audureau.
- Le projet « vivre en quarantaine » doit se rapprocher également des projets existants afin d'ajouter des items/variables d'intérêt dans ces études :
 - Projet déposé à l'ANR : Coconel (contact O. Launay)
 - Projet en lien avec COVIDOM : Psy-COVIDOM (contact : C. Lemogne)
- Le projet Nephrocheck n'a pas été jugé prioritaire à initier.
- Concernant les 3 projets relatifs aux femmes enceintes [COVIPREG (Pr Picone) ; COVIDELIVERY (Pr Tsatsaris) ; GRAVID 19 (Pr Ville)] déposés initialement sur Innovarc : un regroupement en un seul projet a été obtenu avec dépôt au PHRC Covid. La DGOS a été informée de ne pas tenir compte des projets antérieurement déposés sur Innovarc. Le projet collectif sur une thématique non couverte a été considéré comme prioritaire et son instruction réglementaire peut donc être lancé.

Les projets qui devaient être analysés par Jean-Michel Molina sont reportés à la prochaine séance.

De même les projets reçus la veille seront reportés aux prochaines séances.

Yannick Vacher attribue d'ici vendredi plusieurs projets par membre du comité pour pouvoir statuer sur leur caractère prioritaire.

