

| | | |
|------|--|--|
| 1 | Promoteur : CHU DE NANTES | |
| 2 | Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Dexaméthasone | |
| 3 | Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Dexaméthasone | |
| 4 | Titre complet de la recherche : «Evaluation de l'efficacité de l'administration péri-opératoire de dexaméthasone pour réduire la morbidité et la mortalité postopératoires chez les patients qui subissent une chirurgie majeure non cardiaque : Un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double insu – PACMAN » | |
| 5 | Investigateur(s) ¹ : Professeur Karim Asehnoune / 25 investigateurs | |
| 6 | Lieux de recherche et centres ² : 25 centres et lieux de recherche | |
| 7 | Publications ³ : en cours | |
| 8 | Durée de la recherche : | 9. Phase d'expérimentation clinique : Phase III |
| 8.1 | - date de la première inclusion : 13/12/2017 | |
| 8.2 | - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 16/04/2019 | |
| 10 | Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'administration péri-opératoire de corticostéroïdes pour réduire la morbidité et la mortalité post-opératoires chez les patients subissant une chirurgie majeure non cardiaque. Les objectifs secondaires suivants ont été définis dans le protocole : Évaluer la tolérance de l'administration de corticostéroïdes (en particulier hyperglycémie, complications gastro-intestinales, cicatrisations) - Évaluer l'effet de l'administration de corticostéroïdes sur l'incidence des infections postopératoires - Évaluer l'effet de l'administration de corticostéroïdes sur la durée de l'hospitalisation | |
| 11 | Méthodologie de la recherche ⁴ : ❖ Etude multicentrique Nationale (25 centres) ❖ Etude Randomisée, ❖ Etude en groupes parallèles, ❖ Etude Contrôlée contre placebo, ❖ Etude en double insu | |
| 12 | Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : | |
| 12.1 | - nombre de personnes prévues : 1222 | |
| 12.2 | - nombre de patients inclus : 1277 - nombre de patients inclus et randomisés : 1222 | |
| 13 | Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Condition médicale : Chirurgie majeure non cardiaque | |

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

| | |
|----|--|
| | <p>Les patients éligibles doivent avoir les critères d'inclusion suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Chirurgie prolongée (>90 minutes) réalisée sous anesthésie générale de l'abdomen, du pelvis, du thorax, de la tête et du cou, ou vasculaire chez un patient de 65 ans ou plus <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Chirurgie prolongée (>90 minutes) réalisée sous anesthésie générale de l'abdomen, du pelvis, du thorax, de la tête et du cou, ou vasculaire chez un patient de 50 ans ou plus et présentant l'un des critères suivants : ❖ Présence d'un facteur de risque d'insuffisance cardiaque ou respiratoire (tolérance à l'exercice physique inférieure ou égale à 6 équivalent métabolique) ❖ Antécédent d'accident vasculaire cérébral ❖ Insuffisance rénale sévère à modérée (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min) ❖ Tabagisme actif (>10 cig/j) ❖ Perte sanguine moyenne estimée > 500 mL ❖ Chirurgie urgente <p>Et ne doivent pas présenter les critères de non –inclusion suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Femmes enceintes ou allaitantes ❖ Mineurs, adultes sous tutelle ou curatelle ❖ Traitement par corticostéroïdes systémiques à une dose > 5mg/jour d'équivalent prednisolone au cours des 3 mois précédents ❖ Patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère à terminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min) ❖ Patients pour lesquels la mort est jugée imminente ou inévitable ou ayant une maladie sous-jacente avec une espérance de vie < 1 mois ❖ Etat de choc hémodynamique préopératoire (défini par la nécessité de médicaments vaso-actifs avant la chirurgie) ❖ OEdème pulmonaire aigu dans les 7 derniers jours ❖ Infection bactérienne ou virale active ❖ Allergie à la formulation i.v. de la dexaméthasone ❖ Désordre psychotique non contrôlé (aigu ou chronique) |
| 14 | <p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Nom DCI : Dexaméthasone</p> <p>Présentation : Solution injectable en ampoule. Les ampoules contiennent 20 mg de principe actif pour 5 ml de solution injectable. Les ampoules sont emballées dans une boîte contenant 10 ampoules.</p> <p>Dose : 20 mg/ 5 ml</p> <p>Mode d'administration : IV</p> <p>Numéro de lots :</p> <ul style="list-style-type: none"> 170572 / exp 28/02/2019 170696 / exp 30/04/2019 170697 / exp 30/04/2019 170832 / exp 31/05/2019 180046 / exp 31/07/2019 180047 / exp 31/07/2019 170831 / exp 31/05/2019 180119 / exp 31/08/2019 180329 / exp 31/10/2019 170229 / exp 31/10/2018 170490 / exp 31/12/2018 180332 / exp 30/11/2019 180494 / exp 31/12/2019 180495 / exp 31/12/2019 |

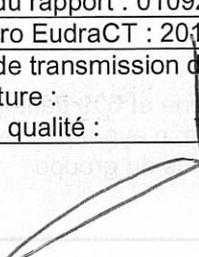
⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.
Formulaire ANSM – Avril 2015 www.ansm.sante.fr

| | |
|----------------------------|--|
| | 180622 / exp 29/02/2020 180718 / exp 30/04/2020 180719 / exp 30/04/2020 180850 / exp 31/05/2020 |
| 15 | Durée du traitement ⁶ : injection intraveineuse de dexaméthasone (0,2 mg.kg-1) à la fin de la procédure chirurgicale, deuxième injection de dexaméthasone (0,2 mg.kg-1) 24 heures après la chirurgie. |
| 16 | Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Placebo •Flacons de Chlorure de Sodium 0,9% pour injection en i.v., solution stérile, apyrogène, isotonique de chlorure de sodium et d'eau •Packaging : flacons de 5 mL injection intraveineuse de placebo (0,2 mg.kg-1) à la fin de la procédure chirurgicale, deuxième injection de placebo (0,2 mg.kg-1) 24 heures après la chirurgie. |
| 17 17.1 17.2 17.3 | Critère(s) d'évaluation : Le critère d'évaluation principal est le Score composite reprenant mortalité et les complications post-opératoires majeures dans les 14J suivant la chirurgie, soit au moins l'un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis post-opératoire, sepsis sévère, choc septique • Complications pulmonaires post-opératoires (pneumonie post-opératoire, nécessité de ventilation invasive (VI) et/ou ventilation non invasive (VNI) pour insuffisance respiratoire aigüe) • Mortalité (toutes causes) <p>Les critères secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité (toutes les causes) à J28 • Nb de jours vivants sans hospitalisation à J28, durée du séjour à l'hôpital • Fréquence des admissions non planifiées aux soins intensifs dans les 28J • Durée de la VI et VNI • Taux sanguins de la CRP • Fréquence des patients : <ul style="list-style-type: none"> - avec au moins une complication chirurgicale selon la classification Clavien-Dindo dans les 28J - présentant une morbidité post-opératoire : dysfonction rénale (score de KDIGO), gastro-intestinale, complications cardiaques et infectieuses - développant une défaillance d'organe post-opératoire (score SOFA à J+1 et J+3 post chirurgie) - ayant subi des EI, en particulier une hyperglycémie, une altération de la cicatrisation dans les 7J suivant la chirurgie |
| 18 | Analyses statistiques : Toutes les analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, NC, USA) avant la levée de l'aveugle, conformément aux directives de la Conférence internationale sur l'harmonisation - Bonnes pratiques cliniques. Les analyses sont effectuées, premièrement, sur les données de la population en intention de traiter (ITT), deuxièmement, dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) ainsi que dans la population par protocole. 1222 patients ont été randomisés (613 patients dans le groupe dexaméthasone et 609 dans le groupe placebo. Après avoir exclu 38 patients (ne répond pas aux critères d'inclusion, n'ayant pas reçu d'injection du traitement expérimental ou retrait de consentement), 595 patients du groupe dexaméthasone et 589 du groupe placebo répondaient aux critères du mITT. |

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

| | |
|----|--|
| | <p>Analyse du critère principal</p> <p>Les données sont analysées à l'aide d'une régression logistique ajustée en fonction des facteurs de stratification (cancer et type de chirurgie).</p> <p>Analyses des critères secondaires</p> <p>Une analyse de sous-groupe est effectuée pour étudier le résultat primaire et le risque d'infection chez les personnes âgées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les strates de randomisation (cancer oui/non, intervention thoracique oui/non) - Selon le niveau de PCR mesuré à la fin de l'intervention chirurgicale immédiatement avant la première injection du traitement étudié (< 50, 50-150 ou > 150 mg/mL). - Chez les patients diabétiques et non diabétiques |
| 19 | <p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : L'administration postopératoire de dexaméthasone n'a pas réduit de manière significative la mortalité ou les complications postopératoires majeures 14 jours après la chirurgie. Par contre, la dexaméthasone réduit de manière significative la mortalité ou les complications postopératoires majeures chez les patients sans intervention intrathoracique (85% de la population globale). La mortalité attribuable à une lésion pulmonaire postopératoire est plus élevée après chirurgie thoracique qu'après chirurgie abdominale, et nous émettons donc l'hypothèse que les causes des complications respiratoires sont différentes chez les patients avec ou sans procédures intrathoraciques. Notre analyse de sous-groupe apporte donc de nouvelles perspectives, suggérant que les complications après des procédures intrathoraciques sont moins sensibles à la corticothérapie systémique.</p> <p>19.2 - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : On note pour les événements indésirables graves, comme pour les non graves un léger déséquilibre entre les 2 bras pour les événements des SOC « Infections and infestations », « Vascular disorders », « Renal and urinary disorders » « Gastrointestinal disorders » et « Injury, poisoning and procedural complications », sans que ce soit toutefois significatif. La balance bénéfice-risque est restée inchangé pendant toute la durée de l'étude, les événements et effets indésirables rapportés sont ceux classiquement rencontrés dans la prise en charge de ces patients et dans l'utilisation des glucocorticostéroïdes, aucune modification dans la prise en charge et le suivi des patients n'est apparu nécessaire pendant toute la durée de l'étude.</p> <p>19.3 - Conclusion : Dans cet essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle, la dexaméthasone n'a pas réduit l'incidence des décès et des complications majeures chez les patients subissant une chirurgie non cardiaque majeure. Néanmoins, il existe une tendance forte en faveur de son efficacité dans la chirurgie majeure non thoracique, sans augmentation des effets secondaires par rapport à la dose habituellement utilisée pendant la période périopératoire.</p> |
| 20 | Date du rapport : 01092020 |
| 21 | Numéro EudraCT : 2017-000442-21 |
| 22 | Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité : |


 CHU
 Directeur de l'Unité de Recherche
 ANS 01092020