

BMJ Open

BMJ Open is committed to open peer review. As part of this commitment we make the peer review history of every article we publish publicly available.

When an article is published we post the peer reviewers' comments and the authors' responses online. We also post the versions of the paper that were used during peer review. These are the versions that the peer review comments apply to.

The versions of the paper that follow are the versions that were submitted during the peer review process. They are not the versions of record or the final published versions. They should not be cited or distributed as the published version of this manuscript.

BMJ Open is an open access journal and the full, final, typeset and author-corrected version of record of the manuscript is available on our site with no access controls, subscription charges or pay-per-view fees (<http://bmjopen.bmj.com>).

If you have any questions on BMJ Open's open peer review process please email info.bmjopen@bmj.com

BMJ Open

Awake prone positioning of hypoxemic COVID-19 patients: protocol for a randomized controlled open label superiority meta-trial.

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2020-041520
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	11-Jun-2020
Complete List of Authors:	<p>Tavernier, Elsa; CHRU Tours, Clinical Investigation Center, INSERM 1415; INSERM UMR 1246 Methods in Patients-Centered Outcomes and Health Research</p> <p>McNicholas, Bairbre; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway</p> <p>Pavlov, Ivan; Hopital de Verdun, Department of Emergency Medicine</p> <p>Roca, Oriol; Vall d'Hebron Research Institute, Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital; Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina</p> <p>Perez, Yonatan; CHU Tours, Médecin Intensive Réanimation, CIC 1415, CRICS-TriggerSEP, Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100, Université de Tours</p> <p>Laffey, John; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway</p> <p>Mirza, Sara; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care</p> <p>Cosgrave, David; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway</p> <p>Vines, David; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care</p> <p>Frat, Jean-Pierre; CHU Poitiers, Réanimation Médicale</p> <p>Ehrmann, Stephan; CHRU Tours, Médecin Intensive Réanimation, CIC 1415, CRICS-TriggerSEP, Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100, Université de Tours</p> <p>Li, Jie; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care</p>
Keywords:	Adult intensive & critical care < INTENSIVE & CRITICAL CARE, STATISTICS & RESEARCH METHODS, Respiratory infections < THORACIC MEDICINE, International health services < HEALTH SERVICES ADMINISTRATION & MANAGEMENT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60





I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

Title

Awake prone positioning of hypoxemic COVID-19 patients: protocol for a randomized controlled open label superiority meta-trial.

Names protocol contributors

Elsa Tavernier^{1*}, Bairbre McNicholas², Ivan Pavlov³, Oriol Roca⁴, Yonatan Perez⁵, John Laffey², Sara Mirza⁶, David Cosgrave², David Vines⁶, Jean-Pierre Frat⁷, Stephan Ehrmann⁵, Jie Li⁶

¹*Universities of Tours and Nantes, INSERM 1246-SPHERE, Tours, France; Clinical Investigation Center, INSERM 1415, CHRU Tours, Tours, France.*

²*Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine, National University of Ireland Galway; Department of Anaesthesia, University Hospital Galway, Saolta Hospital Group, Ireland*

³*Department of Emergency Medicine, Hôpital de Verdun, Montréal, Québec, Canada*

⁴*Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain ; Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain ; Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain*

⁵ *CHRU Tours, Médecine Intensive Réanimation, CIC INSERM 1415, CRICS-TriggerSEP research network, Tours, France ; and INSERM, Centre d'étude des pathologies respiratoires, U1100, Université de Tours, Tours, France*

⁶ *Department of Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care, Rush University Medical Center, Chicago, IL.*

⁷ *Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers ; Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, Université de Poitiers and INSERM, Centre d'Investigation Clinique-1402, Equipe 5 Acute Lung Injury and Ventilatory Support, Poitiers, France.*

**Corresponding author : Elsa Tavernier: elsa.tavernier@univ-tours.fr*

Issue Date: 08 June 2020

Version protocol : v1

Abstract

- Introduction: Prone positioning (PP) is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and reduces mortality. The use of PP in awake spontaneous breathing patients with ARDS secondary to COVID-19 was reported to improve oxygenation in few retrospective trials with small sample size. High-level evidence of awake PP for hypoxemic COVID-19 patients is still lacking.
- Methods and analysis: This meta-trial is a prospective collaborative individual participant data meta-analysis of randomized controlled open label superiority trials. This design is particularly adapted to a rapid scientific response in the pandemic setting. It will take place in multiple sites, among others in USA, Canada, Ireland, France and Spain. Patients will be followed up for 28 days. Patients will be randomized to receive whether awake PP and nasal high flow therapy or standard medical treatment and nasal high flow therapy. Primary outcome is defined as the occurrence rate of tracheal intubation or death up to day 28. A interim analysis plan has been setup on aggregated data from the 5 participating countries.
- Ethics and dissemination: Ethics approvals were obtained in all 5 participating countries. Results of the meta-trial will be submitted for publication in a peer-reviewed journal. Each randomized controlled trial was registered individually, as follows: NCT04325906, NCT04347941, NCT04358939, NCT04395144, NCT04391140.

Strengths and limitations of this study

- This pragmatic design will deal with the recruitment difficulties that could occur in the individual trials given the uncertainties of the international dynamics of the COVID-19 pandemic.
- The collaborative interim analysis plan at the level of the meta-trial will enable an earlier data analysis compared to the individual study level or to a retrospective meta-analysis.
- Besides synthesizing the effect size estimates, it also considers the aspect of replication: results being consistent across trials is a strength in favor of a robust treatment effect over different conditions.
- The lack of blinding of trial participants, care providers and outcome assessors is an unavoidable limitation of the study design.

Keywords

COVID-19, Acute Respiratory Distress Syndrome, Respiratory failure, Hypoxemic respiratory failure, high-flow nasal cannula, prone positioning. Research design (MeSH), Therapeutic human experimentation (MeSH), International cooperation (MeSH), Pandemics (MeSH)

Introduction

Background and rationale

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease that was first reported in Wuhan, China, and had subsequently spread worldwide. As of June 6th, 2020, more than six million cases were confirmed globally and close to 0.4 million deaths were reported [1]. Nearly 20% of patients experienced hypoxemia, which was the primary reason for hospitalization [2]. In patients with severe disease who were admitted to the intensive care unit (ICU), mortality rates of up to 42% have been described [3]. As of June 6th, 2020, 51.2% of the 6,128 UK hospitalized patients with COVID-19 that required advanced respiratory support died [3] and 36% mortality was reported for invasively ventilated COVID-19 patients in a single center in Atlanta [4].

High flow nasal oxygen therapy (HFNC) provides oxygen-rich heated humidified gas to the patient nose at flow rates sufficient to deliver a constant, precisely set high fraction of inspired oxygen (F_{iO_2}). HFNC washes out the dead space carbon dioxide, provides a low level of positive end expiratory pressure (PEEP), and decreases breathing frequency and work of breathing [5,6]. In hypoxemic respiratory failure, HFNC use is associated with lower mortality, lower rates on endotracheal intubation, and improved oxygenation [7–9]. It has been extensively used early in the COVID-19 outbreak in China [10].

Prone positioning (PP) of mechanically ventilated patients is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and reduces mortality [11,12]. There is limited evidence to support awake PP of patients treated with HFNC. Two small studies showed that PP was feasible in spontaneously breathing patients [13,14]. In one of them, PP combined with HFNC resulted in higher arterial partial pressure of oxygen (P_aO_2) to F_{iO_2} ratios than HFNC alone [13], while the other observed that all the 10 hypoxemic patients with COVID-19 who tolerated awake PP with HFNC for more than 16 hours per day avoided invasive ventilation. However, not all hypoxemic COVID-19 patients responded to awake PP [15]. In a retrospective study of 610 patients from China [16] a multi-pronged intervention that included early and aggressive use of HFNC and proning of awake patients resulted in lower overall mortality (3.33%, as compared 4.34% in a nearby province). A very low percentage of patients required mechanical ventilation (<1%, as compared to the national average of 2.3% [17], in a population that included 10% of critically-ill patients). The authors highlighted that mortality was lower than in a previously reported cohort study of ARDS patients performed at the same institution prior to the pandemic [18] although is not clear if the two populations were comparable in terms of disease severity. Since the outbreak, the use of awake PP with different oxygen modalities has been described in case series reports by teams from the USA, France, Italy, and China [19–23]. However, none of them provided high-level evidence of the effects on patients' outcome.

Based on the potential beneficial mechanisms of HFNC and PP, early use of PP combined with HFNC to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with moderate to severe ARDS needs to be further investigated.

Due to the urgent need to find effective treatments for COVID-19, this meta-trial will gather together several

1
2
3 trials launched independently at the beginning of the COVID-19 pandemic. As of May 6, 2020, 8 randomized
4 trials evaluating the efficacy of PP in COVID-19 patients were registered on clinicaltrials.gov. Early in the
5 pandemic, we organized a meeting with the investigators and methodologists of the teams whose trials
6 planned to include similar populations to address the same question of the effects of PP. We have decided to
7 combine our recruitment capabilities, and design an international meta-trial [24]. This protocol includes a
8 common analysis plan for the primary endpoint with four interim analysis in order to obtain early evidence.
9
10
11
12

13 **Objectives**

14 The primary objective is to demonstrate the efficacy of PP combined with HFNC in terms of treatment failure
15 rate at 28 days, defined as a combination of (1) death, (2) intubation, in awake and spontaneously breathing
16 patients with suspected or confirmed COVID-19 infection
17
18
19

20 **Methods and analysis**

21 **Trial design**

22 This meta-trial is designed as a collaborative individual participant prospective data meta-analysis of five
23 randomized controlled open label superiority trials with two parallel groups and a primary endpoint of
24 therapeutic failure at day 28.
25
26
27
28
29

30 **Study setting**

31 This meta-trial will include patients with severe COVID-19 pneumonia treated with HFNC in the ICU, in
32 emergency departments (ED), in high dependency units, and on medical wards of participating hospitals. A
33 full list of participating institutions is available in each individual trial record on ClinicalTrials.gov. The original
34 protocols are in Supplementary files 1 to 4.
35
36
37
38

39 **Eligibility criteria**

40 All adult patients with proven (or clinically suspected, pending microbiological confirmation) COVID-19
41 pneumonia who require treatment with HFNC are eligible for this trial.
42 Eligibility criteria for potential trial participants are described in table 1.
43
44
45
46

47 **Recruitment**

48 Due to the rapidly evolving epidemic situation, we have a strong uncertainty about the pace of enrollment. We
49 anticipate this international collaboration to lead to better recruitment than individual trials studying the same
50 population. Other individual RCTs may be added into this meta-trial study, as long as inclusion criteria, main
51 outcomes, and trial interventions are sufficiently similar.
52
53
54

55 **Interventions**

56 **Control group**

57 The patients in the control groups will be treated according to the same standard of care, and receive the same
58 oxygenation support with HFNC as in the intervention groups but they will not be asked to remain in prone
59
60

position. Details for each trial are presented table 2.

Intervention description

The patients in the intervention groups will turn in prone position with the help and under the supervision of a caregiver to ensure that they are predominantly on their chest rather than on their side. Patients will be asked to remain in prone position as long as they can and as close as possible to 16 hours per day or more.

Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions

Proning procedure will continue as long as the patient is in the following oxygen conditions:

- S_pO_2 (Peripheral oximetry saturation) to F_iO_2 ratio below 235 in the Irish trial
- P_aO_2/F_iO_2 (or S_pO_2/F_iO_2) below 300 mmHg (or 315) in the French and Spanish trials
- As long as the patient is on HFNC support in the Canadian and American trials

Proning will be left at the discretion of the clinician in charge in case of intubation.

Proning will be interrupted in case of discharge or death.

The following guidance is provided concerning intubation decision. Intubation should be performed in case of [7]:

(1) Signs of persisting or worsening respiratory failure, defined by at least two of the following criteria:

- Respiratory rate above 40 cycles/min
- Lack of improvement of signs of respiratory-muscle fatigue
- Development of copious tracheal secretions
- Respiratory acidosis with a pH below 7.35
- S_pO_2 below 90% at $F_iO_2 \geq 0.8$ for more than 5 min without technical dysfunction

(2) Hemodynamic instability

(3) Deterioration of neurologic status

For patients who meet the failure criteria in the HFNC and HFNC+PP groups, a trial of NIV might be allowed according to the physician's preference in patients with signs of persisting or worsening respiratory failure and no other organ dysfunction before performing endotracheal intubation and invasive ventilation. Reasons for intubation will be recorded as well.

Strategies to improve adherence to interventions

The number of sessions and the total time spent in prone position will be collected per 24-hour period.

Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial

No prohibitions during the trial.

Provisions for post-trial care

Post-trial care will be standard care through the standard healthcare system from each country

Outcomes

The primary outcome is therapeutic failure within 28 days of randomization, defined as intubation (successful

1
2
3 or attempted) or death.
4
5

6 **Secondary outcomes:**

- 7 -Days spent in the intensive care unit and in the hospital (within 28 days of randomization).
8 -Mortality in the intensive care unit and in the hospital (within 28 days of randomization).
9 -Time of escalation of therapy (in case of NIV use)
10 -Length of HFNC therapy use in those patients who succeeded with HFNC (efficacy)
11 -Length of HFNC therapy in those patients who fail with HFNC (safety)
12 -Ventilator-free days within the first 28 days
13 -Need for rescue treatments in those patients who need to be intubated
14 -Need for tracheotomy
15 -Organ failure different from respiratory failure
16 -Number of protocol violations
17 -Time to intubation or death
18 -Response to prone position: pre and post change of S_pO_2/F_iO_2 ratio and ROX index ($S_pO_2/ (F_iO_2 \times \text{respiratory rate})$)
19
20 Duration of participation will be limited to 28 days after randomization for each patient.
21
22
23
24
25
26
27
28

29 **Other measures :**

30 In the PP groups complications will be recorded: complications include skin breakdown, device removal or
31 desaturation during position change (within 28 days of randomization).
32
33
34

35 **Plans for assessment and collection of outcomes**

36 Protocol explanation will be provided to study sites during a dedicated online or physical meeting. Assessment
37 and collection of outcomes will be performed by investigators, physicians, nurses, research assistants trained
38 and used to deal with hypoxemic patients without additional training required. SpO_2/F_iO_2 ratio
39 assessment requires the SpO_2 to be equal of less than 97%. The primary outcome (intubation or death) is
40 easily retrieved from patients' charts. Bedside sheets are made available to simplify data recording. Each
41 individual study coordinator is responsible for data quality control.
42
43
44
45
46

47 **Statistical methods**

48 **Sample size**

49 We assume the primary outcome rate to be between 60% and 70% in the control group. The meta-analysis is
50 designed to demonstrate superiority of PP over control with 90% power and a one-sided Type I error rate of
51 2.5. For a fixed design with no interim analysis and a sample size of 836, the maximum detectable risk ratio
52 will be between 0.847 and 0.814 (a difference of failure rates of about 11% between groups). For the same
53 assumptions, asymmetric two-sided group sequential analysis requires a sample size of 1000, for 5 interim
54 analyses (including the last analysis). Bounds were determined using a Kim-DeMets spending function with
55 parameters 0.75 for efficacy and 3 for futility. This provides an aggressive Pocock superiority bound and a
56 conservative O'Brien Fleming bound for futility (Figure 1). Sample sizes were computed using the packages
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

epiR and gsDesign in R software.

Randomization

All patients who give consent for participation and who fulfill the inclusion criteria will be randomized. For each trial a professional statistician not involved in patient recruitment will generate the allocation sequence. Participants will be randomly assigned to either control or experimental group with a 1:1 allocation as per a computer-generated randomization schedule stratified by site and using varying block sizes. The American trial will also be stratified by ARDS severity (moderate versus severe), and French trial will also be stratified by the therapeutic use of the PP prior to inclusion. In 4 trials, participants will be randomized using an online central randomization system. In the Canadian trial, allocation concealment will be ensured using on site sealed opaque envelopes. By the very nature of the interventions and design, trial participants, care providers, outcome assessors and data analysts could not be blinded to interventions.

Statistical methods for primary and secondary outcomes

We plan a prospective meta-analysis of individual data. Common variables from all datasets will be gathered and combined to conduct the analysis. A detailed analysis plan will be *a priori* defined. The primary analysis will be performed on an intent-to-treat basis. A sensitivity analysis will be performed on a per protocol set described below. Baseline patient characteristics will be presented by country and treatment group. The comparison between intervention arms will be synthesized using mixed-effects models with a random effect on the trial: a mixed-effects logistic regression for the primary outcome and any binary outcome. A survival analysis will be performed on mortality, using a gamma-frailty term on each trial. Regarding adverse events, descriptive statistics (percentages) will be estimated. We plan to assess statistical heterogeneity between countries by visual inspection of the forest plots, which will also present per-country analyses, and by calculating the Q and I^2 statistics.

Interim analyses

We chose a Kim-DeMets alpha-spending approach [25,26] rather than other methods such as a triangular test for its simplicity of implementation and for the continuous stopping boundaries enabling to be more flexible in managing interim analysis if the design of the trial were to change as a result of an unexpected development of the epidemic.

Analyses are planned when the total number of randomized patients with the primary outcome available from the various trials reaches 200 (100 in each arm), 400 (200 in each arm), 600 (300 in each arm), 800 (400 in each arm), and 1000 the last possible analysis. The interim analyses define rules for stopping the trials early for the statistical reasons of established efficacy or futility on the primary outcome. Two professional academic statisticians will conduct all interim analyses (blind duplicates).

At each interim analysis, the Z statistics for a difference of binary endpoints is computed from the data of the two arms and is compared to the efficacy and futility bounds given in Figure 1.

If the value of Z is higher than the interim analysis specific upper bound (or lower than the lower bound), the

1
2
3 trials will be considered to be stopped for reasons of demonstrated efficacy (or futility) and data will be
4 published as soon as possible to inform the clinical and scientific community; otherwise the trials will continue.
5
6

7 **Methods for additional analyses (e.g. subgroup analyses)**

8
9 We plan to conduct a subgroup analysis on the severity of ADRS: P_aO_2/F_iO_2 ratio below 150 mmHg, P_aO_2/F_iO_2
10 ratio above 150 mmHg (or equivalent S_pO_2/F_iO_2 ratio). We will test if the treatment effects differ with severity
11 of ADRS by putting their main effect and interaction terms in the logistic regression.
12
13

14 Adjusted analyses will be nested in the intervention group to evaluate the effect of duration of PP on the risk
15 of intubation or death, as well as the analysis of prognostic factors associated with PP such as co-morbidities,
16 age, body mass index, etc.
17
18

19 **Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing 20 data**

21
22
23 We do not expect any patient to be lost to follow-up. The only missing data could relate to patients who
24 withdraw their consent. In this case, we will perform multiple imputations on the primary outcome. We will
25 analyze the primary outcome using two analysis sets; the intention-to-treat set, considering all patients as
26 randomized regardless of whether they performed the prone position, and the per protocol analysis set. The
27 per-protocol set will only include patients who spent at least 1 hour in prone position after randomization without
28 intubation or death. Patients in the intervention group who spent less than 1 hour daily in PP, and patients in
29 the control group who remained more than 1h at least one day in PP will be excluded.
30
31
32
33

34 **Ethics and dissemination**

35 **Ethics and consent**

36
37
38 Ethics approval was obtained in all 5 participating countries. Informed consent will be obtained according to
39 local regulations in each trial. Local investigators will obtain either verbal or electronic consent. Documentation
40 of consent will be either written or electronic.
41
42
43

44 **Data management, transfer and deposition**

45
46 The details of data-management procedures can be found in the original protocols (supplementary files). Each
47 investigator is responsible for the confidentiality of the data collected during his or her trial. The data sets will
48 use pseudonymised data. Interim analyses will be performed by centralizing the aggregated data of the primary
49 endpoint per trial. The confidentiality of data will be preserved when the coded, de-personalised data will be
50 transmitted and stored at the location of the statistician in charge of the final analysis. The steering committee
51 is presently exploring the possibility of sharing all participant level-data, if allowed by each trial national
52 regulators.
53
54
55

56 **Steering committee and dissemination**

57
58
59 The steering committee will be responsible for reporting and interpreting the result of the interim analysis and
60

1
2
3 the final analysis. The steering committee will be composed of principal investigators and statistician from all
4 sites and may be completed by independent investigators without any competing interest. This study will be
5 reported in accordance with the CONSORT statement for non-pharmacological trials and published in peer-
6 reviewed journals.
7
8
9

10 **Study status**

11 At the time of submitting for publication, the study was collecting data.
12
13
14

15 **Footnotes**

16 **Acknowledgements**

17 The trial is supported by the following international clinical research networks: Réseau européen de
18 recherche en ventilation artificielle (REVA : www.reseau-reva.org) and Clinical research in intensive care and
19 sepsis – Trial group for global evaluation and research in sepsis (CRICS-TriggerSEP : www.triggersep.org)
20 endorsed by the French clinical research infrastructure network : www.fcrin.org.
21
22
23
24

25 **Authors' contributions**

26 BM, IP, OR, YP, JL, SM, DC, JPF, SE, JL conceived the trials. ET provided methodological expertise in the
27 meta-trial design and prepared the first draft of this study protocol. BM, IP, OR, YP, JL, SM, DC, JPF, SE and
28 JL contributed to the rewriting; all of the authors approved the final manuscript and reviewed it for important
29 intellectual content.
30
31
32
33

34 **Competing interests**

35 IP has been a speaker for Fisher & Paykel Healthcare within the last 3 years. All compensation was paid to
36 the charitable foundation at the hospital where he works and he did not personally receive any compensation.
37 JL discloses research support from Fisher & Paykel Healthcare for another research project. SE received
38 unrestricted research grants, travel fee reimbursements and speaker fees from Fisher & Paykel Healthcare,
39 consulting fees from La Diffusion Technique Française, consulting fees and unrestricted research grants from
40 Aerogen Ltd, and an unrestricted research grant from Hamilton medical. OR provides consultancy to Hamilton
41 Medical but the did not received any personal fee. All compensation were received by the Institute of
42 Research of his Institution. He received speaker fees by Air Liquide. JPF reports grants from the French
43 Ministry of Health; grants, personal fees and non-financial support from Fisher & Paykel HeathCare; personal
44 fees and non-financial support from SOS oxygene, outside the submitted work
45
46
47
48
49
50
51

52 **Funding statement**

53 This work was supported by OpenAI. (3180 18th St, San Francisco, CA 94110, United States), Fisher & Paykel
54 (15 Maurice Paykel Place, East Tamaki, Auckland 2013 New Zealand) and the French ministry of health. This
55 funding sources had no role in the design of this study and will not have any role during its execution, analyses,
56 interpretation of the data, or decision to submit results.
57
58
59

60 **Ethics approval**

1
2
3 Trials have been approved by Rush University ethics committee, Chicago, USA (20032604-IRB01); Galway
4 University Hospitals Research ethics committee, Comité d'éthique de la recherche en dépendances,
5 inégalités sociales et santé publique du CIUSSS-Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal, Comité de Protection des
6 Personnes Sud Méditerranée and Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments de l'Hospital Universitari
7 Vall d'Hebron.
8
9

10 11 12 **No Patient and Public Involvement**

13 This research was done without patient involvement. Patients were not invited to comment on the study design
14 and were not consulted to develop patient relevant outcomes or interpret the results. Patients were not invited
15 to contribute to the writing or editing of this document for readability or accuracy.
16
17

18
19
20 **Supplementary file 1** : Original American protocol.

21 **Supplementary file 2** : Original Canadian protocol (similar to the American protocol).

22 **Supplementary file 3** : Original Irish protocol.

23 **Supplementary file 4** : Original French protocol used in France and Spain.
24
25
26

27 28 **References**

- 29 1 WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed
30 26 May 2020).
- 31
32 2 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus
33 Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases
34 From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;**323**:1239–
35 42. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 36
37 3 ICNARC report on COVID-19 in critical care 05 June 2020.
38 [https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-
39 9126-00505601089b](https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-9126-00505601089b)
- 40
41 4 Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, *et al.* ICU and Ventilator Mortality Among
42 Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* Published Online
43 First: 26 May 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004457
- 44
45 5 Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological
46 Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care* 2016;**61**:529–
47 41. doi:10.4187/respcare.04577
- 48
49 6 Baker K, Greaves T, Fraser JF. How to use humidified high-flow nasal cannula in
50 breathless adults in the emergency department. *Emerg Med Australas EMA*
51 2019;**31**:863–8. doi:10.1111/1742-6723.13372
- 52
53 7 Frat J-P, Thille AW, Mercat A, *et al.* High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in
54 Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015;**372**:2185–96.
55 doi:10.1056/NEJMoa1503326
56
57
58
59
60

- 1
- 2
- 3 8 Rochweg B, Granton D, Wang DX, *et al*. High flow nasal cannula compared with
- 4 conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic
- 5 review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;**45**:563–72. doi:10.1007/s00134-
- 6 019-05590-5
- 7
- 8
- 9 9 Li J, Jing G, Scott JB. Year in Review 2019: High-Flow Nasal Cannula Oxygen
- 10 Therapy for Adult Subjects. *Respir Care* 2020;**65**:545–57. doi:10.4187/respcare.07663
- 11
- 12 10 Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult
- 13 inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*
- 14 2020;**395**:1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 15
- 16 11 Guérin C, Reignier J, Richard J-C, *et al*. Prone positioning in severe acute respiratory
- 17 distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;**368**:2159–68. doi:10.1056/NEJMoa1214103
- 18
- 19 12 Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, *et al*. Treatment of ARDS With Prone Positioning.
- 20 *Chest* 2017;**151**:215–24. doi:10.1016/j.chest.2016.06.032
- 21
- 22 13 Ding L, Wang L, Ma W, *et al*. Efficacy and safety of early prone positioning combined
- 23 with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort
- 24 study. *Crit Care* 2020;**24**:28. doi:10.1186/s13054-020-2738-5
- 25
- 26 14 Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, *et al*. Prone positioning improves oxygenation in
- 27 spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory
- 28 failure: A retrospective study. *J Crit Care* 2015;**30**:1390–4.
- 29 doi:10.1016/j.jcrc.2015.07.008
- 30
- 31 15 Despres C, Brunin Y, Berthier F, *et al*. Prone positioning combined with high-flow nasal
- 32 or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Crit Care* 2020;**24**:256.
- 33 doi:10.1186/s13054-020-03001-6
- 34
- 35 16 Sun Q, Qiu H, Huang M, *et al*. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and
- 36 intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020;**10**:33.
- 37 doi:10.1186/s13613-020-00650-2
- 38
- 39 17 Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in
- 40 China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 41
- 42 18 Liu L, Yang Y, Gao Z, *et al*. Practice of diagnosis and management of acute respiratory
- 43 distress syndrome in mainland China: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*
- 44 2018;**10**:5394–404. doi:10.21037/jtd.2018.08.137
- 45
- 46 19 Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated
- 47 Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-
- 48 19 Pandemic. *Acad Emerg Med* 2020;**27**:375–8. doi:10.1111/acem.13994
- 49
- 50 20 Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, *et al*. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients
- 51 With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* Published Online
- 52 First: 15 May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8255
- 53
- 54 21 Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, *et al*. Respiratory Parameters in Patients With
- 55 COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

1
2
3 Intensive Care Unit. *JAMA* Published Online First: 15 May 2020.
4 doi:10.1001/jama.2020.7861
5

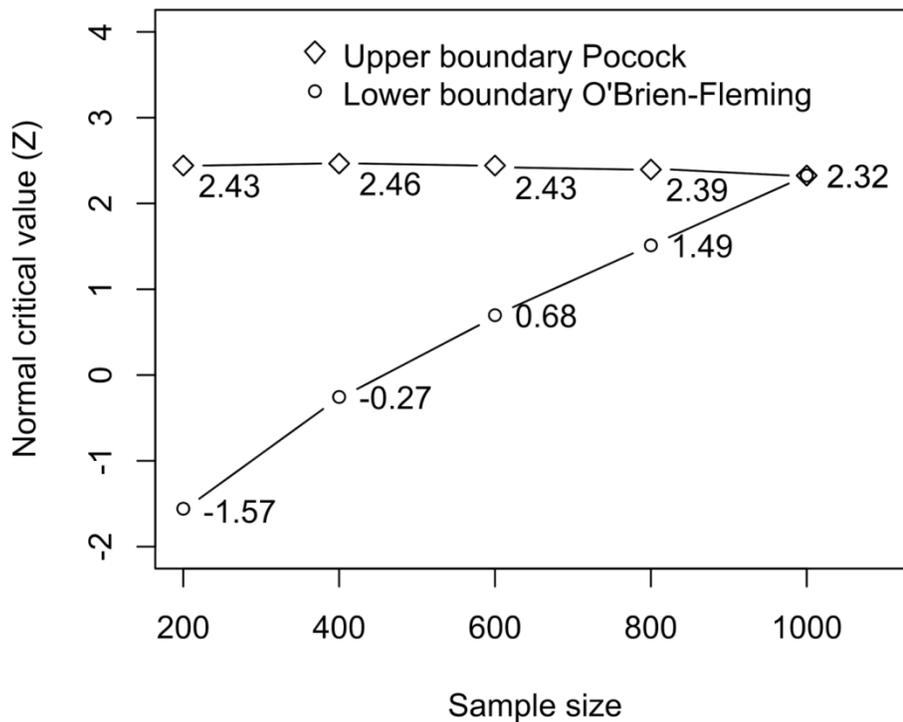
- 6
7 22 Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, *et al.* Prone Position and Lung
8 Ventilation/Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure Due to COVID-19. *Am J*
9 *Respir Crit Care Med* Published Online First: 21 May 2020. doi:10.1164/rccm.202003-
10 0775IM
11
- 12 23 Xu Q, Wang T, Qin X, *et al.* Early awake prone position combined with high-flow nasal
13 oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care* 2020;**24**:250.
14 doi:10.1186/s13054-020-02991-7
15
- 16 24 Tavernier E, Trinquart L, Giraudeau B. Finding Alternatives to the Dogma of Power
17 Based Sample Size Calculation: Is a Fixed Sample Size Prospective Meta-Experiment
18 a Potential Alternative? *PLoS ONE* 2016;**11**. doi:10.1371/journal.pone.0158604
19
- 20 25 Kim K, Demets DL. Design and analysis of group sequential tests based on the type I
21 error spending rate function. *Biometrika* 1987;**74**:149–54. doi:10.1093/biomet/74.1.149
22
- 23 26 Jennison C, Turnbull BW. *Group Sequential Methods with Applications to Clinical*
24 *Trials*. CRC Press 1999.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1 : Eligibility criteria in each trial.

	USA and Canada	Ireland	France and Spain
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) COVID-19 pneumonia based on the center for disease control guidelines 2) Presence of acute hypoxemic respiratory failure; 3) Acute onset within 7 days of insult, or new (within 7 days) or worsening respiratory symptoms; 4) Bilateral opacities on chest x-ray or computer tomographic scanner not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules; 5) Cardiac failure not the primary cause of acute respiratory failure 6) Written informed consent 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suspected or confirmed COVID-19 infection 2) Bilateral Infiltrates on chest X-ray S_pO₂ <94% on F_iO₂ 40% by either venturi facemask or high flow nasal cannula 3) Respiratory rate <40 breath/min 4) Written informed consent 	<p>Adult patient suffering from COVID-19 pneumonia according to the diagnostic criteria in France at the time of inclusion or very strongly suspected.</p> <p>Patient treated by nasal high flow therapy</p> <p>Moderate or severe ARDS: bilateral radiological opacities not explained entirely by effusions, atelectasis or nodules; acute hypoxemia with P_aO₂ / F_iO₂ ratio < 300 mmHg (or equivalent S_pO₂ / F_iO₂).</p> <p>Written informed consent in France, oral consent in Spain</p>
Exclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Patients with a consistent S_pO₂ <80% when evaluated with a F_iO₂ of 0.6, or signs of respiratory fatigue (respiratory rate > 40/min, P_aCO₂ > 50mmHg / pH < 7.30, and obvious accessory respiratory muscle use); 2) Immediate need for intubation (P_aO₂/F_iO₂ < 50 mmHg or S_pO₂/F_iO₂ < 90, unable to protect airway or mental status change); 3) Hemodynamic instability (sustained systolic blood pressure < 90mmHg, sustained mean blood pressure below 65 mmHg or requirement for vasopressor); 4) Unable to collaborate with HFNC/PP with agitation or refusal of HFNC/PP. 5) Chest trauma or any contraindication for PP 6) Pneumothorax 7) Age < 18 years 8) Pregnant 9) Body mass index > 40 kg/m² 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age < 18 2) Uncooperative or likely to be unable to lie on abdomen for 16 hours 3) Vomiting or bowel obstruction 4) Palliative care 5) Multiorgan failure 6) Standard contraindications to PP including the presence of an open abdominal wound, unstable pelvic fracture, spinal lesions and instability, pregnancy > 20/40 gestation and brain injury without monitoring of intracranial pressure. 	<p>Indication for immediate tracheal intubation</p> <p>Significant acute progressive circulatory insufficiency</p> <p>Impaired consciousness, confusion, restlessness</p> <p>Body mass index > 40 kg / m²</p> <p>Chest trauma or other contraindication to PP</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Vulnerable person: safeguard of justice, curatorship or tutorship known at inclusion</p> <p>Pregnant or lactating woman</p>

Table 2. Standard management in each trial

USA and Canada	Ireland	France and Spain
HFNC will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher &Paykel Health care Limited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37°C. Nasal cannula size will be determined by the patient's nostril size ($\leq 50\%$). FiO_2 will be adjusted to maintain SpO_2 at 92% to 95%. Flow and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response	Control patients will receive full standard care.	HFNC adapted for an S_pO_2 of 90-95%. Except in case of poor tolerance by the patient a minimum gas flow rate of 50 L/min will be set initially. Weaning of the HFNC will first be performed reducing FiO_2 down to 0.4 before reducing the gas flow rate. In clinically stable patients with a FiO_2 less than or equal to 0.4 and a gas flow rate less than or equal to 30 L/min, an attempt will be made to switch to standard oxygen therapy at 4-6 L/min.



Efficacy and futility stopping boundaries : Analyses are planned every 200 patients randomized in the various trials. The interim analyses define rules for stopping the trials early for the statistical reasons of established efficacy or futility on the primary outcome. Bounds were determined using a Kim-DeMets spending function with an aggressive Pocock superiority bound and a conservative O'Brien Fleming bound for futility.

A Multi-Center Randomized Controlled Trial of Early Use of Prone Positioning Combined with HFNC in COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

1.1. Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has a high mortality of 25~40%, even with the improvement of therapies. Previous studies suggest that prone positioning (PP) can increase the average ratio of arterial oxygen tension to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) by +35 mmHg, and reduce mortality in moderate to severe ARDS, especially when combined with neuromuscular blocker (NMB) and low tidal volume ventilation, which decrease the risk of ventilator induced lung injury (VILI)¹⁻⁵. However, PP is only recommended in intubated severe ARDS with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, and the use of PP is still limited in less than 33% of severe ARDS patients⁶.

From a theoretical and physiological point of view, HFNC may be beneficial in patients with ARDS. This techniques work via several mechanisms. Firstly, HFNC generates a small positive expiratory pressure. The amount of pressure generated depends on the nasal gas flow and whether the mouth is open or closed. HFNC works mainly by flushing the nasal airspaces, reducing anatomical dead space and providing a high FiO_2 . Secondly, HFNC is extremely well tolerated by delivering warm and well-humidified gas through the nostrils and avoiding the discomfort associated with wearing non-invasive ventilation (NIV) masks.⁷ Lastly, HFNC can provide constant FiO_2 by avoiding air entrainment since the gas flow can be set to exceed most patient's inspiratory flow. The major goal of HFNC in treating ARDS is to achieve a sufficient level of oxygenation. However, HFNC may be viewed as a partial support therapy, but it is not totally addressing the underlying pathology of ARDS sufficiently, such as the ventilation–

1
2
3 perfusion mismatching caused by alveolar collapse and consolidation in the dependent areas of
4 the lung as this disease process worsens.⁸ In this regard, combination therapy such as PP with
5 HFNC may be considered to get better physiological effects by improving ventilation-perfusion
6 mismatch in ARDS and a better homogeneity of lung mechanics.
7
8
9

10
11
12
13 The early application of PP with HFNC, especially in patients with moderate ARDS and
14 baseline SpO₂>95%, may help avoid intubation. In a preliminary study, PP was well tolerated
15 with noninvasive respiratory supports, and the efficacy in terms of PaO₂/FiO₂ with HFNC + PP
16 was higher than HFNC alone. Severe ARDS patients were not appropriate candidates for
17 HFNC/NIV+PP, and a risk for delayed intubation should be noticed. A prospective RCT is
18 warranted in the future in non-intubated moderate ARDS patients on the true benefits of PP
19 before intubation.⁹
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease that was first
31 reported in Wuhan, China, and had subsequently spread worldwide, including in United States.
32 Twenty-nine percent of COVID-19 patients may develop ARDS, 30% of these ARDS patients
33 could be successfully supported with HFNC or NIV, and 60% of the ARDS patients needed
34 intubation and invasive mechanical ventilation, or even ECMO support¹⁰.
35
36
37
38
39
40
41

42 Based on the potential beneficial mechanisms of HFNC and PP mentioned above, early use
43 of PP combined with HFNC to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with
44 moderate to severe ARDS needs to be further investigated.
45
46
47
48
49
50
51

52 ***1.2. Hypothesis / Key Questions***

53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 We hypothesize that early use of PP combined with HFNC can avoid the need for intubation
4
5 in moderate to severe ARDS patients. The purpose of this RCT will be to evaluate the effects of
6
7 PP combined with HFNC for improving oxygenation and reducing the need for intubation
8
9 compared with HFNC support alone, as well as the safety of the PP therapy in non-intubated
10
11 COVID-19 induced ARDS patients.
12
13
14
15
16
17

18 ***1.3. Primary Objectives***

19
20
21 The primary outcome for the efficacy of PP combined with HFNC will be the treatment
22
23 failure rate and intubation rate of HFNC or HFNC+PP support and clinical requirement for
24
25 advanced respiratory support including NIV, invasive ventilation or ECMO.
26
27
28
29
30
31

32 ***1.4. Secondary Objectives***

33
34
35 The secondary outcomes for the efficacy of PP combined with HFNC will be the improvement
36
37 of SpO₂/F_IO₂ or PaO₂/F_IO₂ from HFNC alone to HFNC+PP. SpO₂/F_IO₂ will be utilized to
38
39 substitute PaO₂/F_IO₂ as a means for evaluating oxygenation.¹¹⁻¹⁴ As a practical substitute to
40
41 PaO₂/ F_IO₂, SpO₂/F_IO₂ has been shown to have a strong linear relationship in moderate to severe
42
43 ARDS¹⁴ and was recommended as a diagnostic tool for early enrollment in clinical trial.¹³ F_IO₂
44
45 will be titrated to maintain SpO₂ at 90-95%. Other secondary outcomes including the time
46
47 duration for PP therapy, patients' comfort with PP, PP complications including skin break down,
48
49 tube/I.V. dislodgement, and the threshold of SpO₂/F_IO₂ for successful PP in COVID-19 induced
50
51 ARDS cases, HFNC duration, ICU length of stay and ICU mortality rate.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

2. STUDY METHODS

This is a multi-center randomized controlled trial, which will be approved by the Ethic Committees of all the participant hospitals. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT04325906).

2.1. Inclusion criteria

The diagnostic criteria for COVID-19 pneumonia will be based on the CDC guidelines. The diagnosis of ARDS will be assigned to patients who meet the Berlin definition criteria¹⁵:

- 1) Presence of acute hypoxemic respiratory failure;
- 2) Acute onset within 7 days of insult, or new (within 7 days) or worsening respiratory symptoms;
- 3) Bilateral opacities on chest x-ray or CT not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules;
- 4) Cardiac failure not the primary cause of acute respiratory failure.

Patients are categorized into 3 mutually exclusive classes of ARDS severity using previous definitions based on degree of hypoxemia:

- 1) mild: $200\text{mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 300\text{mmHg}$, or $240 \leq \text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 310$;
- 2) Moderate: $100\text{mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 200\text{mmHg}$, or $140 \leq \text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 240$;
- 2) Severe: $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 100\text{mmHg}$, or $\text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 140$.

COVID-19 induced adult ARDS patients admitted to the medical ICU or step-down ICU will be enrolled when their $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ is less than 300mmHg or $\text{FiO}_2 \geq 0.3$ is required to maintain SpO_2 at 88–93% on HFNC treatment.

2.2. Exclusion criteria

The exclusion criterion are

- 1) If the patients have a consistent $\text{SpO}_2 < 80\%$ when on evaluation with a FiO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue ($\text{RR} > 40/\text{min}$, $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ / $\text{pH} < 7.30$, and obvious accessory respiratory muscle use);
- 2) Immediate need for intubation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$ or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 90$, unable to protect airway or mental status change);
- 3) Hemodynamic instability (sustained $\text{SBP} < 90\text{mmHg}$, sustained MBP below 65 mmHg or requirement for vasopressor);
- 4) Unable to collaborate with HFNC/PP with agitation or refuse HFNC/PP.
- 5) Chest trauma or any contraindication for PP
- 6) Pneumothorax
- 7) Age < 18 years
- 8) Pregnant
- 9) Unable to communicate
- 10) severe obese ($\text{BMI} \geq 40$)

3. PROCEDURES INVOLVED

3.1. Recruiting and consent

All patients admitted with COVID-19 will be screened and patients with ARDS who will be selected by the inclusion and exclusion criteria are included.

All participating subjects provide written informed consent or telephone consent before randomization.

3.2. Randomization and masking

Randomization will be stratified on ARDS severity (moderate and severe) performed by permuted block methods using Fisher and Yates tables of random permutations using a centralized interactive contact system is used for randomization. The random block length is 4, and random numbers are generated by computer. All of the centers participating in this study are immediately put in contact with the central unit (Rush University Medical Center) to obtain a randomization number if a patient fulfills the inclusion criteria. Within 6 hr of fulfilling inclusion criteria, a patient will be randomly allocated either to the prone positioning group or the control group (HFNC alone with no prone positioning therapy).

3.3. Blinding and Quality Control

The trial will be overseen by a steering committee, and data quality control will be completed by independent data monitoring board. Clinicians and epidemiologists of above

1
2
3 organization are not members of participating in our research group. Research coordinator will
4
5 timely verify database and regularly monitored all the centers on site to ensure the accuracy of
6
7 the data recorded. An investigator at each center is responsible for enrolling patients in the study,
8
9 ensuring adherence to the protocol, and completing the electronic case-report form. Although the
10
11 individual study assignments of the patients could not be blinded, the coordinating center and all
12
13 the investigators will remain unaware of the study group outcomes until the data are unlocked.
14
15 All the analyses are performed by the study statistician not involved in study recruitment, and
16
17 blind of randomization group until database lock.
18
19
20
21
22
23
24

25 ***3.4. Prone positioning implementation***

26
27
28 PP will be performed before or 1 hour after meal. Before PP, all the I.V. lines and nasal
29
30 cannula will be checked by clinicians. PP will be performed by patient under the supervision of
31
32 clinicians. Assistance will be offered if needed. If tolerated, PP will be maintained for at least 30
33
34 minutes, until the patients feel tired to keep that position. PP will be performed minimum twice a
35
36 day for the first 3 days after the patient's enrollment. Patients will be informed to maintain prone
37
38 position as long as they can. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 92-95%.
39
40
41

42
43 Protocol for sedation and comfort evaluation during PP: No sedation will be used during the
44
45 PP. The patients are monitored by bedside respiratory therapist and nurses for their comfort and
46
47 tolerance for the PP at 5mins, 30 minutes after PP for the first PP in each day.
48
49

50 A diary will be given to patients to record the time for position change.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3.5. HFNC treatment

HFNC will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher &Paykel Health care Limited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37 °C. Nasal cannula size should be \leq 50% of the patient's nostril size. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 90% to 95%. Flow and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response. Patients' vital signs, SpO_2 , oxygen device and $F_{I}O_2$ before HFNC will be recorded, Patients' vital signs, SpO_2 , HFNC flow and $F_{I}O_2$ at 30 mins, and 2 hour of HFNC will also be recorded for both groups. HFNC will be continuously delivered after enrollment in the study for ≥ 16 hours a day in the first 3 days. Patient comfort to HFNC, will be assessed by means of a scale used and validated in previous studies that is defined as follows: 1, bad; 2, poor; 3, sufficient; 4, good; 5, very good. Patients' vital signs, SpO_2 , HFNC flow and $F_{I}O_2$, as well as patient comfort will be documented every 4-6 hours. In order to prevent virus transmission, all the patients with HFNC treatments will wear a surgical mask over the face.¹⁶

3.6. Withdraw criteria

- 1) Patients cannot tolerate HFNC or prone position for 30 mins
- 2) Patients experience any side effects during prone position, including vomit, dizzy, hypotension, etc.

3.7 Weaning criteria

- 1) Patients' $PaO_2/F_{I}O_2 > 300$ mmHg, or $SpO_2/F_{I}O_2 > 340$

3.8 Treatment Failure Criteria

Failure criteria: treatment failure is defined as one of the following criteria ¹⁷:

(1) Signs of persisting or worsening respiratory failure, defined by at least two of the following criteria:

- Respiratory rate above 40 cycles/min
- Lack of improvement of signs of respiratory-muscle fatigue
- Development of copious tracheal secretions
- Respiratory acidosis with a pH below 7.35
- SpO₂ below 90% at F_IO₂ ≥ 0.8 for more than 5 min without technical dysfunction

(2) Hemodynamic instability defined by a SBP below 90 mmHg, MBP below 65 mmHg or requirement for vasopressor;

(3) Deterioration of neurologic status (with a Glasgow coma scale below 12 points).

For patients who meet the failure criteria in the HFNC and HFNC+PP groups, a trial of NIV might be allowed according to the physician's preference in patients with signs of persisting or worsening respiratory failure and no other organ dysfunction before performing endotracheal intubation and invasive ventilation. Reasons for intubation will be recorded as well.

3.8 Primary endpoint

1
2
3 28 days after randomization.
4
5

6 **3.9 Comprehensive therapy** 7

8
9 The treatment of COVID-19 is followed by the CDC protocol. Comprehensive therapy is
10 provided by the ICU attending physicians based on published ARDS guidelines. Antivirus
11 treatment and the use of steroids will be recorded as well.
12
13
14

15 **4. CHARACTERISTICS OF DATA/SPECIMENS TO BE ANALYZED** 16 17 18 19

20 **4.1. Data collection** 21

22
23 The following information of all patients is collected in a data file: patients' characteristics,
24 including age, gender, medical history, diagnosis for COVID-19, the laboratory and
25 microbiology findings, treatment and outcome. Complications including skin breakdown, IV line
26 or nasal cannula dislodgement or desaturation during position change. The respiratory
27 assessments before, during the treatments of HFNC or HFNC with prone position.
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 **4.2. Statistical analysis** 38

39
40 Definition of the two groups: The patients who receive the prone positioning are classified
41 as prone positioning group. The patients who receive HFNC alone are classified as HFNC group.
42
43
44
45

46 Comparisons between the two groups: Quantitative continuous variables are given as either
47 means (\pm SDs) or medians (with inter-quartile ranges) are compared using the unpaired Student's
48 t test or the Mann-Whitney test. Qualitative or categorical variables are compared with the chi-
49 square test or the Fisher's exact test. ANOVA for paired tests to compare the same variables
50 collected at different time points are used. The cumulative probability of remaining on
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 spontaneous breathing are compared with the Kaplan-Meier estimate of survival and the log-rank
4 test to compare the two groups. Univariate and multivariate analyses of risk factors for PP failure
5 are performed with logistic regression. All analyses are in intention to treat, and the level of
6 significance is set at 0.05.
7
8
9
10

11 12 13 **4.3. Sample size calculation** 14

15
16 Sample size estimation: Base on the intubation rate for COVID-19 induced ARDS patients
17 reported in previous studies from 40% to 77%¹⁸⁻²⁰, we estimate at least a total of 346 subjects
18 with an expected intubation rate of 60% in the moderate to severe ARDS patients with HFNC
19 support, and of 45% [$80\% * (1-0.25)=45\%$, a 25% reduction] in the PP patients in our cases,
20 with a confidence level $(1-\alpha)=95\%$ and power level $(1-\beta)=80\%$.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
2. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288.
3. Marini JJ, Hurford WE. Should Early Prone Positioning Be a Standard of Care in ARDS With Refractory Hypoxemia? Wrong Question-Reply. *Respir Care*. 2016;61(11):1564-1565.
4. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-224.
5. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care*. 2015;60(11):1660-1687.
6. Guerin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
7. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest*. 2015;148(1):253-261.
8. Demoule A, Hill N, Navalesi P. Can we prevent intubation in patients with ARDS? *Intensive Care Med*. 2016;42(5):768-771.

- 1
2
3 9. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined
4 with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study.
5
6 *Crit Care*. 2020;24(1):28.
7
8
- 9
10
11 10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel
12 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020.
13
14
- 15
16 11. Pisani L, Roozeman JP, Simonis FD, et al. Risk stratification using SpO₂/FiO₂ and PEEP
17 at initial ARDS diagnosis and after 24 h in patients with moderate or severe ARDS. *Ann*
18 *Intensive Care*. 2017;7(1):108.
19
20
- 21
22 12. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From
23 SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective,
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
12. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From
SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective,
Observational Study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1317-1324.
13. Chen W, Janz DR, Shaver CM, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Clinical
Characteristics and Outcomes Are Similar in ARDS Diagnosed by Oxygen
Saturation/Fio₂ Ratio Compared With Pao₂/Fio₂ Ratio. *Chest*. 2015;148(6):1477-1483.
14. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the
PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-
417.
15. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the
Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
16. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi ZaZhi*. 2020;17(0):E020.
 17. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196.
 18. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
 19. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
 20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.

A Multi-Center Randomized Controlled Trial of Early Use of Prone Positioning Combined with HFNO in severe COVID-19 Pneumonia

1.1. Introduction

COVID-19 is a novel and evolving disease. No firm estimates of case fatality rates are available right now; published estimates vary from 1.38% (Verity, 2020) to 3.8% (Report of the WHO–China Joint Mission on coronavirus disease 2019 2020). In patients with severe disease, who require hospitalization, mortality rates of up to 28% have been described (Zhou, 2020); mortality in patients treated with mechanical ventilation can be inferred $\geq 40\%$ from published data (Yang, 2020).

High flow nasal oxygen systems (HFNO) provide oxygen-rich heated humidified gas to the patient nose at flow levels sufficient to deliver a constant, precisely set high FiO_2 . HFNO reduces dead space, provides low levels of PEEP, and decreases breathing frequency and work of breathing (Nishimura, 2016; Baker, 2019). In hypoxemic respiratory failure, HFNO use was associated with lower mortality, lower rates on endotracheal intubation, and improved oxygenation (Frat, 2015; Rochweg, 2019; Li, 2020).

Prone positioning of mechanically ventilated patients is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and lowers mortality (Guérin, 2013; Scholten, 2016; Guérin, 2018). There is limited evidence in favor of awake prone positioning of patients treated with HFNO. In a small recent study, prone positioning was well tolerated with

1
2
3 HFNO by patients with pneumonia mainly due to influenza, and the efficacy in terms of PaO₂/
4 FiO₂ with HFNO + prone positioning was higher than HFNO alone (Ding, 2020). In a retrospec-
5
6 tive study of 610 patients from China (Sun, 2020), a multi-pronged intervention that included
7
8 early, and aggressive, use of high-flow nasal cannula (HFNO), and proning of awake patients
9
10 resulted in lower overall mortality (3.33%, as compared 4.34% in a nearby province), very low
11
12 percentage of patients requiring mechanical ventilation (<1%, as compared to the national aver-
13
14 age of 2.3 (Guan, 2020), in a population that included 10% of critically-ill patients. The authors
15
16 highlight that mortality was lower than in a previously reported cohort study of ARDS patients
17
18 performed at the same institution prior to the pandemic (Liu, 2018), although is not clear if the
19
20 two populations were comparable in terms of disease severity.
21
22
23
24
25
26
27
28

29 Based on the potential beneficial mechanisms of HFNO and PP mentioned above, early use
30
31 of PP combined with HFNO to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with moder-
32
33 ate to severe ARDS needs to be further investigated.
34
35
36
37
38
39

40 *1.2. Hypothesis / Key Questions*

41
42
43 We hypothesize that early use of PP combined with HFNO can avoid the need for intubation
44
45 in severe COVID-19 pneumonia. The purpose of this RCT will be to evaluate the effects of PP
46
47 combined with HFNO for improving oxygenation and reducing the need for intubation compared
48
49 with HFNO support alone, as well as the safety of the PP therapy in non-intubated COVID-19
50
51 patients.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1.3. Primary Objectives

The primary outcome for the efficacy of PP combined with HFNO will be the treatment failure rate at 28 days, defined as a combination of (1) death, (2) intubation.

1.4. Secondary Objectives

The secondary outcomes for the efficacy of PP combined with HFNO will be the improvement of SpO₂/F_IO₂ or PaO₂/F_IO₂ from HFNO alone to HFNO+PP. SpO₂/F_IO₂ will be utilized to substitute PaO₂/F_IO₂ as a means for evaluating oxygenation.¹¹⁻¹⁴ As a practical substitute to PaO₂/F_IO₂, SpO₂/F_IO₂ has been shown to have a strong linear relationship in moderate to severe ARDS¹⁴ and was recommended as a diagnostic tool for early enrollment in clinical trial.¹³ F_IO₂ will be titrated to maintain SpO₂ at 90-95%. Conditional to availability of continuous EtCO₂, and tcPCO₂ at participating hospitals, the variation of calculated V/Q ratio (three-compartment model) will also be reported for the first 72h.

Other secondary outcomes including the time duration for PP therapy, PP complications including skin break down, tube/I.V. dislodgement, and the threshold of SpO₂/F_IO₂ for successful PP in severe COVID-19 cases, HFNO duration, ICU length of stay and hospital length of stay, mortality at 28d.

Subgroup analyses according to the severity of hypoxemia, will also be performed (three subgroups: SpO₂/F_IO₂ < 310, SpO₂/F_IO₂ < 240, SpO₂/F_IO₂ < 140, which corresponds to the usual mild, moderate, severe ARDS classifications)

2. STUDY METHODS

This is a multi-center randomized controlled trial, which has been approved by Ethics Committee for all participating hospitals in Québec. Hospitals outside Québec will pursue their own local IRB approval.

2.1. Inclusion criteria

1. COVID-19, either microbiologically confirmed, or clinically suspected and pending confirmation
2. Lung infiltrates documented on any imaging modality (POC-US, RXP, CT-scan)
3. Respiratory distress that requires support with HFNO in treating physician judgment. At Verdun Hospital, the usual criteria for HFNO initiation are : (1) SpO₂<94 with on 4L/min O₂ via conventional nasal cannula, OR (2) RR > 26 despite O₂ supplementation at 4L/min

2.2. Exclusion criteria

The exclusion criteria are

- 1) If the patients have a consistent $\text{SpO}_2 < 80\%$ when on evaluation with a FiO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue ($\text{RR} > 40/\text{min}$, $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ / $\text{pH} < 7.30$, and obvious accessory respiratory muscle use);
- 2) Immediate need for intubation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$ or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 90$, unable to protect airway or mental status change);
- 3) Hemodynamic instability that requires vasopressor support
- 4) Unable to collaborate with HFNO/PP
- 5) Chest trauma or any contraindication for PP
- 6) Pneumothorax
- 7) Age < 18 years
- 8) Pregnancy
- 9) Unable to consent.
- 10) severe obesity ($\text{BMI} > 40$) that precludes PP
- 11) End-of-live care

3. PROCEDURES INVOLVED

3.1. Recruiting and consent

All patients admitted with severe COVID-19 that requires treatment with HFNO will be screened for inclusion and all consenting patients fulfilling the inclusion and exclusion criteria will be included.

All participating subjects provide verbal informed consent before randomization. Due to infection control practices, written consent is not possible.

3.2. Randomization and masking

A randomized sequence will be generated for each participating hospital. Sealed envelopes containing the allocation will be provided to each hospital. The sequence will be generated in R, using a random block allocation, with variable block size.

3.3. Blinding and Quality Control

The trial will be overseen by a steering committee, and data quality control will be completed by independent data monitoring board. Clinicians and epidemiologists of above organization are not members of participating in our research group. Research coordinator will timely verify database and regularly monitored all the centers on site to ensure the accuracy of the data record-

1
2
3
4 ed. An investigator at each center is responsible for enrolling patients in the study, ensuring ad-
5
6 herence to the protocol, and completing the case-report form. Although the individual study as-
7
8 signments of the patients could not be blinded, the coordinating center and all the investigators
9
10 will remain unaware of the study group outcomes until the data are unlocked. All the analyses
11
12 are performed by the study statistician not involved in study recruitment, and blind of random-
13
14 ization group until database lock.
15
16
17
18
19
20
21

22 ***3.4. Prone positioning implementation***

23
24
25 PP will be performed before or 1 hour after meal. Before PP, all the I.V. lines and nasal can-
26
27 nula will be checked by clinicians. PP will be performed by patient under the supervision of clin-
28
29 icians. Assistance will be offered if needed. If tolerated, PP will be maintained for at least 30
30
31 minutes, until the patients feel tired to keep that position. PP will be performed minimum twice a
32
33 day for the first 3 days after the patient's enrollment. Patients will be informed to maintain prone
34
35 position as long as they can. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 92-95%.
36
37
38
39

40
41 Protocol for sedation and comfort evaluation during PP: No sedation will be used during the
42
43 PP. The patients are monitored by bedside respiratory therapist and nurses for their comfort and
44
45 tolerance for the PP at 5mins, 30 minutes after PP for the first PP in each day.
46
47
48
49
50

51 ***3.5. HFNO treatment***

1
2
3
4 HFNO will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher &Paykel Health care Lim-
5
6 ited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37 °C. Nasal cannula size should be ≤
7
8 50% of the patient's nostril size. F₁O₂ will be adjusted to maintain SpO₂ at 90% to 95%. Flow
9
10 and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response. Patients' vital
11
12 signs, SpO₂, oxygen device and F₁O₂ before HFNO will be recorded, Patients' vital signs, SpO₂,
13
14 HFNO flow and F₁O₂ at 30 mins, and 2 hour of HFNO will also be recorded for both groups.
15
16 HFNO will be continuously delivered after enrollment in the study for ≥16 hours a day in the
17
18 first 3 days. Patient comfort to HFNO, will be assessed by means of a scale used and validated in
19
20 previous studies that is defined as follows: 1, bad; 2, poor; 3, sufficient; 4, good; 5, very good.
21
22 Patients' vital signs, SpO₂, HFNO flow and F₁O₂, as well as patient comfort will be documented
23
24 every 4-6 hours. In order to prevent virus transmission, all the patients with HFNO treatments
25
26 will wear a surgical mask over the face.¹⁶
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 ***3.6. Withdrawal criteria***

- 38
39
40 1) Patients cannot tolerate HFNO or prone position for >30 mins
41
42
43 2) Patients experience any significant side effects during prone position,
44
45

46 ***3.7 Weaning criteria***

- 47
48
49 1) Patients' PaO₂/F₁O₂ > 300mmHg, or SpO₂/F₁O₂ > 340
50
51
52
53
54

55 ***3.8 Primary endpoint***

1
2
3
4 28 days after randomization.
5
6
7
8
9
10

11 12 13 **4. CHARACTERISTICS OF DATA/SPECIMENS TO BE ANALYZED** 14

15 16 **4.1. Data collection** 17

18
19 The following information of all patients is collected in a data file: patients' characteristics,
20 including age, gender, medical history, diagnosis for COVID-19, the laboratory and microbiolo-
21 gy findings, treatment and outcome. Complications including skin breakdown, IV line or nasal
22 cannula dislodgement or desaturation during position change. The respiratory assessments be-
23 fore, during the treatments of HFNO or HFNO with prone position.
24
25
26
27
28
29
30

31 32 **4.2. Statistical analysis** 33

34
35 Definition of the two groups: The patients who receive the prone positioning are classified as
36 prone positioning group. The patients who receive HFNO alone are classified as HFNO group.
37
38

39
40 Comparisons between the two groups: Quantitative continuous variables are given as either
41 means (\pm SDs) or medians (with inter-quartile ranges) are compared using the unpaired Student's
42 t test or the Mann-Whitney test. Qualitative or categorical variables are compared with the chi-
43 square test or the Fisher's exact test. ANOVA for paired tests to compare the same variables col-
44 lected at different time points are used. The cumulative probability of remaining on spontaneous
45 breathing are compared with the Kaplan-Meier estimate of survival and the log-rank test to com-
46 pare the two groups. Univariate and multivariate analyses of risk factors for PP failure are per-
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 formed with logistic regression. All analyses are in intention to treat, and the level of significance
4
5 is set at 0.05.
6
7

8 9 **4.3. Sample size calculation**

10
11
12 Sample size estimation: Base on the intubation rate for COVID-19 induced ARDS patients
13
14 reported in previous studies from 40% to 77%¹⁸⁻²⁰, we estimate at least a total of 346 subjects
15
16 with an expected intubation rate of 60% in the moderate to severe ARDS patients with HFNO
17
18 support, and of 45% [$80\% * (1-0.25)=45\%$, a 25% reduction] in the PP patients in our cases, with
19
20 a confidence level $(1-\alpha)=95\%$ and power level $(1-\beta)=80\%$.
21
22
23
24
25
26
27

28 **5. ACKNOWLEDGMENTS**

29
30
31 This protocol borrows heavily from the Rush University and CHRU Tours study protocols.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNO or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
- Guerin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
- Marini JJ, Hurford WE. Should Early Prone Positioning Be a Standard of Care in ARDS With Refractory Hypoxemia? Wrong Question-Reply. *Respir Care*. 2016;61(11):1564-1565.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288.

1
2
3
4 Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, In-
5 dication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respiratory care*. 2016;61(4):529-541.
6
7

8
9 Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional
10 oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-
11 analysis. *Intensive care medicine*. 2019;45(5):563-572.
12
13
14
15
16
17
18
19

20 Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning.
21
22 *Chest*. 2017;151(1):215-224.
23
24

25
26 Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-
27 2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.
28
29 *Lancet Respir Med*. 2020.
30
31
32

33
34 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with
35 COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 395: 10229.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Title: Awake Prone Positioning to Reduce invasive VEntilation in COVID-19 induced Acute Respiratory failure (APPROVE-CARE)

Table of content

1. Study summary
2. Study team
3. Sponsor
4. Background and rationale
 - a. COVID19 and Hypoxemia
 - b. Proning
 - c. Rationale for treating patients with COVID19 pneumonia with proning
5. Study Aims and objective
 - a. Research hypothesis
 - b. Study aim
 - c. Study objective
6. Study design
 - a. Study design
 - b. Study timeline
 - c. End of study
7. Study outcome measure
 - a. Primary outcome measure
 - b. Secondary outcome measure
8. Patient Eligibility
 - a. Study setting
 - b. Study population
 - c. Eligibility criteria
 - d. Co-enrollment guidelines
9. Patient screening, consent and recruitment
 - a. Patient screening
 - b. Informed consent procedure
10. Assignment of intervention
 - a. Allocation
 - b. Blinding
11. Schedule of assessment
 - a. Study visit and procedure
12. Data collection and management
 - a. Data collection
 - b. Data management
 - c. Data quality
13. Statistical Considerations
 - a. Sample size
 - b. Analysis population
 - c. Missing data

1
2
3
4
5
6 **14. Data monitoring**

- 7 a. Data access
- 8 b. Monitoring arrangement

9 **15. Regulation, Ethics and governance**

- 10 a. Regulatory and ethics approval
- 11 b. Protocol compliance
- 12 c. Good clinical practice
- 13 d. Indemnity
- 14 e. Patient confidentiality
- 15 f. Data access
- 16 g. Record retention
- 17 h. Competing interest

18 **16. Dissemination**

1. Study summary

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak is a pandemic associated with a pneumonia which can worsen rapidly into respiratory failure known as acute respiratory distress syndrome (ARDS). There is a high rate of mortality in patients with severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. Adjunctive therapies constitute an important part of the management of early moderate to severe ARDS. In patients with confirmed moderate-severe ARDs receiving invasive mechanical ventilation, prone position promotes lung homogeneity, improves gas exchange and respiratory mechanics permitting reduction of ventilation intensity, and reducing lung injury. Prone positioning has been demonstrated to save lives and is recommended in evidence-based guidelines for the management of moderate-severe ARDS.

The use of proning outside of mechanically ventilated patients to improve gas exchange and reduce the end for invasive ventilation has not been extensively studied outside of case series. There is no physiological reason why it should not benefit to the same extent in self ventilating patients requiring supplemental oxygen. Maintaining self ventilation is associated with increased aeration of dependent lung regions, less need for sedation, improved cardiac filling, and better matching of pulmonary ventilation and perfusion and thus oxygenation.

In this protocol, we outline details for a registry study and a randomized clinical trial to determine whether placing patients who have hypoxemia related to COVID19 into a prone position can improve oxygenation and reduce the requirement for mechanical ventilation. If effective, this simple intervention could be widely and rapidly implemented, potentially reducing the need for ICU admission and invasive ventilation, and potentially even saving lives.

1
2
3
4
5
6
7
8 **2. Study team**

9 **Intensive Care Medicine**

10 Dr. Bairbre McNicholas
11 Dr. Camilla Giacommini
12 Dr. David Cosgrove
13 Dr. Peter Moran
14 Dr. John Laffey

16
17 **Infectious Diseases**

18 Dr David Gallagher

19 **Respiratory medicine**

20 Dr Fatma Garguoum
21
22
23

24 **3. Study sponsor**

25
26 Pending acceptance from Clinical research facility, National University of Ireland, Galway
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. Background and rationale

a. COVID19 and Hypoxemia

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) first appeared in Wuhan China in December 2019. It has since spread and was declared a worldwide pandemic by the World Health Organisation in March 2020.(1) Its main route of infection are respiratory droplets and contact transmission. Many infections will be asymptomatic or mild, but a subset require hospitalization and admission to critical care is associated with a high morbidity and mortality from the disease. Acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation is associated with a 40-60% mortality. To date, there are no specific pharmacological therapies currently although many are being trialled.(2)

b. Prone position physiology

Prone position is a non-pharmacological treatment used in patients with severe ARDS which has proven mortality benefits in this population. (3)

Physiological studies have shown differences in ventilation pressures in distinct regions of the chest depending on whether one is in the prone or supine position. While breathing in a supine position, the ventral chest wall is lifted by a driving pressure driven by the difference between pleural pressure and atmospheric pressure ($P_{\text{pleural}} - P_{\text{atmospheric}}$): the diaphragm moves caudally ($P_{\text{pl}} - P_{\text{abdomen}}$), and the dorsal chest wall moves minimally as lying in contact with a rigid surface. In the supine position, there is a reduction in alveolar size from sternum to vertebra in the supine position at the end of the expiration. This phenomenon has also been clearly identified with CT scans (6-9), and leads to a greater expansion of the nondependent regions and lesser expansion of the dependent parenchyma (6-8).

Contrarily while prone, the dorsal chest wall lifts, the diaphragm shifts similarly to supine position, and the ventral chest wall, now in contact with the firm surface of the bed, is impeded from expanding (8). In the prone position the gravitational forces compress the ventral region, but this effect is damped by regional expansion due to shape matching between lung parenchyma and vertebrae. As the lung mass is anatomically greater in dorsal regions (nondependent when prone) than in ventral region (dependent when prone), the increased aeration and recruitment of the dorsal region tends to exceed the decreased aeration and derecruitment of the ventral regions. That generates a more homogenous ventilation (6) across the entire lung, resulting in a reduction in transpulmonary pressure (P_{tp}), which is defined as the difference between the airway pressure (P_{aw}) and pleural pressure (P_{pl}) ($P_{\text{tp}} = P_{\text{aw}} - P_{\text{pl}}$).

Furthermore, when an individual is supine the heart compresses the medial posterior lung parenchyma (10) and the diaphragm compresses the posterior-caudal lung parenchyma, with the abdominal contents displacing the diaphragm cranially (8,10). Compression by either the heart and/or the diaphragm may exaggerate dependent lung collapse in the supine position (9). During prone ventilation, the heart becomes dependent, lying on the sternum, potentially decreasing medial-posterior lung compression (10). In addition, the diaphragm is displaced caudally, decreasing compression of the posterior-caudal lung parenchyma.

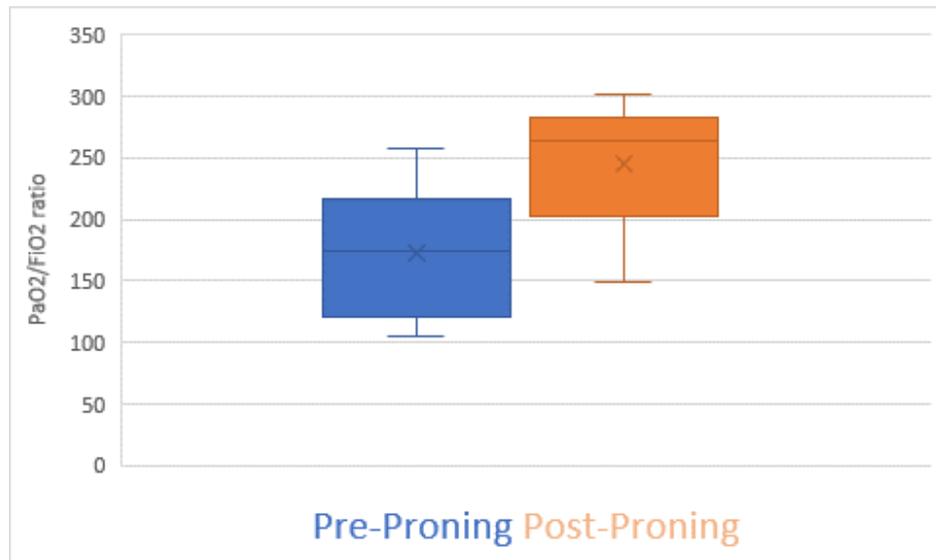
A further advantage observed in prone position is both an improvement of ventilation/perfusion match and an increase in cardiac output: the latter is thought to be due to the effect of increased lung recruitment and reduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction, resulting in increases in right ventricular preload and decreased right ventricular afterload and a decrease in pulmonary vascular resistance (11,12). This is how prone position can lead to consistent improvement in oxygenation and gas exchange. An important recent study by Guerin et al. showed that prone positioning applied for at least 16 hours per day in patients with ARDS and PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg significantly reduced 28-day mortality (16% vs 32%).(15) From currently available evidence, prone positioning may be of value even if there is no improvement in gas exchange [10-14].

Experience with proning self-ventilating patients

Prone position results in improved ventilation and blood flow ratios. In mechanically ventilated and often paralysed patients, proning requires a high nursing input and patients are at risk for pressure sores related to the position. These issues are less pertinent in patients who are self-ventilating. Proning self-ventilating patients is not commonly carried out as patients with reduced oxygenation generally require assisted ventilation. However, avoidance of mechanical ventilation by improving oxygenation may be importance in COVID19 as outcomes for patients who require mechanical ventilation are poor and resources become limited. We report experience with proning in self ventilating patients at both ward level and in the ICU for patients with confirmed COVID19 and in a patient without COVID19 with ARDS (table 1). Increase in P/F ratio before and after proning is demonstrated in figure 1.

covid	SESSION	Gender	Age	PRE-Proning						POST-Proning						Notes
				rr (average/hr)	pH	paO2	PaCO2	PF	rr (average/hr)	pH	paO2	PaCO2	PF			
1 ICU	1	F	31	28	102	7.53	8.37	3.91	105	15	76	7.51	11.9	4.23	149	Tolerated well
1 ICU	2	F	31	20	82	7.47	11.4	4.78	171	18	81	7.41	17.6	5.35	264	
		M	79													Did not tolerate well-uncomfortable but otherwise no Adverse events
2 ICU	1	M	79	34	91	7.43	12	4.79	257	35	100	7.42	12.9	5.06	276	
				HR	spO2	fiO2				HR	spO2	fiO2				
3 Shannon	1	F	79		72	94	0.4		204		68	95	0.3		301	Tolerated well
4 Shannon	2	M	81			92	0.15		654		95	0.15			678	Mod well tolerated
Non covid																
1 ICU	1	M	62	21	83	7.51	8.35	4.99	125	24	72	7.48	17.5	5.51	263	Tolerated reasonably well
	2	M	62	25	81	7.46	9.51	5.6	178	28	94	7.49	13.2	5.32	220	

Table 1 Patients with (n=4) and without (n=1) COVID19 who underwent proning whilst self-ventilating are demonstrated. Patients underwent 1-2 sessions with physiological data and tolerability demonstrated. RR respiratory rate, HR heart rate, PF paO₂ to FiO₂ ratio



Rationale for treating patients with COVID19 pneumonia with proning

Patients with COVID19 that require invasive mechanical ventilation have a high mortality. We hypothesise that early proning for self-ventilating patients with suspected or confirmed COVID19 who have hypoxemia (spO₂ <94%) despite high flow nasal cannula or face mask oxygen via venturi (fiO₂ 40%) will result in improved oxygenation, reduced work of breathing and a reduced the need for invasive mechanical ventilation.

Bioimpedance study on the effect of Proning

Bioimpedance, specifically across the lungs, has been studied in Chronic Heart Failure (CHF) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This measurement can provide a number of useful indicators of respiration rate, respiration volume, and fluid in the lungs. Bioimpedance may be useful to predict who will benefit from proning and give an indicator of changes in fluid dynamics within the lung non-invasively. In a subset of patients, we will apply a bioimpedance device to assess for changes in depth of respiration, changes in lung edema following supine to proning in self ventilating patients. (16)

Study Aims and objective

c. Research hypothesis

In patients that are hypoxic secondary to COVID19, the use of prone positioning will result in a reduction in requirement for invasive mechanical ventilation. Key secondary hypothesis include that prone positioning will result reduced requirement for assisted ventilation, in improved oxygenation as measured by either S/F or P/F ratio, reduced work of breathing and these can be detected in a subset of patients using a bioimpedance monitor.

d. Study aim

The study aims to assess the effect of prone positioning in patients who have hypoxemia related to COVID19 on:

1. need for mechanical ventilation
2. Improvement in oxygenation as measured by S/F or P/F ratio
3. Patient work of breathing as measured by the respiratory distress observation scale (table 2)
4. tolerability of the position as measured by the total number of hours in prone position

e. Study objective

Primary objective

To assess the effect of prone positioning on requirement for mechanical ventilation in patients with suspected or confirmed COVID 19 infection.

Secondary objective

To assess the effect of prone positioning on:

- i. Length of time tolerating prone positions measured in minutes from prone to request to return to supine position or emergency repositioning if required
- ii. SpO₂: FiO₂ ratio (as a surrogate marker of P/F ratio) measured before proning and 1 hours after proning or P/F ratio where arterial line available
- iii. Number requiring increase in ventilatory assistance (CPAP+BIPAP+IMV etc)
- iv. Work of breathing assessment
- v. Feasability of detecting changes in lung edema and respiratory pattern in patients in prone position using bioimpedance

5. Study design

a. Study design

Registry study of patients undergoing proning study followed by Multi centre open label randomized controlled study in which patients are randomized to prone positioning or standard care. Study within a study assessment of bioimpedance to assess changes in lung edema with

b. Study timeline

Study will begin 4th April 2020 and until 28 days following the last enrolled patient

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

c. End of study

Study will continue until 28 days after the last enrolled patient or for 6 months until October 2020, depending on levels of enrolment.

6. Study outcome measure

a. Primary outcome measure

- i. Requirement for invasive mechanical ventilation

b. Secondary outcome measure

- i. Length of time tolerating prone positions measured in minutes from prone to request to return to supine position or emergency repositioning if required
- ii. SpO₂ : FiO₂ ratio (as a surrogate marker of P/F ratio) measured before proning and 1 hours after proning or P/F ratio where arterial line available
- iii. Number requiring increase in ventilatory assistance (CPAP+BIPAP+IMV etc)
- iv. Work of breathing assessment
- v. Feasability of detecting changes in lung edema and respiratory pattern in patients in prone position using bioimpedance

7. Patient Eligibility

a. Study setting

A ward in which patients with COVID19 are receiving supplemental oxygen, high flow nasal cannula, high dependency unit, and intensive care unit

Study population

Patients who have *suspected or confirmed* COVID19 who have infiltrates on CXR and who have an oxygen requirement of >4L to keep oxygen saturations about 94% by either venturi mask or high flow nasal cannula

b. Eligibility criteria

Inclusion criteria

Suspected or confirmed COVID19 infection

Bilateral Infiltrates on CXR

SpO₂ <94% on FiO₂ 40% by either venturi facemask or high flow nasal cannula

RR>40

Able to provide written informed consent

Exclusion criteria

Age <18

Uncooperative or likely to be unable to lie on abdomen for 16 hours

Vomiting or bowel obstruction

Palliative care

Multiorgan failure

Standard contraindications to prone positioning include the presence of an open abdominal wound, unstable pelvic fracture, spinal lesions and instability, pregnancy > 20/40 gestation and brain injury without monitoring of intracranial pressure.

c. Co-enrolment guidelines

Patients will be eligible for inclusion in other studies

8. Patient screening, consent and recruitment

a. Patient screening

All patients admitted to a COVID19 ward, COVID ICU or HDU will be screened for inclusion in the study.

b. Informed consent procedure

As patients will be self-ventilating, written informed consent or witnessed consent to reduce fomite transmission will be obtained for each patient enrolled in the study. A patient information leaflet will be given to all patients screened as eligible. After a period of time to read and consider the information leaflet time will be given for questions, and then if the patient consents to be involved, written consent will be obtained. Due to the risk of fomite transmission of SARS-CoV-2 a photo will be taken of the signature pages of the consent, and stored in a password protected encrypted database, stored under the title "STUDYNUMBER_CONSENT". The original consent form will be disposed of in yellow waste from the patient room, which should be destroyed.

9. Assignment of intervention

Patients assigned to the intervention will be asked to remain in prone position for at least 1 hour and if possible as close to 16 hours per day with 45 minute breaks permitted for meal times. Call bell will be given to the patient and an oxygen probe will be attached to the patient to monitor spO2 during the procedure. IN a subset of patients, a bioimpedance device will be applied to assess pattern of respiratory rate and for lung edema. Proning procedure will continue until oxygen requirements are below FiO2 0.4 via venturi mask or high flow to maintain SpO2>94% or intubation or discharge or death.

a. Allocation

Patients will be allocated to either arm of the study based on data from registry study.

b. Blinding

It is not feasible to blind staff or patients as to the procedure. Study data will be blinded for the purposes of analyses, assigned as group 1 or group2 rather than prone / not prone.

10. Schedule of assessment

a. Study visit and procedure

See CRF attached

11. Data collection and management

a. Data collection

Data will be collected using paper case report form initially followed by an electronic case report form. Details of CRF attached. No patient identifiers will leave hospital unit and all data sent to CRF at NUI Galway will be pseudoanonymised.

b. Data management

See CRF attached

c. Data quality

Data quality will be audited by the CRF at NUI Galway as responsibility of the study sponsor.

12. Statistical Considerations

a. Sample size

A registry study of patients undergoing proning will be started immediately in centres to give further information on the feasibility of the study. From ICNARC data on patients admitted to ICU with COVID19, 60% required advanced respiratory support. From this, we propose a 60% intubation rate in this cohort as defined above and that proning will decrease it to 40%. From this, 97 patients per group for a beta of 0.2 and alpha 0.05, requiring the need to recruit 200 patients.

b. Analysis population

Data will be analysed on an intention to treat basis with all data for patients who consented to be involved included in baseline data analysis. Outcome data will be analysed for all patients who were positioned in the prone position for any length of time. A further per protocol analysis will be carried out on all patients who tolerated at least 1 hour of the daytime proning time and at least 2 hours of the night time proning period in any 24 hour period.

c. Missing data

Missing data will be completed using last observation carried forward and the percentage of datasets with full or missing data will be reported.

13. Data monitoring

a. Data access and Monitoring arrangement

The eCRF will be secured and compliant with 21 CFR part 11. eCRF has an audit trail in place, participating centers only have accounts available for delegated people and specific login accounts are created to only edit for their own site. External monitors can only view data and enter queries, they cannot change data. No directly identifiable data will be stored in the eCRF, e.g. only year of birth and no date of birth will be captured Audit trail in place (eCRF) compliant with 21 CFR part 11. Also compliant with the EU Directive on data protection 95/46/EC. eCRF only accessible via site-specific (password-regulated) delegated log-in. (21 CFR part 11 compliance). Also compliant with the EU Directive on data protection 95/46/EC. A

Standard contractual clauses for the transfer of personal data from the Community to third countries (controller to controller transfers) has been signed

14. Regulation, Ethics and governance

a. Regulatory and ethics approval

A submission for approval from the Galway University Hospitals Research ethics committee has been filed.

b. Protocol compliance

A Request for sponsorship from the CRFG at NUI Galway has been sought which will provide the necessary manpower for trial oversight, quality, statistical analysis.

c. Good clinical practice

All individuals who will participate in conducting this study and have signed a delegation log will require an up to date certificate of good clinical practice.

d. Indemnity

Patients will be covered under the HSE Clinical Indemnity Scheme

e. Patient confidentiality

A Data privacy impact assessment has been filed for the study. Patient confidentiality will be maintained by keeping data collected in the study coded. The key will be at the local study site where patient is included. No Personal detail or identifying data will be transferred from the site to the sponsor where the data will be analysed. The coded data will be securely entered via the electronic case report form which will be managed by Nui Galway. The naed data controlled will be the principal investigator, associate investigators, biostatisticians affiliated with NUI Galway. The site lead will have received training in regard to the requirements under GDPR that relate to health research. A data protection impace assessment will be completed and submitted to the SAOLTA data protection officer.

f. Data access

The data will be collected using a paper or digital case report form and the data will be collected in a coded form. The key for the data will be at the local study site in which the patient is included. Data will only be stored on protected and accredited servers. No personal details or identifying data will be transferred from the site to the coordinating centre at NUI Galway where the data will be analysed. The data will be retained for 15 years or as long as local legislation requires. Confidentiality will be maintained by sponsor only having access to coded data and the key only available at the local site. Clinical notes will need to be reviewed by the clinical research team on site. No identifiable data will be collected in the process. Information regarding current clinical presentation and clinical trajectory over the course of hospitalization will be collected Information regarding the patient will be taken out of the record and added to the crf

g. Record retention

Participants are requested to give consent to store their data for 15 years (without this permission, patient cannot participate). Next, participants are asked whether there coded data can be used for future

research in the field of lung infections (data will also be stored 15 years for this purpose, with extra consent as described).

h. Competing interest

The principal investigators have no conflict of interest related to this study.

15. Dissemination

Results of both registry and randomised controlled trial will be published in an international journal following peer review. To incentivise participation in the study, centers that recruit a patient will be permitted to have one author on final publication. For each additional 10 patients recruited, a further author from that centre will be added to the authors list.

References

- 1) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020;395:497-506
- 2) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet*. E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020
- 3) Gattinoni et al. "Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits". *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:11.
- 4) Hubmayr RD. "Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story". *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1647–1653.
- 5) Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. "Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome". *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8–13.
- 6) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. "Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure". *Anesthesiology* 1991;74:15–23.
- 7) Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. "Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome". *JAMA* 1993;269:2122–2127.
- 8) Lai-Fook SJ, Rodarte JR. "Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure". *J Appl Physiol* 1991;70(3):967.
- 9) RK, Hubmayr RD. "The prone position eliminates compression of the lungs by the heart". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1660–1665.
- 10) Agostoni E, Mead J. "Statics of the respiratory system". In: "Handbook of Physiology", Macklem P, Mead J (Eds), American Physiologic Society, Bethesda 1986, p.387.
- 11) Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. "A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group". *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1644.
- 12) Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ. "Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):2005.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6 13) Jozwiak M, Teboul JL, Anguel N, Persichini R, Silva S, Chemla D, Richard C, Monnet X. "Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome". *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1428.
- 7
- 8
- 9 14) Nyrén S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sánchez-Crespo A. "Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers". *Anesthesiology*. 2010 Mar;112(3):682-7.
- 10
- 11
- 12 15) Guerin, C., et al., Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2013. 368(23): p. 2159-68.
- 13
- 14 16) Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. Putensen C, Hentze B, Muenster S, Muders T. *J Clin Med*. 2019 Aug 7;8(8):1176. doi: 10.3390/jcm8081176.
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

For peer review only

PROMOTEUR	CHRU de Tours 2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 9 
Protocole d'essai clinique hors produit de santé RIPH I	
N° IdRCB	2020-A01121-38
CODE ÉTUDE	DR200125
TITRE COMPLET	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aigüe induit par la maladie COVID-19
ACRONYME	HIGH-PRONE-COVID-19
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Yonatan Perez Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours
VERSION DU PROTOCOLE	Version n°1.1
DATE DU PROTOCOLE	22/04/2020
ANSM	Référence du dossier : HPSAEC1-2020-04-00003 Date de l'autorisation : 20/04/2020
CPP	Comité : CPP SUD MEDITERRANEE III Référence du dossier (SI) : 20.04.16.89134 Date de l'avis : 23/04/2020
CNIL	Engagement de la Méthodologie de référence MR-001 par le Promoteur
CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIÉTÉ DU CHRU DE TOURS. AUCUNE INFORMATION NON PUBLIÉE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ÊTRE DIVULGUÉE SANS AUTORISATION ÉCRITE PRÉALABLE DU CHRU DE TOURS.	

MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES (MS)

Numéro de version (après MS)	Date	Justification de la MS

EQUIPE PROJET

<p><u>Investigateur coordonnateur :</u></p> <p>Dr Yonatan Perez Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours 2, Boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9 Tél : 02 47 47 38 55 E-Mail : Y.PEREZ@chu-tours.fr</p>	<p><u>Partenaire :</u></p> <p>Fisher & Paykel Healthcare SAS. 10, Avenue du Québec - Bâtiment F5 BP 512 Villebon-Sur-Yvette 91946 Courtaboeuf CEDEX, France</p>
<p><u>Promoteur :</u></p> <p>CHRU de Tours 2, Boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9 Responsable de la recherche : Monsieur Julien Le Bonniec Directeur de la Recherche et de l'Innovation Tél : 02 18 37 08 01 E-Mail : recherche.clinique@chu-tours.fr</p>	<p><u>Méthodologie, biostatistique et data management et économie de la santé</u></p> <p>Composante biométrie, INSERM CIC-P 1415, CHRU de Tours Responsable : Pr Bruno Giraudeau Méthodologiste : Dr Elsa Tavernier Tél : 02 47 47 47 11 E-Mail : elsa.tavernier@univ-tours.fr Economie de la santé : <i>non applicable</i></p>
<p><u>Coordination et monitoring</u></p> <p>Cellule Promotion et Contrôle Qualité, CHRU de Tours Responsable : Mohamed Ait Amer Meziane Tél : 02 47 47 70 07 E-Mail : M.AITAMERMEZIANE@chu-tours.fr</p>	<p><u>Vigilance</u></p> <p>Unité de Vigilance des Recherches Biomédicales, CHRU de Tours Responsable : Pr Annie-Pierre Jonville-Bera Vigilant : Marie-Sara Agier Tél : 02 47 47 80 37 E-Mail : uvrb@chu-tours.fr</p>
<p><u>Comité scientifique :</u></p> <p>Stephan Ehrmann, Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours, France Jie Li, Rush University Medical Center, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care, Chicago, Etats-Unis Yonatan Perez, Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours, France Jean-Pierre Frat, Réanimation médicale, CHU de Poitiers, France Elsa Tavernier, CIC-P 1415, CHRU de Tours, France</p>	

Titre de l'étude

Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aigüe induit par la maladie COVID-19 (*HIGH-PRONE-COVID-19*)

Promoteur**CHRU de Tours**

2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 9

Tours,
Signature du promoteur

Julien Le Bonniec

Directeur de la Recherche et de
l'Innovation

Investigateur coordonnateur**Dr Yonatan Perez**

Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours

Tours,
Signature du coordonnateur

Dr Yonatan Perez

RÉSUMÉ

TITRE	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19
PROMOTEUR	CHRU TOURS
INVESTIGATEUR	Dr Yonatan Perez
COORDONNATEUR	Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours
CONTEXTE / JUSTIFICATION	<p>Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) induit une mortalité élevée, particulièrement dans le cadre de la maladie COVID-19. Chez les patients souffrant de SDRA ventilés mécaniquement de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale le décubitus ventral a permis de réduire de façon significative la mortalité.</p> <p>Par ailleurs, la mise en œuvre d'un traitement par haut débit nasal, technique non invasive d'assistance respiratoire et d'oxygénation, a permis de réduire le recours à l'intubation trachéale et de réduire la mortalité chez les patients les plus sévères souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Le haut débit nasal représente une modalité thérapeutique retenue par les recommandations internationales concernant la prise en charge des patients COVID (Alhazzani 2020).</p> <p>La mise en décubitus ventral chez des patients conscients sous haut débit nasal s'est avérée faisable et associée à une augmentation du rapport PaO₂/FiO₂ dans une étude pilote de 20 patients souffrant de SDRA.</p> <p>Les données préliminaires issues des patients souffrant de SDRA lié à la maladie COVID-19 semblent montrer une efficacité importante du décubitus ventral chez les patients intubés en termes d'oxygénation ainsi que du haut débit nasal avant intubation. Ainsi, près de la moitié de patients de réanimation décrits dans la cohorte princeps de la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine avaient reçu du haut débit nasal ; le haut débit nasal combiné au décubitus ventral a</p>

	<p>été intégré dans les protocoles de soins de certains hôpitaux chinois.</p> <p>Nous formulons l'hypothèse que l'application combinée du haut débit nasal et du décubitus ventral permette d'améliorer significativement le devenir des patients souffrant de COVID-19 en réduisant le recours à l'intubation trachéale et aux thérapeutiques associées comme la sédation et l'administration de curares induisant un bénéfice tant individuel que collectif en termes de mobilisation de ressources de réanimation.</p> <p>Il s'agit d'une approche totalement originale de prise en charge ventilatoire, la mise en décubitus ventral n'ayant pas été testée à large échelle et particulièrement adaptée au contexte COVID compte tenu de la tension sur les ventilateurs.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer le bénéfice clinique de la mise en décubitus ventral de patients souffrant de COVID et traités par haut débit nasal en termes de réduction de recours à des techniques d'oxygénation plus lourdes et de réduction de la mortalité.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Evaluer l'efficacité en termes d'oxygénation, d'évolution de la pneumonie et de devenir des patients.</p> <p>Evaluer la faisabilité et la sécurité en termes de confort du patient et de survenue de complication.</p>
SCHEMA D'ETUDE	Essai contrôlé randomisé multicentrique réalisé en ouvert et en 2 groupes parallèles.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Echec thérapeutique au cours des 14 jours suivant la randomisation : décès ou intubation ou recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution de l'oxygénation au cours des 14 jours suivant la randomisation (rapport PaO₂/FiO₂, SpO₂ (oxymétrie de pouls avec SpO₂ ≤ 97%)/FiO₂ et ROX index) - Evolution du rapport SpO₂/FiO₂ (SpO₂ ≤ 97%) et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral - Evolution du score OMS de gravité de la maladie COVID - Confort des patients avant, pendant et après la première séance de décubitus ventral - Survenue de lésions cutanées sur la face antérieure du corps

	<ul style="list-style-type: none"> - Déplacement de dispositifs intra-vasculaires lors des retournements - Durée de recours au haut débit nasal - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital - Mortalité en réanimation et à l'hôpital
PARTICIPANTS	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte souffrant de pneumonie COVID-19 selon les critères diagnostiques en vigueur au moment de l'inclusion ou très fortement suspectée - Patient traité par haut débit nasal - SDRA léger, modéré ou sévère : opacités radiologiques bilatérales non expliquées entièrement par des épanchements, atélectasies ou nodules ; hypoxémie aiguë avec aggravation dans les 7 jours précédents, non entièrement expliquée par une défaillance ventriculaire gauche ; rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg (ou SpO₂/FiO₂ équivalent (SpO₂ ≤ 97%)) - Bénéficiaire ou affilié à un régime de sécurité sociale - Consentement éclairé <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication d'intubation trachéale immédiate - Insuffisance circulatoire aiguë significative évolutive - Altération de la vigilance, confusion, agitation - Indice de masse corporelle > 40 kg/m² - Traumatisme thoracique ou autre contre-indication au décubitus ventral - Pneumothorax - Personne vulnérable : sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle connue à l'inclusion - Femme enceinte ou allaitante
INTERVENTION	<p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95% - <u>Décubitus ventral</u> : selon la tolérance du patient l'objectif est de passer jusqu'à 16h en décubitus ventral par période de 24h. Au

	<p>minimum deux séances d'une durée minimale de 30 minutes chacune doivent être réalisées quotidiennement.</p> <p>- Prise en charge habituelle par ailleurs</p>
	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>- Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%</p> <p>- Prise en charge habituelle par ailleurs</p>
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<p>Screening de tous les patients souffrant de COVID confirmé ou suspect et soumis à une oxygénothérapie ≥ 4 L/min</p> <p>J1 : visite d'inclusion et randomisation</p> <p>Mise en œuvre des thérapeutiques du bras de randomisation dans les 6h suivant l'inclusion</p> <p>J1-Jx : visites de mise en œuvre</p> <p>J14 : évaluation du critère de jugement principal</p> <p>J28/sortie d'hospitalisation : dernier suivi</p>
RANDOMISATION ET AVEUGLE	<p>Randomisation individuelle après inclusion du patient, système informatique centralisé sécurisé. Etude en ouvert, l'aveugle n'étant pas possible.</p>
NOMBRE DE SUJETS	<p>248 patients soit 124 par groupe.</p>
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>7 mois dont 6 mois de recrutement et 1 mois de suivi.</p>
FAISABILITE	<p>Plusieurs travaux préliminaires ont validé la faisabilité de la mise en décubitus ventral de patients conscients sous haut-débit nasal. L'ensemble des centres ont une expertise importante de la technique de mise en décubitus ventral de patients sous ventilation mécanique invasive. Dans le groupe interventionnel, la durée des séances de décubitus ventral prévue permet une adaptation large en fonction de la tolérance du patient et de la disponibilité des équipes pour une faisabilité maximale.</p>
RETOMBES ATTENDUES	<p>La mise en œuvre en urgence de ce protocole de recherche est susceptible d'apporter des bénéfices individuels et collectifs immédiats face à la pandémie mondiale COVID-19.</p> <p>La mise en œuvre d'un support ventilatoire non invasif optimisé en combinant les bénéfices attendus du haut débit nasal et du décubitus ventral est susceptible de réduire le recours à l'intubation trachéale et à la ventilation mécanique. Cela contribuerait à lever la tension sur</p>

la disponibilité des ventilateurs de réanimation. La prise en charge non invasive ne nécessitant pas de recours aux médicaments sédatifs et curarisants, elle contribuerait également à lever les tensions d'approvisionnement en ces médicaments. Enfin, si elle permettait de réduire la durée de séjour en réanimation, une augmentation de l'offre de lits de réanimations, elle aussi en tension, serait appréciable.

For peer review only

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10	ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
11		
12	ARC	Attaché de Recherche Clinique
13		
14		
15	BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
16		
17		
18	CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
19		
20	CPP	Comité de Protection des Personnes
21		
22		
23	CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
24		
25	EvIG	Évènement Indésirable Grave
26		
27		
28	EIG	Effet Indésirable Grave
29		
30		
31	EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
32		
33	ICH	International Conference on Harmonization
34		
35		
36	IDE	Infirmière Diplômée d'État
37		
38	INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
39		
40		
41	MR	Méthodologie de Référence
42		
43	PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
44		
45	RGPD	Règlement Général pour la Protection des Données
46		
47	SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
48		
49		
50	TEC	Technicien d'Étude Clinique
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
1. CONTEXTE ET RATIONNEL	14
1.1. CONTEXTE.....	14
1.2. BALANCE BENEFICE/RISQUE	15
2. OBJECTIFS	20
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	20
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	20
3. SCHEMA D'ETUDE	20
4. CRITERES DE JUGEMENT	21
4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	21
4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	21
5. LIEU DE LA RECHERCHE	22
6. PARTICIPANTS	22
6.1. CRITERES D'INCLUSION.....	22
6.2. CRITERES DE NON-INCLUSION	23
6.3. PERIODE D'EXCLUSION POUR PARTICIPATION A UNE AUTRE ETUDE.....	23
7. INTERVENTION NON PHARMACOLOGIQUE (HORS PRODUIT DE SANTE).....	24
7.1. GROUPE EXPERIMENTAL.....	24
7.2. GROUPE CONTROLE	25
7.3. MODIFICATIONS DE L'INTERVENTION	25
7.4. CRITERES D'ELIGIBILITE DES PERSONNES REALISANT L'INTERVENTION	26
7.5. ADHESION A L'INTERVENTION.....	26
7.6. TRAITEMENTS ET INTERVENTIONS CONCOMITANTS	26
8. DEROULEMENT DE L'ETUDE	29
8.1. SELECTION ET RECRUTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	29
8.2. INCLUSION.....	29
8.3. INTERVENTION.....	29
8.4. SUIVI	29
8.5. ARRET DE PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE	30
8.6. ARRET D'UNE PARTIE OU DE LA TOTALITE DE LA RECHERCHE	31
8.7. DUREE DE L'ETUDE.....	31
9. RANDOMISATION	32
9.1. GENERATION DE LA LISTE DE RANDOMISATION	32
9.2. IMPLEMENTATION	32
9.3. ALLOCATION	32

1		
2		
3	10. AVEUGLE	32
4		
5	11. AUTRE STRATEGIE POUR REDUIRE LES BIAIS	32
6		
7		
8	12. GESTION DES DONNEES	33
9	12.1. RECUEIL DES DONNEES	33
10	12.1.1. ACCES AUX DONNEES	33
11	12.1.2. DONNEES SOURCES.....	33
12	12.2. OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES.....	33
13	12.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES.....	34
14	12.4. GESTION DES DONNEES.....	34
15		
16		
17	13. ANALYSES STATISTIQUES.....	35
18	13.1. GENERALITES	35
19	13.2. DEFINITION DES POPULATIONS D'ANALYSE	35
20	13.3. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION	35
21	13.4. ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	36
22	13.5. ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	36
23	13.6. ANALYSES INTERMEDIAIRES.....	37
24	13.7. CALCUL D'EFFECTIF.....	37
25		
26		
27		
28	14. FAISABILITE DE L'ETUDE.....	37
29		
30	15. RETOMBEES ATTENDUES	38
31		
32	16. ÉVALUATION DE LA SECURITE.....	38
33	16.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES DE SECURITE	38
34	16.2. PROCEDURES MISES EN PLACE ET CALENDRIER POUR LE SUIVI, RECUEIL ET ANALYSE DES	
35	PARAMETRES DE SECURITE	38
36	16.3. PROCEDURES MISES EN PLACE POUR DOCUMENTATION ET NOTIFICATION DES EVENEMENTS	
37	INDESIRABLES GRAVES.....	39
38	16.3.1. Responsabilités de l'investigateur	39
39	16.3.1.1. Notification des événements indésirables graves	39
40	16.3.1.1.1. Informations à transmettre au promoteur	39
41	16.3.1.1.2. Modalités de notification au promoteur	40
42	16.3.1.1.3. Délai de notification au promoteur	40
43	16.3.1.1.4. Période de notification au promoteur.....	40
44	16.3.1.2. Spécificités du protocole	40
45	16.3.1.3. Notification des événements indésirables non graves	41
46	16.3.2. Responsabilités du promoteur.....	41
47	16.3.2.1. Analyse des événements indésirables graves.....	41
48	16.3.2.2. Déclaration des effets indésirables graves inattendus	42
49	16.3.2.3. Déclaration des autres données de sécurité.....	42
50		
51	17. CONTROLE QUALITE.....	43
52		
53	18. CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	43
54	18.1. CNIL.....	44
55	18.2. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - ANSM.....	44
56	18.3. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	44
57	18.4. INFORMATION ET CONSENTEMENT.....	44
58	18.5. ASSURANCE.....	45
59		
60		

1		
2		
3	18.6. ENREGISTREMENT	45
4	18.7. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS ET DES DONNEES A LA FIN DE L'ETUDE	45
5		
6		
7	19. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	46
8	19.1. GENERALITES	46
9	19.2. AUTHORSHIP	46
10	19.3. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX SUJETS DE L'ETUDE	46
11	19.4. CESSION DES DONNEES	47
12		
13		
14	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
15		
16	ANNEXES	50
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

1. Contexte et rationnel

1.1. Contexte

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) induit une mortalité élevée, particulièrement dans le cadre de la maladie COVID-19. Chez les patients souffrant de SDRA ventilés mécaniquement de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale et présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène) inférieur à 150 mmHg, le décubitus ventral a permis de réduire de façon significative la mortalité (Guérin 2013).

Par ailleurs, la mise en œuvre d'un traitement par haut débit nasal, technique non invasive d'assistance respiratoire et d'oxygénation a permis de réduire le recours à l'intubation et de réduire la mortalité chez les patients les plus sévères (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 mmHg) souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (Frat 2015).

La mise en décubitus ventral de patients souffrant de SDRA et traités par haut débit nasal a été évaluée chez 20 patients souffrant principalement de pneumonie virale (Ding 2020). La mise en décubitus ventral s'est avérée faisable et associée à une augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Les données préliminaires issues des patients souffrant de SDRA lié à la maladie COVID-19 semblent montrer une efficacité importante du décubitus ventral chez les patients intubés en termes d'oxygénation ainsi que du haut débit nasal avant intubation. Ainsi, près de la moitié de patients de réanimation décrits dans la cohorte princeps de la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine, avaient reçu du haut débit nasal (Huang 2020, Yang 2020). A noter que dans la province du Jiangsu, touchée secondairement, le haut débit nasal combiné au décubitus ventral a été intégré dans les protocoles de soins avec succès (Sun 2020).

Plusieurs mécanismes potentiels laissent envisager un bénéfice de la mise en décubitus ventral précoce de patients conscients sous haut débit nasal. En premier lieu, l'amélioration de l'oxygénation observée chez de nombreux patients peut être médiée par deux mécanismes complémentaires à savoir la redistribution vasculaire pulmonaire du débit cardiaque artériel pulmonaire et le recrutement alvéolaire de zones dépendantes hypoventilées. Le premier mécanisme pourrait être prédominant chez les patients souffrant de COVID, mais dans tous les cas, le décubitus ventral représente un

1
2
3 moyen non pharmacologique simple d'amélioration des rapports ventilation/perfusion
4 (Gattinoni 2020). L'amélioration des rapports ventilation/perfusion en raison de la
5 meilleure efficacité de l'échangeur pulmonaire est susceptible de réduire le travail
6 respiratoire des patients et potentiellement la commande ventilatoire en rapport. Ainsi,
7 chez les patients conscients, présentant une commande respiratoire élevée à l'origine
8 d'une contrainte mécanique pulmonaire importante (volume courant et fréquence
9 respiratoire élevée), potentiellement à l'origine de lésions pulmonaires dite « infligées
10 par le patient » (« PSILI : Patients self inflicted lung injury »), la mise en décubitus
11 ventral est susceptible de réduire le stress pulmonaire. Par ailleurs, de façon analogue à
12 ce qui est observé au cours du décubitus ventral chez le patient intubé, il est anticipé une
13 homogénéisation des gradients de pression pleurale également à l'origine d'une
14 réduction des contraintes de cisaillement pulmonaires.

15
16 La mise en œuvre du décubitus ventral chez le patient conscient permet
17 d'envisager l'ensemble des bénéfices associés à cette technique sans les inconvénients
18 de l'intubation trachéale, de la sédation voire de la paralysie neuro-musculaire.

19
20 Nous formulons l'hypothèse que l'application combinée du haut débit nasal et du
21 décubitus ventral permet d'améliorer significativement le devenir des patients souffrant
22 de COVID-19 en réduisant le recours à l'intubation trachéale et aux thérapeutiques
23 associées comme la sédation et l'administration de curares induisant un bénéfice tant
24 individuel que collectif en termes d'immobilisation de ressources de réanimation.

25
26 L'approche est totalement originale compte tenu de l'absence de données de
27 grande envergure sur le décubitus ventral au cours du haut débit nasal et
28 particulièrement adaptée au contexte de l'épidémie COVID compte tenu de la tension sur
29 les lits de réanimation et les ventilateurs.

47 **1.2. Balance bénéfice/risque**

48 Bénéfices individuels potentiels :

49
50 Le bénéfice principal attendu à l'échelon individuel de la mise en décubitus ventral
51 est une meilleure oxygénation des patients permettant d'éviter, si l'hypothèse de ce
52 travail s'avère confirmée, l'intubation trachéale et le recours à la ventilation mécanique
53 et aux techniques de sédation associées. Une réduction de la durée de séjour en
54 réanimation et à l'hôpital est en conséquence envisagée.

1
2
3 A noter que dans le cadre de la pandémie mondiale COVID-19, de nombreux
4 cliniciens témoignent sur les réseaux sociaux de la mise en pratique du décubitus
5 ventral chez des patients sous haut débit nasal en dehors d'évaluations formelles (Figure
6
7 1).
8
9

10 Ces témoignages, hors du champ scientifique, sont certainement affectés par un
11 biais de sélection majeur et ne témoignent pas des risques potentiels associés à la
12 technique. Néanmoins, ils constituent des témoignages sur la faisabilité potentielle et le
13 bénéfice que semblent en tirer certains patients. Ils appellent à la mise en œuvre d'une
14 évaluation scientifique rigoureuse du présent projet.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

HIGH-PRONE-COVID-19

Figure 1: Extraits des réseaux sociaux illustrant l'engouement mondial pour le décubitus ventral chez les patients sous haut débit nasal, en l'absence d'évaluation formelle dans le cadre d'un essai clinique

The figure displays a collection of social media posts from various healthcare professionals and patients. The posts are primarily from Twitter and Facebook, showing a global trend of interest in prone positioning for COVID-19 patients. Key elements include:

- Eric Lee MD (@EricLeeMD):** A tweet from March 3, 2020, listing tips for COVID-19 patients: 1. Proning helps O2 sats, 2. Don't intubate for low O2 sats alone. It includes a link to an emcrit.org article and a photo of a patient in a hospital bed.
- ResusMed (@ResusMed):** A tweet replying to @LWestafer, stating: "I have heard/read they started really early in Wuhan and Italy. Proning patients on 6 LPM NC and on CPAP." It includes a translation link.
- Brian Broadbent (@brianbroadbent):** A tweet replying to @BBroderickMD and @mattmight, sharing a personal story: "My 3 year old was recently intubated for 50 days with severe ARDS. We begged to prone early on and were told there's research that proning doesn't help. After vent. pneumonia #3, we proned. She made it. Proning works. #oldschool." It includes a photo of a child in a hospital bed.
- Bryan Broderick, MD (@BBroderickMD):** A tweet replying to @BBroderickMD, stating: "18/ Our experience in COVID patients has been similar. While still in the early stages of data collection, prone positioning in patient not mechanically ventilated seems to improve oxygenation, tachypnea, and dyspnea." It includes a photo of a patient in a hospital bed.
- Cohen Dor (@dorcocod):** A tweet stating: "Awake prone position+HFNC I saw the sat% going up in a few seconds. This might save life and avoid intubation! #emcrit #Covid_19" It includes a photo of a patient in a hospital bed.
- Intensive Spring Krakow (@KrakowSpring):** A tweet stating: "Prone position in awake patient on HFNC - with huge improvement in oxygenation!" It includes a photo of a patient in a hospital bed.
- Salim R. Rezaie, MD (@srrezaie):** A tweet asking: "Do any of y'all do awake proning for covid19? Any of y'all start in the ED? What're your protocols?" It includes a screenshot of a tweet from Daemen College DPT.
- Andrew Fredericks (@emcritcriticalcare):** A tweet replying to @srrezaie, stating: "It looks okay to me. I wouldn't use Rox score or any score and I'd use inhaled Pulm vasodilators while c prone position." It includes a screenshot of a tweet from Aaron Lane.
- Aaron Lane (@AQLane):** A tweet replying to @LWestafer, stating: "I found this protocol in another tweet as I was reviewing the literature to write a protocol for awake proning at our hospital." It includes a screenshot of a protocol document.
- therese gonzalez (@therese34076719):** A tweet stating: "Give me hfnc, prone me then observe me for 1-2hrs while this gives me time to facetime my husband and kids. Then intubate me if I don't improve." It includes a translation link.
- Nikhil Meena (@Donicme):** A tweet replying to @LWestafer, stating: "It's not really dangerous, it's like watching a movie, playing on laptop or reading a book on your belly... Just have something to do while they are on their belly. Wall Watching is boring. Let them control the flips, if they want 2 something is telling them 2, listen 2 it." It includes a translation link.
- Bryan Broderick, MD (@BBroderickMD):** A tweet replying to @BBroderickMD, stating: "17/ Interestingly, small prospective cohort studies have showed that prone positioning combined with HFNC (or NIV) in patients with moderate ARDS (PaO2/FiO2 > 100) may help avoid intubation." It includes a link to a PubMed article.

Bénéfices collectifs potentiels :

Les bénéfices collectifs potentiels du présent projet sont majeurs. En effet, dans l'optique où les hypothèses sous-jacentes à ce travail s'avèreraient confirmées le développement du haut débit nasal en décubitus ventral permettrait d'éviter le recours à l'intubation trachéale pour un grand nombre de patients et donc permettrait de façon mécanique de réduire la tension sur les besoins de ventilateurs de réanimation. En effet, le haut débit nasal en décubitus ventral peut être administré sans recourir à un ventilateur lourd de réanimation, dont le parc disponible doit être réservé aux patients les plus graves ventilés de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale. La réduction de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital constituerait également un bénéfice collectif majeur en période de pandémie COVID-19, les capacités d'admission en réanimation étant saturées dans plusieurs pays, chaque réduction de durée de séjour, même modeste, libérant une place pour un nouveau patient.

Risques individuels potentiels :

A l'échelle individuelle, deux risques principaux peuvent être identifiés : les éventuelles complications à l'intubation trachéale chez les patients en échec de traitement et les complications propres liées à la mise en décubitus ventral chez les patients sous haut débit nasal.

Chez les patients qui seraient en échec malgré la thérapeutique par haut débit nasal et décubitus ventral, la procédure d'intubation constituera une période à haut risque de complication. Il faut néanmoins noter que l'intubation trachéale en réanimation est toujours une situation à risque et que certains travaux ont montré une incidence moindre de complications graves (décès, arrêt cardiaque, désaturation en dessous de 80%) en cas de pré-oxygénation à l'aide du haut débit nasal avant intubation (Guitton 2019). L'étude sera menée dans des conditions permettant le recours immédiat à tout le matériel et aux compétences nécessaires pour une intubation trachéale en urgence chez les patients qui le nécessitent. De plus la mise en œuvre de critères objectifs d'intubation au sein du protocole permet d'éviter tout retard à l'intubation qui pourrait être délétère pour le patient.

Les complications liées à la technique de décubitus ventral au cours du haut débit nasal sont anticipées d'être moindres comparativement au décubitus ventral chez le patient intubé. En effet, les complications musculo-cutanées (enraidissement, points

1
2
3 d'appui, escarres) en grande partie favorisée par la sédation et la curarisation des
4 patients intubés devraient être prévenus par les mouvements naturels des patients
5 conscients. Il en est de même pour les complications oculaires. Le risque de déplacement
6 du dispositif d'oxygénation, s'il représente bien un risque réel au moment de la mise en
7 décubitus ventral est beaucoup moins grave et très simple à corriger dans le cadre d'une
8 ablation accidentelle de canules nasales de haut débit alors qu'il s'agit d'une
9 complication mettant directement en jeu le pronostic vital dans le cadre d'une
10 extubation trachéale accidentelle. Le fait que les patients porteront un masque
11 chirurgical au-dessus des canules nasales de haut débit réduit le risque de déplacement
12 accidentel de ces dernières.

13
14 Il est possible que certains patients ressentent un certain inconfort dans la position
15 en décubitus ventral. Néanmoins, les patients conscients pourront spontanément
16 adopter la position qui leur est la plus confortable et les durées des séances de décubitus
17 ventral pourront être adaptées à la tolérance du patient. Les témoignages de cliniciens
18 ayant mis en œuvre le décubitus ventral chez des patients conscients sous haut débit
19 nasal (Figure 1) semblent indiquer que la tolérance est bonne pour nombre de patients.

30 31 32 Risques collectifs potentiels :

33
34 A l'échelle collective, il convient d'évaluer le risque de dissémination dans
35 l'environnement de bioaérosols, potentiellement contaminés par le COVID-19 (Ong
36 2020). En effet, cette dissémination en exposant le personnel soignant est susceptible de
37 contribuer à une propagation de l'épidémie. Les données scientifiques montrent que les
38 risques de dispersion de bioaérosols au cours du haut débit nasal en décubitus dorsal
39 sont très limités et comparables à d'autres techniques d'oxygénation comme le masque à
40 oxygène simple, le masque à oxygène à réserve et peut-être inférieur à ce qui est
41 observé avec des masque à effet Venturi (Li 2020 ; Hui 2019 ; Ip 2007 ; Leung 2019).
42 Ainsi, l'utilisation du haut débit nasal pour la prise en charge des patients souffrant de
43 COVID fait partie des recommandations internationales (Alhazzani 2020) ainsi que d'un
44 message d'alerte rapide sanitaire soulignant la sécurité de son utilisation (MARS
45 no.2020_27). La mise en place d'un masque chirurgical par-dessus les canules nasales de
46 haut débit dans le cadre du protocole constitue un élément supplémentaire de sécurité
47 (Hui 2012).

1
2
3 Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude spécifique sur le risque de dispersion de
4 bioaérosol en décubitus ventral. Rien ne laisse penser qu'il soit significativement
5 différent du risque que l'observe chez un patient sur le dos.
6
7

8 Ainsi, le risque collectif potentiel lié à la dispersion de bioaérosol dans le cadre de
9 ce projet est minime et tout à fait comparable à ce qui est observé pour d'autres patients
10 soumis à une oxygénothérapie en milieu de soins.
11
12
13

14
15 L'évaluation globale de la balance bénéfice/risque est donc largement favorable
16 tant à l'échelle individuel qu'à l'échelle collective.
17
18
19

20 21 **2. Objectifs**

22 23 **2.1. Objectif principal**

24
25 Evaluer le bénéfice clinique de la mise en décubitus ventral de patients souffrant
26 de COVID et traités par haut débit nasal en termes de réduction de recours à des
27 techniques d'oxygénation plus lourdes et de réduction de la mortalité.
28
29
30
31

32 33 **2.2. Objectifs secondaires**

34 Evaluer l'efficacité en termes :

- 35 - D'oxygénation des patients
 - 36 - D'évolution clinique de la pneumonie
 - 37 - De devenir clinique des patients
- 38
39
40
41
42

43 Evaluer la tolérance et la sécurité de la technique à l'échelle individuelle.
44
45
46

47 48 **3. Schéma d'étude**

49 Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique de supériorité en deux groupes
50 parallèles en ouvert avec un ratio d'allocation de 1:1 et une randomisation individuelle.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. Critères de jugement

4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est **l'échec thérapeutique défini par le décès ou l'intubation ou le recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression au cours des 14 jours suivant la randomisation**, mesuré par l'investigateur au 14^{ème} jour après la randomisation.

Critères d'intubation trachéale : Afin de standardiser la décision d'intubation et éviter tout retard à l'intubation, les patients présentant l'un des critères suivants seront intubés (Coudroy 2019, Frat 2015) :

- **Défaillance neurologique** : agitation ou troubles de la conscience avec un score de Glasgow inférieur à 12 points

- **Défaillance hémodynamique** : perfusion continue de noradrénaline supérieure à 0,3 µg/kg/min avec signes d'hypoperfusion tissulaire.

- **Aggravation de l'insuffisance respiratoire** : deux critères parmi :

- Fréquence respiratoire supérieure à 40 cycles par minutes,
- Apparition ou majoration de l'utilisation des muscles respiratoires accessoires.
- Hypoxémie profonde : nécessité d'une FiO₂ à 80% pour maintenir une SpO₂ supérieure à 92% ou rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100 mmHg
- Acidose respiratoire avec pH < 7,35

4.2. Critères de jugement secondaires

- Evolution de l'oxygénation en décubitus dorsal sur les 14 jours suivant la randomisation (rapport PaO₂/FiO₂ en cas de réalisation de gaz du sang artériels, SpO₂ (oxymétrie de pouls avec SpO₂ ≤ 97%)/FiO₂, ROX index : SpO₂/FiO₂/Fréquence respiratoire : Roca 2019) : 1 mesure matinale quotidienne en décubitus dorsal. Pour toutes les substitutions de la PaO₂ par la SpO₂, seules des valeurs de SpO₂ ≤ 97% seront prises en compte.

- Evolution du rapport SpO₂/FiO₂ (SpO₂ ≤ 97%) et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral : différence entre la valeur immédiatement avant la mise en décubitus ventral et la valeur la plus élevée au moins 30 minutes après la mise en décubitus ventral et après remise en décubitus dorsal.

1
2
3 - Evolution du score OMS de gravité de la maladie COVID J7, J14 et J28 de la
4 randomisation (OMS 2020) : 1. Non hospitalisé, activités normales 2. Non hospitalisé,
5 incapable de suivre ses activités normales, 3. Hospitalisé sans oxygénothérapie, 4.
6 Hospitalisé sous oxygénothérapie, 5. Hospitalisé sous oxygénothérapie nasale à haut
7 débit et/ou ventilation non invasive, 6. Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive
8 et/ou ECMO, 7. Décès
9

10
11
12
13
14 - Confort des patients avant, pendant et après la première séance de décubitus
15 ventral (échelle visuelle analogique)
16

17
18 - Survenue de lésions cutanées sur la face antérieure du corps
19

20
21 - Déplacement de dispositifs intra-vasculaires lors des retournements
22

23
24 - Durée de recours au haut débit nasal
25

26
27 - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital
28

29
30 - Mortalité en réanimation et à l'hôpital
31

32 **5. Lieu de la recherche**

33 Les lieux de recherche sont des établissements de santé publiques ou privés,
34 universitaires ou extra-universitaires. La liste des centres est fournie en annexe.
35
36
37
38

39 **6. Participants**

40 **6.1. Critères d'inclusion**

- 41
42
43 ✓ Patient adulte souffrant de pneumonie COVID-19 selon les critères diagnostiques
44 en vigueur au moment de l'inclusion ou suspicion très forte
45
46 ✓ Patient traité par haut débit nasal
47
48 ✓ SDRA léger, modéré ou sévère : opacités radiologiques bilatérales non expliquées
49 entièrement par des épanchements, atélectasies ou nodules ; hypoxémie aiguë
50 avec aggravation dans les 7 jours précédents, non entièrement expliquée par une
51 défaillance ventriculaire gauche ; rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ou SpO₂/FiO₂
52 < 315 (Brown 2017).
53
54

55
56 La SpO₂ doit être ≤ 97% pour le calcul valide du rapport SpO₂/FiO₂. Le rapport
57 PaO₂/FiO₂ (ou SpO₂/FiO₂) sera mesuré avec un débit nasal d'au moins 30
58 L/min.
59
60

- ✓ Bénéficiaire ou affilié à un régime de sécurité sociale
- ✓ Consentement éclairé

6.2. Critères de non-inclusion

- ✓ Indication d'intubation trachéale immédiate
- ✓ Insuffisance circulatoire aigüe évolutive : remplissage vasculaire de plus de 1000 mL, initiation ou majoration de plus de 0,1 µg/kg/min de perfusion de noradrénaline pour maintenir une pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg dans l'heure précédant l'inclusion. Les patients stables sous dose faibles de noradrénaline (< 0,3 µg/kg/min), éventuellement après un remplissage vasculaire initial non renouvelé dans l'heure précédant l'inclusion peuvent être inclus.
- ✓ Altération de la vigilance, confusion, agitation
- ✓ Indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m²
- ✓ Traumatisme thoracique récent ou autre contre-indication au décubitus ventral
- ✓ Pneumothorax
- ✓ Personne vulnérable : sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle connue à l'inclusion
- ✓ Femme enceinte ou allaitante

6.3. Période d'exclusion pour participation à une autre étude

Les personnes se prêtant à la recherche pourront participer à une autre étude SAUF une étude évaluant le décubitus ventral combiné au haut débit nasal durant toute la période du suivi. En période épidémique de COVID-19, en l'absence de connaissances étendues sur les meilleures modalités de prise en charge, la recherche clinique évaluant l'ensemble du panel des stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses constitue une priorité à l'échelle internationale. L'analyse du présent projet prendra en compte l'éventuelle participation des patients à un autre protocole de recherche dans le cadre de l'effort de recherche clinique COVID.

7. Intervention non pharmacologique (Hors produit de santé)

7.1. Groupe expérimental

- Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%. En dehors d'une mauvaise tolérance par le patient un débit de gaz minimal à 50 L/min sera réglé initialement. Le sevrage du haut débit nasal se fera d'abord sur la FiO₂ qui sera progressivement réduite jusqu'à 40% avant de réduire le débit de gaz. Chez les patients présentant une stabilité clinique avec une FiO₂ inférieure ou égale à 40% et un débit de gaz inférieur ou égal à 30 L/min, une tentative de passage à une oxygénothérapie standard à 4-6 L/min sera entreprise.

Les relevés de FiO₂ chez des patients qui seraient sevrés du haut débit nasal seront poursuivis durant l'étude en utilisant, quelle que soit l'interface d'oxygénation, la formule de calcul suivante résumée dans la table ci-dessous : $FiO_2 = 0.21 + (\text{débit d'oxygène} * 0.03)$

Débit oxygène (L/min)	FiO ₂
1	24
2	27
3	30
4	33
5	36
6	39
7	42
8	45
9	48
10	51
11	54
12	57
13	60
14	63
15	66

- Décubitus ventral: selon la tolérance l'objectif est de passer jusqu'à 16h en décubitus ventral par période de 24h. Au minimum, deux séances d'une durée minimale de 30 minutes chacune doivent être réalisées quotidiennement.

En lien avec les recommandations TIDieR (« Template for Intervention Description and Replication » : <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tidier/>), la mise en décubitus ventral suivra les principes précisés dans le **Tableau 1**.

1
2
3 Les séances de décubitus ventral seront poursuivies quotidiennement tant que le
4 rapport PaO₂/FiO₂ ou le rapport SpO₂/FiO₂ seront inférieurs à 300 mmHg ou 315,
5 respectivement.
6
7

8 En cas de sevrage du décubitus ventral en raison de l'amélioration du patient, les
9 séances de décubitus ventral seront reprises si le patient satisfait à nouveau les critères
10 d'oxygénation (PaO₂/FiO₂ ou SpO₂/FiO₂ inférieurs à 300 mmHg ou 315,
11 respectivement), et ce jusqu'à J28 si le patient est toujours dans le service. En cas de
12 sortie du service et de réadmission, le patient sera également réaffecté à son bras de
13 randomisation et, le cas échéant, remis en décubitus ventral conformément au
14 protocole.
15
16
17
18

19 - Prise en charge habituelle par ailleurs : suivi des recommandations nationales et
20 internationales.
21
22
23
24

25 **7.2. Groupe contrôle**

26
27 - Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%. En dehors d'une mauvaise tolérance
28 par le patient un débit de gaz minimal à 50 L/min sera réglé initialement. Le sevrage du
29 haut débit nasal se fera d'abord sur la FiO₂ qui sera progressivement réduite jusqu'à
30 40% avant de réduire le débit de gaz. Chez les patients présentant une stabilité clinique
31 avec une FiO₂ inférieure ou égale à 40% et un débit de gaz inférieur ou égal à 30 L/min,
32 une tentative de passage à une oxygénothérapie standard à 4-6 L/min sera entreprise.
33
34
35
36

37 Les relevés de FiO₂ chez des patients qui seraient sevrés du haut débit nasal seront
38 poursuivis durant l'étude en utilisant, quelle que soit l'interface d'oxygénation, la
39 formule de calcul suivante résumée dans la table indiquée au paragraphe §7.1 :
40
41
$$FiO_2 = 0.21 + (\text{débit d'oxygène} * 0.03)$$

42
43
44

45 - Prise en charge habituelle par ailleurs : suivi des recommandations nationales et
46 internationales.
47
48

49 En cas de sortie du service suivie d'une réadmission avant le 28^{ème} jour après la
50 randomisation, le patient sera réaffecté à son groupe de randomisation et donc laissé en
51 décubitus dorsal.
52
53
54

55 **7.3. Modifications de l'intervention**

56
57 Des adaptations mineures de la procédure de mise en décubitus ventral pourront
58 s'envisager en fonction de la préférence et de la tolérance des patients ainsi qu'en cas
59
60

1
2
3 d'émergence de données scientifiques nouvelles. En cas de mauvaise tolérance par le
4 patient, en particulier de la première séance, tous les efforts seront faits pour essayer de
5 répéter les séances dans l'idée de faire au minimum 2 séances de 30 minutes par jour.
6 L'objectif est de passer le plus de temps possible par période de 24h en décubitus
7 ventral (jusqu'à 16h sur 24h).
8
9

10 En cas d'intolérance médicale au décubitus ventral, la séance de décubitus ventral
11 pourra être interrompue à tout moment. En cas d'apparition de critères d'intubation (cf.
12 paragraphe 4.1), le patient sera remis sur le dos en urgence et intubé en cas de
13 persistance des critères.
14
15
16

17 18 19 **7.4. Critères d'éligibilité des personnes réalisant l'intervention**

20
21 La mise en décubitus ventral se fera avec l'aide et sous la surveillance d'un
22 infirmier diplômé d'état ou d'un médecin, toujours sous la responsabilité de
23 l'investigateur principal du centre.
24
25

26 27 28 **7.5. Adhésion à l'intervention**

29
30 Le respect du groupe de randomisation (i.e. intervention pour le groupe
31 expérimental ou absence d'intervention pour le groupe contrôle) sera vérifié par les
32 soignants médicaux et paramédicaux dans le cadre de la surveillance habituelle des
33 patients (entre autres la mobilisation du patient déclenche une alarme en cas de
34 déplacement de capteurs du scope).
35
36

37 Pour les patients du groupe expérimental, le nombre de séances et la durée totale
38 passée en décubitus ventral seront colligés par période de 24h. Le confort du patient
39 sera évalué avant pendant et après la première séance de décubitus ventral. Et les
40 horaires de début et de fin de décubitus ventral seront relevés sur la pancarte de
41 surveillance.
42
43

44 Les déviations (passage en décubitus ventral de patients du groupe contrôle en
45 particulier) seront relevées. Il sera également demandé aux patients de ne pas changer
46 de position dorsal/ventral d'eux-mêmes mais de sonner et d'appeler un soignant pour le
47 signaler.
48
49
50

51 52 53 **7.6. Traitements et interventions concomitants**

54 L'ensemble des traitements médicamenteux et non médicamenteux sont autorisés.
55
56
57
58
59
60

1
2
3 En particulier, les interventions posturales de décubitus latéral droit et gauche sont
4 autorisés dans les deux groupes de l'essai sous la responsabilité du médecin en charge
5 du patient.
6
7

8 Le décubitus ventral n'est pas autorisé chez les patients dans le groupe contrôle.
9

10 Dans les deux groupes de l'essai, en cas d'intubation trachéale et de ventilation
11 mécanique invasive, la mise en décubitus ventrale est laissée libre au médecin en charge
12 du patient dans le respect des recommandations nationales et internationales.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Tableau 1 : Description de l'intervention selon les recommandations TIDieR	
1. PRÉSENTATION SUCCINCTE : Présenter le nom de l'intervention ou une phrase qui décrit l'intervention	Mise en décubitus ventral
2. POURQUOI : Décrivez tout raisonnement logique, théorie, ou les objectifs relatifs aux éléments essentiels de l'intervention.	L'objectif est de mettre le patient dans une position opposée à la position habituelle sur le dos au sein d'un lit d'hospitalisation afin d'inverser la localisation anatomique des zones pulmonaires dépendantes dans le but d'induire une redistribution de la vascularisation et de l'aération pulmonaire
3. QUOI :	
Matériel : Décrivez tout matériel et document d'information utilisé durant l'intervention, en incluant le matériel mis à disposition des patients, ou utilisé dans la réalisation de l'intervention, ou utilisé pour la formation des personnes qui réalisent l'intervention. Présentez où il est possible d'accéder au matériel (p. ex. annexe mise en ligne, lien internet)	Procédure écrite de passage en décubitus ventral affichée dans la chambre. Vidéo de démonstration mise à disposition du personnel soignant. Matériel de surveillance : moniteur électrocardiographique, oxymétrie de pouls Coussin
Procédures : Décrivez chacune des procédures, activités, et/ou procédés utilisés dans l'intervention, y compris toute activité de soutien et d'aide à la réalisation	Le patient se tourne sur le ventre avec l'aide et sous la supervision d'un soignant. Poursuite de la surveillance de SpO2 durant la procédure, retrait des électrodes électrocardiographiques antérieures avant le retournement, remise en place sur le dos dès le retournement effectué.
5. QUI RÉALISE : Décrivez le niveau d'expertise, le bagage de formation et toute formation spécifique dispensée pour chaque catégorie de personne qui réalise l'intervention (p. ex. psychologue, infirmière auxiliaire),	Aide et surveillance d'un infirmier ou d'un médecin. La mise en décubitus ventral est réalisée sous la responsabilité des investigateurs.
6. COMMENT : Décrivez les modes de réalisation de l'intervention (p. ex. face-à-face ou d'autre manière, tel que par internet ou par téléphone), ainsi que si elle était réalisée individuellement ou en groupe	Le patient se met sur le ventre de façon individuelle en présence et avec l'aide d'un soignant.
7. OÙ : Décrivez-le(s) type(s) de lieu(x) où l'intervention est réalisée, en mentionnant les infrastructures requises et les caractéristiques pertinentes	Chambre d'hospitalisation habituelle du patient. Pas de déplacement en vue de réaliser l'intervention.
8. QUAND et COMBIEN : Décrivez le nombre de fois que l'intervention a été réalisée, durant quelle période, en mentionnant le nombre de séances, leur calendrier, ainsi que leur durée, leur intensité et leur dosage	Au minimum 60 minutes par période de 24h (2 périodes de 30 minutes). L'objectif est de passer le plus de temps possible en décubitus ventral, jusqu'à 16h ou plus par période de 24h si le patient le tolère bien. Les séances de décubitus ventral seront poursuivies quotidiennement tant que le rapport PaO2/FiO2 ou le rapport SpO2/FiO2 seront inférieurs à 300 mmHg ou 315, respectivement.
9. INDIVIDUALISATION : S'il était planifié que l'intervention soit personnalisée, ajustée, ou adaptée, décrivez en quoi, pourquoi, quand et comment	Le patient sera invité à choisir une position la plus confortable possible en termes de position des bras, rotation de la tête, inclinaison du lit.
10. FIDELITE A L'INTERVENTION : Tel que planifié : si l'adhérence ou la fidélité à l'intervention a été évaluée, décrivez comment et par qui, et au cas où des stratégies ont été utilisées pour préserver ou améliorer la fidélité, décrivez-les	Le nombre de séances et la durée totale passée en décubitus ventral sera colligé par période de 24h.

8. Déroulement de l'étude

8.1. Sélection et recrutement des personnes se prêtant à la recherche

Le screening des personnes sera réalisé par les techniciens d'étude clinique, les infirmiers de recherche et les investigateurs dans les centres participants. L'ensemble des patients recevant une oxygénothérapie supérieure ou égale à 4 L/min et présentant une atteinte COVID confirmée ou fortement suspectée seront considérés pour une inclusion potentielle. De façon hebdomadaire, le listing des patients évalués pour inclusion sera transmis à l'attaché de recherche clinique coordonnateur de l'étude (screening logs).

8.2. Inclusion

Les patients seront inclus par un investigateur après vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion ainsi que la dispensation d'une information et le recueil du consentement dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques

A noter que les patients garderont une copie de la lettre d'information et du consentement signé. Les documents originaux seront conservés par l'investigateur.

8.3. Intervention

Dès l'inclusion le patient sera randomisé le plus rapidement possible. Les patients assignés au groupe interventionnel seront mis en décubitus ventral au plus tard dans les 6 heures de l'inclusion.

8.4. Suivi

1^{ère} mise en décubitus ventral: le confort du patient sera évalué juste avant, pendant la séance (après au moins 30 minutes en décubitus ventral) et après la remise en décubitus dorsal. L'oxygénation (rapport SpO₂/FiO₂, ROX index et rapport PaO₂/FiO₂ en cas de réalisation de gaz du sang) sera évaluée juste avant, pendant (après au moins 30 minutes en décubitus ventral) et après la remise en décubitus dorsal. Les effets secondaires seront relevés (critères de jugement secondaires).

Séances de décubitus ventral suivantes: l'oxygénation sera évaluée quotidiennement, le matin si possible, en décubitus dorsal. Les éventuels effets secondaires seront relevés (critères de jugement secondaires).

J14 après l'inclusion : relevé du critère de jugement principal.

J28 après l'inclusion ou sortie de l'hôpital si elle survient avant J28 : fin du suivi, relevé des critères de jugement secondaires non relevés jusqu'à ce stade. *

Calendrier de l'étude	Inclusion	Randomisation	Suivi			Fin d'étude
		T0	J1	J7	J14	J28 ou sortie de l'hôpital
Vérification des critères d'éligibilité	X					
Information et consentement	X					
INTERVENTIONS :						
Groupe intervention : Séances quotidiennes de décubitus ventral (DV)			←————→			
Groupe contrôle : Pas de séance de DV						
EVALUATIONS :						
Nb de séances et temps passé en DV			←————→			
Mesure quotidienne d'oxygénation (PaO ₂ , SpO ₂ , FiO ₂ , fréquence respiratoire)	X Description à l'inclusion		←————→			
Recueil critère de jugement principal (décès, intubation ou recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression)					X	
Confort (1 ^{ère} séance DV)			X			
Echelle OMS COVID-19				X	X	X
Evénements indésirables (notamment ceux liés au DV)			←————→			X
Sevrage définitif du haut débit nasal						X
Durée séjour (réanimation/hôpital)						X
Statut vital						X

L'ensemble des prélèvements de gazométrie artérielle sont réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients sous la responsabilité du médecin en charge du patient.

8.5. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Toutes les données doivent être recueillies comme prévu par le protocole peu importe les déviations (exemple : arrêt prématuré de la procédure) ou l'évolution de prise en charge du patient (exemple : suite à la survenue d'un EvIG). La seule raison possible d'arrêt de recueil des données est le retrait de consentement. Les données

seront analysées en intention de traiter (chaque patient sera analysé dans le groupe dans lequel il a été randomisé quoiqu'il advienne).

Les personnes se prêtant à la recherche pourront retirer leur consentement et demander à arrêter l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. L'investigateur devra en documenter les raisons de façon aussi complète que possible. En accord avec l'article L1122-1-1 du code de la santé publique, et sauf demande expresse, les données obtenues jusqu'au retrait de consentement seront exploitées au moment des analyses.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la procédure à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de la personne se prêtant à la recherche en particulier en cas d'événements indésirables graves.

8.6. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil d'innocuité du produit. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives au dispositif, au vu desquels les objectifs de l'étude ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude. Le CHRU de Tours se réserve le droit d'interrompre l'étude, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

8.7. Durée de l'étude

La durée totale de participation à l'étude pour la personne se prêtant à la recherche est de 28 jours, durée entre la date d'inclusion et la date de la dernière visite effectuée dans le cadre de l'étude.

La période d'inclusion est de 6 mois.

La durée totale de l'étude est estimée à 7 mois.

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer, sans délai, l'autorité compétente et le CPP de la date effective de démarrage de l'étude (date de signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche). La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et au CPP dans un délai de 90 jours. La

1
2
3 date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière
4 personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, au terme défini dans le protocole.
5
6
7

9. Randomisation

9.1. Génération de la liste de randomisation

13 Les personnes se prêtant à la recherche seront randomisées en deux groupes
14 (groupe expérimental ou groupe contrôle) selon un ratio 1 : 1 à l'aide d'une liste de
15 randomisation généré sous sas©. La randomisation sera stratifiée sur le centre et le
16 recours à visée thérapeutique au décubitus ventral avant inclusion. Des tailles de blocs
17 variables seront utilisées. Ces éléments ne seront communiqués ni au promoteur ni aux
18 investigateurs.
19
20
21
22
23

9.2. Implémentation

24 Les séquences aléatoires seront implémentées par un statisticien du CIC
25 INSERM1415 qui est indépendant des centres investigateurs.
26
27
28
29
30
31

9.3. Allocation

32 Les sujets seront randomisés de façon centralisée via un site internet (Ennov
33 Clinical©). Pour assurer l'allocation secrète, la procédure de randomisation sera
34 possible uniquement si l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion sont
35 respectés.
36
37
38
39
40
41
42

10. Aveugle

43 L'aveugle n'est pas possible concernant l'intervention à l'étude si pour le patient ni
44 pour les investigateurs, personnel de recherche et soignants. L'étude sera donc conduite
45 en ouvert.
46
47
48
49
50
51

11. Autre stratégie pour réduire les biais

52 Le critère de jugement comprend l'intubation trachéale ou le recours à la
53 ventilation non invasive à deux niveaux de pression au cours des 14 jours suivant la
54 randomisation, qui n'est pas un critère totalement objectif. Des critères d'intubation ont
55 donc été définis afin de standardiser la décision d'intubation trachéale.
56
57
58
59
60

A noter que ce critère fait l'objet d'une harmonisation avec un projet nord-américain (NCT04325906) en vue d'une analyse conjointe des résultats.

De même le sevrage de la mise en décubitus ventral et du traitement par haut débit nasal fait l'objet d'une standardisation dans le protocole.

12. Gestion des données

12.1. Recueil des données

12.1.1. Accès aux données

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) :

- Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.
- Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

12.1.2. Données sources

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique.

Dans le cadre de cette étude les documents source sont : le dossier médical du patient, les comptes rendus des examens réalisés ainsi que les documents de recueil de données au lit du patient.

12.2. Outil de recueil des données

Un support Internet de recueil des données sera utilisé dans le cadre de cette étude. Toutes les informations requises par le protocole seront collectées dans ce cahier d'observation électronique. Il nécessite uniquement une connexion Internet et un navigateur. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

12.3. Confidentialité des données

Conformément et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment Règlement (EU) 2016/679 (RGPD) et à sa transposition en droit français LOI 2018- 493 du 20 Juin 2018, code de santé publique) et aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine, conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus, les personnes prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux dispositifs, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront pseudonymisées dans le respect des règles de confidentialité. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom de la personne se prêtant à la recherche et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion. Une liste de correspondance sera conservée dans le centre sous la responsabilité de l'investigateur. Cette liste sera conservée pendant la durée réglementaire prévue pour ce type de recherche.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

12.4. Gestion des données

La gestion des données de l'étude sera prise en charge par un data-manager du CIC INSERM 1415. Le cahier d'observation électronique (eCRF) sera développé à l'aide du logiciel Ennov Clinical®. La gestion des données sera faite selon les procédures opératoires standards (POS) en vigueur au CIC INSERM 1415. L'attaché de recherche clinique (ARC) en charge de l'étude au niveau du promoteur sera formé à l'utilisation de l'eCRF, puis sera en charge de la formation des investigateurs et des TEC.

Les données seront saisies dans les centres investigateurs via un site web sécurisé, monitorées par l'ARC, selon le grade et plan de monitoring définis en fonction du risque

pris dans l'étude Des requêtes (queries) seront éditées par le data-manager selon un plan de contrôle de cohérence établi lors de la conception du cahier d'observation.

Une revue des données, en aveugle, sera menée avant le gel de base. La base de données sera gelée selon les POS en application au CIC INSERM 1415 et les données seront extraites au format requis pour les analyses statistiques.

13. Analyses statistiques

13.1. Généralités

L'analyse des données de l'étude sera réalisée par le CIC Inserm 1415. Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS Version 9.4 (ou ultérieure) et/ou le logiciel R 3.3.1 (ou ultérieure). L'analyse statistique sera réalisée selon un plan pré-établi d'analyse statistique. Un rapport d'analyse statistique sera rédigé intégrant l'ensemble des éléments qui doivent être rapportés comme recommandé par le consort-statement. Un diagramme de flux sera réalisé. Tous les tests statistiques seront réalisés au seuil de significativité de 5%. Dans le cas où le patient est inclus mais non randomisé, ce patient sera remplacé.

13.2. Définition des populations d'analyse

L'analyse sera conduite selon le principe d'intention de traiter : tous les patients randomisés seront quoiqu'il advienne pris en compte dans l'analyse dans le bras dans lequel ils auront été alloués.

Une analyse en sous-groupe est prévue selon la gravité du SDRA (léger si le rapport PaO₂/FiO₂ est entre 200-300; modéré s'il est entre 100-200 et sévère s'il est ≤100).

13.3. Description des caractéristiques à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront décrites et comparées selon les groupes issus de la randomisation au moyen des statistiques descriptives suivantes (aucun test statistique ne sera réalisé) : i) pour les variables qualitatives effectifs et pourcentages, ii) pour les variables quantitatives moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile selon la distribution.

13.4. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse principale reposera sur une régression logistique mixte en ajustant sur la variable de stratification. L'effet intervention sera exprimé sous forme d'un odds ratio accompagné de son intervalle de confiance à 95%. L'effet intervention sera également rapporté sous forme d'une différence de proportions (consort 17b).

13.5. Analyse des critères de jugement secondaires

- L'évolution de l'oxygénation en décubitus dorsal sur les 14 jours suivant la randomisation sera analysée dans le cadre d'un modèle mixte de régression linéaire, avec le bras de randomisation en interaction avec le temps en effets fixes, ainsi qu'un intercept et une pente aléatoire au niveau du patient.

- L'évolution du rapport SpO₂/FiO₂ et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral sera analysée dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Le score OMS de gravité de la maladie COVID sera analysé séquentiellement à J7, J14 et J28 de la randomisation par des tests du chi-deux.

- L'évolution du confort des patients avant pendant et après la première séance de décubitus ventral (échelle visuelle analogique) sera analysée dans le cadre d'un test de student pour données appariées.

- La durée de recours au haut débit nasal sera analysée dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital seront analysées dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Les taux de mortalités en réanimation et à l'hôpital seront analysés comme le critère de jugement principal.

- Une analyse de sensibilité sera réalisée sur le critère de jugement principal en ne considérant dans le bras intervention que les patients ayant adhéré à l'intervention (l'adhésion au traitement sera définie sur le nombre de séances réalisées et leurs durées).

- Une analyse de sensibilité sera réalisée sur le critère de jugement principal sur le sous-groupe des patients n'ayant participé à aucune autre études COVID en ouvert et ayant été randomisé dans le bras intervention ou autre études COVIDE en aveugle.

13.6. Analyses intermédiaires

Aucune analyse intermédiaire ne sera réalisée.

13.7. Calcul d'effectif

Pour une survenue de critère de jugement principal de 70% dans le groupe contrôle et de 50% dans le groupe interventionnel, une puissance de 90% et un risque alpha de 5%, nous prévoyons d'inclure 248 sujets soit 124 patients par groupe.

14. Faisabilité de l'étude

L'ensemble des centres participants est rompu à la technique de mise en décubitus ventral de patients intubés, la mise en décubitus ventral de patients conscients est anticipée comme plus simple compte tenu de la coopération du patient.

Dans le cadre spécifique du COVID, la faisabilité de la mise en décubitus ventral au cours du haut débit nasal apparait bonne pour un nombre important de patients comme semble le montrer les nombreux cas cliniques positifs rapportés et l'engouement observé sur les réseaux sociaux (Figure 1).

L'ensemble des centres ont une expérience importante en recherche clinique et du personnel de recherche dédié.

Les données recueillies sont simples et pragmatiques, seules les gazométries artérielles réalisées dans le cadre de la prise en charge habituelle sont analysées, l'ensemble des autres variables sont recueillis de façon non invasive.

Le projet a reçu le soutien de deux réseaux internationaux de recherche :

- Réseau européen de recherche en ventilation artificielle (REVA) - www.reseau-reva.org
- Clinical research in intensive care and sepsis – Trial group for global evaluation and reserch in sepsis (CRICS-TriggerSEP): www.triggersep.org. Réseau de recherche labellisé FCRIN (French clinical research infrastructure network : www.fcrin.org).

Le porteur de projet sera assisté d'un comité scientifique pour la conduite de l'essai. Le comité scientifique comportera des experts nationaux et internationaux en ventilation artificielle, assistance respiratoire non invasive et conduite d'essais randomisés de grande envergure.

Cette étude constitue le volet français d'un projet international (essai en cours aux États-Unis : NCT04325906). Les critères de jugement ont été harmonisés afin de pouvoir combiner les résultats dans une méta-analyse prospective. Cette organisation garantit

un recrutement optimal et rapide et une meilleure validité externe, particulièrement adapté à la situation de crise pandémique nécessitant une optimisation internationale des efforts.

15. Retombées attendues

La mise en œuvre en urgence de ce protocole de recherche est susceptible d'apporter des bénéfices individuels et collectifs immédiats face à la pandémie mondiale COVID-19.

La mise en œuvre d'un support ventilatoire non invasif optimisé en combinant les bénéfices attendus du haut débit nasal et du décubitus ventral est susceptible de réduire le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique, permettant de contribuer à lever la tension sur la disponibilité des ventilateurs de réanimation. La prise en charge non invasive ne nécessitant pas de recours aux médicaments sédatifs et curarisants contribuera également à lever les tensions d'approvisionnement et permettra potentiellement de réduire la durée de séjour en réanimation et donc d'augmenter l'offre de lits de réanimations disponibles nationalement.

Au-delà, les résultats de cet essai donneront des informations importantes pour la prise en charge de patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë d'autre origine que le COVID-19 ainsi qu'en cas de nouvelle pandémie à un autre virus à tropisme respiratoire.

16. Évaluation de la sécurité

La terminologie utilisée est détaillée en annexe.

16.1. Description des paramètres de sécurité

La sécurité sera évaluée à l'occasion de chaque procédure de mise en décubitus ventral. En cas d'intubation, un recueil de données spécifiques portant sur les complications de la procédure sera mis en place.

16.2. Procédures mises en place et calendrier pour le suivi, recueil et analyse des paramètres de sécurité

Recueil quotidien des complications liées au décubitus ventral. Fiche spécifique de recueil de données concernant la période péri-intubation pour les patients intubés.

16.3. Procédures mises en place pour documentation et notification des évènements indésirables graves

16.3.1. Responsabilités de l'investigateur

16.3.1.1. Notification des évènements indésirables graves

16.3.1.1.1. Informations à transmettre au promoteur

Chaque EvIG sera décrit sur le formulaire prévu à cet effet ("Déclaration Initiale d'Évènement Indésirable Grave" ou "Déclaration de Suivi d'Évènement Indésirable Grave") en essayant d'être le plus exhaustif possible. Les informations à transmettre sont les suivantes :

- Identification du sujet (numéro, code, date de naissance, date d'inclusion, sexe, poids, taille).
- Gravité de l'EvIG.
- Date de début et de fin de l'EvIG.
- Description claire et détaillée de l'EvIG (diagnostic, symptômes, intensité, chronologie, actions entreprises et résultats).
- Evolution de l'EvIG.
- Maladies en cours ou antécédents pertinents du sujet.
- Traitements reçus.
- Lien de causalité de l'EvIG avec la recherche ou d'autres critères.
- L'investigateur doit également joindre au rapport d'EvIG, à chaque fois que possible :
 - Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation.
 - Eventuellement, une copie du rapport d'autopsie.
 - Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire.
 - Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Ces documents seront pseudonymisés et porteront le n° d'identification du patient.

Chaque évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le sujet est sorti d'essai.

16.3.1.1.2. Modalités de notification au promoteur

Tout EvIG, quelle que soit sa relation de causalité avec la procédure de l'étude ou la recherche (exceptés ceux listés dans le protocole comme ne nécessitant pas une déclaration immédiate), doit être déclaré par mail à uvrb@chu-tours.fr et cpcq@chu-tours.fr. Un vigilant (Céline Lengellé ou Marie-Sara Agier) peut être joint par téléphone au 02.47.47.80.37 ou au 02.47.47.85.92 ou par mail : uvrb@chu-tours.fr ; c.lengelle@chu-tours.fr ou marie-sara.marchand@chu-tours.fr.

16.3.1.1.3. Délai de notification au promoteur

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les EvIG survenus dans l'étude, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate (cf § Spécificités au protocole).

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapports complémentaires écrits détaillés.

16.3.1.1.4. Période de notification au promoteur

La durée de recueil des EvIG démarre le jour de la signature du consentement et se termine 24 heures après la fin de la dernière séance de décubitus ventral.

L'investigateur a la responsabilité de noter et de rapporter tous les événements indésirables graves survenant pendant l'ensemble de l'étude, à compter de la date de signature du consentement, et jusqu'à 24h après la dernière séance de décubitus ventral.

16.3.1.2. Spécificités du protocole

Certains événements indésirables graves ne sont pas soumis à déclaration immédiate :

a) Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité "hospitalisation/prolongation d'hospitalisation" et ne doivent pas être déclarées comme des événements indésirables graves :

- Hospitalisation prédéfinie par le protocole.
- Admission pour raison sociale ou administrative.
- Passage en hôpital de jour.
- Hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associée à une détérioration de l'état du patient.

- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant le début de la recherche.

b) Les évènements indésirables graves attendus suivants (liés à la condition des patients) ne nécessiteront pas (en accord avec les autorités de santé) une déclaration immédiate, mais seront à reporter dans le CRF sur la page prévue à cet effet :

- Complications attendues de la maladie COVID-19 y compris l'intubation, la défaillance multiviscérale et le décès.
- Complications habituelles de réanimation : entre autres troubles du rythme cardiaque, hypotension artérielle, état de choc, infection nosocomiale, hémorragie digestive.

En revanche, tout arrêt cardiaque ou désaturation profonde survenant dans les 30 minutes avant ou après une intubation (seuls risques potentiels identifiés) sera soumis à déclaration immédiate au Promoteur.

16.3.1.3. Notification des évènements indésirables non graves

Tous les autres EvI non graves seront rapportés sur le formulaire « évènement indésirable » du cahier d'observation en précisant la date de survenue, la description, l'intensité, la durée, le mode de résolution, l'étiologie, l'imputabilité et les décisions prises.

16.3.2. Responsabilités du promoteur

16.3.2.1. Analyse des évènements indésirables graves

Le promoteur doit évaluer :

- La causalité des évènements indésirables graves, en accord avec les recommandations ICH Tous les évènements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec la procédure à l'étude ou la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire.
- Le caractère attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence : Le protocole (paragraphe 1.2)

16.3.2.2. Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur déclare tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI aux Autorités de Santé françaises (ANSM), au Comité de Protection des personnes (CPP) et aux investigateurs, dans les délais réglementaires, à savoir :

- ✓ Sans délai* pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ce cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- ✓ 15 jours calendaires maximum pour tous les autres effets indésirables graves inattendus. De même, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

*Dès que le Promoteur a connaissance de la stratégie reçue, de l'identification du patient (numéro, code, date de naissance), de l'EvIG, de la notification du numéro EUDRACT, et le cas échéant de l'imputabilité investigateur. Transmission des DSUR (Development Safety Update Report)

A la date anniversaire de l'étude : (date de première inclusion), ou à la demande des Autorités Compétentes, le promoteur rédige un rapport annuel de sécurité comprenant trois parties :

- ✓ L'analyse de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
- ✓ La liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les effets indésirables graves inattendus) survenus dans l'essai concerné en France (et à l'étranger, y compris dans des pays tiers), pendant la période couverte par le rapport.
- ✓ Des tableaux de synthèse de tous les événements indésirables graves et effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné depuis le début de la recherche.

Il est envoyé aux autorités compétentes (ANSM) et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'étude.

16.3.2.3. Déclaration des autres données de sécurité

Le promoteur doit déclarer sans délai, à l'ANSM, au CPP tout fait nouveau, et le cas échéant les mesures prises. Des informations complémentaires pertinentes doivent être transmises, dans un nouveau délai de 8 jours.

17. Contrôle qualité

Un ARC mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les POS mises en application au sein de l'unité de Promotion et de Contrôle Qualité du CHRU de Tours, conformément aux BPC ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Dans le contexte de la pandémie COVID-19, le contrôle qualité sera adaptée selon la procédure mise en œuvre par le promoteur dans la période considérée.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'ARC. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- Consentement éclairé écrit.
- Respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies.
- Selon l'évaluation du niveau et du plan de monitoring définis en fonction du risque pris dans l'étude et des exigences relatives à la qualité des données recueillies dans le cahier d'observation seront contrôlés : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, examens complémentaires ...).

D'autre part, les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

18. Considérations réglementaires et éthiques

L'investigateur s'engage à ce que la recherche soit menée en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires (Code Santé Publique) en vigueur concernant les recherches impliquant la personne humaine. L'investigateur s'engage également à travailler en accord avec les BPC et avec la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale.

18.1. CNIL

Le Promoteur de la recherche engagera pour cette étude non interventionnelle la méthodologie de référence MR-001 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recueil des données sera effectué conformément aux exigences du Règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD). S'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer. En revanche, l'opposition au traitement sera toujours possible.

Le Promoteur, par l'intermédiaire de son Délégué à la Protection des Données (DPO), s'assurera de la conformité du traitement de données au RGPD.

18.2. Comité de Protection des Personnes - ANSM

Le protocole, la lettre d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes.

Une demande d'autorisation sera adressée par le Promoteur à l'ANSM avant le début de l'étude. Le promoteur devra obtenir, préalablement à la mise en œuvre du projet, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives.

18.3. Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Le cas échéant, un nouveau consentement des personnes se prêtant à la recherche sera recherché et recueilli.

18.4. Information et consentement

Les personnes dont la participation est sollicitée seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis à la personne qui se prête à la recherche. Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne se prêtant à la recherche sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient et s'il est sous protection à son représentant légal, l'investigateur en conservera l'original.

18.5. Assurance

Le Promoteur, souscrira, pour toute la durée de l'étude, une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

18.6. Enregistrement

L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (ClinicalTrial) avant l'inclusion de la première personne se prêtant à la recherche. L'enregistrement sera mis à jour régulièrement.

18.7. Archivage des documents et des données à la fin de l'étude

Les investigateurs et le Promoteur s'assurent de la conservation des documents et des données relatives à la recherche selon la réglementation en vigueur. Les moyens employés pour conserver ces documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise soit 15 ans après la fin de la recherche.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du Promoteur. Au terme de cette durée, le Promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

19. Règles relatives à la publication

19.1. Généralités

L'analyse des données de l'étude sera réalisée par le CIC INSERM 1415. Les résultats des analyses statistiques seront compilés dans rapport écrit qui sera transmis au coordonnateur de l'étude.

Toute communication écrite ou orale des résultats de l'étude devra être approuvée par le coordonnateur de l'étude et, si nécessaire par le comité scientifique constitué dans le cadre de l'étude.

19.2. Authorship

Les recommandations "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" de l'"International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)" seront respectées.

L'authorship doit aboutir à un consensus. En cas de désaccord les différents seront tranchés par Yonatan Perez et Stephan Ehrmann.

L'authorship tiendra compte de la contribution globale à la conception de l'étude, réalisation de l'étude, analyse, interprétation des données et rédaction du manuscrit. Tous les centres participants seront mentionnés comme contributeurs à l'étude avec jusqu'à 3 contributeurs par centre listés dans l'appendice du manuscrit. Les centres ayant inclus le plus de patients avec un haut degré de qualité de données seront listés dans l'authorship principal. La première, deuxième, troisième, avant-dernière et dernière place sont réservées aux membres du comité scientifique et deux centres ayant inclus le plus de patients avec un haut degré de qualité de données. L'appartenance au comité scientifique n'entraîne pas à elle-seule de façon automatique l'inclusion dans l'authorship qui restera fonction de la contribution effective à l'ensemble du projet.

19.3. Communication des résultats aux sujets de l'étude

Conformément avec l'article L.1122-1 du Code de Santé Publique, à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit, à sa demande, d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information

19.4. Cession des données

Le recueil et la gestion des données seront réalisées par le CHRU de Tours. Les conditions pour la cession de tout ou partie de la base de données seront décidées par le promoteur de l'étude et feront l'objet de dispositions contractuelles.

For peer review only

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving sepsis campaign : guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]
 - Brown SM, Duggal A, Hou PC et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FiO₂ from SpO₂/FiO₂ among mechanically ventilated patients in the ICU: a prospective, observational study. *Crit Care Med* 2017;45:1317-1324.
 - Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S et al. High-flow nasal oxygen therapy alone of with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomized multicenter controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 2019;9:e029798
 - Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.
 - Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372(23):2185-2196
 - Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. [Epub ahead of print]
 - Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-2168
 - Guitton C, Ehrmann S, Volteau C et al. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2019;45:446-458
 - Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ;395: 497–506
 - Hui DS, Chow BK, Lo T et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53:1802339
 - Hui DS, Chow BK, Chu L et al. Exhaled air dispersion during coughing with and without wearing a surgical or N95 mask. *Plos One* 2012 ;7 :e50845

1
2
3 - Ip M, Tang JW, Hui DS et al. Airflow and droplet spreading around oxygen
4 masks: a simulation model for infection control research. *Am J Infect Control*
5 2007;35:684-689
6
7

8 - Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD et al. Comparison of high-flow nasal cannula
9 versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill
10 pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hospital Infect*
11 2019;101:84-87.
12
13
14

15 - Li J, Fink J, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: a call for
16 action! *Eur Respir J* 2020; In press
17
18

19 - MARS N°2020_27. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, DIRECTION
20 GENERALE DE LA SANTE, CENTRE DE CRISE SANITAIRE. DOCTRINE D'USAGE DES
21 DISPOSITIFS DE VENTILATION ET DES RESPIRATEURS POUR LES PATIENTS COVID-19
22
23

24 - OMS 2020. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. Geneva: World Health
25 Organization (<http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en>).
26
27
28

29 - Ong SWW, Tan YK, Chia PY et al. Air, surface environmental, and personal
30 protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus
31 2 (SARSCoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.3227.
32 [Epub ahead of print]
33
34
35

36 - Roca O, Caralt B, Messika J et al. an index combining respiratory rate and
37 oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*
38 2019;199:1368-1376
39
40

41 - Yang W, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients
42 with SARS-COV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,
43 observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
44 [Epub ahead of print]
45
46
47

48 - Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition
49 and intervention: experience from Jiangsu province. *Ann Intensive Care* 2020;10:33
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ANNEXES

Centres associés

Nom Investigateur	Centre	E-mail
PEREZ Yonatan	CHU Tours	y.perez@chu-tours.fr
TELLIER Anne Charlotte	CHU Tours	ac.tellier@chu-tours.fr
REIGNIER Jean	CHU Nantes	jean.reignier@chu-nantes.fr
GUITTON Christophe	CH Le Mans	cguitton@ch-lemans.fr
NAY Mai-Anh	CHR Orléans	mai-anh.nay@chr-orleans.fr
L'HER Erwan	CHU Brest	erwan.lher@chu-brest.fr
THILLE Arnaud	CHU Poitiers	arnaud.thille@chu-poitiers.fr
DELLAMONICA Jean	CHU Nice	dellamonica.j@chu-nice.fr
PLANTEFEVE Gaëtan	CH Argenteuil	gaetan.plantefevé@ch-argenteuil.fr
ROUX Damien	APHP Colombes	damien.roux@aphp.fr
DELBOVE Agathe	CH Vannes	agathe.delbove@ch-bretagne-atlantique.fr
VOIRIOT Guillaume	APHP Tenon	guillaume.voiriot@aphp.fr
NSEIR Saadalla	CHU Lille	Saadalla.nseir@chru-lille.fr

Définitions

- **Événement indésirable (EvI)** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- **Événement indésirable grave (EvIG)** : la gravité est définie par l'une des constatations suivantes :
 - Décès.
 - Mise en jeu du pronostic vital (menace vitale immédiate, au moment de l'évènement, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative).
 - Incapacité ou handicap important ou durable.
 - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.
 - Malformation/anomalie congénitale.
 - Evènement potentiellement grave (évènement clinique indésirable ou résultat de laboratoire à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur).
- **Effet indésirable (EI)** : tout évènement indésirable dû à la recherche.
- **Effet indésirable grave (EIG)** : évènement indésirable grave imputable à la recherche.
- **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.
- **Fait nouveau de sécurité** : 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.
- **Imputabilité** : relation entre l'EvI et l'étude. L'EvI lié à la recherche deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité sont :
 - la chronologie des évènements,
 - la disparition de l'EvI lors de l'arrêt de la recherche et/ou la réapparition en cas de ré-intervention,
 - l'existence d'une autre étiologie.
- **Intensité** : l'intensité des EvI est évaluée par l'investigateur

Cotation de l'imputabilité

Conformément aux recommandations ICH sur la gestion des événements indésirables dans les études cliniques - ICH E2B(R3), version du 12 mai 2005 - une évaluation de l'imputabilité est réalisée pour tout EvIG déclaré. La méthode de cotation utilisée est la suivante :

- **Sans relation** : l'évènement apparaît dans un délai incompatible par rapport à la recherche et/ou il existe un nombre suffisant d'informations montrant que la réaction observée est sans rapport avec la recherche et/ou il existe une explication alternative vraisemblable.
- **Relation douteuse** : l'évènement a une chronologie (apparition, évolution) peu compatible avec la recherche et est attribuable, selon toute vraisemblance, à d'autres facteurs que la recherche, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments.
- **Relation possible** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après la recherche et bien que l'on ne puisse exclure sa responsabilité, d'autres facteurs peuvent être mis en cause, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'information sur l'évolution peut être absente ou peu concluante.
- **Relation probable** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après la recherche. Il ne peut raisonnablement être dû à un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution doit être cliniquement compatible.
- **Relation hautement probable** : l'évènement apparaît dans un délai très suggestif après la recherche. Il ne peut pas être expliqué par un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution suite à l'arrêt doit être cliniquement compatible. L'évènement est explicable sur un plan pharmacologique ou physiopathologique.

Les événements indésirables ayant une relation douteuse, possible, probable ou hautement probable avec la recherche sont considérés comme liés à celle-ci. S'ils sont inattendus, ils sont qualifiés comme étant des EIGI et doivent faire l'objet d'une déclaration par le promoteur.

Reporting checklist for protocol of a clinical trial.

Based on the SPIRIT guidelines.

Instructions to authors

Complete this checklist by entering the page numbers from your manuscript where readers will find each of the items listed below.

Your article may not currently address all the items on the checklist. Please modify your text to include the missing information. If you are certain that an item does not apply, please write "n/a" and provide a short explanation.

Upload your completed checklist as an extra file when you submit to a journal.

In your methods section, say that you used the SPIRIT reporting guidelines, and cite them as:

Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-207

		Reporting Item	Page Number
Administrative information			
Title	#1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1
Trial registration	#2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	2
Trial registration: data set	#2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	2
Protocol version	#3	Date and version identifier	1
Funding	#4	Sources and types of financial, material, and other support	9
Roles and responsibilities: contributorship	#5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	9

1	Roles and	#5b	Name and contact information for the trial sponsor	9
2	responsibilities:			
3	sponsor contact			
4	information			
5				
6				
7	Roles and	#5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design;	9
8	responsibilities:		collection, management, analysis, and interpretation of	
9	sponsor and funder		data; writing of the report; and the decision to submit the	
10			report for publication, including whether they will have	
11			ultimate authority over any of these activities	
12				
13				
14				
15	Roles and	#5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating	9
16	responsibilities:		centre, steering committee, endpoint adjudication	
17	committees		committee, data management team, and other individuals	
18			or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a	
19			for data monitoring committee)	
20				
21				
22				
23				
24	Introduction			
25				
26	Background and	#6a	Description of research question and justification for	3-4
27	rationale		undertaking the trial, including summary of relevant	
28			studies (published and unpublished) examining benefits	
29			and harms for each intervention	
30				
31				
32				
33	Background and	#6b	Explanation for choice of comparators	4-5
34	rationale: choice of			
35	comparators			
36				
37				
38	Objectives	#7	Specific objectives or hypotheses	4
39				
40				
41	Trial design	#8	Description of trial design including type of trial (eg,	4
42			parallel group, crossover, factorial, single group),	
43			allocation ratio, and framework (eg, superiority,	
44			equivalence, non-inferiority, exploratory)	
45				
46				
47				
48	Methods:			
49	Participants,			
50	interventions, and			
51	outcomes			
52				
53				
54	Study setting	#9	Description of study settings (eg, community clinic,	4
55			academic hospital) and list of countries where data will be	
56			collected. Reference to where list of study sites can be	
57				
58				
59				
60				

		obtained	
1			
2			
3	Eligibility criteria	#10 Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	4
4			
5			
6			
7			
8			
9	Interventions: description	#11a Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	4-5
10			
11			
12			
13			
14	Interventions: modifications	#11b Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving / worsening disease)	5
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21	Interventions: adherence	#11c Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return; laboratory tests)	5
22			
23			
24			
25			
26			
27	Interventions: concomitant care	#11d Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	5
28			
29			
30			
31	Outcomes	#12 Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	6
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42	Participant timeline	#13 Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	6
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49	Sample size	#14 Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	6-7
50			
51			
52			
53			
54			
55	Recruitment	#15 Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	4
56			
57			
58			
59			
60			

Methods:**Assignment of interventions (for controlled trials)**

Allocation: sequence generation	#16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	7
Allocation concealment mechanism	#16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	7
Allocation: implementation	#16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	7
Blinding (masking)	#17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	7
Blinding (masking): emergency unblinding	#17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	7

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection plan	#18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the	6
----------------------	----------------------	---	---

1		protocol	
2	Data collection plan:	#18b	Plans to promote participant retention and complete
3	retention		follow-up, including list of any outcome data to be
4			collected for participants who discontinue or deviate from
5			intervention protocols
6			
7			
8			
9	Data management	#19	Plans for data entry, coding, security, and storage,
10			including any related processes to promote data quality
11			(eg, double data entry; range checks for data values).
12			Reference to where details of data management
13			procedures can be found, if not in the protocol
14			
15			
16			
17	Statistics: outcomes	#20a	Statistical methods for analysing primary and secondary
18			outcomes. Reference to where other details of the
19			statistical analysis plan can be found, if not in the protocol
20			
21			
22			
23	Statistics: additional	#20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and
24	analyses		adjusted analyses)
25			
26			
27	Statistics: analysis	#20c	Definition of analysis population relating to protocol non-
28	population and		adherence (eg, as randomised analysis), and any
29	missing data		statistical methods to handle missing data (eg, multiple
30			imputation)
31			
32			
33	Methods: Monitoring		
34			
35			
36	Data monitoring:	#21a	Composition of data monitoring committee (DMC);
37	formal committee		summary of its role and reporting structure; statement of
38			whether it is independent from the sponsor and competing
39			interests; and reference to where further details about its
40			charter can be found, if not in the protocol. Alternatively,
41			an explanation of why a DMC is not needed
42			
43			
44			
45			
46	Data monitoring:	#21b	Description of any interim analyses and stopping
47	interim analysis		guidelines, including who will have access to these interim
48			results and make the final decision to terminate the trial
49			
50			
51	Harms	#22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing
52			solicited and spontaneously reported adverse events and
53			other unintended effects of trial interventions or trial
54			conduct
55			
56			
57			
58	Auditing	#23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if
59			
60			

any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor

Ethics and dissemination

Research ethics approval	#24	Plans for seeking research ethics committee / institutional review board (REC / IRB) approval	10
Protocol amendments	#25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC / IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	9
Consent or assent	#26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	8
Consent or assent: ancillary studies	#26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA
Confidentiality	#27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	8
Declaration of interests	#28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	9
Data access	#29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	9
Ancillary and post trial care	#30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	5
Dissemination policy: trial results	#31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	9
Dissemination policy:	#31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of	9

1	authorship	professional writers	
2	Dissemination policy:	#31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol,
3	reproducible research		participant-level dataset, and statistical code
4			9

6 Appendices

8	Informed consent	#32	Model consent form and other related documentation	8
9	materials		given to participants and authorised surrogates	
10	Biological specimens	#33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of	NA
11			biological specimens for genetic or molecular analysis in	
12			the current trial and for future use in ancillary studies, if	
13			applicable	

19 The SPIRIT checklist is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-
 20 BY-ND 3.0. This checklist was completed on 08. June 2020 using <https://www.goodreports.org/>, a
 21 tool made by the [EQUATOR Network](#) in collaboration with [Penelope.ai](#)
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60

BMJ Open

Awake prone positioning of hypoxemic COVID-19 patients: protocol for a randomized controlled open label superiority meta-trial.

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2020-041520.R1
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	08-Sep-2020
Complete List of Authors:	Tavernier, Elsa; CHRU Tours, Clinical Investigation Center, INSERM 1415; INSERM UMR 1246 Methods in Patients-Centered Outcomes and Health Research McNicholas, Bairbre; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway Pavlov, Ivan; Hopital de Verdun, Department of Emergency Medicine Roca, Oriol; Vall d'Hebron Research Institute, Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital; Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina Perez, Yonatan; CHU Tours, Médecin Intensive Réanimation, CIC 1415, CRICS-TriggerSEP, Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100, Université de Tours Laffey, John; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway Mirza, Sara; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care Cosgrave, David; National University of Ireland Galway, Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine; Saolta University Hospital Group, Department of Anaesthesia, University Hospital Galway Vines, David; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care Frat, Jean-Pierre; CHU Poitiers, Réanimation Médicale Ehrmann, Stephan; CHRU Tours, Médecin Intensive Réanimation, CIC 1415, CRICS-TriggerSEP, Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100, Université de Tours Li, Jie; Rush University, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care
Primary Subject Heading:	Intensive care
Secondary Subject Heading:	Research methods
Keywords:	Adult intensive & critical care < INTENSIVE & CRITICAL CARE, STATISTICS & RESEARCH METHODS, Respiratory infections < THORACIC MEDICINE, International health services < HEALTH SERVICES ADMINISTRATION & MANAGEMENT, COVID-19

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



SCHOLARONE™
Manuscripts



I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

Title

Awake prone positioning of hypoxemic COVID-19 patients: protocol for a randomized controlled open label superiority meta-trial.

Names protocol contributors

Elsa Tavernier^{1*}, Bairbre McNicholas², Ivan Pavlov³, Oriol Roca⁴, Yonatan Perez⁵, John Laffey², Sara Mirza⁶, David Cosgrave², David Vines⁶, Jean-Pierre Frat⁷, Stephan Ehrmann⁵, Jie Li⁶

¹*Universities of Tours and Nantes, INSERM 1246-SPHERE, Tours, France; Clinical Investigation Center, INSERM 1415, CHRU Tours, Tours, France.*

²*Anaesthesia and Intensive Care Medicine, School of Medicine, National University of Ireland Galway; Department of Anaesthesia, University Hospital Galway, Saolta Hospital Group, Ireland*

³*Department of Emergency Medicine, Hôpital de Verdun, Montréal, Québec, Canada*

⁴*Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain ; Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain ; Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain*

⁵ *CHRU Tours, Médecine Intensive Réanimation, CIC INSERM 1415, CRICS-TriggerSEP research network, Tours, France ; and INSERM, Centre d'étude des pathologies respiratoires, U1100, Université de Tours, Tours, France*

⁶ *Department of Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care, Rush University Medical Center, Chicago, IL.*

⁷ *Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers ; Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, Université de Poitiers and INSERM, Centre d'Investigation Clinique-1402, Equipe 5 Acute Lung Injury and Ventilatory Support, Poitiers, France.*

**Corresponding author : Elsa Tavernier: elsa.tavernier@univ-tours.fr*

Issue Date: 08 september 2020

Version protocol : v2

Abstract

- Introduction: Prone positioning (PP) is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and reduces mortality. The use of PP in awake spontaneous breathing patients with ARDS secondary to COVID-19 was reported to improve oxygenation in few retrospective trials with small sample size. High-level evidence of awake PP for hypoxemic COVID-19 patients is still lacking.
- Methods and analysis: This meta-trial is a prospective collaborative individual participant data meta-analysis of randomized controlled open label superiority trials. This design is particularly adapted to a rapid scientific response in the pandemic setting. It will take place in multiple sites, among others in USA, Canada, Ireland, France and Spain. Patients will be followed up for 28 days. Patients will be randomized to receive whether awake PP and nasal high flow therapy or standard medical treatment and nasal high flow therapy. Primary outcome is defined as the occurrence rate of tracheal intubation or death up to day 28. An interim analysis plan has been setup on aggregated data from the participating research groups.
- Ethics and dissemination: Ethics approvals were obtained in all participating countries. Results of the meta-trial will be submitted for publication in a peer-reviewed journal. Each randomized controlled trial was registered individually, as follows: NCT04325906, NCT04347941, NCT04358939, NCT04395144, NCT04391140.

Strengths and limitations of this study

- This pragmatic design will deal with the recruitment difficulties that could occur in the individual trials given the uncertainties of the international dynamics of the COVID-19 pandemic.
- The collaborative interim analysis plan at the level of the meta-trial will enable an earlier data analysis compared to the individual study level or to a retrospective meta-analysis.
- Besides synthesizing the effect size estimates, it also considers the aspect of replication: results being consistent across trials is a strength in favor of a robust treatment effect over different conditions.
- The lack of blinding of trial participants, care providers and outcome assessors is an unavoidable limitation of the study design.

Keywords

COVID-19, Acute Respiratory Distress Syndrome, Respiratory failure, Hypoxemic respiratory failure, high-flow nasal cannula, prone positioning. Research design (MeSH), Therapeutic human experimentation (MeSH), International cooperation (MeSH), Pandemics (MeSH)

Introduction

Background and rationale

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease that was first reported in Wuhan, China, and had subsequently spread worldwide. As of June 6th, 2020, more than six million cases were confirmed globally and close to 0.4 million deaths were reported [1]. Nearly 20% of patients experienced hypoxemia, which was the primary reason for hospitalization [2]. In patients with severe disease who were admitted to the intensive care unit (ICU), mortality rates of up to 42% have been described [3]. As of June 6th, 2020, 51.2% of the 6,128 UK hospitalized patients with COVID-19 that required advanced respiratory support died [3] and 36% mortality was reported for invasively ventilated COVID-19 patients in a single center in Atlanta [4].

High flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy provides oxygen-rich heated humidified gas to the patient nose at flow rates sufficient to deliver a constant, precisely set high fraction of inspired oxygen (F_iO_2). HFNC washes out the dead space carbon dioxide, provides a low level of positive end expiratory pressure (PEEP), and decreases breathing frequency and work of breathing [5,6]. In hypoxemic respiratory failure, HFNC use is associated with lower mortality, lower rates on endotracheal intubation, and improved oxygenation [7–9]. It has been extensively used early in the COVID-19 outbreak in China [10].

Prone positioning (PP) of mechanically ventilated patients is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and reduces mortality [11,12]. There is limited evidence to support awake PP of patients treated with HFNC. Two small studies showed that PP was feasible in spontaneously breathing patients [13,14]. In one of them, PP combined with HFNC resulted in higher arterial partial pressure of oxygen (P_aO_2) to F_iO_2 ratios than HFNC alone [13]. However, not all hypoxemic COVID-19 patients responded to awake PP [15]. In a retrospective study of 610 patients from China [16] a multi-pronged intervention that included early and aggressive use of HFNC and noninvasive ventilation (NIV) along with PP for awake patients resulted in lower overall mortality (3.33%, as compared 4.34% in a nearby province). A very low percentage of patients required mechanical ventilation (<1%, as compared to the national average of 2.3% [17], in a population that included 10% of critically-ill patients). The authors highlighted that mortality was lower than in a previously reported cohort study of ARDS patients performed at the same institution prior to the pandemic [18] although is not clear if the two populations were comparable in terms of disease severity. Since the outbreak, the use of awake PP with different oxygen modalities has been described in case series reports by teams from the USA, France, Italy, and China [19–23]. However, none of them provided high-level evidence of the effects on patients' outcome.

Based on the potential beneficial mechanisms of HFNC and PP, early use of PP combined with HFNC to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with moderate to severe ARDS needs to be further investigated.

Due to the urgent need to find effective treatments for COVID-19, this meta-trial will gather together several trials launched independently at the beginning of the COVID-19 pandemic. As of May 6, 2020, 8 randomized

1
2
3 trials evaluating the efficacy of PP in COVID-19 patients were registered on clinicaltrials.gov. Early in the
4 pandemic, we organized a meeting with the investigators and methodologists of the teams whose trials
5 planned to include similar populations to address the same question of the effects of PP. We have decided to
6 combine our recruitment capabilities, and design an international meta-trial [24,25]. This protocol includes a
7 common analysis plan for the primary endpoint with four interim analysis in order to obtain early evidence.
8
9
10

11 **Objectives**

12 The primary objective is to demonstrate the efficacy of PP combined with HFNC in terms of treatment failure
13 rate at 28 days, defined as a combination of (1) death, (2) intubation, in awake and spontaneously breathing
14 patients with suspected or confirmed COVID-19 infection
15
16
17
18

19 **Methods and analysis**

20 **Trial design**

21 This meta-trial is designed as a collaborative individual participant prospective data meta-analysis of five
22 randomized controlled open label superiority trials with two parallel groups and a primary endpoint of
23 therapeutic failure at day 28.
24
25
26
27
28

29 **Study setting**

30 This meta-trial will include patients with severe COVID-19 pneumonia treated with HFNC in the ICU, in
31 emergency departments (ED), in high dependency units, and on medical wards of participating hospitals. A
32 full list of participating institutions is available in each individual trial record on ClinicalTrials.gov. The original
33 protocols are in Supplementary files 1 to 4.
34
35
36
37

38 **Eligibility criteria**

39 All adult patients with proven (or clinically suspected, pending microbiological confirmation) COVID-19
40 pneumonia who require treatment with HFNC are eligible for this trial.
41 Eligibility criteria for potential trial participants are described in table 1.
42
43
44

45 **Recruitment**

46 Due to the rapidly evolving pandemic situation, we have a strong uncertainty about the pace of enrollment. We
47 anticipate this international collaboration to lead to better recruitment than individual trials studying the same
48 population. Other individual RCTs may be added into this meta-trial study, as long as inclusion criteria, main
49 outcomes, and trial interventions are sufficiently similar.
50
51
52
53

54 **Interventions**

55 **Control group**

56 The patients in the control groups will be treated according to the same standard of care, and receive the same
57 oxygenation support with HFNC as in the intervention groups but they will not be asked to remain in prone
58 position. Details for each trial are presented in table 2.
59
60

Intervention description

The patients in the intervention groups will turn in prone position with the help and under the supervision of a caregiver to ensure that they are predominantly on their chest rather than on their side. Patients will be asked to remain in prone position as long as they can and as close as possible to 16 hours or more per day or more.

Criteria for continuing or modifying allocated interventions

Proning procedure will continue as long as the patient is in the following oxygen conditions:

- P_aO_2/F_iO_2 below 200 or S_pO_2 (Peripheral oximetry saturation) to F_iO_2 ratio below 235 in the Irish trial
- P_aO_2/F_iO_2 (or S_pO_2/F_iO_2) below 300 mmHg (or 315) in the French and Spanish trials
- P_aO_2/F_iO_2 below 200 mmHg or S_pO_2/F_iO_2 below 240 in the Canadian and American trial

Proning will be left at the discretion of the clinician in case of intubation.

Proning will be interrupted in case of discharge or death.

The following guidance is provided concerning the need for tracheal intubation to perform invasive mechanical ventilation. Intubation is recommended in case of [7]:

(1) Signs of persisting or worsening respiratory failure, defined by at least two of the following criteria:

- Respiratory rate above 40 breaths/min
- Lack of improvement of signs of respiratory-muscle fatigue
- Development of copious tracheal secretions
- Hypercapnic respiratory acidosis with a pH below 7.25
- S_pO_2 below 90% at $F_iO_2 \geq 0.8$ for more than 5 min without technical dysfunction

(2) Hemodynamic instability

(3) Deterioration of neurologic status

For patients who meet the intubation criteria in the HFNC and HFNC+PP groups, a trial of NIV might be allowed according to the physician's preference in patients with signs of persisting or worsening respiratory failure and no other organ dysfunction before performing endotracheal intubation and invasive ventilation. Reasons for intubation will be recorded as well.

Strategies to improve adherence to interventions

The number of sessions and the total time spent in prone position will be collected per 24-hour period, and encouragement will be provided.

Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial

No prohibitions during the trial.

Provisions for post-trial care

Post-trial care will be standard care through the standard healthcare system from each country

Outcomes

The primary outcome is therapeutic failure within 28 days of randomization, defined as intubation (successful

1
2
3 or attempted) or death.
4
5

6 **Secondary outcomes:**

- 7 -Days spent in the intensive care unit and in the hospital (within 28 days of randomization).
8 -Mortality in the intensive care unit and in the hospital (within 28 days of randomization).
9 -Primary outcome (intubation or death) among patients receiving NIV in each randomization groups
10 -Time of escalation of therapy (in case of NIV use)
11 -Length of HFNC therapy use in those patients who succeeded with HFNC (efficacy)
12 -Length of HFNC therapy in those patients who fail with HFNC (safety)
13 -Ventilator-free days within the first 28 days
14 -Need for rescue treatments in those patients who need to be intubated
15 -Need for tracheotomy
16 -Organ failure different from respiratory failure
17 -Number of protocol violations
18 -Time to intubation or death
19 -Response to prone position: pre and post change of S_pO_2/F_iO_2 ratio, respiratory rate and ROX index ($S_pO_2/$
20 ($F_iO_2 \times$ respiratory rate). As a practical alternative to PaO_2/F_iO_2 , SpO_2/F_iO_2 has been shown to have a strong
21 linear relationship in moderate to severe ARDS [26,27].
22 -Duration of participation will be limited to 28 days after randomization for each patient.
23 -Daily duration with PP in the first three days after enrollment.
24 -Association between time of onset and outcome
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34 **Other measures:**

35
36 In the PP groups complications will be recorded: complications include skin breakdown, device removal or
37 desaturation during position change (within 28 days of randomization).
38
39
40

41 **Plans for assessment and collection of outcomes**

42 Protocol explanation will be provided to study sites during a dedicated online or physical meeting. Assessment
43 and collection of outcomes will be performed by investigators, physicians, nurses, research assistants trained
44 and used to deal with hypoxemic patients without additional training required. SpO_2/F_iO_2 ratio
45 assessment requires the SpO_2 to be equal of less than 97%. The primary outcome (intubation or death) is
46 easily retrieved from patients' charts. Bedside sheets are made available to simplify data recording. Each
47 individual study coordinator is responsible for data quality control.
48
49
50
51
52

53 **Statistical methods**

54 **Sample size**

55 We assume the primary outcome rate to be between 60% and 70% in the control group. The meta-analysis is
56 designed to demonstrate superiority of PP over control with 90% power and a one-sided Type I error rate of
57 2.5. For a fixed design with no interim analysis and a sample size of 836, the maximum detectable risk ratio
58
59
60

1
2
3 will be between 0.847 and 0.814 (a difference of failure rates of about 11% between groups). For the same
4 assumptions, asymmetric two-sided group sequential analysis requires a sample size of 1000, for 5 interim
5 analyses (including the last analysis). Bounds were determined using a Kim-DeMets spending function with
6 parameters 0.75 for efficacy and 3 for futility. This provides an aggressive Pocock superiority bound and a
7 conservative O'Brien Fleming bound for futility (Figure 1). Sample sizes were computed using the packages
8 epiR and gsDesign in R software.
9
10
11
12

13 **Randomization**

14 All patients who give consent for participation and who fulfill the inclusion criteria will be randomized. For each
15 trial a professional statistician not involved in patient recruitment will generate the allocation sequence.
16 Participants will be randomly assigned to either control or experimental group with a 1:1 allocation as per a
17 computer-generated randomization schedule stratified by site and using varying block sizes. The American
18 trial will also be stratified by ARDS severity (moderate versus severe), and French and Spanish trial will also
19 be stratified by the therapeutic use of the PP prior to inclusion. In 4 trials, participants will be randomized using
20 an online central randomization system. In the Canadian trial, allocation concealment will be ensured using on
21 site sealed opaque envelopes. By the very nature of the interventions and design, trial participants, care
22 providers, outcome assessors and data analysts could not be blinded to interventions.
23
24
25
26
27
28

29 **Statistical methods for primary and secondary outcomes**

30 We plan a prospective meta-analysis of individual data. Common variables from all datasets will be gathered
31 and combined to conduct the analysis. A detailed analysis plan will be *a priori* defined. The primary analysis
32 will be performed on an intent-to-treat basis. A sensitivity analysis will be performed on a per protocol set
33 described below. Baseline patient characteristics will be presented by country and treatment group. The
34 comparison between intervention arms will be synthesized using mixed-effects models with a random effect
35 on the trial: a mixed-effects logistic regression for the primary outcome and any binary outcome. A survival
36 analysis will be performed on mortality and any other time-to-event outcome, using a gamma-frailty term on
37 each trial in a Cox regression model providing that the assumption of proportional hazards is verified.
38 Regarding adverse events, descriptive statistics (percentages) will be estimated. We plan to assess statistical
39 heterogeneity between countries by visual inspection of the forest plots, which will also present per-country
40 analyses, and by calculating the Q and I² statistics.
41
42
43
44
45
46
47

48 **Interim analyses**

49 We chose a Kim-DeMets alpha-spending approach [28,29] rather than other methods such as a triangular test
50 for its simplicity of implementation and for the continuous stopping boundaries enabling to be more flexible in
51 managing interim analysis if the design of the trial were to change as a result of an unexpected development
52 of the epidemic.
53

54 Analyses are planned when the total number of randomized patients with the primary outcome available from
55 the various trials reaches 200 (100 in each arm), 400 (200 in each arm), 600 (300 in each arm), 800 (400 in
56 each arm), and 1000 the last possible analysis. The interim analyses define rules for stopping the trials early
57
58
59
60

1
2
3 for the statistical reasons of established efficacy or futility on the primary outcome. Two professional academic
4 statisticians will conduct all interim analyses (blind duplicates).
5
6

7 At each interim analysis, the Z statistics for a difference of binary endpoints is computed from the data of the
8 two arms and is compared to the efficacy and futility bounds given in Figure 1.
9
10

11 If the value of Z is higher than the interim analysis specific upper bound (or lower than the lower bound), the
12 trials will be considered to be stopped for reasons of demonstrated efficacy (or futility) and data will be
13 published as soon as possible to inform the clinical and scientific community; otherwise the trials will continue.
14
15

16 **Methods for additional analyses (e.g. subgroup analyses)**

17 We plan to conduct a subgroup analysis on the severity of ADRS: P_aO_2/F_iO_2 ratio below 150 mmHg, P_aO_2/F_iO_2
18 ratio above 150 mmHg (or equivalent S_pO_2/F_iO_2 ratio). We will test if the treatment effects differ with severity
19 of ADRS by putting their main effect and interaction terms in the logistic regression.
20
21
22

23 Adjusted analyses will be nested in the intervention group to evaluate the effect of duration of PP on the risk
24 of intubation or death, as well as the analysis of prognostic factors associated with PP such as co-morbidities,
25 age, body mass index, etc.
26
27
28

29 **Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing 30 data**

31 We do not expect any patient to be lost to follow-up. The only missing data could relate to patients who
32 withdraw their consent. In this case, we will perform multiple imputations on the primary outcome. We will
33 analyze the primary outcome using two analysis sets; the intention-to-treat set, considering all patients as
34 randomized regardless of whether they performed the prone position, and the per protocol analysis set. The
35 per-protocol set will only include patients who spent at least 1 hour in prone position after randomization without
36 intubation or death. Patients in the intervention group who spent less than 1 hour daily in PP, and patients in
37 the control group who remained more than 1h at least one day in PP will be excluded.
38
39
40
41
42
43
44

45 **Ethics and dissemination**

46 **Ethics and consent**

47 Ethics approval was obtained in all 5 participating countries. Informed consent will be obtained according to
48 local regulations in each trial. Local investigators will obtain either verbal or electronic consent. Documentation
49 of consent will be either written or electronic.
50
51
52
53

54 **Data management, transfer and deposition**

55 The details of data-management procedures can be found in the original protocols (supplementary files). Each
56 investigator is responsible for the confidentiality of the data collected during his or her trial. The data sets will
57 use pseudonymised data. Interim analyses will be performed by centralizing the aggregated data of the primary
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

endpoint per trial. The confidentiality of data will be preserved when the coded, de-personalised data will be transmitted and stored at the location of the statistician in charge of the final analysis.

Steering committee

The steering committee will be responsible for reporting and interpreting the result of the interim analysis and the final analysis. The steering committee will be composed of principal investigators and statistician from all sites and may be completed by independent investigators without any competing interest. This study will be reported in accordance with the CONSORT statement for non-pharmacological trials and published in peer-reviewed journals.

Dissemination strategy

The results of the study will be presented in national and international conferences, and published via a peer-reviewed journal.

Data sharing statement

Deidentified data will be made available upon reasonable request discussed among the steering committee.

Study status

At the time of submitting for publication, the study was collecting data.

Footnotes

Acknowledgements

The trial is supported by the following international clinical research networks: Réseau européen de recherche en ventilation artificielle (REVA : www.reseau-reva.org) and Clinical research in intensive care and sepsis – Trial group for global evaluation and research in sepsis (CRICS-TriggerSEP : www.triggersep.org endorsed by the French clinical research infrastructure network : www.fcrin.org).

Authors' contributions

BM, DV, IP, OR, YP, JL, SM, DC, JPF, SE, JL conceived the trials. ET provided methodological expertise in the meta-trial design and prepared the first draft of this study protocol. BM, DV, IP, OR, YP, JL, SM, DC, JPF, SE and JL contributed to the rewriting; all of the authors approved the final manuscript and reviewed it for important intellectual content.

Competing interests

IP has been a speaker for Fisher & Pakyel Healthcare within the last 3 years. All compensation was paid to the charitable foundation at the hospital where he works and he did not personally receive any compensation. JL discloses research support from Fisher & Paykel Healthcare for another research project. SE received

1
2
3 unrestricted research grants, travel fee reimbursements and speaker fees from Fisher & Paykel Healthcare,
4 consulting fees from La Diffusion Technique Française, consulting fees and unrestricted research grants from
5 Aerogen Ltd, and an unrestricted research grant from Hamilton medical. OR provides consultancy to Hamilton
6 Medical but the did not received any personal fee. All compensation were received by the Institute of
7 Research of his Institution. He received speaker fees by Air Liquide. JPF reports grants from the French
8 Ministry of Health; grants, personal fees and non-financial support from Fisher & Paykel HeathCare; personal
9 fees and non-financial support from SOS oxygene, outside the submitted work
10
11
12
13
14

15 **Funding statement**

16 This work was supported by OpenAI. (3180 18th St, San Francisco, CA 94110, United States ; no grant
17 number), Rice Foundation (8600 Gross Point Rd, Skokie, IL 60077, United States ; no grant number), Fisher
18 & Paykel (15 Maurice Paykel Place, East Tamaki, Auckland 2013 New Zealand ; grant number PO 480003859)
19 and the French ministry of health (14 Avenue Duquesne, 75350 Paris, France ; grant number API20/T001).
20 These funding sources had no role in the design of this study and will not have any role during its execution,
21 analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.
22
23
24
25

26 **Ethics approval**

27
28 Trials have been approved by Rush University ethics committee, Chicago, USA (20032604-IRB01); Comité
29 de Protection des Personnes Sud Méditerranée III (IRB approval number 20.04.16.89134); Galway University
30 Hospitals Research ethics committee (20-NREC-COV-054), Comité d'éthique de la recherche en
31 dépendances, inégalités sociales et santé publique du CIUSSS-Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal (MP-DIS-
32 2021-01), and Comité d'Ètica d'Investigació amb Medicaments de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
33 (PR(AG)198/2020).
34
35
36
37

38 **No Patient and Public Involvement**

39
40 This research was done without patient involvement. Patients were not invited to comment on the study design
41 and were not consulted to develop patient relevant outcomes or interpret the results. Patients were not invited
42 to contribute to the writing or editing of this document for readability or accuracy.
43
44
45

46 **Supplementary file 1** : Original American protocol.

47 **Supplementary file 2** : Original Canadian protocol (similar to the American protocol).

48 **Supplementary file 3** : Original Irish protocol.

49 **Supplementary file 4** : Original French protocol used in France and Spain.
50
51
52
53
54

55 **References**

- 56
57 1 WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed
58 26 May 2020).
59
60

- 1
2
3 2 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus
4 Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases
5 From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;**323**:1239–
6 42. doi:10.1001/jama.2020.2648
7
- 8
9 3 ICNARC report on COVID-19 in critical care 05 June 2020.
10 [https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-](https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-9126-00505601089b)
11 [9126-00505601089b](https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-9126-00505601089b)
12
- 13 4 Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, *et al.* ICU and Ventilator Mortality Among
14 Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* Published Online
15 First: 26 May 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004457
16
- 17 5 Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological
18 Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care* 2016;**61**:529–
19 41. doi:10.4187/respcare.04577
20
- 21 6 Baker K, Greaves T, Fraser JF. How to use humidified high-flow nasal cannula in
22 breathless adults in the emergency department. *Emerg Med Australas EMA*
23 2019;**31**:863–8. doi:10.1111/1742-6723.13372
24
- 25 7 Frat J-P, Thille AW, Mercat A, *et al.* High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in
26 Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015;**372**:2185–96.
27 doi:10.1056/NEJMoa1503326
28
- 29 8 Rochweg B, Granton D, Wang DX, *et al.* High flow nasal cannula compared with
30 conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic
31 review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;**45**:563–72. doi:10.1007/s00134-
32 019-05590-5
33
- 34 9 Li J, Jing G, Scott JB. Year in Review 2019: High-Flow Nasal Cannula Oxygen
35 Therapy for Adult Subjects. *Respir Care* 2020;**65**:545–57. doi:10.4187/respcare.07663
36
- 37 10 Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult
38 inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*
39 2020;**395**:1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
40
- 41 11 Guérin C, Reignier J, Richard J-C, *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory
42 distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;**368**:2159–68. doi:10.1056/NEJMoa1214103
43
- 44 12 Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, *et al.* Treatment of ARDS With Prone Positioning.
45 *Chest* 2017;**151**:215–24. doi:10.1016/j.chest.2016.06.032
46
- 47 13 Ding L, Wang L, Ma W, *et al.* Efficacy and safety of early prone positioning combined
48 with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort
49 study. *Crit Care* 2020;**24**:28. doi:10.1186/s13054-020-2738-5
50
- 51 14 Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, *et al.* Prone positioning improves oxygenation in
52 spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory
53 failure: A retrospective study. *J Crit Care* 2015;**30**:1390–4.
54 doi:10.1016/j.jcrc.2015.07.008
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 15 Despres C, Brunin Y, Berthier F, *et al.* Prone positioning combined with high-flow nasal
4 or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Crit Care* 2020;**24**:256.
5 doi:10.1186/s13054-020-03001-6
6
- 7
8 16 Sun Q, Qiu H, Huang M, *et al.* Lower mortality of COVID-19 by early recognition and
9 intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020;**10**:33.
10 doi:10.1186/s13613-020-00650-2
11
- 12
13 17 Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in
14 China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
15
- 16
17 18 Liu L, Yang Y, Gao Z, *et al.* Practice of diagnosis and management of acute respiratory
18 distress syndrome in mainland China: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*
19 2018;**10**:5394–404. doi:10.21037/jtd.2018.08.137
20
- 21
22 19 Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated
23 Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-
24 19 Pandemic. *Acad Emerg Med* 2020;**27**:375–8. doi:10.1111/acem.13994
25
- 26
27 20 Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, *et al.* Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients
28 With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* Published Online
29 First: 15 May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8255
30
- 31
32 21 Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, *et al.* Respiratory Parameters in Patients With
33 COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the
34 Intensive Care Unit. *JAMA* Published Online First: 15 May 2020.
35 doi:10.1001/jama.2020.7861
36
- 37
38 22 Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, *et al.* Prone Position and Lung
39 Ventilation/Perfusion Matching in Acute Respiratory Failure Due to COVID-19. *Am J*
40 *Respir Crit Care Med* Published Online First: 21 May 2020. doi:10.1164/rccm.202003-
41 0775IM
42
- 43
44 23 Xu Q, Wang T, Qin X, *et al.* Early awake prone position combined with high-flow nasal
45 oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care* 2020;**24**:250.
46 doi:10.1186/s13054-020-02991-7
47
- 48
49 24 Tavernier E, Trinquart L, Giraudeau B. Finding Alternatives to the Dogma of Power
50 Based Sample Size Calculation: Is a Fixed Sample Size Prospective Meta-Experiment
51 a Potential Alternative? *PLoS ONE* 2016;**11**. doi:10.1371/journal.pone.0158604
52
- 53
54 25. Li J, Pavlov I, Laffey JG, *et al.* Meta-trial of awake prone positioning with nasal high flow therapy:
55 Invitation to join a pandemic collaborative research effort [published online ahead of print, 2020 Jul
56 24]. *J Crit Care*. 2020;**60**:140-142.
57
- 58
59 26. Rice, T.W.; Wheeler, A.P.; Bernard, G.R.; Hayden, D.L.; Schoenfeld, D.A.; Ware, L.B. National
60 Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the
SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007,
132, 410–417.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

27. Chen, W.; Janz, D.R.; Shaver, C.M.; Bernard, G.R.; Bastarache, J.A.; Ware, L.B. Clinical characteristics and outcomes are similar in ARDS diagnosed by oxygen saturation/Fio₂ ratio compared with Pao₂/Fio₂ ratio. *Chest* 2015, 148, 1477–1483.

28 Kim K, Demets DL. Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function. *Biometrika* 1987;**74**:149–54. doi:10.1093/biomet/74.1.149

29 Jennison C, Turnbull BW. *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*. CRC Press 1999.

For peer review only

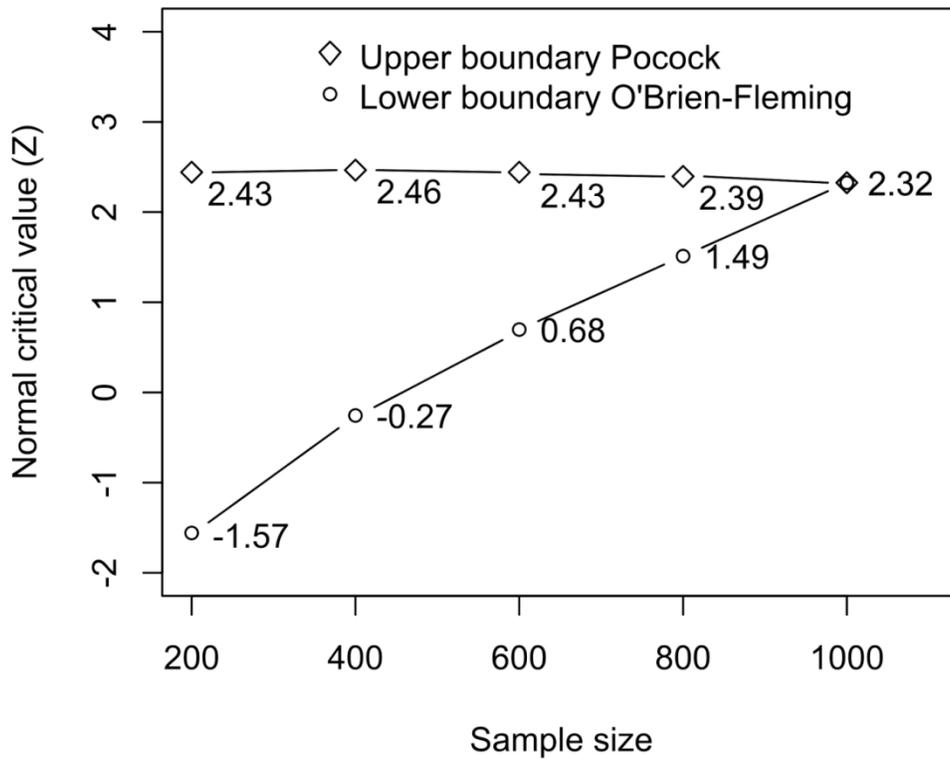
Table 1 : Eligibility criteria in each trial.

	USA and Canada	Ireland	France and Spain
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) COVID-19 pneumonia based on the center for disease control guidelines 2) Presence of acute hypoxemic respiratory failure; 3) Acute onset within 7 days of insult, or new (within 7 days) or worsening respiratory symptoms; 4) Bilateral opacities on chest x-ray or computer tomographic scanner not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules; 5) Cardiac failure not the primary cause of acute respiratory failure 6) Written informed consent 7) P_aO_2 / F_iO_2 ratio <200 mmHg or S_pO_2 / F_iO_2 < 240 with HFNC at 50 L/min and SpO_2 maintained at 92-95% 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suspected or confirmed COVID-19 infection 2) Bilateral Infiltrates on chest X-ray S_pO_2 <94% on F_iO_2 40% by either venturi facemask or high flow nasal cannula 3) Respiratory rate <40 breath/min 4) Written informed consent 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Adult patient suffering from COVID-19 pneumonia according to the diagnostic criteria in France and Spain 2) Patient affected at the time of inclusion or very strongly suspected. 3) Patient treated by nasal high flow therapy 4) Moderate or severe ARDS: bilateral radiological opacities not explained entirely by effusions, atelectasis or nodules; acute hypoxemia with P_aO_2 / F_iO_2 ratio < 300 mmHg (or equivalent S_pO_2 / F_iO_2), worsening within the 7 previous days, not entirely explained by left ventricular failure; P_aO_2 / F_iO_2 ratio < 300 mmHg (or equivalent S_pO_2 / F_iO_2). 5) Written informed consent in France, oral consent in Spain
Exclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) Patients with a consistent S_pO_2 <80% when evaluated with a F_iO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue (respiratory rate > 40/min, P_aCO_2 > 50mmHg / pH < 7.30, and obvious accessory respiratory muscle use); 2) Immediate need for intubation (P_aO_2 / F_iO_2 < 50 mmHg or S_pO_2 / F_iO_2 < 90, unable to protect airway or mental status change); 3) Hemodynamic instability (sustained systolic blood pressure < 90mmHg, sustained mean blood pressure below 65 mmHg or requirement for vasopressor); 4) Unable to collaborate with HFNC/PP with agitation or refusal of HFNC/PP. 5) Chest trauma or any contraindication for PP 6) Pneumothorax 7) Age < 18 years 8) Pregnant 9) Body mass index > 40 kg/m² 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age < 18 2) Uncooperative or likely to be unable to lie on abdomen for 16 hours 3) Vomiting or bowel obstruction 4) Palliative care 5) Multiorgan failure 6) Standard contraindications to PP including the presence of an open abdominal wound, unstable pelvic fracture, spinal lesions and instability, pregnancy > 20/40 gestation and brain injury without monitoring of intracranial pressure. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Indication for immediate tracheal intubation 2) Significant acute progressive circulatory insufficiency 3) Impaired consciousness, confusion, restlessness 4) Body mass index > 40 kg / m² 5) Chest trauma or other contraindication to PP 6) Pneumothorax 7) Vulnerable person: safeguard of justice, curatorship or tutorship known at inclusion 8) Pregnant or lactating woman

Table 2. Standard management in each trial

USA and Canada	Ireland	France and Spain
HFNC will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher &Paykel Health care Limited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37°C. Nasal cannula size will be determined by the patient's nostril size ($\leq 50\%$). FiO_2 will be adjusted to maintain SpO_2 at 92% to 95%. Flow and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response	Control patients will receive full standard care.	HFNC adapted for an SpO_2 of 90-95%. Except in case of poor tolerance by the patient a minimum gas flow rate of 50 L/min will be set initially. Weaning of the HFNC will first be performed reducing FiO_2 down to 0.4 before reducing the gas flow rate. In clinically stable patients with a FiO_2 less than or equal to 0.4 and a gas flow rate less than or equal to 30 L/min, an attempt will be made to switch to standard oxygen therapy at 4-6 L/min.

Figure 1: Efficacy and futility stopping boundaries: Analyses are planned every 200 patients randomized in the various trials. The interim analyses define rules for stopping the trials early for the statistical reasons of established efficacy or futility on the primary outcome. Bounds were determined using a Kim-DeMets spending function with an aggressive Pocock superiority and a conservative O'Brien Fleming bound for futility.



Efficacy and futility stopping boundaries: Analyses are planned every 200 patients randomized in the various trials. The interim analyses define rules for stopping the trials early for the statistical reasons of established efficacy or futility on the primary outcome. Bounds were determined using a Kim-DeMets spending function with an aggressive Pocock superiority and a conservative O'Brien Fleming bound for futility.

122x100mm (300 x 300 DPI)

A Multi-Center Randomized Controlled Trial of Early Use of Prone Positioning Combined with HFNC in COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome

1.1. Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has a high mortality of 25~40%, even with the improvement of therapies. Previous studies suggest that prone positioning (PP) can increase the average ratio of arterial oxygen tension to the fraction of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) by +35 mmHg, and reduce mortality in moderate to severe ARDS, especially when combined with neuromuscular blocker (NMB) and low tidal volume ventilation, which decrease the risk of ventilator induced lung injury (VILI)¹⁻⁵. However, PP is only recommended in intubated severe ARDS with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, and the use of PP is still limited in less than 33% of severe ARDS patients⁶.

From a theoretical and physiological point of view, HFNC may be beneficial in patients with ARDS. This techniques work via several mechanisms. Firstly, HFNC generates a small positive expiratory pressure. The amount of pressure generated depends on the nasal gas flow and whether the mouth is open or closed. HFNC works mainly by flushing the nasal airspaces, reducing anatomical dead space and providing a high FiO_2 . Secondly, HFNC is extremely well tolerated by delivering warm and well-humidified gas through the nostrils and avoiding the discomfort associated with wearing non-invasive ventilation (NIV) masks.⁷ Lastly, HFNC can provide constant FiO_2 by avoiding air entrainment since the gas flow can be set to exceed most patient's inspiratory flow. The major goal of HFNC in treating ARDS is to achieve a sufficient level of oxygenation. However, HFNC may be viewed as a partial support therapy, but it is not totally addressing the underlying pathology of ARDS sufficiently, such as the ventilation–

1
2
3 perfusion mismatching caused by alveolar collapse and consolidation in the dependent areas of
4 the lung as this disease process worsens.⁸ In this regard, combination therapy such as PP with
5 HFNC may be considered to get better physiological effects by improving ventilation-perfusion
6 mismatch in ARDS and a better homogeneity of lung mechanics.
7
8
9

10
11
12
13 The early application of PP with HFNC, especially in patients with moderate ARDS and
14 baseline SpO₂>95%, may help avoid intubation. In a preliminary study, PP was well tolerated
15 with noninvasive respiratory supports, and the efficacy in terms of PaO₂/FiO₂ with HFNC + PP
16 was higher than HFNC alone. Severe ARDS patients were not appropriate candidates for
17 HFNC/NIV+PP, and a risk for delayed intubation should be noticed. A prospective RCT is
18 warranted in the future in non-intubated moderate ARDS patients on the true benefits of PP
19 before intubation.⁹
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease that was first
31 reported in Wuhan, China, and had subsequently spread worldwide, including in United States.
32 Twenty-nine percent of COVID-19 patients may develop ARDS, 30% of these ARDS patients
33 could be successfully supported with HFNC or NIV, and 60% of the ARDS patients needed
34 intubation and invasive mechanical ventilation, or even ECMO support¹⁰.
35
36
37
38
39
40
41

42 Based on the potential beneficial mechanisms of HFNC and PP mentioned above, early use
43 of PP combined with HFNC to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with
44 moderate to severe ARDS needs to be further investigated.
45
46
47
48
49
50
51

52 ***1.2. Hypothesis / Key Questions***

53
54
55
56
57
58
59
60

We hypothesize that early use of PP combined with HFNC can avoid the need for intubation in moderate to severe ARDS patients. The purpose of this RCT will be to evaluate the effects of PP combined with HFNC for improving oxygenation and reducing the need for intubation compared with HFNC support alone, as well as the safety of the PP therapy in non-intubated COVID-19 induced ARDS patients.

1.3. Primary Objectives

The primary outcome for the efficacy of PP combined with HFNC will be the treatment failure rate and intubation rate of HFNC or HFNC+PP support and clinical requirement for advanced respiratory support including NIV, invasive ventilation or ECMO.

1.4. Secondary Objectives

The secondary outcomes for the efficacy of PP combined with HFNC will be the improvement of SpO_2/FiO_2 or PaO_2/FiO_2 from HFNC alone to HFNC+PP. SpO_2/FiO_2 will be utilized to substitute PaO_2/FiO_2 as a means for evaluating oxygenation.¹¹⁻¹⁴ As a practical substitute to PaO_2/FiO_2 , SpO_2/FiO_2 has been shown to have a strong linear relationship in moderate to severe ARDS¹⁴ and was recommended as a diagnostic tool for early enrollment in clinical trial.¹³ F_iO_2 will be titrated to maintain SpO_2 at 90-95%. Other secondary outcomes including the time duration for PP therapy, patients' comfort with PP, PP complications including skin break down, tube/I.V. dislodgement, and the threshold of SpO_2/FiO_2 for successful PP in COVID-19 induced ARDS cases, HFNC duration, ICU length of stay and ICU mortality rate.

2. STUDY METHODS

This is a multi-center randomized controlled trial, which will be approved by the Ethic Committees of all the participant hospitals. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT04325906).

2.1. Inclusion criteria

The diagnostic criteria for COVID-19 pneumonia will be based on the CDC guidelines. The diagnosis of ARDS will be assigned to patients who meet the Berlin definition criteria ¹⁵:

- 1) Presence of acute hypoxemic respiratory failure;
- 2) Acute onset within 7 days of insult, or new (within 7 days) or worsening respiratory symptoms;
- 3) Bilateral opacities on chest x-ray or CT not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules;
- 4) Cardiac failure not the primary cause of acute respiratory failure.

Patients are categorized into 3 mutually exclusive classes of ARDS severity using previous definitions based on degree of hypoxemia:

- 1) mild: $200\text{mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 300\text{mmHg}$, or $240 \leq \text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 310$;
- 2) Moderate: $100\text{mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 200\text{mmHg}$, or $140 \leq \text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 240$;
- 2) Severe: $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 100\text{mmHg}$, or $\text{SpO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 140$.

COVID-19 induced adult ARDS patients admitted to the medical ICU or step-down ICU will be enrolled when their $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ is less than 300mmHg or $\text{F}_1\text{O}_2 \geq 0.3$ is required to maintain SpO_2 at 88–93% on HFNC treatment.

2.2. Exclusion criteria

The exclusion criterion are

- 1) If the patients have a consistent $\text{SpO}_2 < 80\%$ when on evaluation with a FiO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue ($\text{RR} > 40/\text{min}$, $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ / $\text{pH} < 7.30$, and obvious accessory respiratory muscle use);
- 2) Immediate need for intubation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$ or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 90$, unable to protect airway or mental status change);
- 3) Hemodynamic instability (sustained $\text{SBP} < 90\text{mmHg}$, sustained MBP below 65 mmHg or requirement for vasopressor);
- 4) Unable to collaborate with HFNC/PP with agitation or refuse HFNC/PP.
- 5) Chest trauma or any contraindication for PP
- 6) Pneumothorax
- 7) Age < 18 years
- 8) Pregnant
- 9) Unable to communicate
- 10) severe obese ($\text{BMI} \geq 40$)

3. PROCEDURES INVOLVED

3.1. Recruiting and consent

All patients admitted with COVID-19 will be screened and patients with ARDS who will be selected by the inclusion and exclusion criteria are included.

All participating subjects provide written informed consent or telephone consent before randomization.

3.2. Randomization and masking

Randomization will be stratified on ARDS severity (moderate and severe) performed by permuted block methods using Fisher and Yates tables of random permutations using a centralized interactive contact system is used for randomization. The random block length is 4, and random numbers are generated by computer. All of the centers participating in this study are immediately put in contact with the central unit (Rush University Medical Center) to obtain a randomization number if a patient fulfills the inclusion criteria. Within 6 hr of fulfilling inclusion criteria, a patient will be randomly allocated either to the prone positioning group or the control group (HFNC alone with no prone positioning therapy).

3.3. Blinding and Quality Control

The trial will be overseen by a steering committee, and data quality control will be completed by independent data monitoring board. Clinicians and epidemiologists of above

1
2
3 organization are not members of participating in our research group. Research coordinator will
4
5 timely verify database and regularly monitored all the centers on site to ensure the accuracy of
6
7 the data recorded. An investigator at each center is responsible for enrolling patients in the study,
8
9 ensuring adherence to the protocol, and completing the electronic case-report form. Although the
10
11 individual study assignments of the patients could not be blinded, the coordinating center and all
12
13 the investigators will remain unaware of the study group outcomes until the data are unlocked.
14
15 All the analyses are performed by the study statistician not involved in study recruitment, and
16
17 blind of randomization group until database lock.
18
19
20
21
22
23
24

25 ***3.4. Prone positioning implementation***

26
27
28 PP will be performed before or 1 hour after meal. Before PP, all the I.V. lines and nasal
29
30 cannula will be checked by clinicians. PP will be performed by patient under the supervision of
31
32 clinicians. Assistance will be offered if needed. If tolerated, PP will be maintained for at least 30
33
34 minutes, until the patients feel tired to keep that position. PP will be performed minimum twice a
35
36 day for the first 3 days after the patient's enrollment. Patients will be informed to maintain prone
37
38 position as long as they can. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 92-95%.
39
40
41
42

43 Protocol for sedation and comfort evaluation during PP: No sedation will be used during the
44
45 PP. The patients are monitored by bedside respiratory therapist and nurses for their comfort and
46
47 tolerance for the PP at 5mins, 30 minutes after PP for the first PP in each day.
48
49

50 A diary will be given to patients to record the time for position change.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3.5. HFNC treatment

HFNC will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher & Paykel Health care Limited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37 °C. Nasal cannula size should be \leq 50% of the patient's nostril size. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 90% to 95%. Flow and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response. Patients' vital signs, SpO_2 , oxygen device and $F_{I}O_2$ before HFNC will be recorded, Patients' vital signs, SpO_2 , HFNC flow and $F_{I}O_2$ at 30 mins, and 2 hour of HFNC will also be recorded for both groups. HFNC will be continuously delivered after enrollment in the study for \geq 16 hours a day in the first 3 days. Patient comfort to HFNC, will be assessed by means of a scale used and validated in previous studies that is defined as follows: 1, bad; 2, poor; 3, sufficient; 4, good; 5, very good. Patients' vital signs, SpO_2 , HFNC flow and $F_{I}O_2$, as well as patient comfort will be documented every 4-6 hours. In order to prevent virus transmission, all the patients with HFNC treatments will wear a surgical mask over the face.¹⁶

3.6. Withdraw criteria

- 1) Patients cannot tolerate HFNC or prone position for 30 mins
- 2) Patients experience any side effects during prone position, including vomit, dizzy, hypotension, etc.

3.7 Weaning criteria

- 1) Patients' $PaO_2/F_{I}O_2 > 300$ mmHg, or $SpO_2/F_{I}O_2 > 340$

3.8 Treatment Failure Criteria

Failure criteria: treatment failure is defined as one of the following criteria ¹⁷:

(1) Signs of persisting or worsening respiratory failure, defined by at least two of the following criteria:

- Respiratory rate above 40 cycles/min
- Lack of improvement of signs of respiratory-muscle fatigue
- Development of copious tracheal secretions
- Respiratory acidosis with a pH below 7.35
- SpO₂ below 90% at F_IO₂ ≥ 0.8 for more than 5 min without technical dysfunction

(2) Hemodynamic instability defined by a SBP below 90 mmHg, MBP below 65 mmHg or requirement for vasopressor;

(3) Deterioration of neurologic status (with a Glasgow coma scale below 12 points).

For patients who meet the failure criteria in the HFNC and HFNC+PP groups, a trial of NIV might be allowed according to the physician's preference in patients with signs of persisting or worsening respiratory failure and no other organ dysfunction before performing endotracheal intubation and invasive ventilation. Reasons for intubation will be recorded as well.

3.8 Primary endpoint

1
2
3 28 days after randomization.
4
5

6 **3.9 Comprehensive therapy** 7

8
9 The treatment of COVID-19 is followed by the CDC protocol. Comprehensive therapy is
10 provided by the ICU attending physicians based on published ARDS guidelines. Antivirus
11 treatment and the use of steroids will be recorded as well.
12
13
14
15

16 **4. CHARACTERISTICS OF DATA/SPECIMENS TO BE ANALYZED** 17 18 19

20 **4.1. Data collection** 21

22
23 The following information of all patients is collected in a data file: patients' characteristics,
24 including age, gender, medical history, diagnosis for COVID-19, the laboratory and
25 microbiology findings, treatment and outcome. Complications including skin breakdown, IV line
26 or nasal cannula dislodgement or desaturation during position change. The respiratory
27 assessments before, during the treatments of HFNC or HFNC with prone position.
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 **4.2. Statistical analysis** 38

39
40 Definition of the two groups: The patients who receive the prone positioning are classified
41 as prone positioning group. The patients who receive HFNC alone are classified as HFNC group.
42
43
44
45

46 Comparisons between the two groups: Quantitative continuous variables are given as either
47 means (\pm SDs) or medians (with inter-quartile ranges) are compared using the unpaired Student's
48 t test or the Mann-Whitney test. Qualitative or categorical variables are compared with the chi-
49 square test or the Fisher's exact test. ANOVA for paired tests to compare the same variables
50 collected at different time points are used. The cumulative probability of remaining on
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 spontaneous breathing are compared with the Kaplan-Meier estimate of survival and the log-rank
4
5 test to compare the two groups. Univariate and multivariate analyses of risk factors for PP failure
6
7 are performed with logistic regression. All analyses are in intention to treat, and the level of
8
9 significance is set at 0.05.
10
11

12 13 **4.3. Sample size calculation** 14 15

16 Sample size estimation: Base on the intubation rate for COVID-19 induced ARDS patients
17
18 reported in previous studies from 40% to 77%¹⁸⁻²⁰, we estimate at least a total of 346 subjects
19
20 with an expected intubation rate of 60% in the moderate to severe ARDS patients with HFNC
21
22 support, and of 45% [$80\% * (1-0.25)=45\%$, a 25% reduction] in the PP patients in our cases,
23
24 with a confidence level $(1-\alpha)=95\%$ and power level $(1-\beta)=80\%$.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
2. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288.
3. Marini JJ, Hurford WE. Should Early Prone Positioning Be a Standard of Care in ARDS With Refractory Hypoxemia? Wrong Question-Reply. *Respir Care*. 2016;61(11):1564-1565.
4. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-224.
5. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respir Care*. 2015;60(11):1660-1687.
6. Guerin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
7. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest*. 2015;148(1):253-261.
8. Demoule A, Hill N, Navalesi P. Can we prevent intubation in patients with ARDS? *Intensive Care Med*. 2016;42(5):768-771.

- 1
2
3 9. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined
4 with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study.
5
6 *Crit Care*. 2020;24(1):28.
7
8
- 9
10
11 10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel
12 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020.
13
14
- 15
16 11. Pisani L, Roozeman JP, Simonis FD, et al. Risk stratification using SpO₂/FiO₂ and PEEP
17 at initial ARDS diagnosis and after 24 h in patients with moderate or severe ARDS. *Ann*
18 *Intensive Care*. 2017;7(1):108.
19
20
- 21
22 12. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From
23 SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective,
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
13. Chen W, Janz DR, Shaver CM, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Clinical
Characteristics and Outcomes Are Similar in ARDS Diagnosed by Oxygen
Saturation/Fio₂ Ratio Compared With Pao₂/Fio₂ Ratio. *Chest*. 2015;148(6):1477-1483.
14. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the
PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-
417.
15. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the
Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.

- 1
2
3 16. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing
4 nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019
5 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi ZaZhi*. 2020;17(0):E020.
6
7
- 8
9
10
11 17. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute
12 hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196.
13
14
- 15
16 18. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with
17 SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,
18 observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
19
20
- 21
22
23 19. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress
24 Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan,
25 China. *JAMA Intern Med*. 2020.
26
27
- 28
29
30
31 20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With
32 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

A Multi-Center Randomized Controlled Trial of Early Use of Prone Positioning Combined with HFNO in severe COVID-19 Pneumonia

1.1. Introduction

COVID-19 is a novel and evolving disease. No firm estimates of case fatality rates are available right now; published estimates vary from 1.38% (Verity, 2020) to 3.8% (Report of the WHO–China Joint Mission on coronavirus disease 2019 2020). In patients with severe disease, who require hospitalization, mortality rates of up to 28% have been described (Zhou, 2020); mortality in patients treated with mechanical ventilation can be inferred $\geq 40\%$ from published data (Yang, 2020).

High flow nasal oxygen systems (HFNO) provide oxygen-rich heated humidified gas to the patient nose at flow levels sufficient to deliver a constant, precisely set high FiO_2 . HFNO reduces dead space, provides low levels of PEEP, and decreases breathing frequency and work of breathing (Nishimura, 2016; Baker, 2019). In hypoxemic respiratory failure, HFNO use was associated with lower mortality, lower rates on endotracheal intubation, and improved oxygenation (Frat, 2015; Rochweg, 2019; Li, 2020).

Prone positioning of mechanically ventilated patients is an effective first-line intervention to treat moderate-severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients receiving invasive mechanical ventilation, as it improves gas exchanges and lowers mortality (Guérin, 2013; Scholten, 2016; Guérin, 2018). There is limited evidence in favor of awake prone positioning of patients treated with HFNO. In a small recent study, prone positioning was well tolerated with

1
2
3 HFNO by patients with pneumonia mainly due to influenza, and the efficacy in terms of PaO₂/
4 FiO₂ with HFNO + prone positioning was higher than HFNO alone (Ding, 2020). In a retrospec-
5
6 tive study of 610 patients from China (Sun, 2020), a multi-pronged intervention that included
7
8 early, and aggressive, use of high-flow nasal cannula (HFNO), and proning of awake patients
9
10 resulted in lower overall mortality (3.33%, as compared 4.34% in a nearby province), very low
11
12 percentage of patients requiring mechanical ventilation (<1%, as compared to the national aver-
13
14 age of 2.3 (Guan, 2020), in a population that included 10% of critically-ill patients. The authors
15
16 highlight that mortality was lower than in a previously reported cohort study of ARDS patients
17
18 performed at the same institution prior to the pandemic (Liu, 2018), although is not clear if the
19
20 two populations were comparable in terms of disease severity.
21
22
23
24
25
26
27
28

29 Based on the potential beneficial mechanisms of HFNO and PP mentioned above, early use
30
31 of PP combined with HFNO to avoid the need for intubation in COVID-19 patients with moder-
32
33 ate to severe ARDS needs to be further investigated.
34
35
36
37
38
39

40 *1.2. Hypothesis / Key Questions*

41
42
43 We hypothesize that early use of PP combined with HFNO can avoid the need for intubation
44
45 in severe COVID-19 pneumonia. The purpose of this RCT will be to evaluate the effects of PP
46
47 combined with HFNO for improving oxygenation and reducing the need for intubation compared
48
49 with HFNO support alone, as well as the safety of the PP therapy in non-intubated COVID-19
50
51 patients.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1.3. Primary Objectives

The primary outcome for the efficacy of PP combined with HFNO will be the treatment failure rate at 28 days, defined as a combination of (1) death, (2) intubation.

1.4. Secondary Objectives

The secondary outcomes for the efficacy of PP combined with HFNO will be the improvement of SpO₂/F_IO₂ or PaO₂/F_IO₂ from HFNO alone to HFNO+PP. SpO₂/F_IO₂ will be utilized to substitute PaO₂/F_IO₂ as a means for evaluating oxygenation.¹¹⁻¹⁴ As a practical substitute to PaO₂/F_IO₂, SpO₂/F_IO₂ has been shown to have a strong linear relationship in moderate to severe ARDS¹⁴ and was recommended as a diagnostic tool for early enrollment in clinical trial.¹³ F_IO₂ will be titrated to maintain SpO₂ at 90-95%. Conditional to availability of continuous EtCO₂, and tcPCO₂ at participating hospitals, the variation of calculated V/Q ratio (three-compartment model) will also be reported for the first 72h.

Other secondary outcomes including the time duration for PP therapy, PP complications including skin break down, tube/I.V. dislodgement, and the threshold of SpO₂/F_IO₂ for successful PP in severe COVID-19 cases, HFNO duration, ICU length of stay and hospital length of stay, mortality at 28d.

Subgroup analyses according to the severity of hypoxemia, will also be performed (three subgroups: SpO₂/F_IO₂ < 310, SpO₂/F_IO₂ < 240, SpO₂/F_IO₂ < 140, which corresponds to the usual mild, moderate, severe ARDS classifications)

2. STUDY METHODS

This is a multi-center randomized controlled trial, which has been approved by Ethics Committee for all participating hospitals in Québec. Hospitals outside Québec will pursue their own local IRB approval.

2.1. Inclusion criteria

1. COVID-19, either microbiologically confirmed, or clinically suspected and pending confirmation
2. Lung infiltrates documented on any imaging modality (POC-US, RXP, CT-scan)
3. Respiratory distress that requires support with HFNO in treating physician judgment. At Verdun Hospital, the usual criteria for HFNO initiation are : (1) SpO₂<94 with on 4L/min O₂ via conventional nasal cannula, OR (2) RR > 26 despite O₂ supplementation at 4L/min

2.2. Exclusion criteria

The exclusion criteria are

- 1) If the patients have a consistent $SpO_2 < 80\%$ when on evaluation with a FiO_2 of 0.6, or signs of respiratory fatigue ($RR > 40/\text{min}$, $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$ / $pH < 7.30$, and obvious accessory respiratory muscle use);
- 2) Immediate need for intubation ($PaO_2/FiO_2 < 50\text{mmHg}$ or $SpO_2/FiO_2 < 90$, unable to protect airway or mental status change);
- 3) Hemodynamic instability that requires vasopressor support
- 4) Unable to collaborate with HFNO/PP
- 5) Chest trauma or any contraindication for PP
- 6) Pneumothorax
- 7) Age < 18 years
- 8) Pregnancy
- 9) Unable to consent.
- 10) severe obesity ($BMI > 40$) that precludes PP
- 11) End-of-live care

3. PROCEDURES INVOLVED

3.1. Recruiting and consent

All patients admitted with severe COVID-19 that requires treatment with HFNO will be screened for inclusion and all consenting patients fulfilling the inclusion and exclusion criteria will be included.

All participating subjects provide verbal informed consent before randomization. Due to infection control practices, written consent is not possible.

3.2. Randomization and masking

A randomized sequence will be generated for each participating hospital. Sealed envelopes containing the allocation will be provided to each hospital. The sequence will be generated in R, using a random block allocation, with variable block size.

3.3. Blinding and Quality Control

The trial will be overseen by a steering committee, and data quality control will be completed by independent data monitoring board. Clinicians and epidemiologists of above organization are not members of participating in our research group. Research coordinator will timely verify database and regularly monitored all the centers on site to ensure the accuracy of the data record-

1
2
3
4 ed. An investigator at each center is responsible for enrolling patients in the study, ensuring ad-
5
6 herence to the protocol, and completing the case-report form. Although the individual study as-
7
8 signments of the patients could not be blinded, the coordinating center and all the investigators
9
10 will remain unaware of the study group outcomes until the data are unlocked. All the analyses
11
12 are performed by the study statistician not involved in study recruitment, and blind of random-
13
14 ization group until database lock.
15
16
17
18
19
20
21

22 ***3.4. Prone positioning implementation***

23
24
25 PP will be performed before or 1 hour after meal. Before PP, all the I.V. lines and nasal can-
26
27 nula will be checked by clinicians. PP will be performed by patient under the supervision of clin-
28
29 icians. Assistance will be offered if needed. If tolerated, PP will be maintained for at least 30
30
31 minutes, until the patients feel tired to keep that position. PP will be performed minimum twice a
32
33 day for the first 3 days after the patient's enrollment. Patients will be informed to maintain prone
34
35 position as long as they can. $F_{I}O_2$ will be adjusted to maintain SpO_2 at 92-95%.
36
37
38
39

40
41 Protocol for sedation and comfort evaluation during PP: No sedation will be used during the
42
43 PP. The patients are monitored by bedside respiratory therapist and nurses for their comfort and
44
45 tolerance for the PP at 5mins, 30 minutes after PP for the first PP in each day.
46
47
48
49
50

51 ***3.5. HFNO treatment***

1
2
3
4 HFNO will be initiated at 50 L/min (AIRVO2 or Optiflow, Fisher &Paykel Health care Lim-
5
6 ited., Auckland, New Zealand) with temperature set at 37 °C. Nasal cannula size should be ≤
7
8 50% of the patient's nostril size. F₁O₂ will be adjusted to maintain SpO₂ at 90% to 95%. Flow
9
10 and temperature will be adjusted based on patient's comfort and clinical response. Patients' vital
11
12 signs, SpO₂, oxygen device and F₁O₂ before HFNO will be recorded, Patients' vital signs, SpO₂,
13
14 HFNO flow and F₁O₂ at 30 mins, and 2 hour of HFNO will also be recorded for both groups.
15
16 HFNO will be continuously delivered after enrollment in the study for ≥16 hours a day in the
17
18 first 3 days. Patient comfort to HFNO, will be assessed by means of a scale used and validated in
19
20 previous studies that is defined as follows: 1, bad; 2, poor; 3, sufficient; 4, good; 5, very good.
21
22 Patients' vital signs, SpO₂, HFNO flow and F₁O₂, as well as patient comfort will be documented
23
24 every 4-6 hours. In order to prevent virus transmission, all the patients with HFNO treatments
25
26 will wear a surgical mask over the face.¹⁶
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 ***3.6. Withdrawal criteria***

- 38
39
40 1) Patients cannot tolerate HFNO or prone position for >30 mins
41
42
43 2) Patients experience any significant side effects during prone position,
44
45

46 ***3.7 Weaning criteria***

- 47
48
49 1) Patients' PaO₂/F₁O₂ > 300mmHg, or SpO₂/F₁O₂ > 340
50
51
52
53
54

55 ***3.8 Primary endpoint***

1
2
3
4 28 days after randomization.
5
6
7
8
9
10

11 12 13 **4. CHARACTERISTICS OF DATA/SPECIMENS TO BE ANALYZED** 14

15 16 ***4.1. Data collection*** 17

18
19 The following information of all patients is collected in a data file: patients' characteristics,
20 including age, gender, medical history, diagnosis for COVID-19, the laboratory and microbiolo-
21 gy findings, treatment and outcome. Complications including skin breakdown, IV line or nasal
22 cannula dislodgement or desaturation during position change. The respiratory assessments be-
23 fore, during the treatments of HFNO or HFNO with prone position.
24
25
26
27
28
29
30

31 32 ***4.2. Statistical analysis*** 33

34
35 Definition of the two groups: The patients who receive the prone positioning are classified as
36 prone positioning group. The patients who receive HFNO alone are classified as HFNO group.
37
38

39
40 Comparisons between the two groups: Quantitative continuous variables are given as either
41 means (\pm SDs) or medians (with inter-quartile ranges) are compared using the unpaired Student's
42 t test or the Mann-Whitney test. Qualitative or categorical variables are compared with the chi-
43 square test or the Fisher's exact test. ANOVA for paired tests to compare the same variables col-
44 lected at different time points are used. The cumulative probability of remaining on spontaneous
45 breathing are compared with the Kaplan-Meier estimate of survival and the log-rank test to com-
46 pare the two groups. Univariate and multivariate analyses of risk factors for PP failure are per-
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 formed with logistic regression. All analyses are in intention to treat, and the level of significance
4
5 is set at 0.05.
6
7

8 9 **4.3. Sample size calculation**

10
11
12 Sample size estimation: Base on the intubation rate for COVID-19 induced ARDS patients
13
14 reported in previous studies from 40% to 77%¹⁸⁻²⁰, we estimate at least a total of 346 subjects
15
16 with an expected intubation rate of 60% in the moderate to severe ARDS patients with HFNO
17
18 support, and of 45% [$80\% * (1-0.25)=45\%$, a 25% reduction] in the PP patients in our cases, with
19
20 a confidence level $(1-\alpha)=95\%$ and power level $(1-\beta)=80\%$.
21
22
23
24
25
26
27

28 **5. ACKNOWLEDGMENTS**

29
30
31 This protocol borrows heavily from the Rush University and CHRU Tours study protocols.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNO or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
- Guerin C, Beuret P, Constantin JM, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
- Marini JJ, Hurford WE. Should Early Prone Positioning Be a Standard of Care in ARDS With Refractory Hypoxemia? Wrong Question-Reply. *Respir Care*. 2016;61(11):1564-1565.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288.

1
2
3
4 Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, In-
5 dication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respiratory care*. 2016;61(4):529-541.
6
7

8
9 Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional
10 oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-
11 analysis. *Intensive care medicine*. 2019;45(5):563-572.
12
13
14
15
16
17
18
19

20 Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning.
21
22 *Chest*. 2017;151(1):215-224.
23
24

25
26 Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-
27 2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.
28
29 *Lancet Respir Med*. 2020.
30
31

32
33
34 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with
35 COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 395: 10229.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Title: Awake Prone Positioning to Reduce invasive VEntilation in COVID-19 induced Acute Respiratory failure (APPROVE-CARE)

Table of content

1. Study summary
2. Study team
3. Sponsor
4. Background and rationale
 - a. COVID19 and Hypoxemia
 - b. Proning
 - c. Rationale for treating patients with COVID19 pneumonia with proning
5. Study Aims and objective
 - a. Research hypothesis
 - b. Study aim
 - c. Study objective
6. Study design
 - a. Study design
 - b. Study timeline
 - c. End of study
7. Study outcome measure
 - a. Primary outcome measure
 - b. Secondary outcome measure
8. Patient Eligibility
 - a. Study setting
 - b. Study population
 - c. Eligibility criteria
 - d. Co-enrollment guidelines
9. Patient screening, consent and recruitment
 - a. Patient screening
 - b. Informed consent procedure
10. Assignment of intervention
 - a. Allocation
 - b. Blinding
11. Schedule of assessment
 - a. Study visit and procedure
12. Data collection and management
 - a. Data collection
 - b. Data management
 - c. Data quality
13. Statistical Considerations
 - a. Sample size
 - b. Analysis population
 - c. Missing data

1
2
3
4
5
6 **14. Data monitoring**

- 7 **a. Data access**
8 **b. Monitoring arrangement**

9
10 **15. Regulation, Ethics and governance**

- 11 **a. Regulatory and ethics approval**
12 **b. Protocol compliance**
13 **c. Good clinical practice**
14 **d. Indemnity**
15 **e. Patient confidentiality**
16 **f. Data access**
17 **g. Record retention**
18 **h. Competing interest**

19
20 **16. Dissemination**
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Study summary

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak is a pandemic associated with a pneumonia which can worsen rapidly into respiratory failure known as acute respiratory distress syndrome (ARDS). There is a high rate of mortality in patients with severe respiratory failure requiring mechanical ventilation. Adjunctive therapies constitute an important part of the management of early moderate to severe ARDS. In patients with confirmed moderate-severe ARDs receiving invasive mechanical ventilation, prone position promotes lung homogeneity, improves gas exchange and respiratory mechanics permitting reduction of ventilation intensity, and reducing lung injury. Prone positioning has been demonstrated to save lives and is recommended in evidence-based guidelines for the management of moderate-severe ARDS.

The use of proning outside of mechanically ventilated patients to improve gas exchange and reduce the end for invasive ventilation has not been extensively studied outside of case series. There is no physiological reason why it should not benefit to the same extent in self ventilating patients requiring supplemental oxygen. Maintaining self ventilation is associated with increased aeration of dependent lung regions, less need for sedation, improved cardiac filling, and better matching of pulmonary ventilation and perfusion and thus oxygenation.

In this protocol, we outline details for a registry study and a randomized clinical trial to determine whether placing patients who have hypoxemia related to COVID19 into a prone position can improve oxygenation and reduce the requirement for mechanical ventilation. If effective, this simple intervention could be widely and rapidly implemented, potentially reducing the need for ICU admission and invasive ventilation, and potentially even saving lives.

1
2
3
4
5
6
7
8 **2. Study team**

9 **Intensive Care Medicine**

10 Dr. Bairbre McNicholas

11 Dr. Camilla Giacommini

12 Dr. David Cosgrove

13 Dr. Peter Moran

14 Dr. John Laffey

15
16
17 **Infectious Diseases**

18 Dr David Gallagher

19 **Respiratory medicine**

20 Dr Fatma Garguoum

21
22
23
24 **3. Study sponsor**

25
26 Pending acceptance from Clinical research facility, National University of Ireland, Galway

4. Background and rationale

a. COVID19 and Hypoxemia

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) first appeared in Wuhan China in December 2019. It has since spread and was declared a worldwide pandemic by the World Health Organisation in March 2020.(1) Its main route of infection are respiratory droplets and contact transmission. Many infections will be asymptomatic or mild, but a subset require hospitalization and admission to critical care is associated with a high morbidity and mortality from the disease. Acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation is associated with a 40-60% mortality. To date, there are no specific pharmacological therapies currently although many are being trialled.(2)

b. Prone position physiology

Prone position is a non-pharmacological treatment used in patients with severe ARDS which has proven mortality benefits in this population. (3)

Physiological studies have shown differences in ventilation pressures in distinct regions of the chest depending on whether one is in the prone or supine position. While breathing in a supine position, the ventral chest wall is lifted by a driving pressure driven by the difference between pleural pressure and atmospheric pressure ($P_{\text{pleural}} - P_{\text{atmospheric}}$): the diaphragm moves caudally ($P_{\text{pl}} - P_{\text{abdomen}}$), and the dorsal chest wall moves minimally as lying in contact with a rigid surface. In the supine position, there is a reduction in alveolar size from sternum to vertebra in the supine position at the end of the expiration. This phenomenon has also been clearly identified with CT scans (6-9), and leads to a greater expansion of the nondependent regions and lesser expansion of the dependent parenchyma (6-8).

Contrarily while prone, the dorsal chest wall lifts, the diaphragm shifts similarly to supine position, and the ventral chest wall, now in contact with the firm surface of the bed, is impeded from expanding (8). In the prone position the gravitational forces compress the ventral region, but this effect is damped by regional expansion due to shape matching between lung parenchyma and vertebrae. As the lung mass is anatomically greater in dorsal regions (nondependent when prone) than in ventral region (dependent when prone), the increased aeration and recruitment of the dorsal region tends to exceed the decreased aeration and derecruitment of the ventral regions. That generates a more homogenous ventilation (6) across the entire lung, resulting in a reduction in transpulmonary pressure (P_{tp}), which is defined as the difference between the airway pressure (P_{aw}) and pleural pressure (P_{pl}) ($P_{\text{tp}} = P_{\text{aw}} - P_{\text{pl}}$).

Furthermore, when an individual is supine the heart compresses the medial posterior lung parenchyma (10) and the diaphragm compresses the posterior-caudal lung parenchyma, with the abdominal contents displacing the diaphragm cranially (8,10). Compression by either the heart and/or the diaphragm may exaggerate dependent lung collapse in the supine position (9). During prone ventilation, the heart becomes dependent, lying on the sternum, potentially decreasing medial-posterior lung compression (10). In addition, the diaphragm is displaced caudally, decreasing compression of the posterior-caudal lung parenchyma.

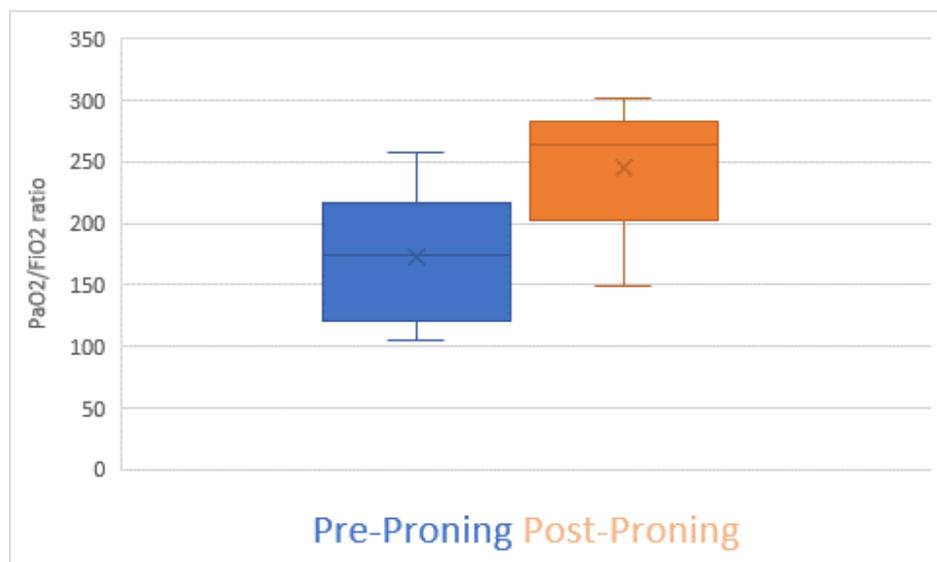
A further advantage observed in prone position is both an improvement of ventilation/perfusion match and an increase in cardiac output: the latter is thought to be due to the effect of increased lung recruitment and reduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction, resulting in increases in right ventricular preload and decreased right ventricular afterload and a decrease in pulmonary vascular resistance (11,12). This is how prone position can lead to consistent improvement in oxygenation and gas exchange. An important recent study by Guerin et al. showed that prone positioning applied for at least 16 hours per day in patients with ARDS and PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg significantly reduced 28-day mortality (16% vs 32%).(15) From currently available evidence, prone positioning may be of value even if there is no improvement in gas exchange [10-14].

Experience with proning self-ventilating patients

Prone position results in improved ventilation and blood flow ratios. In mechanically ventilated and often paralysed patients, proning requires a high nursing input and patients are at risk for pressure sores related to the position. These issues are less pertinent in patients who are self-ventilating. Proning self-ventilating patients is not commonly carried out as patients with reduced oxygenation generally require assisted ventilation. However, avoidance of mechanical ventilation by improving oxygenation may be importance in COVID19 as outcomes for patients who require mechanical ventilation are poor and resources become limited. We report experience with proning in self ventilating patients at both ward level and in the ICU for patients with confirmed COVID19 and in a patient without COVID19 with ARDS (table 1). Increase in P/F ratio before and after proning is demonstrated in figure 1.

covid	SESSION	Gender	Age	PRE-Proning						POST-Proning						Notes
				rr (average/hr)	pH	paO2	PaCO2	PF	rr (average/hr)	pH	paO2	PaCO2	PF			
1 ICU	1	F	31	28	102	7.53	8.37	3.91	105	15	76	7.51	11.9	4.23	149	Tolerated well
1 ICU	2			20	82	7.47	11.4	4.78	171	18	81	7.41	17.6	5.35	264	
		M	79													Did not tolerate well-uncomfortable but otherwise no Adverse events
2 ICU	1			34	91	7.43	12	4.79	257	35	100	7.42	12.9	5.06	276	
				HR	spO2	fiO2				HR	spO2	fiO2				
3 Shannon	1	F	79		72	94	0.4		204		68	95	0.3		301	Tolerated well
4 Shannon	2	M	81			92	0.15		654			95	0.15		678	Mod well tolerated
Non covid																
1 ICU	1	M	62	21	83	7.51	8.35	4.99	125	24	72	7.48	17.5	5.51	263	Tolerated reasonably well
	2			25	81	7.46	9.51	5.6	178	28	94	7.49	13.2	5.32	220	

Table 1 Patients with (n=4) and without (n=1) COVID19 who underwent proning whilst self-ventilating are demonstrated. Patients underwent 1-2 sessions with physiological data and tolerability demonstrated. RR respiratory rate, HR heart rate, PF paO₂ to FiO₂ ratio



Rationale for treating patients with COVID19 pneumonia with proning

Patients with COVID19 that require invasive mechanical ventilation have a high mortality. We hypothesize that early proning for self-ventilating patients with suspected or confirmed COVID19 who have hypoxemia (spO₂ <94%) despite high flow nasal cannula or face mask oxygen via venturi (fiO₂ 40%) will result in improved oxygenation, reduced work of breathing and a reduced the need for invasive mechanical ventilation.

Bioimpedance study on the effect of Proning

Bioimpedance, specifically across the lungs, has been studied in Chronic Heart Failure (CHF) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This measurement can provide a number of useful indicators of respiration rate, respiration volume, and fluid in the lungs. Bioimpedance may be useful to predict who will benefit from proning and give an indicator of changes in fluid dynamics within the lung non-invasively. In a subset of patients, we will apply a bioimpedance device to assess for changes in depth of respiration, changes in lung edema following supine to proning in self ventilating patients. (16)

Study Aims and objective

c. Research hypothesis

In patients that are hypoxic secondary to COVID19, the use of prone positioning will result in a reduction in requirement for invasive mechanical ventilation. Key secondary hypothesis include that prone positioning will result reduced requirement for assisted ventilation, in improved oxygenation as measured by either S/F or P/F ratio, reduced work of breathing and these can be detected in a subset of patients using a bioimpedance monitor.

d. Study aim

The study aims to assess the effect of prone positioning in patients who have hypoxemia related to COVID19 on:

1. need for mechanical ventilation
2. Improvement in oxygenation as measured by S/F or P/F ratio
3. Patient work of breathing as measured by the respiratory distress observation scale (table 2)
4. tolerability of the position as measured by the total number of hours in prone position

e. Study objective

Primary objective

To assess the effect of prone positioning on requirement for mechanical ventilation in patients with suspected or confirmed COVID 19 infection.

Secondary objective

To assess the effect of prone positioning on:

- i. Length of time tolerating prone positions measured in minutes from prone to request to return to supine position or emergency repositioning if required
- ii. SpO₂: FiO₂ ratio (as a surrogate marker of P/F ratio) measured before proning and 1 hours after proning or P/F ratio where arterial line available
- iii. Number requiring increase in ventilatory assistance (CPAP+BIPAP+IMV etc)
- iv. Work of breathing assessment
- v. Feasability of detecting changes in lung edema and respiratory pattern in patients in prone position using bioimpedance

5. Study design

a. Study design

Registry study of patients undergoing proning study followed by Multi centre open label randomized controlled study in which patients are randomized to prone positioning or standard care. Study within a study assessment of bioimpedance to assess changes in lung edema with

b. Study timeline

Study will begin 4th April 2020 and until 28 days following the last enrolled patient

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

c. End of study

Study will continue until 28 days after the last enrolled patient or for 6 months until October 2020, depending on levels of enrolment.

6. Study outcome measure

a. Primary outcome measure

- i. Requirement for invasive mechanical ventilation

b. Secondary outcome measure

- i. Length of time tolerating prone positions measured in minutes from prone to request to return to supine position or emergency repositioning if required
- ii. SpO₂ : FiO₂ ratio (as a surrogate marker of P/F ratio) measured before proning and 1 hours after proning or P/F ratio where arterial line available
- iii. Number requiring increase in ventilatory assistance (CPAP+BIPAP+IMV etc)
- iv. Work of breathing assessment
- v. Feasability of detecting changes in lung edema and respiratory pattern in patients in prone position using bioimpedance

7. Patient Eligibility

a. Study setting

A ward in which patients with COVID19 are receiving supplemental oxygen, high flow nasal cannula, high dependency unit, and intensive care unit

Study population

Patients who have *suspected or confirmed* COVID19 who have infiltrates on CXR and who have an oxygen requirement of >4L to keep oxygen saturations about 94% by either venturi mask or high flow nasal cannula

b. Eligibility criteria

Inclusion criteria

Suspected or confirmed COVID19 infection

Bilateral Infiltrates on CXR

SpO₂ <94% on FiO₂ 40% by either venturi facemask or high flow nasal cannula

RR>40

Able to provide written informed consent

Exclusion criteria

Age <18

Uncooperative or likely to be unable to lie on abdomen for 16 hours

Vomiting or bowel obstruction

1
2
3
4
5
6 Palliative care

7
8 Multiorgan failure

9
10 Standard contraindications to prone positioning include the presence of an open abdominal wound,
11 unstable pelvic fracture, spinal lesions and instability, pregnancy > 20/40 gestation and brain injury
12 without monitoring of intracranial pressure.

13
14
15 **c. Co-enrolment guidelines**

16 Patients will be eligible for inclusion in other studies

17
18 **8. Patient screening, consent and recruitment**

19 **a. Patient screening**

20 All patients admitted to a COVID19 ward, COVID ICU or HDU will be screened for inclusion in the study.

21
22 **b. Informed consent procedure**

23
24 As patients will be self-ventilating, written informed consent or witnessed consent to reduce fomite
25 transmission will be obtained for each patient enrolled in the study. A patient information leaflet will be
26 given to all patients screened as eligible. After a period of time to read and consider the information leaflet
27 time will be given for questions, and then if the patient consents to be involved, written consent will be
28 obtained. Due to the risk of fomite transmission of SARS-CoV-2 a photo will be taken of the signature
29 pages of the consent, and stored in a password protected encrypted database, stored under the title
30 "STUDYNUMBER_CONSENT". The original consent form will be disposed of in yellow waste from the
31 patient room, which should be destroyed.

32
33 **9. Assignment of intervention**

34
35 Patients assigned to the intervention will be asked to remain in prone position for at least 1 hour and if
36 possible as close to 16 hours per day with 45 minute breaks permitted for meal times. Call bell will be
37 given to the patient and an oxygen probe will be attached to the patient to monitor spO2 during the
38 procedure. IN a subset of patients, a bioimpedance device will be applied to assess pattern of
39 respiratory rate and for lung edema. Proning procedure will continue until oxygen requirements are
40 below FiO2 0.4 via venturi mask or high flow to maintain SpO2>94% or intubation or discharge or death.

41
42 **a. Allocation**

43 Patients will be allocated to either arm of the study based on data from registry study.

44
45 **b. Blinding**

46 It is not feasible to blind staff or patients as to the procedure. Study data will be blinded for the purposes
47 of analyses, assigned as group 1 or group2 rather than prone / not proned.

48
49 **10. Schedule of assessment**

50
51 **a. Study visit and procedure**

52
53 See CRF attached

11. Data collection and management

a. Data collection

Data will be collected using paper case report form initially followed by an electronic case report form. Details of CRF attached. No patient identifiers will leave hospital unit and all data sent to CRF at NUI Galway will be pseudoanonymised.

b. Data management

See CRF attached

c. Data quality

Data quality will be audited by the CRF at NUI Galway as responsibility of the study sponsor.

12. Statistical Considerations

a. Sample size

A registry study of patients undergoing proning will be started immediately in centres to give further information on the feasibility of the study. From ICNARC data on patients admitted to ICU with COVID19, 60% required advanced respiratory support. From this, we propose a 60% intubation rate in this cohort as defined above and that proning will decrease it to 40%. From this, 97 patients per group for a beta of 0.2 and alpha 0.05, requiring the need to recruit 200 patients.

b. Analysis population

Data will be analysed on an intention to treat basis with all data for patients who consented to be involved included in baseline data analysis. Outcome data will be analysed for all patients who were positioned in the prone position for any length of time. A further per protocol analysis will be carried out on all patients who tolerated at least 1 hour of the daytime proning time and at least 2 hours of the night time proning period in any 24 hour period.

c. Missing data

Missing data will be completed using last observation carried forward and the percentage of datasets with full or missing data will be reported.

13. Data monitoring

a. Data access and Monitoring arrangement

The eCRF will be secured and compliant with 21 CFR part 11. eCRF has an audit trail in place, participating centers only have accounts available for delegated people and specific login accounts are created to only edit for their own site. External monitors can only view data and enter queries, they cannot change data. No directly identifiable data will be stored in the eCRF, e.g. only year of birth and no date of birth will be captured Audit trail in place (eCRF) compliant with 21 CFR part 11. Also compliant with the EU Directive on data protection 95/46/EC. eCRF only accessible via site-specific (password-regulated) delegated log-in. (21 CFR part 11 compliance). Also compliant with the EU Directive on data protection 95/46/EC. A

1
2
3
4
5
6 Standard contractual clauses for the transfer of personal data from the Community to third countries
7 (controller to controller transfers) has been signed
8

9 **14. Regulation, Ethics and governance**

10 **a. Regulatory and ethics approval**

11 A submission for approval from the Galway University Hospitals Research ethics committee has been filed.
12

13 **b. Protocol compliance**

14 A Request for sponsorship from the CRFG at NUI Galway has been sought which will provide the necessary
15 manpower for trial oversight, quality, statistical analysis.
16

17 **c. Good clinical practice**

18 All individuals who will participate in conducting this study and have signed a delegation log will require
19 an up to date certificate of good clinical practice.
20

21 **d. Indemnity**

22 Patients will be covered under the HSE Clinical Indemnity Scheme
23

24 **e. Patient confidentiality**

25 A Data privacy impact assessment has been filed for the study. Patient confidentiality will be maintained
26 by keeping data collected in the study coded. The key will be at the local study site where patient is
27 included. No Personal detail or identifying data will be transferred from the site to the sponsor where
28 the data will be analysed. The coded data will be securely entered via the electronic case report form
29 which will be managed by Nui Galway. The naed data controlled will be the principal investigator,
30 associate investigators, biostatisticians affiliated with NUI Galway. The site lead will have received training
31 in regard to the requirements under GDPR that relate to health research. A data protection impace
32 assessment will be completed and submitted to the SAOLTA data protection officer.
33

34 **f. Data access**

35 The data will be collected using a paper or digital case report form and the data will be collected in a coded
36 form. The key for the data will be at the local study site in which the patient is included. Data will only be
37 stored on protected and accredited servers. No personal details or identifying data will be transferred
38 from the site to the coordinating centre at NUI Galway where the data will be analysed. The data will be
39 retained for 15 years or as long as local legislation requires. Confidentiality will be maintained by sponsor
40 only having access to coded data and the key only available at the local site. Clinical notes will need to be
41 reviewed by the clinical research team on site. No identifiable data will be collected in the process.
42 Information regarding current clinical presentation and clinical trajectory over the course of
43 hospitalization will be collected Information regarding the patient will be taken out of the record and
44 added to the crf
45

46 **g. Record retention**

47 Participants are requested to give consent to store their data for 15 years (without this permission, patient
48 cannot participate). Next, participants are asked whether there coded data can be used for future
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

research in the field of lung infections (data will also be stored 15 years for this purpose, with extra consent as described).

h. Competing interest

The principal investigators have no conflict of interest related to this study.

15. Dissemination

Results of both registry and randomised controlled trial will be published in an international journal following peer review. To incentivise participation in the study, centers that recruit a patient will be permitted to have one author on final publication. For each additional 10 patients recruited, a further author from that centre will be added to the authors list.

References

- 1) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020;395:497-506
- 2) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet*. E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020
- 3) Gattinoni et al. "Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits". *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:11.
- 4) Hubmayr RD. "Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story". *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1647-1653.
- 5) Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. "Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome". *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8-13.
- 6) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. "Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure". *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
- 7) Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. "Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome". *JAMA* 1993;269:2122-2127.
- 8) Lai-Fook SJ, Rodarte JR. "Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure". *J Appl Physiol* 1991;70(3):967.
- 9) RK, Hubmayr RD. "The prone position eliminates compression of the lungs by the heart". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1660-1665.
- 10) Agostoni E, Mead J. "Statics of the respiratory system". In: "Handbook of Physiology", Macklem P, Mead J (Eds), American Physiologic Society, Bethesda 1986, p.387.
- 11) Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. "A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group". *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1644.
- 12) Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ. "Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):2005.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6 13) Jozwiak M, Teboul JL, Anguel N, Persichini R, Silva S, Chemla D, Richard C, Monnet X. "Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome". *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1428.
- 7
- 8
- 9 14) Nyrén S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sánchez-Crespo A. "Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers". *Anesthesiology*. 2010 Mar;112(3):682-7.
- 10
- 11
- 12 15) Guerin, C., et al., Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2013. 368(23): p. 2159-68.
- 13
- 14
- 15 16) Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. Putensen C, Hentze B, Muenster S, Muders T. *J Clin Med*. 2019 Aug 7;8(8):1176. doi: 10.3390/jcm8081176.
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

For peer review only

PROMOTEUR	CHRU de Tours 2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 9 
Protocole d'essai clinique hors produit de santé RIPH I	
N° IdRCB	2020-A01121-38
CODE ÉTUDE	DR200125
TITRE COMPLET	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aigüe induit par la maladie COVID-19
ACRONYME	HIGH-PRONE-COVID-19
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Yonatan Perez Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours
VERSION DU PROTOCOLE	Version n°1.1
DATE DU PROTOCOLE	22/04/2020
ANSM	Référence du dossier : HPSAEC1-2020-04-00003 Date de l'autorisation : 20/04/2020
CPP	Comité : CPP SUD MEDITERRANEE III Référence du dossier (SI) : 20.04.16.89134 Date de l'avis : 23/04/2020
CNIL	Engagement de la Méthodologie de référence MR-001 par le Promoteur
CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIÉTÉ DU CHRU DE TOURS. AUCUNE INFORMATION NON PUBLIÉE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ÊTRE DIVULGUÉE SANS AUTORISATION ÉCRITE PRÉALABLE DU CHRU DE TOURS.	

MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES (MS)

Numéro de version (après MS)	Date	Justification de la MS

EQUIPE PROJET

<p><u>Investigateur coordonnateur :</u></p> <p>Dr Yonatan Perez Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours 2, Boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9 Tél : 02 47 47 38 55 E-Mail : Y.PEREZ@chu-tours.fr</p>	<p><u>Partenaire :</u></p> <p>Fisher & Paykel Healthcare SAS. 10, Avenue du Québec - Bâtiment F5 BP 512 Villebon-Sur-Yvette 91946 Courtaboeuf CEDEX, France</p>
<p><u>Promoteur :</u></p> <p>CHRU de Tours 2, Boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9 Responsable de la recherche : Monsieur Julien Le Bonniec Directeur de la Recherche et de l'Innovation Tél : 02 18 37 08 01 E-Mail : recherche.clinique@chu-tours.fr</p>	<p><u>Méthodologie, biostatistique et data management et économie de la santé</u></p> <p>Composante biométrie, INSERM CIC-P 1415, CHRU de Tours Responsable : Pr Bruno Giraudeau Méthodologiste : Dr Elsa Tavernier Tél : 02 47 47 47 11 E-Mail : elsa.tavernier@univ-tours.fr Economie de la santé : <i>non applicable</i></p>
<p><u>Coordination et monitoring</u></p> <p>Cellule Promotion et Contrôle Qualité, CHRU de Tours Responsable : Mohamed Ait Amer Meziane Tél : 02 47 47 70 07 E-Mail : M.AITAMERMEZIANE@chu-tours.fr</p>	<p><u>Vigilance</u></p> <p>Unité de Vigilance des Recherches Biomédicales, CHRU de Tours Responsable : Pr Annie-Pierre Jonville-Bera Vigilant : Marie-Sara Agier Tél : 02 47 47 80 37 E-Mail : uvrb@chu-tours.fr</p>
<p><u>Comité scientifique :</u></p> <p>Stephan Ehrmann, Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours, France Jie Li, Rush University Medical Center, Cardiopulmonary Sciences, Division of Respiratory Care, Chicago, Etats-Unis Yonatan Perez, Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours, France Jean-Pierre Frat, Réanimation médicale, CHU de Poitiers, France Elsa Tavernier, CIC-P 1415, CHRU de Tours, France</p>	

Titre de l'étude

Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aigüe induit par la maladie COVID-19 (*HIGH-PRONE-COVID-19*)

Promoteur**CHRU de Tours**

2 Boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 9

Tours,

Signature du promoteur

Julien Le Bonniec

Directeur de la Recherche et de
l'Innovation

Investigateur coordonnateur**Dr Yonatan Perez**

Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours

Tours,

Signature du coordonnateur

Dr Yonatan Perez

RÉSUMÉ

TITRE	Evaluation du décubitus ventral chez les patients conscients soumis à l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la maladie COVID-19
PROMOTEUR	CHRU TOURS
INVESTIGATEUR	Dr Yonatan Perez
COORDONNATEUR	Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Tours
CONTEXTE / JUSTIFICATION	<p>Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) induit une mortalité élevée, particulièrement dans le cadre de la maladie COVID-19. Chez les patients souffrant de SDRA ventilés mécaniquement de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale le décubitus ventral a permis de réduire de façon significative la mortalité.</p> <p>Par ailleurs, la mise en œuvre d'un traitement par haut débit nasal, technique non invasive d'assistance respiratoire et d'oxygénation, a permis de réduire le recours à l'intubation trachéale et de réduire la mortalité chez les patients les plus sévères souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Le haut débit nasal représente une modalité thérapeutique retenue par les recommandations internationales concernant la prise en charge des patients COVID (Alhazzani 2020).</p> <p>La mise en décubitus ventral chez des patients conscients sous haut débit nasal s'est avérée faisable et associée à une augmentation du rapport PaO₂/FiO₂ dans une étude pilote de 20 patients souffrant de SDRA.</p> <p>Les données préliminaires issues des patients souffrant de SDRA lié à la maladie COVID-19 semblent montrer une efficacité importante du décubitus ventral chez les patients intubés en termes d'oxygénation ainsi que du haut débit nasal avant intubation. Ainsi, près de la moitié de patients de réanimation décrits dans la cohorte princeps de la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine avaient reçu du haut débit nasal ; le haut débit nasal combiné au décubitus ventral a</p>

	<p>été intégré dans les protocoles de soins de certains hôpitaux chinois.</p> <p>Nous formulons l'hypothèse que l'application combinée du haut débit nasal et du décubitus ventral permette d'améliorer significativement le devenir des patients souffrant de COVID-19 en réduisant le recours à l'intubation trachéale et aux thérapeutiques associées comme la sédation et l'administration de curares induisant un bénéfice tant individuel que collectif en termes de mobilisation de ressources de réanimation.</p> <p>Il s'agit d'une approche totalement originale de prise en charge ventilatoire, la mise en décubitus ventral n'ayant pas été testée à large échelle et particulièrement adaptée au contexte COVID compte tenu de la tension sur les ventilateurs.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer le bénéfice clinique de la mise en décubitus ventral de patients souffrant de COVID et traités par haut débit nasal en termes de réduction de recours à des techniques d'oxygénation plus lourdes et de réduction de la mortalité.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Evaluer l'efficacité en termes d'oxygénation, d'évolution de la pneumonie et de devenir des patients.</p> <p>Evaluer la faisabilité et la sécurité en termes de confort du patient et de survenue de complication.</p>
SCHEMA D'ETUDE	Essai contrôlé randomisé multicentrique réalisé en ouvert et en 2 groupes parallèles.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Echec thérapeutique au cours des 14 jours suivant la randomisation : décès ou intubation ou recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution de l'oxygénation au cours des 14 jours suivant la randomisation (rapport PaO₂/FiO₂, SpO₂ (oxymétrie de pouls avec SpO₂ ≤ 97%)/FiO₂ et ROX index) - Evolution du rapport SpO₂/FiO₂ (SpO₂ ≤ 97%) et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral - Evolution du score OMS de gravité de la maladie COVID - Confort des patients avant, pendant et après la première séance de décubitus ventral - Survenue de lésions cutanées sur la face antérieure du corps

	<ul style="list-style-type: none"> - Déplacement de dispositifs intra-vasculaires lors des retournements - Durée de recours au haut débit nasal - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital - Mortalité en réanimation et à l'hôpital
PARTICIPANTS	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte souffrant de pneumonie COVID-19 selon les critères diagnostiques en vigueur au moment de l'inclusion ou très fortement suspectée - Patient traité par haut débit nasal - SDRA léger, modéré ou sévère : opacités radiologiques bilatérales non expliquées entièrement par des épanchements, atélectasies ou nodules ; hypoxémie aiguë avec aggravation dans les 7 jours précédents, non entièrement expliquée par une défaillance ventriculaire gauche ; rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg (ou SpO₂/FiO₂ équivalent (SpO₂ ≤ 97%)) - Bénéficiaire ou affilié à un régime de sécurité sociale - Consentement éclairé <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication d'intubation trachéale immédiate - Insuffisance circulatoire aiguë significative évolutive - Altération de la vigilance, confusion, agitation - Indice de masse corporelle > 40 kg/m² - Traumatisme thoracique ou autre contre-indication au décubitus ventral - Pneumothorax - Personne vulnérable : sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle connue à l'inclusion - Femme enceinte ou allaitante
INTERVENTION	<p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95% - <u>Décubitus ventral</u> : selon la tolérance du patient l'objectif est de passer jusqu'à 16h en décubitus ventral par période de 24h. Au

	<p>minimum deux séances d'une durée minimale de 30 minutes chacune doivent être réalisées quotidiennement.</p> <p>- Prise en charge habituelle par ailleurs</p>
	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <p>- Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%</p> <p>- Prise en charge habituelle par ailleurs</p>
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<p>Screening de tous les patients souffrant de COVID confirmé ou suspect et soumis à une oxygénothérapie ≥ 4 L/min</p> <p>J1 : visite d'inclusion et randomisation</p> <p>Mise en œuvre des thérapeutiques du bras de randomisation dans les 6h suivant l'inclusion</p> <p>J1-Jx : visites de mise en œuvre</p> <p>J14 : évaluation du critère de jugement principal</p> <p>J28/sortie d'hospitalisation : dernier suivi</p>
RANDOMISATION ET AVEUGLE	<p>Randomisation individuelle après inclusion du patient, système informatique centralisé sécurisé. Etude en ouvert, l'aveugle n'étant pas possible.</p>
NOMBRE DE SUJETS	<p>248 patients soit 124 par groupe.</p>
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>7 mois dont 6 mois de recrutement et 1 mois de suivi.</p>
FAISABILITE	<p>Plusieurs travaux préliminaires ont validé la faisabilité de la mise en décubitus ventral de patients conscients sous haut-débit nasal. L'ensemble des centres ont une expertise importante de la technique de mise en décubitus ventral de patients sous ventilation mécanique invasive. Dans le groupe interventionnel, la durée des séances de décubitus ventral prévue permet une adaptation large en fonction de la tolérance du patient et de la disponibilité des équipes pour une faisabilité maximale.</p>
RETOMBES ATTENDUES	<p>La mise en œuvre en urgence de ce protocole de recherche est susceptible d'apporter des bénéfices individuels et collectifs immédiats face à la pandémie mondiale COVID-19.</p> <p>La mise en œuvre d'un support ventilatoire non invasif optimisé en combinant les bénéfices attendus du haut débit nasal et du décubitus ventral est susceptible de réduire le recours à l'intubation trachéale et à la ventilation mécanique. Cela contribuerait à lever la tension sur</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	<p>la disponibilité des ventilateurs de réanimation. La prise en charge non invasive ne nécessitant pas de recours aux médicaments sédatifs et curarisants, elle contribuerait également à lever les tensions d'approvisionnement en ces médicaments. Enfin, si elle permettait de réduire la durée de séjour en réanimation, une augmentation de l'offre de lits de réanimations, elle aussi en tension, serait appréciable.</p>
--	---

For peer review only

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10	ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
11		
12	ARC	Attaché de Recherche Clinique
13		
14	BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
15		
16		
17	CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
18		
19		
20	CPP	Comité de Protection des Personnes
21		
22		
23	CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
24		
25	EvIG	Évènement Indésirable Grave
26		
27		
28	EIG	Effet Indésirable Grave
29		
30		
31	EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
32		
33	ICH	International Conference on Harmonization
34		
35	IDE	Infirmière Diplômée d'État
36		
37		
38	INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
39		
40		
41	MR	Méthodologie de Référence
42		
43	PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
44		
45	RGPD	Règlement Général pour la Protection des Données
46		
47	SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
48		
49		
50	TEC	Technicien d'Étude Clinique
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	10
1. CONTEXTE ET RATIONNEL.....	14
1.1. CONTEXTE.....	14
1.2. BALANCE BENEFICE/RISQUE	15
2. OBJECTIFS.....	20
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	20
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	20
3. SCHEMA D'ETUDE	20
4. CRITERES DE JUGEMENT	21
4.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	21
4.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	21
5. LIEU DE LA RECHERCHE	22
6. PARTICIPANTS.....	22
6.1. CRITERES D'INCLUSION.....	22
6.2. CRITERES DE NON-INCLUSION	23
6.3. PERIODE D'EXCLUSION POUR PARTICIPATION A UNE AUTRE ETUDE.....	23
7. INTERVENTION NON PHARMACOLOGIQUE (HORS PRODUIT DE SANTE).....	24
7.1. GROUPE EXPERIMENTAL.....	24
7.2. GROUPE CONTROLE	25
7.3. MODIFICATIONS DE L'INTERVENTION	25
7.4. CRITERES D'ELIGIBILITE DES PERSONNES REALISANT L'INTERVENTION	26
7.5. ADHESION A L'INTERVENTION.....	26
7.6. TRAITEMENTS ET INTERVENTIONS CONCOMITANTS	26
8. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	29
8.1. SELECTION ET RECRUTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	29
8.2. INCLUSION.....	29
8.3. INTERVENTION.....	29
8.4. SUIVI	29
8.5. ARRET DE PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE	30
8.6. ARRET D'UNE PARTIE OU DE LA TOTALITE DE LA RECHERCHE	31
8.7. DUREE DE L'ETUDE.....	31
9. RANDOMISATION	32
9.1. GENERATION DE LA LISTE DE RANDOMISATION	32
9.2. IMPLEMENTATION	32
9.3. ALLOCATION	32

1		
2		
3	10. AVEUGLE	32
4		
5	11. AUTRE STRATEGIE POUR REDUIRE LES BIAIS	32
6		
7		
8	12. GESTION DES DONNEES	33
9	12.1. RECUEIL DES DONNEES	33
10	12.1.1. ACCES AUX DONNEES	33
11	12.1.2. DONNEES SOURCES	33
12	12.2. OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES	33
13	12.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	34
14	12.4. GESTION DES DONNEES	34
15		
16		
17	13. ANALYSES STATISTIQUES	35
18	13.1. GENERALITES	35
19	13.2. DEFINITION DES POPULATIONS D'ANALYSE	35
20	13.3. DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION	35
21	13.4. ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	36
22	13.5. ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	36
23	13.6. ANALYSES INTERMEDIAIRES	37
24	13.7. CALCUL D'EFFECTIF	37
25		
26		
27		
28	14. FAISABILITE DE L'ETUDE	37
29		
30	15. RETOMBEES ATTENDUES	38
31		
32	16. ÉVALUATION DE LA SECURITE	38
33	16.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES DE SECURITE	38
34	16.2. PROCEDURES MISES EN PLACE ET CALENDRIER POUR LE SUIVI, RECUEIL ET ANALYSE DES	
35	PARAMETRES DE SECURITE	38
36	16.3. PROCEDURES MISES EN PLACE POUR DOCUMENTATION ET NOTIFICATION DES EVENEMENTS	
37	INDESIRABLES GRAVES	39
38	16.3.1. Responsabilités de l'investigateur	39
39	16.3.1.1. Notification des événements indésirables graves	39
40	16.3.1.1.1. Informations à transmettre au promoteur	39
41	16.3.1.1.2. Modalités de notification au promoteur	40
42	16.3.1.1.3. Délai de notification au promoteur	40
43	16.3.1.1.4. Période de notification au promoteur	40
44	16.3.1.2. Spécificités du protocole	40
45	16.3.1.3. Notification des événements indésirables non graves	41
46	16.3.2. Responsabilités du promoteur	41
47	16.3.2.1. Analyse des événements indésirables graves	41
48	16.3.2.2. Déclaration des effets indésirables graves inattendus	42
49	16.3.2.3. Déclaration des autres données de sécurité	42
50		
51	17. CONTROLE QUALITE	43
52		
53	18. CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	43
54	18.1. CNIL	44
55	18.2. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - ANSM	44
56	18.3. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	44
57	18.4. INFORMATION ET CONSENTEMENT	44
58	18.5. ASSURANCE	45
59		
60		

1		
2		
3	18.6.	ENREGISTREMENT 45
4	18.7.	ARCHIVAGE DES DOCUMENTS ET DES DONNEES A LA FIN DE L'ETUDE 45
5		
6	19.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 46
7		
8	19.1.	GENERALITES 46
9	19.2.	AUTHORSHIP 46
10	19.3.	COMMUNICATION DES RESULTATS AUX SUJETS DE L'ETUDE 46
11	19.4.	CESSION DES DONNEES 47
12		
13		
14	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 48	
15		
16	ANNEXES 50	
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

For peer review only

1. Contexte et rationnel

1.1. Contexte

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) induit une mortalité élevée, particulièrement dans le cadre de la maladie COVID-19. Chez les patients souffrant de SDRA ventilés mécaniquement de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale et présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène) inférieur à 150 mmHg, le décubitus ventral a permis de réduire de façon significative la mortalité (Guérin 2013).

Par ailleurs, la mise en œuvre d'un traitement par haut débit nasal, technique non invasive d'assistance respiratoire et d'oxygénation a permis de réduire le recours à l'intubation et de réduire la mortalité chez les patients les plus sévères (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 mmHg) souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (Frat 2015).

La mise en décubitus ventral de patients souffrant de SDRA et traités par haut débit nasal a été évaluée chez 20 patients souffrant principalement de pneumonie virale (Ding 2020). La mise en décubitus ventral s'est avérée faisable et associée à une augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Les données préliminaires issues des patients souffrant de SDRA lié à la maladie COVID-19 semblent montrer une efficacité importante du décubitus ventral chez les patients intubés en termes d'oxygénation ainsi que du haut débit nasal avant intubation. Ainsi, près de la moitié de patients de réanimation décrits dans la cohorte princeps de la ville de Wuhan, province du Hubei en Chine, avaient reçu du haut débit nasal (Huang 2020, Yang 2020). A noter que dans la province du Jiangsu, touchée secondairement, le haut débit nasal combiné au décubitus ventral a été intégré dans les protocoles de soins avec succès (Sun 2020).

Plusieurs mécanismes potentiels laissent envisager un bénéfice de la mise en décubitus ventral précoce de patients conscients sous haut débit nasal. En premier lieu, l'amélioration de l'oxygénation observée chez de nombreux patients peut être médiée par deux mécanismes complémentaires à savoir la redistribution vasculaire pulmonaire du débit cardiaque artériel pulmonaire et le recrutement alvéolaire de zones dépendantes hypoventilées. Le premier mécanisme pourrait être prédominant chez les patients souffrant de COVID, mais dans tous les cas, le décubitus ventral représente un

1
2
3 moyen non pharmacologique simple d'amélioration des rapports ventilation/perfusion
4 (Gattinoni 2020). L'amélioration des rapports ventilation/perfusion en raison de la
5 meilleure efficacité de l'échangeur pulmonaire est susceptible de réduire le travail
6 respiratoire des patients et potentiellement la commande ventilatoire en rapport. Ainsi,
7 chez les patients conscients, présentant une commande respiratoire élevée à l'origine
8 d'une contrainte mécanique pulmonaire importante (volume courant et fréquence
9 respiratoire élevée), potentiellement à l'origine de lésions pulmonaires dite « infligées
10 par le patient » (« PSILI : Patients self inflicted lung injury »), la mise en décubitus
11 ventral est susceptible de réduire le stress pulmonaire. Par ailleurs, de façon analogue à
12 ce qui est observé au cours du décubitus ventral chez le patient intubé, il est anticipé une
13 homogénéisation des gradients de pression pleurale également à l'origine d'une
14 réduction des contraintes de cisaillement pulmonaires.

15
16 La mise en œuvre du décubitus ventral chez le patient conscient permet
17 d'envisager l'ensemble des bénéfices associés à cette technique sans les inconvénients
18 de l'intubation trachéale, de la sédation voire de la paralysie neuro-musculaire.

19
20 Nous formulons l'hypothèse que l'application combinée du haut débit nasal et du
21 décubitus ventral permet d'améliorer significativement le devenir des patients souffrant
22 de COVID-19 en réduisant le recours à l'intubation trachéale et aux thérapeutiques
23 associées comme la sédation et l'administration de curares induisant un bénéfice tant
24 individuel que collectif en termes d'immobilisation de ressources de réanimation.

25
26 L'approche est totalement originale compte tenu de l'absence de données de
27 grande envergure sur le décubitus ventral au cours du haut débit nasal et
28 particulièrement adaptée au contexte de l'épidémie COVID compte tenu de la tension sur
29 les lits de réanimation et les ventilateurs.

47 **1.2. Balance bénéfice/risque**

48 Bénéfices individuels potentiels :

49
50 Le bénéfice principal attendu à l'échelon individuel de la mise en décubitus ventral
51 est une meilleure oxygénation des patients permettant d'éviter, si l'hypothèse de ce
52 travail s'avère confirmée, l'intubation trachéale et le recours à la ventilation mécanique
53 et aux techniques de sédation associées. Une réduction de la durée de séjour en
54 réanimation et à l'hôpital est en conséquence envisagée.

1
2
3 A noter que dans le cadre de la pandémie mondiale COVID-19, de nombreux
4 cliniciens témoignent sur les réseaux sociaux de la mise en pratique du décubitus
5 ventral chez des patients sous haut débit nasal en dehors d'évaluations formelles (Figure
6
7 1).

8
9
10 Ces témoignages, hors du champ scientifique, sont certainement affectés par un
11 biais de sélection majeur et ne témoignent pas des risques potentiels associés à la
12 technique. Néanmoins, ils constituent des témoignages sur la faisabilité potentielle et le
13 bénéfice que semblent en tirer certains patients. Ils appellent à la mise en œuvre d'une
14 évaluation scientifique rigoureuse du présent projet.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1: Extraits des réseaux sociaux illustrant l'engouement mondial pour le décubitus ventral chez les patients sous haut débit nasal, en l'absence d'évaluation formelle dans le cadre d'un essai clinique

Eric Lee MD @EricLeeMD · 3j
Browsing on phone w that O2 sat.
#COVID19 tips from NYC. Anecdotal for now.
1. Proning patients helps O2 sats. Have them lie on belly.
2. Don't intubate for low O2 sats alone. Look at mental and resp status. Hi-Flu NC helps.
emcrit.org/emcrit/stop-kn...
#FOAMed #medtwitter
Afficher cette discussion

ResusMed @ResusMed
En réponse à @LWestafer
I have heard/read they started really early in Wuhan and Italy. Proning patients on 6 LPM NC and on CPAP
Traduire le Tweet
03:46 · 30/03/2020 · Twitter Web App

Brian Broadbent @brianbroadbent · 3j
Replying to @BBroderickMD @mattmight and 9 others
My 3 year old was recently intubated for 50 days with severe ARDS. We begged to prone early on and were told there's research that proning doesn't help. After vent. pneumonia #3, we proned. She made it. Proning works. #oldschool.

Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 5j
En réponse à @BBroderickMD
18/ Our experience in COVID patients has been similar. While still in the early stages of data collection, prone positioning in patient not mechanically ventilated seems to improve oxygenation, tachypnea, and dyspnea.

Cohen Dor @dorcocod · 1j
Awake prone position+HFNC
I saw the sat% going up in a few seconds. This might save life and avoid intubation!
#emcrit #Covid_19

Intensive Spring Krakow @KrakowSpring
Prone position in awake patient on HFNC - with huge improvement in oxygenation!
Traduire le Tweet

Salim R. Rezaie, MD @srrezaie
Awake proning of pts with HFNC and NIV is not difficult and well tolerated by pts...has also been shown to be effective on PaO2/FiO2 in the following order HFNC < HFNC+PP ≤ NIV < NIV+PP

Lauren Westafer @LWestafer
Do any of y'all do awake proning for #covid19?
Any of y'all start in the ED? What're your protocols?

Aaron Lane @AQLane · 12h
En réponse à @LWestafer
I found this protocol in another tweet as I was reviewing the literature to write a protocol for awake proning at our hospital.

Andrew Fredericks @emcritcriticalcare
En réponse à @srrezaie
It looks okay to me. I wouldn't use Rox score or any score and I'd use inhaled Pulm vasodilators while c prone position.

Nikhil Meena @Donicme · 5j
En réponse à @LWestafer
It's not really dangerous, it's like watching a movie, playing on laptop or reading a book on your belly... Just have something to do while they are on their belly. Wall Watching is boring. Let them control the flips, if they want 2 something is telling them 2, listen 2 it.

therese gonzalez @therese34076719
Give me hfnc, prone me then observe me for 1-2hrs while this gives me time to facetime my husband and kids. Then intubate me if I don't improve.

Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 5j
19/ With a looming shortage of vents, prone positioning with HFNC is a possible strategy to avoid intubation & its complications in patients with mod-to-severe ARDS, but more data is needed to assess safety & efficacy.

Bryan Broderick, MD @BBroderickMD · 17j
17/ Interestingly, small prospective cohort studies have showed that prone positioning combined with HFNC (or NIV) in patients with moderate ARDS (PaO2/FiO2 > 100) may help avoid intubation.

Bénéfices collectifs potentiels :

Les bénéfices collectifs potentiels du présent projet sont majeurs. En effet, dans l'optique où les hypothèses sous-jacentes à ce travail s'avèreraient confirmées le développement du haut débit nasal en décubitus ventral permettrait d'éviter le recours à l'intubation trachéale pour un grand nombre de patients et donc permettrait de façon mécanique de réduire la tension sur les besoins de ventilateurs de réanimation. En effet, le haut débit nasal en décubitus ventral peut être administré sans recourir à un ventilateur lourd de réanimation, dont le parc disponible doit être réservé aux patients les plus graves ventilés de façon invasive au-travers d'une sonde d'intubation trachéale. La réduction de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital constituerait également un bénéfice collectif majeur en période de pandémie COVID-19, les capacités d'admission en réanimation étant saturées dans plusieurs pays, chaque réduction de durée de séjour, même modeste, libérant une place pour un nouveau patient.

Risques individuels potentiels :

A l'échelle individuelle, deux risques principaux peuvent être identifiés : les éventuelles complications à l'intubation trachéale chez les patients en échec de traitement et les complications propres liées à la mise en décubitus ventral chez les patients sous haut débit nasal.

Chez les patients qui seraient en échec malgré la thérapeutique par haut débit nasal et décubitus ventral, la procédure d'intubation constituera une période à haut risque de complication. Il faut néanmoins noter que l'intubation trachéale en réanimation est toujours une situation à risque et que certains travaux ont montré une incidence moindre de complications graves (décès, arrêt cardiaque, désaturation en dessous de 80%) en cas de pré-oxygénation à l'aide du haut débit nasal avant intubation (Guitton 2019). L'étude sera menée dans des conditions permettant le recours immédiat à tout le matériel et aux compétences nécessaires pour une intubation trachéale en urgence chez les patients qui le nécessitent. De plus la mise en œuvre de critères objectifs d'intubation au sein du protocole permet d'éviter tout retard à l'intubation qui pourrait être délétère pour le patient.

Les complications liées à la technique de décubitus ventral au cours du haut débit nasal sont anticipées d'être moindres comparativement au décubitus ventral chez le patient intubé. En effet, les complications musculo-cutanées (enraidissement, points

1
2
3 d'appui, escarres) en grande partie favorisée par la sédation et la curarisation des
4 patients intubés devraient être prévenus par les mouvements naturels des patients
5 conscients. Il en est de même pour les complications oculaires. Le risque de déplacement
6 du dispositif d'oxygénation, s'il représente bien un risque réel au moment de la mise en
7 décubitus ventral est beaucoup moins grave et très simple à corriger dans le cadre d'une
8 ablation accidentelle de canules nasales de haut débit alors qu'il s'agit d'une
9 complication mettant directement en jeu le pronostic vital dans le cadre d'une
10 extubation trachéale accidentelle. Le fait que les patients porteront un masque
11 chirurgical au-dessus des canules nasales de haut débit réduit le risque de déplacement
12 accidentel de ces dernières.

13
14 Il est possible que certains patients ressentent un certain inconfort dans la position
15 en décubitus ventral. Néanmoins, les patients conscients pourront spontanément
16 adopter la position qui leur est la plus confortable et les durées des séances de décubitus
17 ventral pourront être adaptées à la tolérance du patient. Les témoignages de cliniciens
18 ayant mis en œuvre le décubitus ventral chez des patients conscients sous haut débit
19 nasal (Figure 1) semblent indiquer que la tolérance est bonne pour nombre de patients.

30 31 32 Risques collectifs potentiels :

33
34 A l'échelle collective, il convient d'évaluer le risque de dissémination dans
35 l'environnement de bioaérosols, potentiellement contaminés par le COVID-19 (Ong
36 2020). En effet, cette dissémination en exposant le personnel soignant est susceptible de
37 contribuer à une propagation de l'épidémie. Les données scientifiques montrent que les
38 risques de dispersion de bioaérosols au cours du haut débit nasal en décubitus dorsal
39 sont très limités et comparables à d'autres techniques d'oxygénation comme le masque à
40 oxygène simple, le masque à oxygène à réserve et peut-être inférieur à ce qui est
41 observé avec des masque à effet Venturi (Li 2020 ; Hui 2019 ; Ip 2007 ; Leung 2019).
42 Ainsi, l'utilisation du haut débit nasal pour la prise en charge des patients souffrant de
43 COVID fait partie des recommandations internationales (Alhazzani 2020) ainsi que d'un
44 message d'alerte rapide sanitaire soulignant la sécurité de son utilisation (MARS
45 no.2020_27). La mise en place d'un masque chirurgical par-dessus les canules nasales de
46 haut débit dans le cadre du protocole constitue un élément supplémentaire de sécurité
47 (Hui 2012).

1
2
3 Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude spécifique sur le risque de dispersion de
4 bioaérosol en décubitus ventral. Rien ne laisse penser qu'il soit significativement
5 différent du risque que l'observe chez un patient sur le dos.
6
7

8 Ainsi, le risque collectif potentiel lié à la dispersion de bioaérosol dans le cadre de
9 ce projet est minime et tout à fait comparable à ce qui est observé pour d'autres patients
10 soumis à une oxygénothérapie en milieu de soins.
11
12
13

14 L'évaluation globale de la balance bénéfice/risque est donc largement favorable
15 tant à l'échelle individuel qu'à l'échelle collective.
16
17
18

19 20 21 **2. Objectifs**

22 23 **2.1. Objectif principal**

24 Evaluer le bénéfice clinique de la mise en décubitus ventral de patients souffrant
25 de COVID et traités par haut débit nasal en termes de réduction de recours à des
26 techniques d'oxygénation plus lourdes et de réduction de la mortalité.
27
28
29

30 31 32 **2.2. Objectifs secondaires**

33 Evaluer l'efficacité en termes :

- 34 - D'oxygénation des patients
- 35 - D'évolution clinique de la pneumonie
- 36 - De devenir clinique des patients

37 Evaluer la tolérance et la sécurité de la technique à l'échelle individuelle.
38
39
40
41
42

43 44 45 **3. Schéma d'étude**

46 Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique de supériorité en deux groupes
47 parallèles en ouvert avec un ratio d'allocation de 1:1 et une randomisation individuelle.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. Critères de jugement

4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est **l'échec thérapeutique défini par le décès ou l'intubation ou le recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression au cours des 14 jours suivant la randomisation**, mesuré par l'investigateur au 14^{ème} jour après la randomisation.

Critères d'intubation trachéale : Afin de standardiser la décision d'intubation et éviter tout retard à l'intubation, les patients présentant l'un des critères suivants seront intubés (Coudroy 2019, Frat 2015) :

- **Défaillance neurologique** : agitation ou troubles de la conscience avec un score de Glasgow inférieur à 12 points

- **Défaillance hémodynamique** : perfusion continue de noradrénaline supérieure à 0,3 µg/kg/min avec signes d'hypoperfusion tissulaire.

- **Aggravation de l'insuffisance respiratoire** : deux critères parmi :

- Fréquence respiratoire supérieure à 40 cycles par minutes,
- Apparition ou majoration de l'utilisation des muscles respiratoires accessoires.
- Hypoxémie profonde : nécessité d'une FiO₂ à 80% pour maintenir une SpO₂ supérieure à 92% ou rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100 mmHg
- Acidose respiratoire avec pH < 7,35

4.2. Critères de jugement secondaires

- Evolution de l'oxygénation en décubitus dorsal sur les 14 jours suivant la randomisation (rapport PaO₂/FiO₂ en cas de réalisation de gaz du sang artériels, SpO₂ (oxymétrie de pouls avec SpO₂ ≤ 97%)/FiO₂, ROX index : SpO₂/FiO₂/Fréquence respiratoire : Roca 2019) : 1 mesure matinale quotidienne en décubitus dorsal. Pour toutes les substitutions de la PaO₂ par la SpO₂, seules des valeurs de SpO₂ ≤ 97% seront prises en compte.

- Evolution du rapport SpO₂/FiO₂ (SpO₂ ≤ 97%) et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral : différence entre la valeur immédiatement avant la mise en décubitus ventral et la valeur la plus élevée au moins 30 minutes après la mise en décubitus ventral et après remise en décubitus dorsal.

1
2
3 - Evolution du score OMS de gravité de la maladie COVID J7, J14 et J28 de la
4 randomisation (OMS 2020) : 1. Non hospitalisé, activités normales 2. Non hospitalisé,
5 incapable de suivre ses activités normales, 3. Hospitalisé sans oxygénothérapie, 4.
6 Hospitalisé sous oxygénothérapie, 5. Hospitalisé sous oxygénothérapie nasale à haut
7 débit et/ou ventilation non invasive, 6. Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive
8 et/ou ECMO, 7. Décès
9

10
11
12
13
14 - Confort des patients avant, pendant et après la première séance de décubitus
15 ventral (échelle visuelle analogique)
16

17
18 - Survenue de lésions cutanées sur la face antérieure du corps
19

20
21 - Déplacement de dispositifs intra-vasculaires lors des retournements
22

23
24 - Durée de recours au haut débit nasal
25

26
27 - Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital
28

29
30 - Mortalité en réanimation et à l'hôpital
31

32 **5. Lieu de la recherche**

33 Les lieux de recherche sont des établissements de santé publiques ou privés,
34 universitaires ou extra-universitaires. La liste des centres est fournie en annexe.
35
36
37
38

39 **6. Participants**

40 **6.1. Critères d'inclusion**

- 41
42
43 ✓ Patient adulte souffrant de pneumonie COVID-19 selon les critères diagnostiques
44 en vigueur au moment de l'inclusion ou suspicion très forte
45
46 ✓ Patient traité par haut débit nasal
47
48 ✓ SDRA léger, modéré ou sévère : opacités radiologiques bilatérales non expliquées
49 entièrement par des épanchements, atélectasies ou nodules ; hypoxémie aiguë
50 avec aggravation dans les 7 jours précédents, non entièrement expliquée par une
51 défaillance ventriculaire gauche ; rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg ou SpO₂/FiO₂
52 < 315 (Brown 2017).
53
54

55
56 La SpO₂ doit être ≤ 97% pour le calcul valide du rapport SpO₂/FiO₂. Le rapport
57 PaO₂/FiO₂ (ou SpO₂/FiO₂) sera mesuré avec un débit nasal d'au moins 30
58 L/min.
59
60

- ✓ Bénéficiaire ou affilié à un régime de sécurité sociale
- ✓ Consentement éclairé

6.2. Critères de non-inclusion

- ✓ Indication d'intubation trachéale immédiate
- ✓ Insuffisance circulatoire aigüe évolutive : remplissage vasculaire de plus de 1000 mL, initiation ou majoration de plus de 0,1 µg/kg/min de perfusion de noradrénaline pour maintenir une pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg dans l'heure précédant l'inclusion. Les patients stables sous dose faibles de noradrénaline (< 0,3 µg/kg/min), éventuellement après un remplissage vasculaire initial non renouvelé dans l'heure précédant l'inclusion peuvent être inclus.
- ✓ Altération de la vigilance, confusion, agitation
- ✓ Indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m²
- ✓ Traumatisme thoracique récent ou autre contre-indication au décubitus ventral
- ✓ Pneumothorax
- ✓ Personne vulnérable : sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle connue à l'inclusion
- ✓ Femme enceinte ou allaitante

6.3. Période d'exclusion pour participation à une autre étude

Les personnes se prêtant à la recherche pourront participer à une autre étude SAUF une étude évaluant le décubitus ventral combiné au haut débit nasal durant toute la période du suivi. En période épidémique de COVID-19, en l'absence de connaissances étendues sur les meilleures modalités de prise en charge, la recherche clinique évaluant l'ensemble du panel des stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses constitue une priorité à l'échelle internationale. L'analyse du présent projet prendra en compte l'éventuelle participation des patients à un autre protocole de recherche dans le cadre de l'effort de recherche clinique COVID.

7. Intervention non pharmacologique (Hors produit de santé)

7.1. Groupe expérimental

- Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%. En dehors d'une mauvaise tolérance par le patient un débit de gaz minimal à 50 L/min sera réglé initialement. Le sevrage du haut débit nasal se fera d'abord sur la FiO₂ qui sera progressivement réduite jusqu'à 40% avant de réduire le débit de gaz. Chez les patients présentant une stabilité clinique avec une FiO₂ inférieure ou égale à 40% et un débit de gaz inférieur ou égal à 30 L/min, une tentative de passage à une oxygénothérapie standard à 4-6 L/min sera entreprise.

Les relevés de FiO₂ chez des patients qui seraient sevrés du haut débit nasal seront poursuivis durant l'étude en utilisant, quelle que soit l'interface d'oxygénation, la formule de calcul suivante résumée dans la table ci-dessous : $FiO_2 = 0.21 + (\text{débit d'oxygène} * 0.03)$

Débit oxygène (L/min)	FiO ₂
1	24
2	27
3	30
4	33
5	36
6	39
7	42
8	45
9	48
10	51
11	54
12	57
13	60
14	63
15	66

- Décubitus ventral: selon la tolérance l'objectif est de passer jusqu'à 16h en décubitus ventral par période de 24h. Au minimum, deux séances d'une durée minimale de 30 minutes chacune doivent être réalisées quotidiennement.

En lien avec les recommandations TIDieR (« Template for Intervention Description and Replication » : <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tidier/>), la mise en décubitus ventral suivra les principes précisés dans le **Tableau 1**.

1
2
3 Les séances de décubitus ventral seront poursuivies quotidiennement tant que le
4 rapport PaO₂/FiO₂ ou le rapport SpO₂/FiO₂ seront inférieurs à 300 mmHg ou 315,
5 respectivement.
6
7

8 En cas de sevrage du décubitus ventral en raison de l'amélioration du patient, les
9 séances de décubitus ventral seront reprises si le patient satisfait à nouveau les critères
10 d'oxygénation (PaO₂/FiO₂ ou SpO₂/FiO₂ inférieurs à 300 mmHg ou 315,
11 respectivement), et ce jusqu'à J28 si le patient est toujours dans le service. En cas de
12 sortie du service et de réadmission, le patient sera également réaffecté à son bras de
13 randomisation et, le cas échéant, remis en décubitus ventral conformément au
14 protocole.
15
16
17
18

19 - Prise en charge habituelle par ailleurs : suivi des recommandations nationales et
20 internationales.
21
22
23
24

25 **7.2. Groupe contrôle**

26
27 - Haut débit nasal adapté pour SpO₂ 90-95%. En dehors d'une mauvaise tolérance
28 par le patient un débit de gaz minimal à 50 L/min sera réglé initialement. Le sevrage du
29 haut débit nasal se fera d'abord sur la FiO₂ qui sera progressivement réduite jusqu'à
30 40% avant de réduire le débit de gaz. Chez les patients présentant une stabilité clinique
31 avec une FiO₂ inférieure ou égale à 40% et un débit de gaz inférieur ou égal à 30 L/min,
32 une tentative de passage à une oxygénothérapie standard à 4-6 L/min sera entreprise.
33
34
35
36

37 Les relevés de FiO₂ chez des patients qui seraient sevrés du haut débit nasal seront
38 poursuivis durant l'étude en utilisant, quelle que soit l'interface d'oxygénation, la
39 formule de calcul suivante résumée dans la table indiquée au paragraphe §7.1 :
40
41 $FiO_2 = 0.21 + (\text{débit d'oxygène} * 0.03)$
42
43
44

45 - Prise en charge habituelle par ailleurs : suivi des recommandations nationales et
46 internationales.
47
48

49 En cas de sortie du service suivie d'une réadmission avant le 28^{ème} jour après la
50 randomisation, le patient sera réaffecté à son groupe de randomisation et donc laissé en
51 décubitus dorsal.
52
53
54
55

56 **7.3. Modifications de l'intervention**

57 Des adaptations mineures de la procédure de mise en décubitus ventral pourront
58 s'envisager en fonction de la préférence et de la tolérance des patients ainsi qu'en cas
59
60

1
2
3 d'émergence de données scientifiques nouvelles. En cas de mauvaise tolérance par le
4 patient, en particulier de la première séance, tous les efforts seront faits pour essayer de
5 répéter les séances dans l'idée de faire au minimum 2 séances de 30 minutes par jour.
6 L'objectif est de passer le plus de temps possible par période de 24h en décubitus
7 ventral (jusqu'à 16h sur 24h).
8
9

10 En cas d'intolérance médicale au décubitus ventral, la séance de décubitus ventral
11 pourra être interrompue à tout moment. En cas d'apparition de critères d'intubation (cf.
12 paragraphe 4.1), le patient sera remis sur le dos en urgence et intubé en cas de
13 persistance des critères.
14
15
16
17

18 19 **7.4. Critères d'éligibilité des personnes réalisant l'intervention**

20
21 La mise en décubitus ventral se fera avec l'aide et sous la surveillance d'un
22 infirmier diplômé d'état ou d'un médecin, toujours sous la responsabilité de
23 l'investigateur principal du centre.
24
25
26

27 28 **7.5. Adhésion à l'intervention**

29
30 Le respect du groupe de randomisation (i.e. intervention pour le groupe
31 expérimental ou absence d'intervention pour le groupe contrôle) sera vérifié par les
32 soignants médicaux et paramédicaux dans le cadre de la surveillance habituelle des
33 patients (entre autres la mobilisation du patient déclenche une alarme en cas de
34 déplacement de capteurs du scope).
35
36

37 Pour les patients du groupe expérimental, le nombre de séances et la durée totale
38 passée en décubitus ventral seront colligés par période de 24h. Le confort du patient
39 sera évalué avant pendant et après la première séance de décubitus ventral. Et les
40 horaires de début et de fin de décubitus ventral seront relevés sur la pancarte de
41 surveillance.
42
43
44

45 Les déviations (passage en décubitus ventral de patients du groupe contrôle en
46 particulier) seront relevées. Il sera également demandé aux patients de ne pas changer
47 de position dorsal/ventral d'eux-mêmes mais de sonner et d'appeler un soignant pour le
48 signaler.
49
50
51

52 53 **7.6. Traitements et interventions concomitants**

54
55 L'ensemble des traitements médicamenteux et non médicamenteux sont autorisés.
56
57
58
59
60

1
2
3 En particulier, les interventions posturales de décubitus latéral droit et gauche sont
4 autorisés dans les deux groupes de l'essai sous la responsabilité du médecin en charge
5 du patient.
6
7

8 Le décubitus ventral n'est pas autorisé chez les patients dans le groupe contrôle.
9

10 Dans les deux groupes de l'essai, en cas d'intubation trachéale et de ventilation
11 mécanique invasive, la mise en décubitus ventrale est laissée libre au médecin en charge
12 du patient dans le respect des recommandations nationales et internationales.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Tableau 1 : Description de l'intervention selon les recommandations TIDieR	
1. PRÉSENTATION SUCCINCTE : Présenter le nom de l'intervention ou une phrase qui décrit l'intervention	Mise en décubitus ventral
2. POURQUOI : Décrivez tout raisonnement logique, théorie, ou les objectifs relatifs aux éléments essentiels de l'intervention.	L'objectif est de mettre le patient dans une position opposée à la position habituelle sur le dos au sein d'un lit d'hospitalisation afin d'inverser la localisation anatomique des zones pulmonaires dépendantes dans le but d'induire une redistribution de la vascularisation et de l'aération pulmonaire
3. QUOI :	
Matériel : Décrivez tout matériel et document d'information utilisé durant l'intervention, en incluant le matériel mis à disposition des patients, ou utilisé dans la réalisation de l'intervention, ou utilisé pour la formation des personnes qui réalisent l'intervention. Présentez où il est possible d'accéder au matériel (p. ex. annexe mise en ligne, lien internet)	Procédure écrite de passage en décubitus ventral affichée dans la chambre. Vidéo de démonstration mise à disposition du personnel soignant. Matériel de surveillance : moniteur électrocardiographique, oxymétrie de pouls Coussin
Procédures : Décrivez chacune des procédures, activités, et/ou procédés utilisés dans l'intervention, y compris toute activité de soutien et d'aide à la réalisation	Le patient se tourne sur le ventre avec l'aide et sous la supervision d'un soignant. Poursuite de la surveillance de SpO2 durant la procédure, retrait des électrodes électrocardiographiques antérieures avant le retournement, remise en place sur le dos dès le retournement effectué.
5. QUI RÉALISE : Décrivez le niveau d'expertise, le bagage de formation et toute formation spécifique dispensée pour chaque catégorie de personne qui réalise l'intervention (p. ex. psychologue, infirmière auxiliaire),	Aide et surveillance d'un infirmier ou d'un médecin. La mise en décubitus ventral est réalisée sous la responsabilité des investigateurs.
6. COMMENT : Décrivez les modes de réalisation de l'intervention (p. ex. face-à-face ou d'autre manière, tel que par internet ou par téléphone), ainsi que si elle était réalisée individuellement ou en groupe	Le patient se met sur le ventre de façon individuelle en présence et avec l'aide d'un soignant.
7. OÙ : Décrivez-le(s) type(s) de lieu(x) où l'intervention est réalisée, en mentionnant les infrastructures requises et les caractéristiques pertinentes	Chambre d'hospitalisation habituelle du patient. Pas de déplacement en vue de réaliser l'intervention.
8. QUAND et COMBIEN : Décrivez le nombre de fois que l'intervention a été réalisée, durant quelle période, en mentionnant le nombre de séances, leur calendrier, ainsi que leur durée, leur intensité et leur dosage	Au minimum 60 minutes par période de 24h (2 périodes de 30 minutes). L'objectif est de passer le plus de temps possible en décubitus ventral, jusqu'à 16h ou plus par période de 24h si le patient le tolère bien. Les séances de décubitus ventral seront poursuivies quotidiennement tant que le rapport PaO2/FiO2 ou le rapport SpO2/FiO2 seront inférieurs à 300 mmHg ou 315, respectivement.
9. INDIVIDUALISATION : S'il était planifié que l'intervention soit personnalisée, ajustée, ou adaptée, décrivez en quoi, pourquoi, quand et comment	Le patient sera invité à choisir une position la plus confortable possible en termes de position des bras, rotation de la tête, inclinaison du lit.
10. FIDELITE A L'INTERVENTION : Tel que planifié : si l'adhérence ou la fidélité à l'intervention a été évaluée, décrivez comment et par qui, et au cas où des stratégies ont été utilisées pour préserver ou améliorer la fidélité, décrivez-les	Le nombre de séances et la durée totale passée en décubitus ventral sera colligé par période de 24h.

8. Déroulement de l'étude

8.1. Sélection et recrutement des personnes se prêtant à la recherche

Le screening des personnes sera réalisé par les techniciens d'étude clinique, les infirmiers de recherche et les investigateurs dans les centres participants. L'ensemble des patients recevant une oxygénothérapie supérieure ou égale à 4 L/min et présentant une atteinte COVID confirmée ou fortement suspectée seront considérés pour une inclusion potentielle. De façon hebdomadaire, le listing des patients évalués pour inclusion sera transmis à l'attaché de recherche clinique coordonnateur de l'étude (screening logs).

8.2. Inclusion

Les patients seront inclus par un investigateur après vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion ainsi que la dispensation d'une information et le recueil du consentement dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques

A noter que les patients garderont une copie de la lettre d'information et du consentement signé. Les documents originaux seront conservés par l'investigateur.

8.3. Intervention

Dès l'inclusion le patient sera randomisé le plus rapidement possible. Les patients assignés au groupe interventionnel seront mis en décubitus ventral au plus tard dans les 6 heures de l'inclusion.

8.4. Suivi

1^{ère} mise en décubitus ventral: le confort du patient sera évalué juste avant, pendant la séance (après au moins 30 minutes en décubitus ventral) et après la remise en décubitus dorsal. L'oxygénation (rapport SpO₂/FiO₂, ROX index et rapport PaO₂/FiO₂ en cas de réalisation de gaz du sang) sera évaluée juste avant, pendant (après au moins 30 minutes en décubitus ventral) et après la remise en décubitus dorsal. Les effets secondaires seront relevés (critères de jugement secondaires).

Séances de décubitus ventral suivantes: l'oxygénation sera évaluée quotidiennement, le matin si possible, en décubitus dorsal. Les éventuels effets secondaires seront relevés (critères de jugement secondaires).

J14 après l'inclusion : relevé du critère de jugement principal.

J28 après l'inclusion ou sortie de l'hôpital si elle survient avant J28 : fin du suivi, relevé des critères de jugement secondaires non relevés jusqu'à ce stade. *

Calendrier de l'étude	Inclusion	Randomisation	Suivi			Fin d'étude
		T0	J1	J7	J14	J28 ou sortie de l'hôpital
Vérification des critères d'éligibilité	X					
Information et consentement	X					
INTERVENTIONS :						
Groupe intervention : Séances quotidiennes de décubitus ventral (DV)			←————→			
Groupe contrôle : Pas de séance de DV						
EVALUATIONS :						
Nb de séances et temps passé en DV			←————→			
Mesure quotidienne d'oxygénation (PaO_2 , SpO_2 , FiO_2 , fréquence respiratoire)	X Description à l'inclusion		←————→			
Recueil critère de jugement principal (décès, intubation ou recours à la ventilation non invasive à deux niveaux de pression)					X	
Confort (1 ^{ère} séance DV)			X			
Echelle OMS COVID-19				X	X	X
Événements indésirables (notamment ceux liés au DV)			←————→			X
Sevrage définitif du haut débit nasal						X
Durée séjour (réanimation/hôpital)						X
Statut vital						X

L'ensemble des prélèvements de gazométrie artérielle sont réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients sous la responsabilité du médecin en charge du patient.

8.5. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Toutes les données doivent être recueillies comme prévu par le protocole peu importe les déviations (exemple : arrêt prématuré de la procédure) ou l'évolution de prise en charge du patient (exemple : suite à la survenue d'un EvIG). La seule raison possible d'arrêt de recueil des données est le retrait de consentement. Les données

seront analysées en intention de traiter (chaque patient sera analysé dans le groupe dans lequel il a été randomisé quoiqu'il advienne).

Les personnes se prêtant à la recherche pourront retirer leur consentement et demander à arrêter l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. L'investigateur devra en documenter les raisons de façon aussi complète que possible. En accord avec l'article L1122-1-1 du code de la santé publique, et sauf demande expresse, les données obtenues jusqu'au retrait de consentement seront exploitées au moment des analyses.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la procédure à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de la personne se prêtant à la recherche en particulier en cas d'événements indésirables graves.

8.6. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil d'innocuité du produit. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives au dispositif, au vu desquels les objectifs de l'étude ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude. Le CHRU de Tours se réserve le droit d'interrompre l'étude, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

8.7. Durée de l'étude

La durée totale de participation à l'étude pour la personne se prêtant à la recherche est de 28 jours, durée entre la date d'inclusion et la date de la dernière visite effectuée dans le cadre de l'étude.

La période d'inclusion est de 6 mois.

La durée totale de l'étude est estimée à 7 mois.

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer, sans délai, l'autorité compétente et le CPP de la date effective de démarrage de l'étude (date de signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche). La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et au CPP dans un délai de 90 jours. La

1
2
3 date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière
4 personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, au terme défini dans le protocole.
5
6
7

9. Randomisation

9.1. Génération de la liste de randomisation

13 Les personnes se prêtant à la recherche seront randomisées en deux groupes
14 (groupe expérimental ou groupe contrôle) selon un ratio 1 : 1 à l'aide d'une liste de
15 randomisation généré sous sas©. La randomisation sera stratifiée sur le centre et le
16 recours à visée thérapeutique au décubitus ventral avant inclusion. Des tailles de blocs
17 variables seront utilisées. Ces éléments ne seront communiqués ni au promoteur ni aux
18 investigateurs.
19
20
21
22
23

9.2. Implémentation

24 Les séquences aléatoires seront implémentées par un statisticien du CIC
25 INSERM1415 qui est indépendant des centres investigateurs.
26
27
28
29
30
31

9.3. Allocation

32 Les sujets seront randomisés de façon centralisée via un site internet (Ennov
33 Clinical©). Pour assurer l'allocation secrète, la procédure de randomisation sera
34 possible uniquement si l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion sont
35 respectés.
36
37
38
39
40
41
42

10. Aveugle

43 L'aveugle n'est pas possible concernant l'intervention à l'étude si pour le patient ni
44 pour les investigateurs, personnel de recherche et soignants. L'étude sera donc conduite
45 en ouvert.
46
47
48
49
50
51

11. Autre stratégie pour réduire les biais

52 Le critère de jugement comprend l'intubation trachéale ou le recours à la
53 ventilation non invasive à deux niveaux de pression au cours des 14 jours suivant la
54 randomisation, qui n'est pas un critère totalement objectif. Des critères d'intubation ont
55 donc été définis afin de standardiser la décision d'intubation trachéale.
56
57
58
59
60

A noter que ce critère fait l'objet d'une harmonisation avec un projet nord-américain (NCT04325906) en vue d'une analyse conjointe des résultats.

De même le sevrage de la mise en décubitus ventral et du traitement par haut débit nasal fait l'objet d'une standardisation dans le protocole.

12. Gestion des données

12.1. Recueil des données

12.1.1. Accès aux données

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) :

- Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.
- Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

12.1.2. Données sources

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique.

Dans le cadre de cette étude les documents source sont : le dossier médical du patient, les comptes rendus des examens réalisés ainsi que les documents de recueil de données au lit du patient.

12.2. Outil de recueil des données

Un support Internet de recueil des données sera utilisé dans le cadre de cette étude. Toutes les informations requises par le protocole seront collectées dans ce cahier d'observation électronique. Il nécessite uniquement une connexion Internet et un navigateur. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

12.3. Confidentialité des données

Conformément et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment Règlement (EU) 2016/679 (RGPD) et à sa transposition en droit français LOI 2018- 493 du 20 Juin 2018, code de santé publique) et aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine, conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus, les personnes prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux dispositifs, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront pseudonymisées dans le respect des règles de confidentialité. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom de la personne se prêtant à la recherche et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion Une liste de correspondance sera conservée dans le centre sous la responsabilité de l'investigateur. Cette liste sera conservée pendant la durée réglementaire prévue pour ce type de recherche.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

12.4. Gestion des données

La gestion des données de l'étude sera prise en charge par un data-manager du CIC INSERM 1415. Le cahier d'observation électronique (eCRF) sera développé à l'aide du logiciel Ennov Clinical®. La gestion des données sera faite selon les procédures opératoires standards (POS) en vigueur au CIC INSERM 1415. L'attaché de recherche clinique (ARC) en charge de l'étude au niveau du promoteur sera formé à l'utilisation de l'eCRF, puis sera en charge de la formation des investigateurs et des TEC.

Les données seront saisies dans les centres investigateurs via un site web sécurisé, monitorées par l'ARC, selon le grade et plan de monitoring définis en fonction du risque

pris dans l'étude Des requêtes (queries) seront éditées par le data-manager selon un plan de contrôle de cohérence établi lors de la conception du cahier d'observation.

Une revue des données, en aveugle, sera menée avant le gel de base. La base de données sera gelée selon les POS en application au CIC INSERM 1415 et les données seront extraites au format requis pour les analyses statistiques.

13. Analyses statistiques

13.1. Généralités

L'analyse des données de l'étude sera réalisée par le CIC Inserm 1415. Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS Version 9.4 (ou ultérieure) et/ou le logiciel R 3.3.1 (ou ultérieure). L'analyse statistique sera réalisée selon un plan pré-établi d'analyse statistique. Un rapport d'analyse statistique sera rédigé intégrant l'ensemble des éléments qui doivent être rapportés comme recommandé par le consort-statement. Un diagramme de flux sera réalisé. Tous les tests statistiques seront réalisés au seuil de significativité de 5%. Dans le cas où le patient est inclus mais non randomisé, ce patient sera remplacé.

13.2. Définition des populations d'analyse

L'analyse sera conduite selon le principe d'intention de traiter : tous les patients randomisés seront quoiqu'il advienne pris en compte dans l'analyse dans le bras dans lequel ils auront été alloués.

Une analyse en sous-groupe est prévue selon la gravité du SDRA (léger si le rapport PaO₂/FiO₂ est entre 200-300; modéré s'il est entre 100-200 et sévère s'il est ≤100).

13.3. Description des caractéristiques à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront décrites et comparées selon les groupes issus de la randomisation au moyen des statistiques descriptives suivantes (aucun test statistique ne sera réalisé) : i) pour les variables qualitatives effectifs et pourcentages, ii) pour les variables quantitatives moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile selon la distribution.

13.4. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse principale reposera sur une régression logistique mixte en ajustant sur la variable de stratification. L'effet intervention sera exprimé sous forme d'un odds ratio accompagné de son intervalle de confiance à 95%. L'effet intervention sera également rapporté sous forme d'une différence de proportions (consort 17b).

13.5. Analyse des critères de jugement secondaires

- L'évolution de l'oxygénation en décubitus dorsal sur les 14 jours suivant la randomisation sera analysée dans le cadre d'un modèle mixte de régression linéaire, avec le bras de randomisation en interaction avec le temps en effets fixes, ainsi qu'un intercept et une pente aléatoire au niveau du patient.

- L'évolution du rapport SpO₂/FiO₂ et du ROX index lors de la première séance de décubitus ventral sera analysée dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Le score OMS de gravité de la maladie COVID sera analysé séquentiellement à J7, J14 et J28 de la randomisation par des tests du chi-deux.

- L'évolution du confort des patients avant pendant et après la première séance de décubitus ventral (échelle visuelle analogique) sera analysée dans le cadre d'un test de student pour données appariées.

- La durée de recours au haut débit nasal sera analysée dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital seront analysées dans le cadre d'un modèle de régression linéaire

- Les taux de mortalités en réanimation et à l'hôpital seront analysés comme le critère de jugement principal.

- Une analyse de sensibilité sera réalisée sur le critère de jugement principal en ne considérant dans le bras intervention que les patients ayant adhéré à l'intervention (l'adhésion au traitement sera définie sur le nombre de séances réalisées et leurs durées).

- Une analyse de sensibilité sera réalisée sur le critère de jugement principal sur le sous-groupe des patients n'ayant participé à aucune autre études COVID en ouvert et ayant été randomisé dans le bras intervention ou autre études COVIDE en aveugle.

13.6. Analyses intermédiaires

Aucune analyse intermédiaire ne sera réalisée.

13.7. Calcul d'effectif

Pour une survenue de critère de jugement principal de 70% dans le groupe contrôle et de 50% dans le groupe interventionnel, une puissance de 90% et un risque alpha de 5%, nous prévoyons d'inclure 248 sujets soit 124 patients par groupe.

14. Faisabilité de l'étude

L'ensemble des centres participants est rompu à la technique de mise en décubitus ventral de patients intubés, la mise en décubitus ventral de patients conscients est anticipée comme plus simple compte tenu de la coopération du patient.

Dans le cadre spécifique du COVID, la faisabilité de la mise en décubitus ventral au cours du haut débit nasal apparaît bonne pour un nombre important de patients comme semble le montrer les nombreux cas cliniques positifs rapportés et l'engouement observé sur les réseaux sociaux (Figure 1).

L'ensemble des centres ont une expérience importante en recherche clinique et du personnel de recherche dédié.

Les données recueillies sont simples et pragmatiques, seules les gazométries artérielles réalisées dans le cadre de la prise en charge habituelle sont analysées, l'ensemble des autres variables sont recueillis de façon non invasive.

Le projet a reçu le soutien de deux réseaux internationaux de recherche :

- Réseau européen de recherche en ventilation artificielle (REVA) - www.reseau-reva.org
- Clinical research in intensive care and sepsis – Trial group for global evaluation and reserch in sepsis (CRICS-TriggerSEP) : www.triggersep.org. Réseau de recherche labellisé FCRIN (French clinical research infrastructure network : www.fcrin.org).

Le porteur de projet sera assisté d'un comité scientifique pour la conduite de l'essai. Le comité scientifique comportera des experts nationaux et internationaux en ventilation artificielle, assistance respiratoire non invasive et conduite d'essais randomisés de grande envergure.

Cette étude constitue le volet français d'un projet international (essai en cours aux États-Unis : NCT04325906). Les critères de jugement ont été harmonisés afin de pouvoir combiner les résultats dans une méta-analyse prospective. Cette organisation garantit

1
2
3 un recrutement optimal et rapide et une meilleure validité externe, particulièrement
4 adapté à la situation de crise pandémique nécessitant une optimisation internationale
5 des efforts.
6
7
8
9

10 **15. Retombées attendues**

11
12 La mise en œuvre en urgence de ce protocole de recherche est susceptible
13 d'apporter des bénéfices individuels et collectifs immédiats face à la pandémie mondiale
14 COVID-19.
15
16

17
18 La mise en œuvre d'un support ventilatoire non invasif optimisé en combinant les
19 bénéfices attendus du haut débit nasal et du décubitus ventral est susceptible de réduire
20 le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique, permettant de contribuer à lever
21 la tension sur la disponibilité des ventilateurs de réanimation. La prise en charge non
22 invasive ne nécessitant pas de recours aux médicaments sédatifs et curarisants
23 contribuera également à lever les tensions d'approvisionnement et permettra
24 potentiellement de réduire la durée de séjour en réanimation et donc d'augmenter
25 l'offre de lits de réanimations disponibles nationalement.
26
27
28
29

30
31 Au-delà, les résultats de cet essai donneront des informations importantes pour la
32 prise en charge de patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë d'autre
33 origine que le COVID-19 ainsi qu'en cas de nouvelle pandémie à un autre virus à
34 tropisme respiratoire.
35
36
37
38

39 **16. Évaluation de la sécurité**

40
41 *La terminologie utilisée est détaillée en annexe.*
42
43

44 **16.1. Description des paramètres de sécurité**

45
46 La sécurité sera évaluée à l'occasion de chaque procédure de mise en décubitus
47 ventral. En cas d'intubation, un recueil de données spécifiques portant sur les
48 complications de la procédure sera mis en place.
49
50
51
52

53 **16.2. Procédures mises en place et calendrier pour le suivi, recueil et 54 analyse des paramètres de sécurité**

55
56 Recueil quotidien des complications liées au décubitus ventral. Fiche spécifique de
57 recueil de données concernant la période péri-intubation pour les patients intubés.
58
59
60

16.3. Procédures mises en place pour documentation et notification des évènements indésirables graves

16.3.1. Responsabilités de l'investigateur

16.3.1.1. Notification des évènements indésirables graves

16.3.1.1.1. Informations à transmettre au promoteur

Chaque EvIG sera décrit sur le formulaire prévu à cet effet ("Déclaration Initiale d'Évènement Indésirable Grave" ou "Déclaration de Suivi d'Évènement Indésirable Grave") en essayant d'être le plus exhaustif possible. Les informations à transmettre sont les suivantes :

- Identification du sujet (numéro, code, date de naissance, date d'inclusion, sexe, poids, taille).
- Gravité de l'EvIG.
- Date de début et de fin de l'EvIG.
- Description claire et détaillée de l'EvIG (diagnostic, symptômes, intensité, chronologie, actions entreprises et résultats).
- Evolution de l'EvIG.
- Maladies en cours ou antécédents pertinents du sujet.
- Traitements reçus.
- Lien de causalité de l'EvIG avec la recherche ou d'autres critères.
- L'investigateur doit également joindre au rapport d'EvIG, à chaque fois que possible :
 - Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation.
 - Eventuellement, une copie du rapport d'autopsie.
 - Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire.
- Tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Ces documents seront pseudonymisés et porteront le n° d'identification du patient.

Chaque évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le sujet est sorti d'essai.

16.3.1.1.2. Modalités de notification au promoteur

Tout EvIG, quelle que soit sa relation de causalité avec la procédure de l'étude ou la recherche (exceptés ceux listés dans le protocole comme ne nécessitant pas une déclaration immédiate), doit être déclaré par mail à uvrb@chu-tours.fr et cpcq@chu-tours.fr. Un vigilant (Céline Lengellé ou Marie-Sara Agier) peut être joint par téléphone au 02.47.47.80.37 ou au 02.47.47.85.92 ou par mail : uvrb@chu-tours.fr ; c.lengelle@chu-tours.fr ou marie-sara.marchand@chu-tours.fr.

16.3.1.1.3. Délai de notification au promoteur

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les EvIG survenus dans l'étude, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification immédiate (cf § Spécificités au protocole).

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapports complémentaires écrits détaillés.

16.3.1.1.4. Période de notification au promoteur

La durée de recueil des EvIG démarre le jour de la signature du consentement et se termine 24 heures après la fin de la dernière séance de décubitus ventral.

L'investigateur a la responsabilité de noter et de rapporter tous les événements indésirables graves survenant pendant l'ensemble de l'étude, à compter de la date de signature du consentement, et jusqu'à 24h après la dernière séance de décubitus ventral.

16.3.1.2. Spécificités du protocole

Certains événements indésirables graves ne sont pas soumis à déclaration immédiate :

a) Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité "hospitalisation/prolongation d'hospitalisation" et ne doivent pas être déclarées comme des événements indésirables graves :

- Hospitalisation prédéfinie par le protocole.
- Admission pour raison sociale ou administrative.
- Passage en hôpital de jour.
- Hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associée à une détérioration de l'état du patient.

- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant le début de la recherche.

b) Les évènements indésirables graves attendus suivants (liés à la condition des patients) ne nécessiteront pas (en accord avec les autorités de santé) une déclaration immédiate, mais seront à reporter dans le CRF sur la page prévue à cet effet :

- Complications attendues de la maladie COVID-19 y compris l'intubation, la défaillance multiviscérale et le décès.
- Complications habituelles de réanimation : entre autres troubles du rythme cardiaque, hypotension artérielle, état de choc, infection nosocomiale, hémorragie digestive.

En revanche, tout arrêt cardiaque ou désaturation profonde survenant dans les 30 minutes avant ou après une intubation (seuls risques potentiels identifiés) sera soumis à déclaration immédiate au Promoteur.

16.3.1.3. Notification des évènements indésirables non graves

Tous les autres EvI non graves seront rapportés sur le formulaire « évènement indésirable » du cahier d'observation en précisant la date de survenue, la description, l'intensité, la durée, le mode de résolution, l'étiologie, l'imputabilité et les décisions prises.

16.3.2. Responsabilités du promoteur

16.3.2.1. Analyse des évènements indésirables graves

Le promoteur doit évaluer :

- La causalité des évènements indésirables graves, en accord avec les recommandations ICH Tous les évènements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec la procédure à l'étude ou la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire.
- Le caractère attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence : Le protocole (paragraphe 1.2)

16.3.2.2. Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur déclare tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI aux Autorités de Santé françaises (ANSM), au Comité de Protection des personnes (CPP) et aux investigateurs, dans les délais réglementaires, à savoir :

- ✓ Sans délai* pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ce cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- ✓ 15 jours calendaires maximum pour tous les autres effets indésirables graves inattendus. De même, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

*Dès que le Promoteur a connaissance de la stratégie reçue, de l'identification du patient (numéro, code, date de naissance), de l'EvIG, de la notification du numéro EUDRACT, et le cas échéant de l'imputabilité investigateur. Transmission des DSUR (Development Safety Update Report)

A la date anniversaire de l'étude : (date de première inclusion), ou à la demande des Autorités Compétentes, le promoteur rédige un rapport annuel de sécurité comprenant trois parties :

- ✓ L'analyse de la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
- ✓ La liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les effets indésirables graves inattendus) survenus dans l'essai concerné en France (et à l'étranger, y compris dans des pays tiers), pendant la période couverte par le rapport.
- ✓ Des tableaux de synthèse de tous les événements indésirables graves et effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné depuis le début de la recherche.

Il est envoyé aux autorités compétentes (ANSM) et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'étude.

16.3.2.3. Déclaration des autres données de sécurité

Le promoteur doit déclarer sans délai, à l'ANSM, au CPP tout fait nouveau, et le cas échéant les mesures prises. Des informations complémentaires pertinentes doivent être transmises, dans un nouveau délai de 8 jours.

17. Contrôle qualité

Un ARC mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les POS mises en application au sein de l'unité de Promotion et de Contrôle Qualité du CHRU de Tours, conformément aux BPC ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Dans le contexte de la pandémie COVID-19, le contrôle qualité sera adaptée selon la procédure mise en œuvre par le promoteur dans la période considérée.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'ARC. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- Consentement éclairé écrit.
- Respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies.
- Selon l'évaluation du niveau et du plan de monitoring définis en fonction du risque pris dans l'étude et des exigences relatives à la qualité des données recueillies dans le cahier d'observation seront contrôlés : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, examens complémentaires ...).

D'autre part, les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

18. Considérations réglementaires et éthiques

L'investigateur s'engage à ce que la recherche soit menée en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires (Code Santé Publique) en vigueur concernant les recherches impliquant la personne humaine. L'investigateur s'engage également à travailler en accord avec les BPC et avec la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale.

18.1. CNIL

Le Promoteur de la recherche engagera pour cette étude non interventionnelle la méthodologie de référence MR-001 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recueil des données sera effectué conformément aux exigences du Règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD). S'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer. En revanche, l'opposition au traitement sera toujours possible.

Le Promoteur, par l'intermédiaire de son Délégué à la Protection des Données (DPO), s'assurera de la conformité du traitement de données au RGPD.

18.2. Comité de Protection des Personnes - ANSM

Le protocole, la lettre d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes.

Une demande d'autorisation sera adressée par le Promoteur à l'ANSM avant le début de l'étude. Le promoteur devra obtenir, préalablement à la mise en œuvre du projet, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives.

18.3. Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Le cas échéant, un nouveau consentement des personnes se prêtant à la recherche sera recherché et recueilli.

18.4. Information et consentement

Les personnes dont la participation est sollicitée seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis à la personne qui se prête à la recherche. Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne se prêtant à la recherche sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient et s'il est sous protection à son représentant légal, l'investigateur en conservera l'original.

18.5. Assurance

Le Promoteur, souscrira, pour toute la durée de l'étude, une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

18.6. Enregistrement

L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (ClinicalTrial) avant l'inclusion de la première personne se prêtant à la recherche. L'enregistrement sera mis à jour régulièrement.

18.7. Archivage des documents et des données à la fin de l'étude

Les investigateurs et le Promoteur s'assurent de la conservation des documents et des données relatives à la recherche selon la réglementation en vigueur. Les moyens employés pour conserver ces documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise soit 15 ans après la fin de la recherche.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du Promoteur. Au terme de cette durée, le Promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

19. Règles relatives à la publication

19.1. Généralités

L'analyse des données de l'étude sera réalisée par le CIC INSERM 1415. Les résultats des analyses statistiques seront compilés dans rapport écrit qui sera transmis au coordonnateur de l'étude.

Toute communication écrite ou orale des résultats de l'étude devra être approuvée par le coordonnateur de l'étude et, si nécessaire par le comité scientifique constitué dans le cadre de l'étude.

19.2. Authorship

Les recommandations "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" de l'"International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)" seront respectées.

L'authorship doit aboutir à un consensus. En cas de désaccord les différents seront tranchés par Yonatan Perez et Stephan Ehrmann.

L'authorship tiendra compte de la contribution globale à la conception de l'étude, réalisation de l'étude, analyse, interprétation des données et rédaction du manuscrit. Tous les centres participants seront mentionnés comme contributeurs à l'étude avec jusqu'à 3 contributeurs par centre listés dans l'appendice du manuscrit. Les centres ayant inclus le plus de patients avec un haut degré de qualité de données seront listés dans l'authorship principal. La première, deuxième, troisième, avant-dernière et dernière place sont réservées aux membres du comité scientifique et deux centres ayant inclus le plus de patients avec un haut degré de qualité de données. L'appartenance au comité scientifique n'entraîne pas à elle-seule de façon automatique l'inclusion dans l'authorship qui restera fonction de la contribution effective à l'ensemble du projet.

19.3. Communication des résultats aux sujets de l'étude

Conformément avec l'article L.1122-1 du Code de Santé Publique, à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit, à sa demande, d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information

19.4. Cession des données

Le recueil et la gestion des données seront réalisées par le CHRU de Tours. Les conditions pour la cession de tout ou partie de la base de données seront décidées par le promoteur de l'étude et feront l'objet de dispositions contractuelles.

For peer review only

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving sepsis campaign : guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]

- Brown SM, Duggal A, Hou PC et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FiO₂ from SpO₂/FiO₂ among mechanically ventilated patients in the ICU: a prospective, observational study. *Crit Care Med* 2017;45:1317-1324.

- Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S et al. High-flow nasal oxygen therapy alone of with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomized multicenter controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 2019;9:e029798

- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.

- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372(23):2185-2196

- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. [Epub ahead of print]

- Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-2168

- Guitton C, Ehrmann S, Volteau C et al. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2019;45:446-458

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ;395: 497–506

- Hui DS, Chow BK, Lo T et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53:1802339

- Hui DS, Chow BK, Chu L et al. Exhaled air dispersion during coughing with and without wearing a surgical or N95 mask. *Plos One* 2012 ;7 :e50845

1
2
3 - Ip M, Tang JW, Hui DS et al. Airflow and droplet spreading around oxygen
4 masks: a simulation model for infection control research. *Am J Infect Control*
5 2007;35:684-689
6
7

8 - Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD et al. Comparison of high-flow nasal cannula
9 versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill
10 pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hospital Infect*
11 2019;101:84-87.
12
13
14

15 - Li J, Fink J, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: a call for
16 action! *Eur Respir J* 2020; In press
17
18

19 - MARS N°2020_27. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, DIRECTION
20 GENERALE DE LA SANTE, CENTRE DE CRISE SANITAIRE. DOCTRINE D'USAGE DES
21 DISPOSITIFS DE VENTILATION ET DES RESPIRATEURS POUR LES PATIENTS COVID-19
22
23

24 - OMS 2020. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. Geneva: World Health
25 Organization (<http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en>).
26
27
28

29 - Ong SWW, Tan YK, Chia PY et al. Air, surface environmental, and personal
30 protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus
31 2 (SARSCoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.3227.
32 [Epub ahead of print]
33
34
35

36 - Roca O, Caralt B, Messika J et al. an index combining respiratory rate and
37 oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*
38 2019;199:1368-1376
39
40

41 - Yang W, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients
42 with SARS-COV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,
43 observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
44 [Epub ahead of print]
45
46
47

48 - Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition
49 and intervention: experience from Jiangsu province. *Ann Intensive Care* 2020;10:33
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ANNEXES

Centres associés

Nom Investigateur	Centre	E-mail
PEREZ Yonatan	CHU Tours	y.perez@chu-tours.fr
TELLIER Anne Charlotte	CHU Tours	ac.tellier@chu-tours.fr
REIGNIER Jean	CHU Nantes	jean.reignier@chu-nantes.fr
GUITTON Christophe	CH Le Mans	cguitton@ch-lemans.fr
NAY Mai-Anh	CHR Orléans	mai-anh.nay@chr-orleans.fr
L'HER Erwan	CHU Brest	erwan.lher@chu-brest.fr
THILLE Arnaud	CHU Poitiers	arnaud.thille@chu-poitiers.fr
DELLAMONICA Jean	CHU Nice	dellamonica.j@chu-nice.fr
PLANTEFEVE Gaëtan	CH Argenteuil	gaetan.plantefevé@ch-argenteuil.fr
ROUX Damien	APHP Colombes	damien.roux@aphp.fr
DELBOVE Agathe	CH Vannes	agathe.delbove@ch-bretagne-atlantique.fr
VOIRIOT Guillaume	APHP Tenon	guillaume.voiriot@aphp.fr
NSEIR Saadalla	CHU Lille	Saadalla.nseir@chru-lille.fr

Définitions

- **Événement indésirable (EvI)** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- **Événement indésirable grave (EvIG)** : la gravité est définie par l'une des constatations suivantes :
 - Décès.
 - Mise en jeu du pronostic vital (menace vitale immédiate, au moment de l'évènement, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative).
 - Incapacité ou handicap important ou durable.
 - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.
 - Malformation/anomalie congénitale.
 - Evènement potentiellement grave (évènement clinique indésirable ou résultat de laboratoire à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur).
- **Effet indésirable (EI)** : tout évènement indésirable dû à la recherche.
- **Effet indésirable grave (EIG)** : évènement indésirable grave imputable à la recherche.
- **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.
- **Fait nouveau de sécurité** : 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.
- **Imputabilité** : relation entre l'EvI et l'étude. L'EvI lié à la recherche deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité sont :
 - la chronologie des évènements,
 - la disparition de l'EvI lors de l'arrêt de la recherche et/ou la réapparition en cas de ré-intervention,
 - l'existence d'une autre étiologie.
- **Intensité** : l'intensité des EvI est évaluée par l'investigateur

Cotation de l'imputabilité

Conformément aux recommandations ICH sur la gestion des événements indésirables dans les études cliniques - ICH E2B(R3), version du 12 mai 2005 - une évaluation de l'imputabilité est réalisée pour tout EvIG déclaré. La méthode de cotation utilisée est la suivante :

- **Sans relation** : l'évènement apparaît dans un délai incompatible par rapport à la recherche et/ou il existe un nombre suffisant d'informations montrant que la réaction observée est sans rapport avec la recherche et/ou il existe une explication alternative vraisemblable.
- **Relation douteuse** : l'évènement a une chronologie (apparition, évolution) peu compatible avec la recherche et est attribuable, selon toute vraisemblance, à d'autres facteurs que la recherche, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments.
- **Relation possible** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après la recherche et bien que l'on ne puisse exclure sa responsabilité, d'autres facteurs peuvent être mis en cause, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'information sur l'évolution peut être absente ou peu concluante.
- **Relation probable** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après la recherche. Il ne peut raisonnablement être dû à un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution doit être cliniquement compatible.
- **Relation hautement probable** : l'évènement apparaît dans un délai très suggestif après la recherche. Il ne peut pas être expliqué par un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution suite à l'arrêt doit être cliniquement compatible. L'évènement est explicable sur un plan pharmacologique ou physiopathologique.

Les événements indésirables ayant une relation douteuse, possible, probable ou hautement probable avec la recherche sont considérés comme liés à celle-ci. S'ils sont inattendus, ils sont qualifiés comme étant des EIGI et doivent faire l'objet d'une déclaration par le promoteur.

Reporting checklist for protocol of a clinical trial.

Based on the SPIRIT guidelines.

Instructions to authors

Complete this checklist by entering the page numbers from your manuscript where readers will find each of the items listed below.

Your article may not currently address all the items on the checklist. Please modify your text to include the missing information. If you are certain that an item does not apply, please write "n/a" and provide a short explanation.

Upload your completed checklist as an extra file when you submit to a journal.

In your methods section, say that you used the SPIRIT reporting guidelines, and cite them as:

Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-207

		Reporting Item	Page Number
Administrative information			
Title	#1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1
Trial registration	#2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	2
Trial registration: data set	#2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	2
Protocol version	#3	Date and version identifier	1
Funding	#4	Sources and types of financial, material, and other support	9
Roles and responsibilities: contributorship	#5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	9

1	Roles and	#5b	Name and contact information for the trial sponsor	9
2	responsibilities:			
3	sponsor contact			
4	information			
5				
6				
7				
8	Roles and	#5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design;	9
9	responsibilities:		collection, management, analysis, and interpretation of	
10	sponsor and funder		data; writing of the report; and the decision to submit the	
11			report for publication, including whether they will have	
12			ultimate authority over any of these activities	
13				
14				
15				
16	Roles and	#5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating	9
17	responsibilities:		centre, steering committee, endpoint adjudication	
18	committees		committee, data management team, and other individuals	
19			or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a	
20			for data monitoring committee)	
21				
22				
23				
24	Introduction			
25				
26				
27	Background and	#6a	Description of research question and justification for	3-4
28	rationale		undertaking the trial, including summary of relevant	
29			studies (published and unpublished) examining benefits	
30			and harms for each intervention	
31				
32				
33				
34	Background and	#6b	Explanation for choice of comparators	4-5
35	rationale: choice of			
36	comparators			
37				
38				
39	Objectives	#7	Specific objectives or hypotheses	4
40				
41	Trial design	#8	Description of trial design including type of trial (eg,	4
42			parallel group, crossover, factorial, single group),	
43			allocation ratio, and framework (eg, superiority,	
44			equivalence, non-inferiority, exploratory)	
45				
46				
47				
48	Methods:			
49	Participants,			
50	interventions, and			
51	outcomes			
52				
53				
54				
55	Study setting	#9	Description of study settings (eg, community clinic,	4
56			academic hospital) and list of countries where data will be	
57			collected. Reference to where list of study sites can be	
58				
59				
60				

1		obtained	
2	Eligibility criteria	#10 Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	4
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9	Interventions: description	#11a Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	4-5
10			
11			
12			
13			
14	Interventions: modifications	#11b Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving / worsening disease)	5
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21	Interventions: adherence	#11c Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return; laboratory tests)	5
22			
23			
24			
25			
26			
27	Interventions: concomitant care	#11d Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	5
28			
29			
30			
31	Outcomes	#12 Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	6
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42	Participant timeline	#13 Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	6
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49	Sample size	#14 Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	6-7
50			
51			
52			
53			
54			
55	Recruitment	#15 Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	4
56			
57			
58			
59			
60			

1 Methods:

2 Assignment of 3 interventions (for 4 controlled trials) 5 6

7 Allocation: sequence 8 generation	#16a	Method of generating the allocation sequence (eg, 9 computer-generated random numbers), and list of any 10 factors for stratification. To reduce predictability of a 11 random sequence, details of any planned restriction (eg, 12 blocking) should be provided in a separate document that 13 is unavailable to those who enrol participants or assign 14 interventions 15	7
16 Allocation 17 concealment 18 mechanism	#16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, 19 central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed 20 envelopes), describing any steps to conceal the sequence 21 until interventions are assigned 22	7
23 Allocation: 24 implementation	#16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol 25 participants, and who will assign participants to 26 interventions 27	7
28 Blinding (masking)	#17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, 29 trial participants, care providers, outcome assessors, data 30 analysts), and how 31	7
32 Blinding (masking): 33 emergency unblinding	#17b	If blinded, circumstances under which unblinding is 34 permissible, and procedure for revealing a participant's 35 allocated intervention during the trial 36	7

37 Methods: Data 38 collection, 39 management, and 40 analysis

41 Data collection plan	#18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, 42 and other trial data, including any related processes to 43 promote data quality (eg, duplicate measurements, 44 training of assessors) and a description of study 45 instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along 46 with their reliability and validity, if known. Reference to 47 where data collection forms can be found, if not in the 48	6
-------------------------	----------------------	---	---

1		protocol	
2	Data collection plan:	#18b	Plans to promote participant retention and complete
3	retention		follow-up, including list of any outcome data to be
4			collected for participants who discontinue or deviate from
5			intervention protocols
6			
7			
8			
9	Data management	#19	Plans for data entry, coding, security, and storage,
10			including any related processes to promote data quality
11			(eg, double data entry; range checks for data values).
12			Reference to where details of data management
13			procedures can be found, if not in the protocol
14			
15			
16			
17	Statistics: outcomes	#20a	Statistical methods for analysing primary and secondary
18			outcomes. Reference to where other details of the
19			statistical analysis plan can be found, if not in the protocol
20			
21			
22			
23	Statistics: additional	#20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and
24	analyses		adjusted analyses)
25			
26			
27	Statistics: analysis	#20c	Definition of analysis population relating to protocol non-
28	population and		adherence (eg, as randomised analysis), and any
29	missing data		statistical methods to handle missing data (eg, multiple
30			imputation)
31			
32			
33	Methods: Monitoring		
34			
35			
36	Data monitoring:	#21a	Composition of data monitoring committee (DMC);
37	formal committee		summary of its role and reporting structure; statement of
38			whether it is independent from the sponsor and competing
39			interests; and reference to where further details about its
40			charter can be found, if not in the protocol. Alternatively,
41			an explanation of why a DMC is not needed
42			
43			
44			
45			
46	Data monitoring:	#21b	Description of any interim analyses and stopping
47	interim analysis		guidelines, including who will have access to these interim
48			results and make the final decision to terminate the trial
49			
50			
51	Harms	#22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing
52			solicited and spontaneously reported adverse events and
53			other unintended effects of trial interventions or trial
54			conduct
55			
56			
57			
58	Auditing	#23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if
59			
60			

any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor

Ethics and dissemination

Research ethics approval	#24	Plans for seeking research ethics committee / institutional review board (REC / IRB) approval	10
Protocol amendments	#25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC / IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	9
Consent or assent	#26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	8
Consent or assent: ancillary studies	#26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA
Confidentiality	#27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	8
Declaration of interests	#28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	9
Data access	#29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	9
Ancillary and post trial care	#30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	5
Dissemination policy: trial results	#31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	9
Dissemination policy:	#31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of	9

1	authorship	professional writers	
2	Dissemination policy:	#31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol,
3	reproducible research		participant-level dataset, and statistical code
4			9

6 Appendices

8	Informed consent	#32	Model consent form and other related documentation	8
9	materials		given to participants and authorised surrogates	
10	Biological specimens	#33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of	NA
11			biological specimens for genetic or molecular analysis in	
12			the current trial and for future use in ancillary studies, if	
13			applicable	

19 The SPIRIT checklist is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-
 20 BY-ND 3.0. This checklist was completed on 08. June 2020 using <https://www.goodreports.org/>, a
 21 tool made by the [EQUATOR Network](#) in collaboration with [Penelope.ai](#)
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60