CORAIL

Epuration extraCORporelle du CO2 dans les exacerbations AIgues Les plus sévères de bronchopneumopathie chronique obstructive

Code projet: P150913J
No Clinical Trials: NCT05546606

Intervenants et équipe projet

- **Promoteur : AP-HP par la délégation de la DRCI :**
  - Chef de projets DRCI : BRAUN Joséphine, 01.44.84.17.38 , josephine.braun@aphp.fr
- **Représentant du promoteur :**
  - Chef de projets URC : BOUDIF Sabrina, 01.56.09.29.20, sabrina.boudif@aphp.fr
  - ARC de l'étude : MHARZI ALAOUI Mohamed, 01.56.09.51.19, mohamed.mharzialaoui@aphp.fr
- **Investigateur Coordonnateur :**
  - Pr DIEHL Jean-Luc, Médecine Intensive Réanimation à l'HEGP, 01.56.09.32.01, jean-luc.diehl@aphp.fr
- **Responsable scientifique**
  - Pr MERCAT Alain, Médecine Intensive Réanimation CHU Angers, 02.41.35.38.15, alain.mercat@univ-angers.fr
- **Investigateur principal du centre :**
  - Pr MERCAT Alain, Médecine Intensive Réanimation CHU Angers, 02.41.35.38.15, alain.mercat@univ-angers.fr
- **Autres intervenants :**
  - Dr DANIEL Valérie, Pharmacie CHU Angers, 02.41.35.35.44, Vadaniel@chu-angers.fr

Plan de présentation

1. Rationnel / hypothèse / contexte de la recherche
2. Caractéristiques de la recherche
3. Objectifs et critères de jugement de la recherche
4. Critères d'inclusion/critères de non inclusion
5. Déroulement de la recherche
6. Sélection patient
7. Schéma des inclusions
8. Inclusion & randomisation
9. Visites de suivi
10. Arrêt prématuré de participation
11. Circuits DM
12. Modalité d'arrêt prématuré de l'ECCO$_2$R
13. Vigilance (EI,EIG)
14. Comité d'adjudication des évènements
15. Documents de la recherche
16. Monitoring de l'étude
17. Responsabilités du centre investigateur
18. Responsabilités du promoteur
19. Inspection du centre d'investigation

1. Rationnel / Hypothèse

- BPCO: 4e cause de mortalité en France, en partie liée aux exacerbations aigues (EA)
- Exacerbations aigues: 100 000 hospitalisations annuelles par an en France
- Place incontournable de la Ventilation non-invasive (VNI) dans le traitement symptomatique des EA sévères de BPCO
- Mortalité hospitalière des patients traités par VNI seule: < 10%
- Mortalité hospitalière des patients traités par ventilation mécanique invasive (VMI): 20%
- Mortalité hospitalière des patients traités par VMI après échec de VNI: 28 à 40%

1. Rationnel / Hypothèse

- ECCO2R: efficacité physiologique démontrée
- Études cas contrôles historiques positives en termes de recours à la VMI et de mortalité
- Effets secondaires mieux appréhendés
- Pas de résultats disponibles issus d'essais randomisés multicentriques

Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure: a review of potential indications, clinical practice and open research questions

Alain Combes[1,2*], Daniel Brodie[3,4], Nadia Aissaoui[5], Thomas Bein[6], Gilles Capellier[7,8,9], Heidi J. Dalton[10], Jean-Luc Diehl[11,12], Stefan Kluge[13], Daniel F. McAuley[14,15], Matthieu Schmidt[1,2], Arthur S. Slutsky[16,17] and Samir Jaber[18,19]

As for COPD, there are several ongoing or planned randomized clinical trials (RCTs) examining the use of $ECCO_2R$ for acute exacerbations of COPD in lieu of or in addition to invasive mechanical ventilation. While early studies have shown promise [7, 14, 35], RCTs are surely needed to adjudicate the balance of the potential benefits and the known risks.

Acute Hypercapnic Respiratory Failure / COPD

- Control of hypercapnia/RR
- Prevention of intubation (risks of NIV failure)
- Rapid extubation (after NIV failure)

1. Rationnel / Hypothèse

Hypothèse de l'étude:

- L'ECCO2R, en diminuant le recours à l'intubation chez les patients à haut risque d'échec de VNI et en diminuant la durée de VMI chez les patients intubés peut entrainer une amélioration du pronostic vital des patients en EA très sévères de BPCO.

- L'hypothèse, basée sur la littérature existante, est une réduction de la mortalité à J60 de 25 % dans le bras standard à 12 % dans le bras standard + renforcement par l'ECCO2R.

- N= 304 (risque alpha 5%, risque béta: 80%).

1. Rationnel / Hypothèse contexte international

4 études randomisées multicentriques sur ECCO2R et EA très sévères de BPCO:

- Extracorporeal CO2 Removal With the Hemolung RAS for Mechanical Ventilation Avoidance During Acute Exacerbation of COPD (**VENT-AVOID**): NCT03255057, terminée, n=113, VNI/VMI, pas de résultats disponibles

- Early Extubation by ECCO2R Compared to IMV in Patients With Severe Acute Exacerbation of COPD (**X-COPD**): NCT03584295, VMI

- CO2 Removal in Severe Acute exacerbatIons of Chronic Obstructive Lung Diseases (**CORAIL**): NCT05546606, VNI/VMI

- Extracorporeal CO2 Removal for Acute Decompensation of COPD (**ORION**) NCT04582799, VNI

Méta-analyse avec données individuelles prévue entre X-COPD et CORAIL

2. Caractéristiques de la recherche

- **Catégories technico-réglementaire et scientifique** : Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimes, randomisée en ouvert, 2 bras
- **Population cible** : Patients atteints de BPCO nécessitant une assistance respiratoire pour des exacerbations aiguës (EA) sévères, soit avec VNI, soit avec VMI
- **Durée totale de la recherche** : 36 mois

- **Période d'exclusion** : 12 mois pour les recherches interventionnelles (pour études non interventionnelles selon l'avis de l'investigateur)
- **Nombre de centres** : 20
- **Nombre total d'inclusion à réaliser** : 304 (152 patients dans chaque groupe)
- **Objectif d'inclusion dans votre centre** : 13
- **Conditions de fermeture du centre** : si aucun patient inclus au bout de 4 mois le centre pourrait être fermé

3. Objectif et critère de jugement principal

- **Objectif principal**

Déterminer la meilleure stratégie au profit des patients atteints de BPCO qui nécessitent une assistance respiratoire pour une exacerbation aiguës grave, entre une prise en charge standard simple et une prise en charge standard renforcée avec $ECCO_2R$, pour améliorer la mortalité à J60

- **Critère de jugement principal**

Taux de décès à J60 après randomisation

3. Objectifs et critères de jugement secondaires 1/3

Objectifs secondaires	Critères de jugement secondaires
Evaluation de l'efficacité : ▪ La durée de la VMI ▪ La mortalité toutes causes confondues ▪ Le taux d'intubation trachéale (Strate 1) ▪ L'utilisation de sédatifs ▪ La durée du séjour en réanimation ▪ La capacité à mobiliser activement les patients ▪ La durée du séjour jusqu'à la sortie dans l'environnement de référence ▪ L'évolution clinique après la sortie à J60 ▪ L'état fonctionnel, y compris l'incapacité sévère, à J60, à J90, à J180 et 1 an après la randomisation ▪ Les performances de l'appareil d'$ECCO_2R$	▪ Nombre de jours : - Sans VMI mesurés depuis la randomisation jusqu'à J28 et J60 - Sans ventilation (VMI et VNI), mesurés depuis la randomisation jusqu'à J28 et J60 ▪ Mortalité toutes causes confondues à J28, J90, J180 et un an après la randomisation ▪ Nombre de patients chez qui l'intubation trachéale et la VMI auront pu être évitées (strate 1) ▪ Posologie quotidienne de sédatifs, analgésiques et curares ▪ Durée de séjour en réanimation (Nb jours) ▪ Indice de Katz d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne à J60, J 90, J 180 et 1 an après la randomisation ▪ Nombre de jour avec mobilisation active (en dehors du lit) jusqu'à J28 ▪ Durée de séjour hospitalier jusqu'au retour à domicile (Nb jours) ▪ $ECCO_2R$: débit de balayage de la membrane d'échanges gazeux et débit sanguin extracorporel ▪ Gaz du sang artériel depuis le début de l'étude jusqu'à la fin de l'$ECCO_2R$ ▪ Durée du traitement par $ECCO_2R$

3. Objectifs et critères de jugement secondaires 2/3

Objectifs secondaires	Critères de jugement secondaires
Évaluation de la sécurité : ▪ Les complications liées à la ventilation mécanique ▪ Les complications liées au cathétérisme veineux central ▪ Les complications liées à l'$ECCO_2R$	▪ Réintubation dans les 48 heures suivant l'extubation ▪ Incapacité de sevrage de la VMI à J28 et J60 ▪ Taux de réadmission en réanimation jusqu'à J60 ▪ Admission en soins de suite et de réadaptation jusqu'à J60 ▪ Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ▪ Infection de cathéter veineux central ▪ Thrombose veineuse profonde ▪ Lésion vasculaire causée par la cannulation ▪ Saignement sévère (toute cause) ▪ Thrombocytopénie induite par l'héparine - type II ▪ Hémolyse sévère ▪ Polyneuropathie de réanimation ▪ Événements indésirables graves (toute cause)

3. Objectifs et critères de jugement secondaires 3/3

Objectifs secondaires	Critères de jugement secondaires
Évaluation exploratoire : ▪ Les paramètres respiratoires physiologiques ▪ Les paramètres biologiques ▪ Les coûts hospitaliers en relation avec la BPCO	▪ $ECCO_2R$: débit de balayage de membrane et débit sanguin extracorporel (mL/min) quotidiennement ▪ Paramètres mécaniques respiratoires (fréquence respiratoire, PEEP appliquée, PEEP totale, pressions inspiratoires) selon les stratégies de ventilation spécifiées pendant la VNI et la VMI ▪ Surveillance biologique de l'anticoagulation (activité antiXa quotidienne fortement suggérée) ▪ Limitations thérapeutiques dans l'intensité des traitements actifs, relevées quotidiennement en réanimation, classées comme : (1) aucune limitation (2) ne pas intuber ou réintuber (3) pas de réanimation cardiorespiratoire (4) soins de confort uniquement (explicatif) ▪ Relevé quotidien d'activité physique, classée comme : (1) aucune activité (2) mobilisation passive (3) mobilisation active au lit (4) mobilisation active en dehors du lit (explicatif) ▪ Frais hospitaliers liés à la BPCO durant l'année suivant la randomisation

4. Critère d'inclusion / critère de non inclusion 1/3

Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Diagnostic connu ou suspecté de BPCO, basé sur les antécédents cliniques, les résultats d'exploration fonctionnelle respiratoire si disponibles, les gaz du sang artériel, l'examen physique et la radiographie pulmonaire
- Aggravation de la dyspnée depuis moins de 2 semaines
- Consentement éclairé écrit signé par les patients ou leurs proches, avec possibilité d'une procédure d'urgence avec consentement différé
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale (hors "AME : aide médicale d'état")
- β-hCG sérique ou urinaire négative pour les femmes en âge de procréer
- Critères d'exacerbation aiguës très sévères définis soit par :
    1. **Strate 1** : Forte probabilité d'échec de la VNI définie par une PaCO2 > 55 mmHg et un pH < 7,25, à l'admission et/ou après au moins une heure de VNI
    2. **Strate 2** : Intubation et VMI depuis moins de 72h, soit après échec de VNI et/ou avec pH < 7,30 et PaCO2 > 55 mmHg et PEEP intrinsèque (mesurée par occlusion télé-expiratoire) > 5 cm H2O, en Ventilation Contrôlée Assistée avec le paramètre suivant : volume courant : 8 ml/kg, fréquence respiratoire : 12/min, PEEP appliquée : 0 cm H2O

4. Critère d’inclusion / critère de non inclusion 2/3

Critères de non inclusion 1/2

- Instabilité hémodynamique
- Allergie connue à l'héparine ou à l'un des excipients de la spécialité utilisée
- Contre-indication à l'héparine ou à l'un des excipients de la spécialité utilisée
- Antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine de type II
- Thrombopénie (plaquettes < 100.000/mm^3)
- Chirurgie majeure récente
- Troubles hémorragiques tels que :
  - Lésion organique susceptible de saigner
  - Hémorragie ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l’hémostase
  - Hémorragie intracérébrale
- Arythmie incontrôlée
- Coagulopathie

4. Critère d'inclusion / critère de non inclusion 3/3

Critères de non inclusion 2/2

- Indice de masse corporelle > 35 kg/m^2
- PaO_2/FiO_2 < 180 (mmHg)
- Décision de ne pas intuber
- Pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante (sur la base des dossiers médicaux disponibles)
- Maladies neuromusculaires (sur la base des dossiers médicaux disponibles)
- Patients trachéotomisés
- Patients atteints d'une maladie systémique chronique concomitante sévère avec une probabilité de survie limitée (< 6 mois)
- Patients gravement handicapés (alités et incapacité de se laver ou de s'habiller seuls) avant l'exacerbation aiguë
- Femme enceinte
- Participation à une autre étude interventionnelle sur les dispositifs médicaux

5. Déroulement de la recherche

6. Sélection patient

- ✓ Patients hospitalisés : exacerbation aigue de la BPCO
- ✓ Vérification des critères d'éligibilité (screening log à maintenir à jour)
- ✓ Information du patient (si en capacité de consentir) ou du proche (incapacité patient et présence du proche) par l'investigateur ou inclusion en urgence

7. Schéma des inclusions

7. Schéma des inclusions 1/2

Formulaire de consentement éclairé – Patient

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), Mme, M. *[rayer les mentions inutiles]* (*nom, prénom*) ..... **accepte librement de participer à la recherche intitulée** « Épuration extracorporelle du CO2 dans les exacerbations sévères de BPCO – CORAIL» organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (*nom, prénom, téléphone*) ....., investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1.1 du 12/07/2022 de 5 pages m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,

Nom, prénom du patient

Nom, prénom et n° téléphone de l'investigateur

Utiliser la version en vigueur

Nom, prénom, date et signature du patient**

Signature de la personne participant à la recherche	**Signature du médecin**
Nom Prénom :	Nom Prénom :
Date : Signature :	Date : Signature :

Nom, prénom, date et signature** de l'investigateur (≥ patient)

**** Doit être rempli intégralement et exclusivement par le patient**

- Médecin thésé + RPPS, inscrit à l'ordre + notifié sur le FDF + CV daté et signé fourni + formation aux BPC

- Inscription de l'information et de la participation du patient dans le dossier médical + remise d'un exemplaire au patient

7. Schéma des inclusions 2/2

Formulaire de consentement éclairé – Parent ou proche

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), Mme, M. *[rayer les mentions inutiles]* *(nom, prénom)* ..... **accepte librement en qualité de personne de confiance *, proche **, parent** *[rayer les mentions inutiles]* **que** Mme, M. *[rayer les mentions inutiles]* *(nom, prénom)* ..... **participe à la recherche intitulée** «Épuration extracorporelle du CO2 dans les exacerbations sévères de BPCO – CORAIL» organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur *(nom, prénom, téléphone)* ....., investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1-1 du 12/07/2022 de 5 pages m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que la participation de mon/ma proche va impliquer,

Signature de la personne donnant l'accord de participation à la recherche
Nom Prénom :
Lien avec l'intéressé(e) :

Date : Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date : Signature :

*** La personne de confiance doit avoir été désignée au préalable par écrit, par le patient (art. L.1111-6 du CSP)**
**** le Proche : personne entretenant des liens étroits et stables avec l'intéressé(e) (art. L.1122-2 II 6° alinéa)**

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.

Nom, prénom et n° téléphone de l'investigateur

Utiliser la version en vigueur

Nom, prénom, date et signature du parent ou proche**

Nom, prénom du parent ou proche

Nom, prénom du patient

Nom, prénom, date et signature** de l'investigateur (≥ patient)

- Médecin thésé + RPPS, inscrit à l'ordre + notifié sur le FDF + CV daté et signé fourni + formation aux BPC
- Inscription de l'information et de la participation du patient dans le dossier médical + remise d'un exemplaire au patient

8. Inclusion et randomisation

- ✓ Recueil du consentement ou inclusion en urgence (inclusion 48h max après le screening)
- ✓ Randomisation dans l'un des groupe de prise en charge : standard simple ou standard renforcée par $ECCO_2R$
  - ✓ **Début ECCO2R <= 12h après la randomisation**
- ✓ Données à recueillir :
  - Données démographiques, antécédents médicaux et chirurgicaux, si EI (date de début estimée et cause suspectée)
  - Examen clinique : examen physique, fréquence respiratoire, score d'encéphalopathie, score de sédation, évaluation de la douleur, SAPS II, température centrale du corps, tension artérielle (PAS/PAD), fréquence cardiaque,
  - Prélèvements sanguins : gaz de sang, numération plaquettaire, leucocytaire et érythrocytaire, créatinine sérique, urée, sodium, potassium, bicarbonate, bilirubine, APTT, Fibrinogène, INR, Surveillance de l'anticoagulation,
  - Test de grossesse pour femmes en âge de procréer
  - ECG
  - Paramètre de ventilation (VNI, VMI et $ECCO_2R$)
  - Traitements concomitants

8. Inclusion et randomisation

Modalité d'inclusion sur l'eCRF

A. Se connecter sur https://cleanweb.aphp.fr/

Saisir le nom de l'étude : «CORAIL»

Les codes d'accès à l'e-CRF seront transmis par e-mail après obtention du :

FDF conforme

CV daté et signé

Certificat BPC

Julien MORIN
Pôle DATA de l'URC,
01 56 09 50 67
Julien.morin@aphp.fr
Urc.data@egp.aphp.fr

B. Identifiez-vous avec les codes qui vous seront fournis

8. Inclusion et randomisation

Modalité d'inclusion sur l'eCRF

C. Créer un patient

1) Cliquer sur 'Nouveau Patient'

2) Sélectionner l'investigateur réalisant l'inclusion

8. Inclusion et randomisation

Modalité d'inclusion sur l'eCRF

D. Inclure un patient

1) Compléter les 2 formulaires

L'ensemble des critères d'inclusion doivent être cochés « Yes »

L'ensemble des critères de non inclusion doivent être cochés «No»

2) L'inclusion doit être faite par un investigateur

8. Inclusion et randomisation

Modalité d'inclusion sur l'eCRF

E. Randomiser un patient

1) Compléter les items non grisés puis randomiser

La randomisation doit être faite par un investigateur

Bras de randomisation + édition de l'ordonnance prospective (si groupe $ECCO_2R$)

9. Visites de suivi quotidien en réanimation 1/3

Tous les patients

Evaluation à 12h +/-2h après la randomisation (Visite 1), suivie de visites quotidiennes jusqu'à la sortie de réanimation (28 jours max)

Données à collecter :

- ✓ Statut vital
- ✓ Examen Clinique
- ✓ Paramètres de ventilation
- ✓ Traitements concomitants (y compris les sédatifs)
- ✓ Evènements indésirables/Evénements indésirables graves
- ✓ Gaz du sang artériel
- ✓ Prélèvement sanguin : hématologie, surveillance de la coagulation et paramètres biochimiques sériques
- ✓ Activités de la vie quotidienne : moyenne de l'indice de Katz à la sortie de réanimation ou J28 post randomisation si patient toujours ne réanimation

9. Visites de suivi quotidien en réanimation 2/3

Autres données à recueillir selon la strate et la randomisation

Patients inclus sous VNI (strate 1)	Patients inclus sous VMI (strate 2)
Paramètres relevés quotidiennement : ✓ Nombre et durée des séances de VNI ✓ Paramètres de ventilation ✓ Fréquence respiratoire et état d'encéphalopathie ✓ Date, heure et critères d'intubation endotrachéale le cas échéant	Paramètres relevés quotidiennement : ✓ Mode de ventilation et autres réglages du ventilateur ✓ Paramètres de ventilation en fonction des réglages du ventilateur, ✓ Niveau de sédation et tentative ✓ Modalités et résultats de l'essai de respiration spontanée (SBT) ✓ Date et heure de l'extubation trachéale
Patients randomisés dans groupe 2 (prise en charge renforcée) ✓ Modalités de traitement $ECCO_2R$	

9. Visites de suivi quotidien en réanimation 3/3

Sevrage VNI, VMI et $ECCO_2R$: procédure selon les recommandations de la conférence internationale de consensus de 2005 :

- ✓ VNI prophylactique encouragée après extubation trachéale
  - L'heure de début + durée de la VNI (après l'extubation seront enregistrées quotidiennement
- ✓ Patients sous VNI (strate 1 et strate 2 nécessitant une VNI après extubation trachéale) → Arrêt VNI lorsque la durée des séances sera < 6 heures par jour
- ✓ Patients du groupe 2 (prise en charge renforcée), le sevrage de l'$ECCO_2R$ suivra :
  - Sevrage de l'VMI (patients strate 2 et de la strate 1 nécessitant une intubation trachéale)
  - Sevrage de la VNI (patients de la strate 1 ne nécessitant pas d'intubation trachéale, et patients de la strate 2 nécessitant une VNI après extubation trachéale)

9. Visites de suivi à J60

Consultation physique ou contact téléphonique (patient ou proche)

- ✓ Statut vital
- ✓ Date de sortie de réanimation (si > 28 jours)
- ✓ Date de sortie d'hospitalisation
- ✓ Evénements indésirables/EI graves
- ✓ Survenue de réadmissions en réanimation
- ✓ Type et durée de la ventilation mécanique nécessaire
- ✓ Destination de sortie : maison de retraite ou soins de suite et de réadaptation (SSR)
- ✓ Evaluation de l'activité de la vie quotidienne : moyenne de l'indice de Katz
  - Si patient toujours en réanimation : évaluation (physique ou contact téléphonique), en aveugle du bras de randomisation, de l'incapacité grave (alitement, incapacité de se laver ou de s'habiller seul)
  - Si patient dans une maison de retraite ou SSR: évaluation par contact téléphonique auprès des soignants, en utilisant le formulaire standardisé pour l'indice d'indépendance de Katz

9. Visites de suivi :J90, J180 et J360 (=fin de participation)

Consultation physique ou contact téléphonique (patient ou proche)

- ✓ Statut vital
- ✓ Date de sortie de réanimation (si > 28 jours)
- ✓ Date de sortie d'hospitalisation
- ✓ Evénements indésirables/EI graves
- ✓ Survenue de réadmissions en réanimation
- ✓ Type et durée de la ventilation mécanique nécessaire
- ✓ Destination de sortie : maison de retraite ou soins de suite et de réadaptation (SSR)
- ✓ Evaluation de l'activité de la vie quotidienne : moyenne de l'indice de Katz
  - Si patient toujours en réanimation : évaluation (physique ou contact téléphonique), en aveugle du bras de randomisation, de l'incapacité grave (alitement, incapacité de se laver ou de s'habiller seul)
  - Si patient dans une maison de retraite ou SSR: évaluation par contact téléphonique auprès des soignants, en utilisant le formulaire standardisé pour l'indice d'indépendance de Katz

10. Modalités de fin de participation

1- Fin de participation à l'échéance : visite de suivi à J360

2- Arrêt prématuré de participation :

- Non respect des critères d'inclusion ou de non-inclusion
- Décision du patient
- Décision de l'investigateur
- Décès

a visite de fin de la recherche ainsi que l'évaluation du critère de jugement
incipal doivent être réalisés (statut vital)
investigateur doit documenter les motifs dans le dossier source du patient

11. Circuit du dispositif médical

Dispositif médical de l’étude

Dispositif médical de l’essai *(les réglages des paramètres de la console sont en annexe):*

- ✓ Console ECCO2R ILA ACTIVE de XENIOS AG (réf : 38350043)
- ✓ Consommables (DM stériles à sage unique) associés :
  - ❖ Canules Novaport Twin à double lumière *(durée d’utilisation de 14 jours)*
  - ❖ iLA active iLA Kit IPS *(durée d’utilisation de 29 jours)*

- ✓ Dispositifs marqués CE de la société XENIOS AG (Heilbronn, Allemagne)

- ✓ XENIOS en charge :
  - ❖ Livraison, installation et configuration de la console
  - ❖ Formation des équipes

11. Circuit du dispositif médical

Stockage et étiquetage consommables

- ✓ Stockage consommables dans un lieu sûr et clairement identifié pour l'étude CORAIL
- ✓ Livraison sous forme unitaire
- ✓ Etiquetage spécifique pour CORAIL :
  - ✓ 2 étiquettes détachables avec numéro de lot, référence et taille (le cas échéant) :
    - ❖ Une étiquette à coller dans le dossier médical
    - ❖ Une étiquette à coller sur l'ordonnance rétrospective (éditée via CleanWeb) → monitoring par l'ARC

11. Circuit du dispositif médical

11. Circuit du dispositif médical

Approvisionnement et Réapprovisionnement 1/2

✓ **Approvisionnement initial (console + consommables)** : fait par URC après ouverture du centre à l'adresse medical-office@xenios-ag.com (délai de livraison = 7 jours max)

- **Console ECCO$_2$R :** réception par Ingénieur biomédical/investigateur/IDE/TEC :

  → Accusé de réception à signer et renvoyer à :
  medical-office@xenios-ag.com
  mohamed.mharzialaoui@aphp.fr en copie (sabrina.boudif@aphp.fr)

- Contact formation : Jerome.Grolleau@fmc-ag.com et Anja.Derlet@fmc-ag.com

Un certificat de formation sera établi par XENIOS, et est à transmettre à mohamed.mharzialaoui@aphp.fr (en copie sabrina.boudif@aphp.fr)

- **Consommables :** réception par la **PUI** du centre (l'ARC envoie à la PUI une copie de la demande d'approvisionnement) :
  Approvisionnement initial :
  - 4 iLA active iLA kit IPS
  - 4 Canules NovaPort twin 18Fr, 170mm
  - 4 Canules NovaPort twin 22Fr, 170mm
  - 4 Canules NovaPort twin 24Fr, 270mm

  → Accusé de réception à signer et renvoyer aux contacts ci-dessus (cf.console)

11. Circuit du dispositif médical

Approvisionnement et Réapprovisionnement 2/2

✓ **Mise en dotation dans le service (totale ou une partie) :**

Service : investigateur complète le document « **demande et suivi de dotation** » (document présent dans le classeur investigateur et pharmacie) de chaque consommable

Pharmacie : enregistre entrée et sortie des DM stériles (demande et suivi de dotation à compléter)

❖ La gestion des stocks devra être réalisée par le service clinique en lien avec la PUI
→ définition d'un seuil correspondant à la moitié de la quantité théorique max de consommables disponibles entre la PUI et l'investigateur pour sécuriser l'approvisionnement en DM

✓ **Réapprovisionnement en consommable :** dès le seuil minimal de 2 kits atteint

Pharmacie : complète le document « **demandes de réapprovisionnement** » et l'envoie à medical-office@xenios-ag.com (en copie mohamed.mharzialaoui@aphp.fr)

11. Circuit du dispositif médical

Maintenance / Echange / Anomalie / Réclamation

✓ **Maintenance :**

- La maintenance et l'entretien des équipements et accessoires sont assurés par la société XENIOS AG pour toute la durée de la recherche

✓ **Echange :**

- Gratuitement en cas de défaut constaté des consommables à la réception ou lors de l'utilisation ou du fait du transport sur place.

✓ **Anomalie / Réclamation :**

- Toutes **anomalies / réclamations** (toute cause) :
  - Service complète **une fiche de défectuosité** (dans classeur investigateur et pharmacie) puis l'adresse à la PUI
  - La PUI envoie ensuite la **fiche de défectuosité** au fournisseur (complaints@xenios-ag.com) en mettant en copie URC : sabrina.boudif@aphp.fr / mohamed.mharzialaoui@aphp.fr et la DEC-AGEPS : kamyl.baghli@aphp.fr / beatrice.miquel@aphp.fr

⚠ Une fiche par consommable défectueux

11. Circuit du dispositif médical

Devenir des produits en fin de recherche

- Tous les consommables, périmés ou non utilisés en fin d'étude, devront être retournés par le service clinique à la PUI du centre → comptabilité sera réalisée par l'ARC et validée par la PUI

- A la fin de l'étude, tous les produits (y compris tous les équipements et les consommables à usage unique, si ces derniers n'ont pas été utilisés) seront retournés à XENIOS

- XENIOS se chargera de l'enlèvement auprès des centres médicaux et du transport de tous les produits et supportera les coûts de transport

12. Modalités d'arrêt prématuré de l'ECCO$_2$R 1/2

Plusieurs situations possibles :

1- Suspension temporaire de la thérapie ECCO$_2$R :

- Dysfonctionnement ou incident de l'équipement
- Toute autre situation incluant la survenue d'événements indésirables justifiant l'arrêt selon l'investigateur, exemple :
  - Thrombose du circuit, de la pompe ou de la membrane échangeuse
  - Thrombose des cathéters
  - Le contrôleur s'arrête ou présente un dysfonctionnement
  - Problèmes de stérilisation

Le sujet restera suivi dans la recherche jusqu'à la fin de sa participation (J360)

L'investigateur doit documenter la raison de la suspension temporaire et de la reprise du traitement dans le dossier médical du patient et l'eCRF

12. Modalités d'arrêt prématuré de l'ECCO$_2$R 2/2

2- Arrêt prématuré mais sujet reste dans la recherche jusqu'à la fin de sa participation (J360)

- Nouvelle situation contre-indiquant la perfusion continue d'héparine non fractionnée : complication hémorragique nécessitant l'arrêt de la perfusion d'héparine, allergie à l'héparine, thrombocytopénie induite par l'héparine de type II, chirurgie majeure
- Dysfonctionnement ou incident de l'équipement
- Toute autre situation incluant la survenue d'événements indésirables justifiant l'arrêt selon l'investigateur

L'investigateur doit documenter la raison de la suspension temporaire et de la reprise du traitement dans le dossier médical du patient et l'eCRF.

3- Arrêt prématuré et sortie de l'étude

- Raisons personnelles du participant (ou parent/proche)
- Retrait explicite du consentement
- Perdu de vue (après la sortie de l'USI)

L'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt prématuré dans le dossier médical et eCRF du patient
Si le sujet est d'accord, le statut vital du patient à J60 après randomisation doit être recueilli et documenté dans l'eCRF (critère principal d'évaluation de l'étude).

En cas d'EIG, l'investigateur doit suivre le participant pendant 1 mois après l'arrêt prématuré de l'utilisation du dispositif à l'étude, les interventions liées à l'étude ou l'administration d'un produit de santé.

13. Vigilance 1/4

Etude RIRCM : les EIG ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur mais doivent être reportés dans l'eCRF + déclaration dans le cadre du soin (matériovigilance, sans délai)

EI ou événement / effet indésirable :

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 (*Code de Santé Publique § Article* R1123-46).

EIG ou évènement / effet indésirable grave qui entraine :

1. Décès
2. Mise en jeu du pronostic vital
3. Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
4. Incapacité ou handicap important ou durable
5. Anomalie ou malformation congénitale
6. Tout autre événement indésirable jugé comme « médicalement significatif » par l'investigateur

Réactions indésirables à un DM :

Toute réaction indésirable à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu provoquer une telle réaction si des mesures appropriées n'avaient pas été prises :
- Chez un participant inscrit à une étude;
- Chez l'utilisateur du dispositif médical,

Ou toute réaction liée à une défaillance ou détérioration d'un dispositif médical de diagnostic in vitro qui est nocif pour la santé d'un participant inscrit à la recherche

13. Vigilance 2/4

Etude RIRCM : les EIG ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur mais doivent être reportés dans l'eCRF + déclaration dans le cadre du soin (matériovigilance, sans délai)

1- Evolution normale et naturelle de la maladie :

- Hospitalisation programmée pour la maladie sous-jacente (BPCO)
- Hospitalisation pour traitement de routine ou pour suivi dans le cadre de l'étude, non associée à une détérioration de l'état du patient
- Aggravation de la maladie sous-jacente (BPCO)
- Pneumonie nosocomiale
- Détresse respiratoire post extubation
- Toute complication ou aggravation liée aux risques de réanimation non liée à l'étude selon l'investigateur

2- Circonstances spéciales :

- Hospitalisation pour une maladie préexistante
- Hospitalisation pour un traitement médical ou chirurgical programmé avant l'étude
- Admission pour raisons sociales ou administratives

13. Vigilance 3/4

Etude RIRCM : les EIG ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur mais doivent être reportés dans l'eCRF + déclaration dans le cadre du soin (matériovigilance, sans délai)

3- Les événements indésirables graves susceptibles d'être liés au DM (attendus) :

➔ Liés à la plateforme Xenios :

- **Complication** hémorragique sous traitement avec les composants de la plateforme Xenios
- **Complications** infectieuses liées au cathéter utilisé pour la plateforme Xenios (infection locale, septicémie)
- **Thrombose** de la canule NovaPort Twin utilisée pour la plateforme Xenios
- **Thrombose** du circuit utilisé pour la plateforme Xenios (iLA activve iLA kit IPS)
- **Thrombose** de la membrane utilisée pour la plateforme Xenios (iLA activve iLA kit IPS)
- **Hémolyse** intravasculaire

➔ Liés à la procédure de mise en place de la plateforme Xenios :

- **Lésion vasculaire lors du cathétérisme** pour connecter le patient à la plateforme Xenios
- **Hématome lors du cathétérisme** pour connecter le patient à la plateforme Xenios
- **Pneumothorax**

➔ Lié à l'administration de l'héparine (cf.RCP ANSM 2017)

- **Accidents hémorragiques**
- **Thrombopénie**
- **Réactions allergiques sévères**

Période de collecte des EIG :

- A partir de la date du début de thérapie sous $ECCO_2R$
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche
- 30 jours après l'arrêt de la thérapie $ECCO_2R$

13. Vigilance 4/4

Etude RIRCM : les EIG ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur mais doivent être reportés dans l'eCRF + déclaration dans le cadre du soin (matériovigilance, sans délai)

4- Les événements indésirables graves liés à la VNI et VMI (attendus) :

- Lésions cutanées / érythème / ulcération sur le nez et les joues
- Lésions de barotraumatisme / volutraumatisme
- Atélec-traumatisme, biotraumatisme
- Bouche et nez secs
- Vomissements et nausées
- Lésions et irritations conjonctivales oculaires
- Dilatation gastrique et intestinale
- Échec VNI
- Complications infectieuses (infections, septicémie, choc septique)
- Pneumonie nosocomiale, pneumonie associée à la ventilation mécanique, pneumonie par aspiration
- Complications hémorragiques
- Hypotension artérielle, malaise vagal
- Pneumothorax, pneumomédiastin, embolie gazeuse, emphysème sous-cutané, pneumopéricarde, pneumopéritoine
- Difficulté ou échec de l'intubation ; laryngospasme, bronchospasme et obstruction des voies respiratoires ; obstruction ou occlusion du tube ; délogement du tube ; aspiration; hypoxie et hypotension sévère; traumatisme local de la cavité buccale, de la dentition, du pharynx, du larynx et de la trachée ; formation d'hématome; sténose ou nécrose trachéale; infection des voies respiratoires supérieures y compris la sinusite ; trachéobronchite

14. Comité d'adjudication des événements

Rôle :

- ✓ Etablir ou réfuter une relation causale entre les EIG et **la thérapie ECCO$_2$R** dans le groupe de soins renforcés
- ✓ S'assurer que le nombre et le type d'EIG signalés sont conformes aux attentes et similaires à ceux des complications couramment observées chez les patients admis en USI pour des EI de maladies pulmonaires chroniques
- ✓ S'assurer qu'aucun EIG particulièrement inquiétant sur le plan clinique n'est signalé.

Modalité de fonctionnement :

- ✓ Centre transmets à l'ARC promoteur les documents (anonymisés) relatifs aux événement survenus
- ✓ Les événements seront ensuite envoyés par l'ARC à chaque membre du comité (3 membres) tous les mois pour adjudication
- ✓ Le comité se réunira tous les 6 mois pour faire le point sur les événements pour lesquels les membres n'ont pas donné les mêmes conclusions

15. Documents de l'étude

Classeur investigateur & classeur pharmacie

- ✓ Protocole V1-1- du 12/07/2022
- ✓ NIFC majeur v1-1 du 12/07/2022
- ✓ NIFC de poursuite de participation v1-1 du 12/07/2022
- ✓ NIFC pour un parent ou un proche v1-1 du 12/07/2022
- ✓ NIFC pour un parent ou proche de poursuite de participation v1-1 du 12/07/2022
- ✓ Note d'information pour Non opposition v1-1 du 12/07/2022
- ✓ Mémento
- ✓ Documents réglementaires (CPP, ANSM)
- ✓ e-CRF
- ✓ Annuaire contacts
- ✓ FDF
- ✓ Certificats de formations aux BPC
- ✓ CV datés et signés
- ✓ Circuit pharmaceutique
- ✓ POS comité d'adjudication des évènements

16. Monitoring de l’étude

- Monitoring du centre recruteur :
  - Vérification des consentements, existence des sujets, critères d’éligibilité
  - Intervenants dans la recherche déclarés dans le FDF
  - Respect du protocole, procédures définies pour la recherche
  - Suivi des EI/EIG
  - Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le CRF (exactitude, données manquantes, cohérence)
- La présence de l’investigateur et d’un TEC est indispensable lors de cette visite pour faire les corrections demandées
- Obligation légale de l'investigateur = mise à disposition des documents de la recherche pour permettre le travail de l'ARC moniteur
- Il est indispensable de compléter le dossier des sujets et le CRF pour permettre un avancement plus rapide du monitoring

17. Responsabilités du centre investigateur

Intervenants	Responsabilités
Investigateurs	• Sélection des patients • Information du patient • Recueil du consentement • Suivi du patient • Remplissage et correction de l'e-CRF • Notification et suivi des EIG • Présence au monitoring • Archivage (centre investigateur)
TEC IRC Internes	• Screening des patients • Gestion du suivi des patients et des circuits • Remplissage et correction de l'e-CRF
Pharmacie	• Gestion des consommables (réception, dotation, échanges et retours)
Ingénieur biomédical/autres intervenants	• Réception de la console • Signature et envoie des accusés de réceptions

18. Responsabilités du promoteur

Intervenant	Responsabilités
ARC	• Mise en place • Monitoring • Mise à jour des documents de l'étude • Suivi des inclusions • Suivi et gestion des EIG • Gestion des queries • Clôture du centre • Archivage (promoteur)

19. Inspection / audit du centre d'investigation

- Une inspection / audit du centre d'investigation par les autorités compétentes (FDA/ANSM/CNIL) / par une structure habilitée externe ou par le promoteur (pour avis) peut avoir lieu à tout moment de la recherche (même lorsque celle-ci est terminée)

- L'inspection de centres d'investigation permet d'évaluer :
  - Le respect des exigences réglementaires applicables
  - La protection des personnes participant à l'essai (contact direct des patients possible)
  - La documentation de l'étude
  - La conduite de l'essai (personnel, logistique...)
  - La qualité des données

- Informer le promoteur (via l'ARC de l'étude) <u>immédiatement</u> en cas de réception d'une notification d'inspection

Merci de votre attention

Annexes (1/3)

Annexe : Protocole CORAIL

Réglages initiaux des paramètres de ventilation mécanique et d'épuration extracorporelle du CO2

Patients inclus sous VNI / Bras Expérimental :

Les réglages de VNI ne seront pas modifiés lors de l'initiation de l'$ECCO_2R$: préférentiellement :

- Masque facial
- Mode : aide inspiratoire (VS-AI)
- FiO2 ajustée pour SatHbO2 > 88%
- PEP appliquée entre 5 et 8 cmH2O
- Aide inspiratoire ajustée en fonction de l'état clinique et des valeurs de volume courant et de fréquence respiratoire indiquées par le respirateur artificiel

L'$ECCO_2R$ sera initiée avec pour objectif un débit sanguin extracorporel compris entre 0,8 et 1,5 L/min. Le débit initial de gaz de balayage sera de 1 L/min. et sera progressivement ajusté si besoin jusqu'à la valeur maximale 9 L/min., en fonction de l'état clinique et des résultats de mesures des gaz du sang. Les objectifs principaux seront :

- Fréquence respiratoire < 25/min.
- pH > 7,35

Les paramètres cliniques, les paramètres du respirateur artificiel, les paramètres d'$ECCO_2R$ et les gaz du sang seront surveillés de façon rapprochée pendant les 3 heures suivant l'initiation de l'$ECCO_2R$.

Patients inclus sous VNI / bras contrôle :

Les réglages de VNI ne seront pas modifiés : préférentiellement :

- Masque facial
- Mode : aide inspiratoire (VS-AI)
- FiO_2 ajustée pour SatHbO2 > 88%
- PEP appliquée entre 5 et 8 cmH2O
- Aide inspiratoire ajustée en fonction de l'état clinique et des valeurs de volume courant et de fréquence respiratoire indiquées par le respirateur artificiel

Les objectifs principaux seront :

- Fréquence respiratoire < 30/min.
- pH > 7,30

Annexes (2/3)

Patients inclus sous VMI / Bras Expérimental :

Les paramètres de VMI ne seront pas modifiés lors de l'initiation de l'$ECCO_2R$: préférentiellement :

- Mode (A)CV chez les patients sous sédation profonde ou curarisés
- Volume courant : 8 mL/Kg PBW
- Fréquence respiratoire : 12/min.
- PEP appliquée : 5 cmH2O
- FiO_2 ajustée pour SatHbO2 > 88 %
- Débit inspiratoire $\geq$ 60L/min.

L'$ECCO_2R$ sera initiée avec pour objectif un débit sanguin extracorporel compris entre 0,8 et 1,5 L/min. Le débit initial de gaz de balayage sera de 1 L/min. visant à obtenir conjointement:

- Une auto-PEP (mesurée lors d'une pause expiratoire) $\leq$ 8 cmH_2O
- Une valeur de pH > 7,35

Les paramètres cliniques, les paramètres du respirateur artificiel, les paramètres d'ECCO2R ainsi que les gaz du sang seront surveillés de façon rapprochée pendant les 3 heures suivant l'initiation de l'ECCO2R.

- Si la PEP totale est supérieure à 8 cmH_2O avec un pH > 7,35, alors la fréquence respiratoire sera diminuée en visant à obtenir une PEP totale (pause expiratoire) $\leq$ 8 cmH2O tout en gardant une valeur de pH > 7,35. Si besoin, le débit de balayage sera augmenté jusqu'à un maximum de 9 L/min.
- Si le pH est < 7,35 avec une PEP totale < 8 cmH20, alors le débit de gaz de balayage sera augmenté jusqu'à un maximum de 9 L/min. afin d'obtenir une valeur de pH > 7,35.
- Si la PEP totale est supérieure à 8 cmH_2O avec un pH < 7,35, alors la fréquence respiratoire sera progressivement diminuée **et** le débit de gaz de balayage sera progressivement augmenté (avec une valeur maximale de 9 L/min.).
- Si malgré un débit de gaz de balayage de 9L/min. le pH reste inférieur à 7,25 avec une auto-PEP supérieure à 10 cmH_2O, la fréquence respiratoire pourra être progressivement augmentée pour obtenir un pH > 7,25. Dans ce dernier cas, si l'auto-PEP atteint la valeur de 15 cmH_2O avec une valeur de pH restant inférieure à 7,25, alors l'administration de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse sera autorisée, à la discrétion de l'investigateur. La curarisation sera recommandée pour les patients n'y étant pas encore soumis.

Si les objectifs de pH et de PEP totale sont atteints (PEP totale-pause expiratoire- < 8 cmH_2O et pH $\geq$ 7,35), l'arrêt des curares et la diminution des sédatifs seront recommandés. Le débit de gaz de balayage sera ajusté (jusqu'à un maximum de 9 L/min.) pour maintenir une fréquence respiratoire inférieure à 30 /min. et une valeur de pH supérieure à 7,35. Le mode aide inspiratoire (VS-AI) sera autorisé chez les patients non ou peu profondément sédatés présentant une fréquence respiratoire supérieure à 30/min. malgré un débit de gaz de balayage de 9L/min.

Annexes (3/3)

Patients inclus sous IMV / Bras Contrôle :

Les paramètres de VMI ne seront pas modifiés: préférentiellement :

- Mode (A)CV chez les patients sous sédation profonde ou curarisés
- Volume courant : 8 mL/Kg PBW
- Fréquence respiratoire : 12/min.
- PEP appliquée : 5 cmH_2O
- FiO_2 ajustée pour SatHbO2 > 88 %
- Débit inspiratoire ≥ 60L/min.

Les objectifs seront d'obtenir :

- Une auto-PEP (mesurée lors d'une pause expiratoire) ≤ 10 cmH_2O
- Une valeur de pH > 7,25

- Si la PEP totale est supérieure à 10 cmH_20 avec une valeur de pH > 7,25, alors la fréquence respiratoire sera légèrement diminuée.
- Si le pH est < 7,25, avec une PEP totale ≤ 10 cmH_2O, alors la fréquence respiratoire sera légèrement augmentée.
- Si la PEP totale est supérieure à 10 cmH_20 avec une valeur de pH < 7,25, alors la fréquence respiratoire sera augmentée progressivement pour obtenir un pH > 7,25. Dans ce dernier cas, si l'auto-PEP atteint la valeur de 15 cmH_2O avec une valeur de pH restant inférieure à 7,25 ; alors l'administration de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse sera autorisée, à la discrétion de l'investigateur. La curarisation sera recommandée pour les patients n'y étant pas encore soumis.

Si les objectifs de pH et de PEP totale sont atteints (PEP totale-pause expiratoire- < 10 cmH_2O et pH ≥ 7,25), l'arrêt des curares et la diminution des sédatifs seront recommandés. Le mode aide inspiratoire (VS-AI) sera autorisé chez les patients non ou peu profondément sédatés présentant une fréquence respiratoire supérieure à 30/min.