

Sinossi	
Titolo del protocollo	Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.
Numero EudraCT	2020-001386-37
Versione: 2 del 25-03-2020	
Codice	RCT-TCZ-COVID-19
Promotore	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia
Principal investigators	Carlo Salvarani Massimo Costantini
Obiettivo	L'obiettivo generale di questo studio è valutare se la terapia precoce con TCZ è in grado di ridurre il numero dei pazienti con polmonite da SARS-CoV2 che richiedono una ventilazione meccanica.
Obiettivo primario	Valutare l'efficacia del Tocilizumab (TCZ) somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 rispetto alla terapia standard a 2 settimane dall'ingresso in studio
Obiettivi secondari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Confrontare l'efficacia del Tocilizumab in termini di ingresso in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva in due gruppi: <ol style="list-style-type: none"> a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto $PaO_2/FiO_2 < 150$) 2. Confrontare l'efficacia del Tocilizumab in termini di mortalità per tutte le cause in due gruppi: <ol style="list-style-type: none"> a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto $PaO_2/FiO_2 < 150$) oppure nelle prime 24 ore dopo l'ingresso in Terapia Intensiva. 3. valutare la tossicità del Tocilizumab. 4. Valutare i livelli di IL-6 e PCR e loro correlazione con l'efficacia del trattamento 5. Valutare i livelli di ferritina, LDH e D-dimero e loro correlazione con l'effetto del trattamento 6. valutarne l'andamento del rapporto PaO_2 / FiO_2 7. Valutare l'andamento nel tempo della conta dei linfociti
Popolazione in studio	La popolazione in studio include i pazienti con polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica

	invasiva o semi-invasiva.
Disegno dello studio	Si tratta di uno studio randomizzato di fase 2 in aperto a due braccia in cui in pazienti con polmonite da COVID-19 viene confrontata la somministrazione precoce del Tocilizumab verso la somministrazione del Tocilizumab all'aggravamento.
Eleggibilità dei partecipanti	
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. età > 18 anni 3. Consenso informato per la partecipazione allo studio 4. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2 5. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare) 6. Presenza di sindrome da distress respiratorio acuta con PaO₂/FiO₂ compresi tra 200 e 300 mm/Hg 7. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni; • Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl • Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale;
Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paziente con sindrome da distress respiratorio con PaO₂/FiO₂ < 200 mm/Hg o in ventilazione non invasiva o in ventilazione invasiva o presenza di shock o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva 2. Insufficienza cardiaca e renale gravi 3. Paziente gravida o in allattamento 4. Paziente che, a giudizio del clinico o per espressa volontà del paziente, non andrà in terapia intensiva indipendentemente dall'evoluzione del quadro polmonare. 5. Ipersensibilità nota al Tocilizumab o ai suoi eccipienti 6. Paziente in trattamento con immunodepressori o farmaci antirigetto 7. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano Tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico 8. ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma 9. Neutrofili < 500/mmc 10. Piastrine < 50.000/mmc 11. Diverticolite o perforazione intestinale 12. Sospetto clinico di tubercolosi latente
Durata, dosaggio e schedula di trattamento	<p><u>Braccio sperimentale</u> il braccio sperimentale riceverà la terapia con Tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8 mg/Kg ev al fino ad un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio dopo 12 ore <p><u>Braccio di controllo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In

	<p>caso di aggravamento (per un rapporto PaO₂/FiO₂ < 150 ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno Tocilizumab</p>
Considerazioni statistiche	<p>La dimensione del campione, calcolata congruentemente all'obiettivo primario dato un tasso di fallimento uguale a 0.20 nel gruppo di controllo ed una riduzione del 50% nel gruppo sperimentale, un errore alpha = 0.05 (test a due code) ed una potenza statistica = 0.80 ed un rapporto di allocazione: 1:1 è di 199 partecipanti per gruppo.</p>
Analisi statistiche	<p>Un piano di analisi statistica sarà sviluppato e finalizzato prima della chiusura del database dello studio e riguarderà l'analisi di efficacia che sarà condotta sulla popolazione randomizzata per le finalità di cui all'obiettivo primario (ITT) ed un'analisi per protocol (PP) che sarà condotta per completezza e con finalità descrittive.</p> <p>Il tasso di fallimento dei due bracci verrà confrontato usando il test chi-quadrato.</p> <p>Le analisi di safety verranno eseguite solo sulla popolazione di safety: tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti in studio (sperimentale o di controllo definita).</p>