

<b>Sinossi</b>	
<b>Titolo del protocollo</b>	Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.
<b>Numero EudraCT</b>	2020-001386-37
<b>Versione: 2 del 25-03-2020</b>	
<b>Codice</b>	RCT-TCZ-COVID-19
<b>Promotore</b>	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia
<b>Principal investigators</b>	Carlo Salvarani Massimo Costantini
<b>Obiettivo</b>	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.
<b>Obiettivo primario</b>	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
<b>Obiettivi secondari</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo</li> <li>b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 150</math>)</li> </ol> </li> <li>2. Confrontare l'efficacia del Tocilizumab in termini di mortalità per tutte le cause in due gruppi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo</li> <li>b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 150</math>) oppure nelle prime 24 ore dopo l'ingresso in Terapia Intensiva.</li> </ol> </li> <li>3. valutare la tossicità del Tocilizumab.</li> <li>4. Valutare i livelli di IL-6 e PCR e loro correlazione con l'efficacia del trattamento</li> <li>5. Valutare i livelli di ferritina, LDH e D-dimero e loro correlazione con l'effetto del trattamento</li> <li>6. valutarne l'andamento del rapporto <math>PaO_2 / FiO_2</math></li> <li>7. Valutare l'andamento nel tempo della conta dei linfociti</li> </ol>
<b>Popolazione in studio</b>	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.
<b>Disegno dello studio</b>	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.
<b>Eleggibilità dei partecipanti</b>	
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. età &gt; 18 anni</li> <li>3. Consenso informato per la partecipazione allo studio</li> <li>4. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2</li> <li>5. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare)</li> <li>6. Presenza di sindrome da distress respiratorio acuta con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compresi tra 200 e 300 mm/Hg</li> <li>7. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni;</li> <li>• Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl</li> <li>• Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale;</li> </ul> </li> </ol>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paziente con sindrome da distress respiratorio con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 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</li> <li>2. Insufficienza cardiaca e renale gravi</li> <li>3. Paziente gravida o in allattamento</li> <li>4. Paziente che, a giudizio del clinico o per espressa volontà del paziente, non andrà in terapia intensiva indipendentemente dall'evoluzione del quadro polmonare.</li> <li>5. Ipersensibilità nota al Tocilizumab o ai suoi eccipienti</li> <li>6. Paziente in trattamento con immunodepressori o farmaci antirigetto</li> <li>7. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano Tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico</li> <li>8. ALT o AST &gt; 5 volte il limite superiore della norma</li> <li>9. Neutrofili &lt; 500/mmc</li> <li>10. Piastrine &lt; 50.000/mmc</li> <li>11. Diverticolite o perforazione intestinale</li> <li>12. Sospetto clinico di tubercolosi latente</li> </ol>
<b>Durata, dosaggio e schedula di trattamento</b>	<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"> <li>• TCZ 8 mg/Kg ev al fino ad un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio dopo 12 ore</li> </ul> <p><u>Braccio di controllo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In</li> </ul>

	caso di aggravamento (per un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ 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
<b>Considerazioni statistiche</b>	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.
<b>Analisi statistiche</b>	<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>