

Titolo del Protocollo

Uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, per valutare l'efficacia della somministrazione di Metilprednisolone ad alte dosi in aggiunta al trattamento standard, in pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV2.

Numero EudraCT: 2020-004323-16

Codice: RCT-MP-COVID-19

Versione: 1 del 08-11-2020

Sponsor: Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia

Principal investigators (in ordine alfabetico)

Facciolongo Nicola¹, Massari Marco², Salvarani Carlo³⁻⁴

Coordinatori dello studio

Massimo Costantini⁵, Gabriella Mariani⁵

Comitato Scientifico (in ordine alfabetico)

Barbieri Chiara⁶, Dolci Giovanni⁷, Facciolongo Nicola¹, Guaraldi Giovanni⁷, Marata Anna Maria⁸, Massari Marco², Negri Emanuele Alberto⁹, Salvarani Carlo^{3,4}, Viale Pierluigi¹⁰

Comitato statistico (in ordine alfabetico)

Boni Luca¹¹, Bruzzi Paolo¹¹, Cavuto Silvio¹², Merlo Domenico Franco¹²

Project Manager

Catanoso Mariagrazia³

Monitoraggio

Savoldi Luisa¹²

Farmacovigilanza (in ordine alfabetico)

Mazzi Giorgio,¹³ Turrà Caterina,¹⁴ Valcavi Annamaria¹⁴

Affiliazioni

¹ SOC Pneumologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ² SOC Malattie Infettive Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ³SOC Reumatologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁴Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁵Direzione Scientifica Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia; ⁶ Paziente esperto EUPATI, Unità per il coinvolgimento dei pazienti nei processi di ricerca, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁷Unità di Malattie Infettive, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; ⁸ Regione Emilia Romagna; ⁹SOC Alta Intensità di Cure Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ¹⁰Unità di Malattie Infettive, Università di Bologna; ¹¹Unità di Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino; ¹²Infrastruttura Ricerca e Statistica, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ¹³ Direttore Presidio Ospedaliero, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ¹⁴ SOC Farmacia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia.

Contatti dei PI

Facciolongo Nicola

SOC Pneumologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Email: facciolongo.nicola@ausl.re.it

Tel. 0522 29 6479-29 6156

Massari Marco

SOC Malattie Infettive, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Email: marco.massari@ausl.re.it

Tel. 0522 29 6046

Salvarani Carlo

SOC Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Email: carlo.salvarani@ausl.re.it

Tel. 0522 29 6616

Data Safety Monitoring Committee (in ordine alfabetico)

Cantini Fabrizio

U.O.C. di Reumatologia, Ospedale di Prato

Email: fbrzcantini@gmail.com

Genazzani Armando

Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università del Piemonte Orientale, Novara

Email: Armando.genazzani@uniupo.it

Perrone Francesco

Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli

Email: f.perrone@istitutotumori.na.it

La lista dei centri è riportata in Appendice 1

Sommario

Background.....	5
Steroidi e SARS-CoV2.....	6
Obiettivi dello Studio	9
Obiettivo primario.....	9
Obiettivi secondari	9
Obiettivi esplorativi.....	9
Disegno dello Studio	9
Durata dello studio	9
Criteri di Selezione dei Pazienti	10
Popolazione in studio.....	10
Criteri di inclusione	10
Criteri di esclusione	10
Criteri di Valutazione.....	11
Valutazione dell'efficacia.....	11
Valutazione della safety	11
Valutazione degli endpoint esplorativi.....	11
Valutazioni Previste	12
Schedula dello studio: trattamento e valutazioni.....	12
Randomizzazione	13
Procedure di randomizzazione dei pazienti	13
Procedure di smascheramento del trattamento	14
Protocollo di trattamento	15
Razionale dell'utilizzo dei boli di metilprednisolone	15
Durata, dosaggio e schedula di trattamento sperimentale	15
Terapia standard.....	15
Considerazioni Statistiche.....	16
Dimensione campionaria	16
Analisi statistiche	16
Popolazioni in studio.....	16
Analisi di efficacia principale	17
Analisi di efficacia secondarie	17
Analisi di safety.....	17
Analisi intermedie	17
Sicurezza e Farmacovigilanza	18
Individuazione e definizione degli eventi reazioni avverse.....	18

Evento Avverso (AE).....	18
Reazione Avversa (AR)	18
Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria (SAR).....	18
Evento Avverso Serio Inatteso (SUSAR).....	18
Valutazione di un Evento Avverso	18
Serietà	19
Severità/Gravità	19
Rapporto di causalità	19
Prevedibilità	19
Esito dell'evento.....	19
Registrazione di un evento avverso	20
Procedure di Segnalazione di un Evento Avverso Serio.....	20
Raccolta e Segnalazione di Eventi Avversi.....	20
Data Safety Monitoring Committee (DSMC)	21
Aspetti Etici	21
Modalità di raccolta del consenso informato	21
Protezione dei Dati	21
Bibliografia	23
Appendice 1: Lista dei Centri	25

Background

SARS-CoV2 è un virus della famiglia delle Coronaviridae identificato per la prima volta alla fine del 2019 nella città cinese di Wuhan, che poi si è diffuso a tutta la Cina e successivamente ad Italia, Europa e attualmente globalmente. Nei casi più severi l'infezione causa una polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria che può necessitare di ventilazione meccanica invasiva. L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato COVID-19 una pandemia.

Al 5 novembre 2020 in Italia sono stati registrati 443.235 casi positivi per SARS-CoV2, di cui 39.764 deceduti. [1] Alla stessa data, a livello mondiale, sono invece 48.175.559 le persone con positività confermata per SARS-CoV2 e 1.226.444 i deceduti. [2]

Al momento il trattamento delle complicanze conseguenti all'infezione da coronavirus consiste in terapia di supporto e di gestione in unità di cura intensiva per i pazienti con malattia più grave. Recentemente lo studio randomizzato RECOVERY ha dimostrato la riduzione del rischio di morte nei pazienti ospedalizzati che assumevano desametasone 6mg/die e che ricevevano supporto respiratorio rispetto ai pazienti che ricevevano una terapia standard senza steroide. [3] La terapia corticosteroidica è, al momento, l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità. Per tale motivo l'utilizzo degli steroidi è entrato a far parte dello standard di cura, in particolare, nei pazienti ospedalizzati con forma grave di COVID-19 che richiedono supplementazione di ossigeno, con e senza ventilazione meccanica.

Il SARS-CoV2, come il SARS-CoV e il MERS-CoV, è capace di indurre nell'ospite una immuno-risposta eccessiva, aberrante e non efficace che è associata ad una grave patologia polmonare, solitamente una polmonite interstiziale, che può portare il paziente a morte. [4-7] Alcuni pazienti con SARS-CoV2 sviluppano una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con un caratteristico quadro radiologico. [8] In molti pazienti, con malattia grave, l'infezione da questo virus è anche associata ad una "tempesta" citochinica che è caratterizzata dall'incremento delle concentrazioni plasmatiche di varie citochine pro-infiammatorie che giocano un ruolo chiave in tale risposta immunitaria aberrante. [4-7, 9-10]. Una risposta infiammatoria aberrante è anche alla base del danno polmonare in corso di SARS-CoV and MERS-CoV. Inoltre, i dati iniziali evidenziano che l'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie nella infezione da SARS-CoV2 ha un profilo molto simile a quello osservato nei pazienti con linfocitopenia emofagocitica secondaria, che include malattie autoimmuni come il LES, la malattia di Still dell'adulto e la artrite idiopatica giovanile. [6-7,9-11]

I dati disponibili provenienti dalla recente letteratura sulla infezione da SARS-CoV2 in Cina hanno evidenziato che questa esagerata risposta infiammatoria provocata dal virus rappresenta in questi pazienti uno dei più importanti fattori prognostici negativi. Nei pazienti che sopravvivono, tale eccessiva/aberrante immuno-risposta può portare ad un danno polmonare cronico e a fibrosi polmonare con disabilità e ridotta qualità della vita. [12,13]. Uno studio in vitro ha dimostrato che l'induzione di IL-6 e TNF α occorre già 2 ore dopo l'infezione in astrociti di topo ed è strettamente correlato alla replicazione virale. [14] Huang et al hanno evidenziato più alti livelli ematici di varie citochine come IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α nei pazienti con malattia più severa ricoverati in Unità di Cura Intensiva. [6]

Si può ipotizzare che terapie che hanno come bersaglio citochine coinvolte in questa eccessiva/aberrante risposta infiammatoria possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare e/o ridurre il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2. I recenti risultati del braccio desametasone dello studio RECOVERY sono coerenti con questa ipotesi essendo lo steroide in grado di inibire la produzione di molte delle citochine infiammatorie coinvolte nella esagerata risposta infiammatoria indotta da SARS-CoV2. [3]

Steroidi e SARS-CoV2

Inizialmente l'OMS suggeriva di non somministrare steroidi nel trattamento dei pazienti con infezione da SARS-CoV2 a causa di un loro potenziale ruolo nel prolungare la replicazione virale, però allo stesso tempo ha considerato prioritario lo sviluppo di trial clinici in grado di valutare l'efficacia e sicurezza della terapia steroidea in tale condizione. [15]

Nella comune pratica clinica gli steroidi sono stati largamente utilizzati nei pazienti cinesi, come sono stati largamente utilizzati anche nei pazienti italiani affetti da polmonite da SARS-CoV2, anche prima della diffusione dei risultati dello studio RECOVERY. Infatti, uno studio retrospettivo cinese su pazienti ricoverati al Wuhan Jinyintan Hospital (Cina) tra il 25 dicembre 2019 e il 26 gennaio 2020, aveva valutato i fattori associati con la mortalità e con lo sviluppo di ARDS in corso di polmonite da SARS-CoV2. Lo studio aveva evidenziato che il trattamento con Metilprednisolone era associato con un ridotto rischio di morte nei pazienti con ARDS (HR: 0,38; 95%CI: 0.20-0.72). [16] Questo risultato preliminare è stato recentemente confermato dai risultati dello studio RECOVERY, che ha individuato, come prima terapia farmacologica efficace nei confronti dei pazienti COVID-19 che ricevevano supporto respiratorio, la terapia steroidea. [3]

I dati dello studio RECOVERY sono stati confermati da altri studi randomizzati. [17-19] Una metanalisi di tali studi ha evidenziato che la somministrazione sistemica di corticosteroidi comparata con la terapia standard o il placebo è associata ad una ridotta mortalità a 28 giorni. [20] Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, in termini numerici il beneficio clinico è evidente anche con altri steroidi, suggerendo un effetto complessivo di classe. Inoltre, un recente studio osservazionale suggerisce che i boli di metilprednisolone sembrano essere più efficaci nel ridurre la mortalità/intubazione rispetto alla terapia steroidea non in boli e ai pazienti che non assumevano steroidi nelle forme severe di COVID-19 con risposta infiammatoria, particolarmente nel sottogruppo con bassi valori di SpO2/FiO2 [21].

Esistono alcune osservazioni di tipo immunologico a favore dell'efficacia dello steroide. In un modello di lesione polmonare acuta infiammatoria in topo gli steroidi riducono il danno riportando il corretto bilanciamento dei subset macrofagici. Gli steroidi promuovono localmente la differenziazione dei macrofagi di tipo 2, che a loro volta inducono più T-regs, piuttosto che la differenziazione dei macrofagi pro-infiammatori di tipo 1, che inducono maggiormente una risposta Th17 dipendente. [22] Inoltre, nei pazienti con polmonite da SARS-CoV, 5-8 giorni di terapia steroidea sono stati in grado di ridurre i livelli serici di alcune citochine pro-infiammatorie (IL-8, MCP-1, IP-10), che potrebbero giocare un ruolo chiave nel determinare il danno infiammatorio polmonare anche in corso di infezione da SARS-CoV2. [23]

Nel 2003, durante l'epidemia di SARS-CoV, la terapia steroidea per via sistemica è stata ampiamente utilizzata nei pazienti che hanno sviluppato un grave interessamento polmonare. Uno studio di coorte ha messo in evidenza che l'utilizzo di boli di steroide (metilprednisolone 1 gr al dì per 3 giorni consecutivi o 500 mg/die per 5 giorni) in comparazione alla terapia steroidea non in boli era associato con una minore richiesta di ossigeno, una miglior evoluzione radiologica, e una minor probabilità di aver terapia di recupero con boli di steroide. [24] Inoltre, non vi erano differenze di infezioni sovrapposte durante il follow-up tra i due gruppi di pazienti, mentre i pazienti in terapia con boli avevano meno iperglicemia. Le conclusioni dello studio sono che la terapia con boli di metilprednisolone è più efficace rispetto alla terapia steroidea standard, e ugualmente sicura. Limite dello studio era quello di non essere randomizzato e controllato. Un secondo studio, anche questo non randomizzato e non controllato, mostrava che 95 su 107 (89%) pazienti trattati con boli di metilprednisolone rispondevano alla terapia con miglioramento clinico e radiologico. [24] Un elevato livello di PCR alla presentazione era l'unico predittore indipendente di risposta alla terapia (OR 2.18 per un valore > 10 mg/dl, 95% IC: 1.12 - 4.25).

Una revisione sistematica della letteratura sulla terapia dell'infezione da SARS-CoV ha incluso 29 studi. [25] Quindici articoli esaminavano il trattamento steroideo in 10 o più pazienti. Di questi 15, solo 2 studi mostravano che lo steroide poteva essere di qualche danno. [26,27] Il primo era uno studio randomizzato verso placebo che includeva 16 pazienti ed evidenziava che l'utilizzo precoce dell'idrocortisone (prima di 7 giorni dalla comparsa dei sintomi) era associato ad una ritardata clearance virale, in assenza però di un peggioramento del quadro clinico. [26]. Da considerare che uno studio aveva chiaramente dimostrato che il peggioramento del quadro clinico e radiologico polmonare che si osservava in seconda settimana in corso di infezione SARS-CoV non era correlato alla replicazione virale incontrollata (la carica virale anzi si riduceva), ma al danno immunopatologico. [28] Il secondo studio non randomizzato mostrava che i pazienti con psicosi ricevevano una più alta dose cumulativa di steroide rispetto a quelli senza psicosi (10,975 mg versus 6,780 mg), [29] indicando che la tossicità steroidea in questo studio era correlata, data l'elevata dose cumulativa, ad una terapia steroidea di lungo termine.

Tale revisione sistematica della letteratura [25] ha valutato anche 14 studi pubblicati in lingua cinese, non controllati e basati su piccole serie di pazienti, in cui sono stati utilizzati gli steroidi. Dodici studi erano non conclusivi, e due dimostravano una possibile tossicità. L'insorgenza di diabete mellito e osteoporosi con osteonecrosi asettica rappresentavano due degli effetti collaterali da terapia steroidea osservati. Tali effetti collaterali erano però più correlabili ad una esposizione prolungata alla terapia steroidea, che ad un "danno" correlabile ad un incremento della carica virale. [29,30]

La terapia steroidea è stata valutata nei pazienti con MERS in alcuni studi retrospettivi. In questa condizione lo steroide non è sembrato essere efficace (in uno studio ha incrementato la mortalità) e ha ritardato la clearance virale [31,32].

La terapia principale della linfocitopenia emofagocitica, condizione che da un punto di vista clinico e immunologico (presenza di una reazione iperinflammatoria) somiglia molto alla tempesta citochinica indotta dal SARS-CoV2, è la terapia steroidea, indipendentemente dalla causa (anche da attivazione virale). [11] L'efficacia dei boli di steroide come iniziale terapia è stata riportata nel 50% dei pazienti. La terapia steroidea a boli è inclusa in tutti i protocolli terapeutici e nelle linee guida di tale sindrome.

I boli di steroide (Metilprednisolone 0,500 mg - 1 gr al dì per 3-5 giorni) vengono da anni utilizzati nelle complicanze più severe delle malattie autoimmuni per avere un più rapido e più efficace effetto antinfiammatorio. [33] Solitamente sono seguiti da una terapia orale continuativa con steroide, alla cui dose cumulativa sono da correlare gli effetti collaterali da steroide. Da un punto di vista fisiopatologico i boli determinano l'occupazione di tutti i recettori steroidei, in tale modo si ha un massimale effetto genomico. Anche il massimale effetto non genomico dello steroide contribuisce all'efficacia dei boli. Tale azione rapida e potente dei boli di steroide potrebbe stare alla base di una maggior efficacia della terapia steroidea preceduta da boli rispetto alla terapia steroidea senza boli nei pazienti con forma severa di COVID-19 e risposta infiammatoria [20, 22].

Lo steroide è uno dei farmaci più efficaci nel bloccare l'infiammazione, inibendo la sintesi di numerose citochine pro-infiammatorie a diversi livelli di "signaling". [33] Tra queste anche quelle citochine che probabilmente giocano un ruolo chiave nella reazione iperimmune che causa il danno polmonare da Covid-19.

Considerando 1) la base patofisiologica della reazione iperinfiammatoria del danno polmonare da COVID-19; 2) la rapida azione anti-infiammatoria dei boli di steroide che inibiscono la maggior parte delle citochine pro-infiammatorie coinvolte in tale danno; 3) le preliminari esperienze terapeutiche nella polmonite da SARS-CoV2 e le esperienze nella polmonite in corso di infezione SARS-CoV in cui i boli di metilprednisolone sembrano essere più efficaci della terapia non a boli, con effetti collaterali simili; 4) gli effetti collaterali da steroide in corso di SARS-CoV che sembrano più correlabili agli effetti di una terapia prolungata steroidea, in analogia alle malattie autoimmuni, più che a un danno correlato ad un aumento della carica virale; 5) l'efficacia dei boli di steroide nella linfoistiocitosi emofagocitica, condizione che ha molte somiglianze cliniche e patofisiologiche con la tempesta citochinica in corso di COVID-19, riteniamo che un trial randomizzato controllato per valutare una possibile maggior efficacia dei boli di Metilprednisolone in pazienti con polmonite da SARS-CoV2 sia giustificabile in termini di sicurezza, soprattutto se la terapia viene iniziata in fase non iniziale (dopo alcuni giorni dalla comparsa dei sintomi) quando la carica virale è ridotta, e sia auspicabile per confermare o meno i risultati degli studi osservazionali.

La terapia con boli sarà associata allo standard di cura che secondo le attuali indicazioni AIFA include desametasone 6 mg/die per 10 giorni. Per quanto riguarda la tipologia dello steroide da utilizzare è ipotizzabile, anche in considerazione dell'efficacia dell'idrocortisone negli studi randomizzati, un effetto di classe della terapia steroidea, per cui abbiamo scelto di utilizzare i boli di metilprednisolone che rappresentano la terapia in boli più utilizzata e standardizzata nelle malattie autoimmuni infiammatorie. I pazienti che faranno i boli di Metilprednisolone nei primi 3 giorni assoceranno anche terapia con desametasone 6 mg al dì, corrispondente a 32 mg die di Metilprednisolone. Tale minima quantità "aggiuntiva" non modificherà la eventuale risposta ai boli di steroide, né incrementerà la loro tossicità. Inoltre, nei pazienti che riceveranno la i boli di Metilprednisolone, la terapia con desametasone per 10 giorni, permetterà, come viene fatto nella pratica clinica corrente nelle malattie autoimmuni, una successiva terapia steroidea continuativa, evitando l'eventuale effetto "rebound" infiammatorio, correlato alla "brusca" sospensione della terapia steroidea dopo i boli.

L'obiettivo generale di questo trial è valutare se l'aggiunta di tre boli per via endovenosa di Metilprednisolone alla terapia standard con desametasone determini un beneficio clinico in pazienti con polmonite da SARS-CoV2.

Obiettivi dello Studio

Obiettivo primario

Valutazione dell'efficacia di tre boli di Metilprednisolone (1 gr/die per tre giorni), in aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da polmonite COVID-19 in termini di tempo alla dimissione dall'ospedale.

Obiettivi secondari

1. Valutazione dell'efficacia di tre boli di Metilprednisolone (1 gr/die per tre giorni), in aggiunta alla terapia standard in pazienti affetti da polmonite COVID-19 in termini di:
 - a. prevenzione della ventilazione invasiva con intubazione oro-tracheale
 - b. sopravvivenza per tutte le cause
2. Valutazione della safety nell'intero periodo dello studio

Obiettivi esplorativi

A scopo esplorativo verrà valutata:

1. la prevenzione dell'aggravamento clinico nei pazienti con un PaO₂/FiO₂ compreso fra i 200 e i 300 mmHg alla randomizzazione
2. la prevenzione della ventilazione non invasiva o di ossigeno ad alti flussi nei pazienti che alla randomizzazione non ricevono ossigeno con questa modalità.

Disegno dello Studio

Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco a due bracci con un rapporto di allocazione 1:1. In questo studio nei pazienti con polmonite COVID-19 viene confrontata la terapia sperimentale in aggiunta alla terapia standard verso la sola terapia standard. Più specificatamente:

- il braccio sperimentale riceverà la terapia con boli di metilprednisolone 1 grammo in 100 ml di fisiologica somministrato in 30 minuti entro 8 ore dall'ingresso in studio, poi ripetuta ai giorni 2 e 3 in aggiunta alla terapia standard.
- il braccio di controllo riceverà il placebo consistente in 100 ml di fisiologica somministrata in 30 minuti entro 8 ore dall'ingresso in studio, poi ripetuta ai giorni 2 e 3 in aggiunta alla terapia standard.

La terapia standard include desametasone 6 mg/die per 10 giorni, in accordo al protocollo dello studio RECOVERY [3]. La terapia standard potrà modificarsi durante lo studio in conformità alle indicazioni delle schede AIFA per quanto riguarda la scelta dei farmaci, i dosaggi o la durata del trattamento.

Lo studio si intende finalizzato al miglioramento della pratica clinica

Durata dello studio

Lo studio, per ciascun paziente, ha una durata di 30 giorni a partire dalla randomizzazione dei pazienti (giorno 1)

Interruzione dello studio Lo studio, per ciascun paziente, si interrompe precocemente in caso di ritiro del consenso alla partecipazione allo studio (withdrawal). Il ritiro del consenso da parte del paziente non comporta l'interruzione del percorso assistenziale per quel paziente.

Criteri di Selezione dei Pazienti

Popolazione in studio

La popolazione in studio include i pazienti con polmonite Covid-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, con bisogno di ossigeno supplementare in qualsiasi modalità di erogazione, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva.

Criteri di inclusione

1. età ≥ 18 anni;
2. Consenso informato per la partecipazione allo studio e per il trattamento dei dati;
3. Diagnosi molecolare con test Polymerase Chain Reaction (PCR) dell'infezione da Sars-CoV2;
4. Ricovero in ospedale in un reparto specialistico per la cura dei pazienti Covid-19 (ad es. Malattie infettive, Pneumologia o Medicina Interna);
5. Necessità di ossigeno supplementare in qualsiasi modalità di erogazione con esclusione della ventilazione meccanica invasiva.
6. PaO₂/FiO₂ compresa fra 100 e 300 mmHg.
7. Diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione oppure Rx torace oppure ecografia polmonare) di polmonite interstiziale da non più di tre giorni;
8. PCR sierica maggiore di 5 mg/dl
9. Intervallo fra comparsa dei sintomi di infezione da SARS-CoV2 e randomizzazione > 5 giorni

Criteri di esclusione

1. Ventilazione meccanica invasiva
2. Presenza di shock o di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva;
3. Gravidanza o allattamento;
4. Insufficienza cardiaca o renale grave;
5. Ipersensibilità nota al metilprednisolone, al desametasone o ad un eccepiante;
6. Diabete non compensato secondo il giudizio del medico
7. Altre condizioni cliniche che controindicano il Metilprednisolone e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico;
8. Terapia con boli steroidei nella settimana precedente l'arruolamento per lo studio
9. Arruolamento in altra sperimentazione clinica
10. Paziente già randomizzato in questo studio

Criteri di Valutazione

Valutazione dell'efficacia

L'endpoint primario di efficacia è la durata del ricovero in ospedale, calcolata come intervallo tra la randomizzazione e la dimissione dall'ospedale senza necessità di ossigeno supplementare. I pazienti trasferiti in altri reparti dell'ospedale a diversa intensità di cura saranno considerati ricoverati. Viceversa, il trasferimento in istituzioni fuori dall'ospedale per l'impossibilità di un trasferimento a domicilio del paziente (ad esempio albergo, casa di riposo) sono considerate dimissioni dall'ospedale. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al giorno 30. Infine, al fine di eliminare l'effetto competitivo del decesso in corso di ricovero con la possibilità di misurare il tempo a dimissione, ai pazienti deceduti prima della dimissione e del giorno 30 verrà attribuito un tempo di osservazione troncato pari a 30 giorni.

Inoltre, vengono definiti gli **endpoint secondari** di efficacia di seguito descritti:

- 1a Sopravvivenza libera da ventilazione invasiva con intubazione orotracheale, definita come intervallo tra la randomizzazione e il primo utilizzo di ventilazione invasiva con intubazione orotracheale o il decesso. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita, in cui non si è fatto ricorso alla ventilazione invasiva con intubazione orotracheale e ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al giorno 30.
- 1b Sopravvivenza complessiva, definita come intervallo tra la randomizzazione e l'eventuale decesso per qualsiasi causa. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita e ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al giorno 30.

Valutazione della safety

Tutti gli eventi avversi seri e non seri osservati durante l'ospedalizzazione e nei 30 giorni della durata dello studio verranno raccolti nel database clinico. Ciascun evento verrà classificato e graduato in base ai criteri CTCAE v 5.0. Per ciascun evento osservato almeno una volta, in ciascun paziente verrà identificato il grado massimo di tossicità rilevato nel corso del ricovero o del periodo successivo alla dimissione.

Valutazione degli endpoint esplorativi

Verranno valutati in popolazioni selezionate i seguenti end-point:

1. Sopravvivenza libera da aggravamento clinico, definita come intervallo tra la randomizzazione e il primo episodio in cui il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ scende sotto del valore di 150 o il decesso. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita, non aggravatisi, e ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al giorno 30. Quest'analisi sarà eseguita nei pazienti con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ all'arruolamento
2. Sopravvivenza libera da ventilazione non invasiva o da somministrazione di ossigeno ad alti flussi, definita come intervallo tra la randomizzazione e il primo utilizzo di ventilazione non invasiva, o la prima somministrazione di ossigeno ad alti flussi, o il decesso. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita, in cui non si è fatto ricorso a ventilazione non invasiva o somministrazione di ossigeno ad alti flussi, e ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al

giorno 30. Quest'analisi sarà eseguita nei pazienti che non ricevono ossigeno con questa modalità alla randomizzazione

Valutazioni Previste

Valutazioni previste durante i 30 giorni dello studio:

- Il giorno 1 è il giorno della randomizzazione a prescindere dall'ora in cui sia stata fatta (00-24). Va ricordato che il trattamento deve iniziare entro 8 ore dalla randomizzazione, indipendentemente dall'ora in cui il paziente è stato randomizzato.
- Per le valutazioni al giorno 1 si possono usare gli esami fatti per la valutazione di eleggibilità prima della randomizzazione
- Gli esami richiesti sono quelli previsti dal protocollo. Il medico è libero di prescrivere esami aggiuntivi a sua discrezione.

Scheda dello studio: trattamento e valutazioni

	Giorno																Visita ^d di fine studio
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21 ^d	28 ^d	
Randomizzazione	●																
Trattamento	●	●	●														
Esami																	
Lab 1 ^a	●		●				●							●			
PCR	●		●				●							●			
EGA	●	●	●	●	●	●	●	secondo necessità clinica									
Temperatura	●	●	●	●	●	●	●	secondo necessità clinica									
Frequenza respir.	●	●	●	●	●	●	●	secondo necessità clinica									
O ₂ terapia ^b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Eventi avversi ^c	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- **Gli esami al giorno 1** sono quelli effettuati per la valutazione dell'eleggibilità
- ^a **Lab 1** include: emocromo, SGOT, SGPT, glicemia, bilirubina, LDH, creatinina, ferritina, D-dimero.
- ^b Tutti i giorni in ospedale, fino alla dimissione o al giorno 28, verrà registrata la modalità di somministrazione dell'ossigeno. Qualora non vi fosse necessità di ossigenoterapia verrà registrata come 0/nessuna.
- ^c Tutti gli eventi avversi, inclusi gli eventi avversi seri verranno registrati dal momento della firma del consenso fino alla visita di fine studio.
- ^d Le visite al giorno 21, 28 e di fine studio (30 giorni) possono essere limitate ad un contatto telefonico se il paziente è a domicilio. La compilazione della visita di fine studio è mandatoria e può corrispondere ad un controllo clinico o ad un contatto telefonico avvenuto in qualsiasi momento nell'arco dei 30 giorni di osservazione prevista dallo studio.

Randomizzazione

La randomizzazione verrà effettuata in modalità centralizzata a cura del Centro Trials del Policlinico San Martino-IRCCS di Genova. La randomizzazione sarà bilanciata per due fattori: centro partecipante, modalità di erogazione dell'ossigeno (in ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi vs altre modalità di erogazione). La sequenza delle assegnazioni verrà generata in base all'algoritmo della minimizzazione.

Procedure di randomizzazione dei pazienti

La registrazione e randomizzazione in studio dei pazienti sarà consentita esclusivamente ai centri clinici autorizzati dal promotore, dopo l'acquisizione del parere etico amministrativo e della autorizzazione del proprio rappresentante legale.

Ai fini della richiesta di arruolamento di un nuovo paziente verranno utilizzate le procedure di randomizzazione da remoto disponibili 24 ore al giorno, 7 giorni su 7, attraverso la piattaforma web based *eclinicaltrials*, amministrata dal Servizio di Epidemiologia Clinica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova. L'indirizzo della home page del sito, da cui si può avere accesso alle procedure, è <https://www.eclinicaltrials.org/ect/>. L'accesso alla piattaforma è possibile tramite preliminare autenticazione, utilizzando nome utente e password personali.

La richiesta di arruolamento di un nuovo paziente avverrà mediante la compilazione del modulo elettronico di randomizzazione, facente parte delle schede di raccolta dati dello studio. Tale modulo conterrà tutte le informazioni relative ai criteri di eleggibilità previsti dal protocollo sperimentale. Prima che la richiesta di randomizzazione venga inoltrata, sarà responsabilità dello sperimentatore accertarsi che:

- il paziente rispetti tutti i criteri di eleggibilità previsti dallo studio
- sia stato ottenuto un valido consenso informato
- la farmacia sia disponibile alla preparazione del farmaco

Contestualmente alla registrazione, il sistema *eclinicaltrials* comunicherà allo sperimentatore il numero di codice che dovrà essere utilizzato successivamente per identificare il paziente su tutta la documentazione prodotta nel corso dello studio, comprese le schede di raccolta dati. L'assegnazione del numero di codice avverrà in modo progressivo, utilizzando una numerazione unica complessiva sull'intera coorte di pazienti randomizzati.

A garanzia del mantenimento del doppio cieco, al completamento della procedura, allo sperimentatore non verrà comunicato il braccio di trattamento, ma il suo numero identificativo. Tale numero sarà composto dal numero di codice del centro e da un numero univoco, non progressivo, e imprevedibile, generato a priori in base ad una sequenza casuale. Numero di codice identificativo del paziente e numero di codice identificativo del trattamento sono da considerarsi due informazioni distinte, associate in maniera univoca allo stesso soggetto

La composizione di ciascun trattamento (placebo vs Metilprednisolone), identificato in base al proprio codice, sarà specificato in un documento che verrà distribuito a ciascuna delle Farmacie Ospedaliere coinvolte prima dell'inizio dello studio. Tale elenco dovrà essere conservato presso le Farmacie stesse, garantendone la riservatezza. La Farmacia Ospedaliera riceverà comunicazione dell'avvenuta randomizzazione di un nuovo paziente presso il proprio centro clinico di riferimento attraverso una email, inviata automaticamente dalla piattaforma *eclinicaltrials*.

Lo sperimentatore del centro clinico dovrà contattare la propria Farmacia Ospedaliera per concordare le modalità e le tempistiche di preparazione del trattamento, rispettando i criteri previsti dal protocollo sperimentale. La somministrazione del trattamento secondo protocollo potrà avvenire solo dopo il completamento della procedura di randomizzazione. Tutti i pazienti, in qualsiasi momento, anche successivo alla registrazione, potranno ritirare il proprio consenso alle procedure previste dal protocollo e/o alla raccolta dei dati sensibili.

La farmacia dovrà garantire il doppio cieco, e non potrà comunicare al clinico il contenuto della preparazione.

Procedure di smascheramento del trattamento

La procedura di smascheramento del trattamento potrà essere completata esclusivamente per ragioni legate alla sicurezza dei pazienti, ovvero in caso di evento avverso grave, situazione in cui si renderebbe necessario conoscere il braccio di trattamento assegnato al momento della randomizzazione. La procedura di smascheramento potrà essere realizzata dallo sperimentatore locale, dopo accesso alla piattaforma *eclinicaltrials*, e la sua motivazione dovrà essere documentata.

La piattaforma registrerà tutte le procedure di smascheramento completate, e ne darà informazione in tempo reale agli utenti indicati dal promotore. Nel corso dello studio tutti gli sperimentatori dovranno garantire che l'accesso alle procedure di smascheramento venga effettuato solo nei casi previsti dal protocollo sperimentale. Lo smascheramento di tutti i trattamenti assegnati verrà effettuato solo al termine dello studio, dopo il database lock preliminare all'analisi dei risultati relativi all'endpoint principale dello studio. Al momento delle analisi statistiche intermedie previste dal protocollo, verranno smascherati solo i trattamenti assegnati ai pazienti che risulteranno dimessi o deceduti al momento della valutazione dei risultati

Protocollo di trattamento

Razionale dell'utilizzo dei boli di metilprednisolone

La terapia con boli di steroide (1 gr al dì per 3 giorni consecutivi) è utilizzata prima della terapia orale steroidea in varie condizioni autoimmuni in caso di complicanze pericolose per la vita del paziente o in caso di severo danno d'organo. L'intento della terapia con boli di metilprednisolone è quello di sopprimere l'infiammazione sistemica in modo rapido e aggressivo. In tale modo il paziente può evitare una terapia steroidea prolungata con dosaggi elevati.

Gli effetti collaterali dello steroide sono correlati alla sua dose cumulativa, che è strettamente correlata alla durata della terapia. Nello studio in questione il paziente randomizzato al braccio sperimentale sarà sottoposto ad una terapia steroidea ad alte dosi di breve durata. La durata di 10 giorni della terapia con desametasone ridurrà la frequenza dei possibili effetti avversi da steroide. Verrà comunque effettuato uno stretto monitoraggio dei possibili effetti avversi, in particolare di quelli infettivi.

Durata, dosaggio e schedula di trattamento sperimentale

- Metilprednisolone endovena in singola somministrazione da 1 grammo una volta al giorno per 3 giorni (al giorno 1, giorno 2 e giorno 3) o placebo con le stesse tempistiche.

Terapia standard

Tutti i pazienti, indipendentemente dal braccio di assegnazione, continueranno a ricevere la terapia già in atto, inclusa quella per la infezione da Sars-CoV2.

Si considera terapia standard in accordo alle indicazioni AIFA:

- desametasone a dosaggi dello studio RECOVERY [3]: desametasone 6 mg/die per 10 giorni

La terapia standard potrà modificarsi durante lo studio in conformità alle indicazioni delle schede AIFA per quanto riguarda la scelta dei farmaci, i dosaggi o la durata del trattamento.

Il Remdesivir, in quanto farmaco registrato, potrà essere somministrato come da scheda tecnica AIFA. L'utilizzo delle Eparine a Basso Peso Molecolare, per quanto non registrate specificatamente per il trattamento dell'infezione da Sars-CoV2, è raccomandato in coerenza con le indicazioni contenute nella scheda tecnica. I ricercatori sono comunque liberi di prescrivere ogni altro farmaco che, secondo la lor valutazione, può essere di beneficio per il paziente.

Considerazioni Statistiche

Dimensione campionaria

L'endpoint primario dello studio è la durata del ricovero in ospedale, inteso come intervallo fra la data di randomizzazione in studio e la data di dimissione ospedaliera senza necessità di ossigenoterapia.

I pazienti trasferiti in altri reparti dell'ospedale a diversa intensità di cura saranno considerati ricoverati. Viceversa, il trasferimento in istituzioni fuori dall'ospedale per l'impossibilità di un trasferimento a domicilio del paziente (ad esempio albergo, casa di riposo) sono considerate dimissioni dall'ospedale. Tutti i tempi di osservazione dei pazienti in vita ancora ospedalizzati 30 giorni dopo la randomizzazione verranno troncati al giorno 30. Infine, al fine di eliminare l'effetto competitivo del decesso in corso di ricovero con la possibilità di misurare il tempo a dimissione, ai pazienti deceduti prima della dimissione e del giorno 30 verrà attribuito un tempo di osservazione pari a 30 giorni.

Assumendo una mediana del tempo alla guarigione clinica pari a 14 giorni nel braccio di controllo, il trattamento sperimentale sarebbe considerato efficace se in grado di ridurre il tempo di degenza del 37.5% in termini relativi (hazard ratio=1.60), abbassando la mediana del tempo alla guarigione clinica a 8.8 giorni. Tale effetto si tradurrebbe in un incremento assoluto della percentuale cumulativa di guarigioni a 14 giorni nel braccio sperimentale pari al 17%, passando dal 50% al 67%.

Se si assume che il tempo alla guarigione clinica in ciascuno dei due bracci di trattamento segua una distribuzione esponenziale, al momento dell'analisi finale dei risultati sarà necessario aver osservato complessivamente almeno 198 guarigioni cliniche, così da garantire allo studio una potenza statistica del 90%, per un log-rank test a due code e un tasso di errore α uguale al 5%.

Si calcola che per osservare 198 guarigioni cliniche, garantendo a tutti i pazienti randomizzati un tempo di osservazione minimo pari a 30 giorni, con un tasso di soggetti dropout complessivo del 5%, sia necessario arruolare in studio 130 pazienti per gruppo, 260 totali.

Analisi statistiche

Popolazioni in studio

Popolazione randomizzata: include tutti i soggetti arruolati, che hanno firmato il consenso informato e che sono stati randomizzati in studio.

Popolazione intention-to-treat (ITT): è composta dai soggetti della popolazione randomizzata, con esclusione delle eventuali randomizzazioni multiple. Ai fini delle analisi statistiche dei risultati i pazienti verranno conteggiati nel braccio a cui sono stati assegnati al momento della randomizzazione, indipendentemente dalla loro compliance o da eventuali inversioni di trattamento. Nel caso di pazienti randomizzati per errore più volte verrà considerata solo la prima assegnazione effettuata.

Popolazione per la safety: include tutti i soggetti della popolazione ITT che hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti previsti dal protocollo terapeutico (sperimentale o di controllo). Ai fini delle analisi statistiche dei risultati i pazienti verranno conteggiati nel braccio di trattamento che hanno realmente ricevuto.

Analisi di efficacia principale

Durata del ricovero in ospedale: le distribuzioni del tempo di ricovero nei due gruppi di trattamento verranno stimate secondo il metodo di Kaplan-Meier, e confrontate con il log-rank test non stratificato. Le stime puntuali della percentuale cumulativa di soggetti dimessi senza necessità di ossigenoterapia a 14 e 30 giorni dalla randomizzazione verranno riportate insieme ai loro intervalli di confidenza al 95%, calcolati in base alla trasformazione log-log. Attraverso il modello di Cox ad hazard proporzionali, verrà calcolato l'hazard ratio e il suo intervallo di confidenza al 95%, quale indicatore riassuntivo di efficacia relativa del trattamento sperimentale.

Analisi di efficacia secondarie

Per tutte le analisi di efficacia secondarie verrà utilizzato lo stesso approccio descritto per l'analisi di efficacia principale. Le analisi di efficacia principale e secondarie verranno effettuate su tutti i pazienti inclusi nella popolazione intention-to-treat. Le analisi relative agli endpoint esplorativi verranno eseguiti sulle sottopopolazioni appropriate, identificate a partire dalla popolazione intention-to-treat.

Ad integrazione delle analisi previste nel piano statistico del protocollo, i risultati relativi ai diversi outcome clinici osservabili nel corso del periodo di osservazione previsto dallo studio verranno inoltre analizzati nei due bracci di trattamento in base ad un modello multistrato, e resi in forma grafica mediante l'elaborazione di stacked probability plot." [34]

Analisi di safety

Le analisi di safety verranno eseguite sulla popolazione per la safety. I risultati verranno riportati in forma di distribuzione assoluta e percentuale del grado massimo di tossicità osservato in ciascun paziente, per tutti gli eventi verificatisi almeno una volta nel corso dello studio.

Analisi intermedie

Vengono pianificate tre analisi intermedie nel corso dello studio, dopo l'osservazione di 50, 100 e 150 eventi, intesi come dimissioni dall'ospedale senza necessità di ossigeno supplementare.

Le analisi intermedie avranno esclusivamente lo scopo di interrompere precocemente lo studio in caso di assenza di evidenze a favore del trattamento sperimentale (analisi di futilità), e verranno condotte attraverso il calcolo della potenza condizionale. L'arruolamento dello studio verrà interrotto in presenza di valori di potenza condizionale inferiori al 30%, assumendo che l'ipotesi alternativa sia vera.

Le analisi intermedie verranno realizzate smascherando solo il trattamento assegnato ai pazienti dimessi o deceduti in corso di ricovero.

Poiché le analisi intermedie per la futilità condizionano in modo molto marginale, da un punto di vista quantitativo, la potenza statistica complessiva dello studio, non viene applicato alcun correttivo sulla dimensione campionaria pianificata.

Sicurezza e Farmacovigilanza

Individuazione e definizione degli eventi reazioni avverse

Qualsiasi evento avverso di cui lo Sperimentatore venga a conoscenza dopo completamento del periodo di osservazione e valutazione clinica e che sia giudicato come possibilmente correlato al trattamento dovrà essere segnalato fino alla chiusura dello studio.

Nel corso dello studio, tutti gli eventi avversi e gli eventi avversi associati devono essere seguiti in modo proattivo. Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per ottenere una risoluzione per tutti gli eventi, anche se gli eventi continuano dopo l'interruzione / completamento dello studio. Lo sperimentatore è responsabile di seguire tutti i SAE fino alla risoluzione, fino a quando il soggetto non ritorna allo stato di base o fino a quando la condizione non si sia stabilizzata con l'aspettativa che rimanga cronica, anche se ciò si estende oltre la partecipazione allo studio.

Evento Avverso (AE)

Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto partecipante allo studio a cui sia stato somministrato il trattamento sperimentale e che non ha necessariamente un rapporto causale con esso. Rientrano in tale definizione effetti derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, sovradosaggio, tossicità correlata o reazioni di ipersensibilità. Un evento avverso può pertanto essere un segno nocivo e non desiderato (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti al trattamento, ma non necessariamente collegati ad esso. Un evento avverso può verificarsi sia nel periodo di trattamento che in quello di follow-up. Un valore di laboratorio anomalo viene considerato un evento avverso se l'anomalia:

- determina la sospensione definitiva del trattamento;
- richiede modifica / interruzione del trattamento, o qualsiasi altro intervento;
- è giudicato essere di notevole importanza clinica.

Reazione Avversa (AR)

Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata al trattamento sperimentale, a prescindere dalla dose somministrata.

Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria (SAR)

Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- impone un ricovero ospedaliero;
- prolunga il ricovero in corso;
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata;
- risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita;
- mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso.

Evento Avverso Serio Inatteso (SUSAR)

Qualsiasi evento avverso serio imprevisto giudicato serio dall'Investigatore e / o dal Promotore, che non è coerente, né in natura né in severità né in frequenza, con le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI).

Valutazione di un Evento Avverso

Lo Sperimentatore (o altro Medico formato alla registrazione e notifica degli AE) è responsabile della valutazione di un AE relativamente a: serietà, gravità, correlazione, prevedibilità ed esito dell'evento.

Serietà

La serietà di un evento definisce gli obblighi e le tempistiche di notifica. I criteri secondo cui lo Sperimentatore valuterà la serietà dell'AE sono quelli riportati nella definizione di "Evento avverso serio (SAE)".

Severità/Gravità

Il criterio di severità non deve essere confuso con il criterio di serietà che è la guida per la definizione degli obblighi di segnalazione. Al verificarsi di una tossicità per la valutazione di gravità occorrerà fare riferimento a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, - NCI CTCAE (Version 5.0).

La gravità degli eventi avversi non elencati nella scala delle tossicità NCI CTCAE term (Version 5.0) sarà valutata sulla base dei seguenti livelli:

1. lieve: l'evento avverso viene facilmente tollerato dal soggetto, causando un disagio minimo e nessuna interferenza con le attività quotidiane; non richiede trattamenti specifici;
2. moderato: l'evento avverso è abbastanza sconcertante da interferire con le normali attività quotidiane ed è migliorato da intervento terapeutico;
3. grave: l'evento avverso impedisce le normali attività quotidiane e necessità di intervento terapeutico specifico;
4. rischio vita: rischio immediato che richiede ospedalizzazione e intervento clinico;
5. morte.

Rapporto di causalità

Lo Sperimentatore valuterà la correlazione tra l'AE e il trattamento rispetto alle informazioni di sicurezza di riferimento (RSI). a prescindere dalla dose somministrata:

- Non correlato: quando l'AE non è ritenuto collegato al trattamento;
- Possibile correlazione (o correlato): quando il nesso causale tra l'AE e il trattamento è reso probabile dalla relazione temporale, natura dell'evento (plausibilità biologica) e dipendenza dalla sospensione / ripresa del trattamento, mentre è ritenuta improbabile la relazione dell'AE con farmaci concomitanti o patologie di base o eventuali procedure specifiche.

Lo Sperimentatore deve considerare come correlati al trattamento anche gli eventi che sono generati da errori di terapia e utilizzi non previsti nel protocollo, compreso il cattivo utilizzo o l'abuso del prodotto e dalla interazione con un trattamento non sperimentale o di trattamenti concomitanti.

Prevedibilità

Qualora l'AE sia giudicato correlato al trattamento, lo Sperimentatore valuterà la prevedibilità rispetto alle informazioni di sicurezza note. L'AE sarà classificato come:

- Atteso: la reazione è coerente con le informazioni sulla tossicità del trattamento elencate tra le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI).
- Inatteso: la reazione NON è coerente con le informazioni sulla tossicità del trattamento elencate tra le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI). Un aumento della frequenza o della gravità di una reazione avversa grave conosciuta e già documentata è da considerare come inattesa.

Esito dell'evento

Lo Sperimentatore indicherà le azioni intraprese in merito al trattamento (sospensione temporanea, riduzione o interruzione del trattamento) ed indicherà se interventi supplementari e non previsti nel protocollo si sono resi necessari per la gestione dell'evento.

Lo Sperimentatore è responsabile di un adeguato follow up clinico dell'AE fino a risoluzione completa o parziale, stabilizzazione, aggravamento o morte (dovuta all'evento stesso). Questo può significare che in talune circostanze il follow up continui anche al termine dello studio.

Gli eventi avversi seri (SAE) verranno raccolti per almeno 30 giorni successivi al periodo di studio. Include nuove ammissioni ospedaliere indipendentemente dalla causa di ricovero e i decessi per qualunque causa.

Registrazione di un evento avverso

Lo Sperimentatore (o altro Medico formato alla registrazione e notifica degli AE) registrerà gli AE e i SAE sia in CRF che nella documentazione sanitaria e provvederà ad aggiornare il registro permanente degli AE.

In questo studio tutti gli AEs verranno registrati nella CRF, fatta eccezione per:

- Eventuali condizioni mediche presenti nel paziente riportate alla valutazione basale, prima dell'inizio del trattamento in studio (il peggioramento di tali condizioni nel corso dello studio verrà invece registrato come un AE).
- Un valore anomalo di laboratorio clinicamente non significativo (che non determina uscita dallo studio, un trattamento specifico, la modifica o l'interruzione del trattamento in studio, altri interventi terapeutici) o che a giudizio dello Sperimentatore non sia da ritenersi clinicamente importante. Se il parametro di laboratorio è parte di un stato patologico, solo la diagnosi del medesimo dovrà essere riportata come AE all'interno della CRF. Se possibile, l'anomalia di laboratorio dovrebbe essere registrata come un termine medico e non semplicemente come un risultato di laboratorio anomalo.

All'interno della CRF, lo Sperimentatore dovrà descrivere l'AE con termini medici, dettagliare le informazioni richieste secondo quanto definito rispetto ai criteri di valutazione dell'evento, e registrare la durata dell'AE (data di presentazione e esito).

Un AE risolto che si ripresenti o che aumenti di gravità dovrà essere registrato come un nuovo evento.

Procedure di Segnalazione di un Evento Avverso Serio

Tutti i SAE/SUSAR devono essere segnalati dallo Sperimentatore immediatamente e non oltre le 24 ore successive a quando è venuto a conoscenza dell'evento. L'evento, oltre a registrazione in CRF in sezione specifica, sarà verificato rispetto agli obblighi di trasmissione tramite EVCTM.

In caso di decesso verrà data comunicazione anche al Comitato Etico di riferimento.

Raccolta e Segnalazione di Eventi Avversi

Il Promotore notificherà tutti i SUSAR che potrebbero influire negativamente sulla sicurezza dei partecipanti a Eudravigilance (attraverso EVCTM), a tutti gli Sperimentatori e i Comitati etici dei centri partecipanti e al titolare AIC, entro i termini dell'articolo 17 della Direttiva europea 2001/20 / CE:

- SUSAR fatali o potenzialmente letali entro 7 giorni
- tutti gli altri SUSAR entro 15 giorni.

Il promotore predisporrà una Relazione annuale di sicurezza (DSUR) secondo quanto previsto da normativa applicabile.

Data Safety Monitoring Committee (DSMC)

Lo studio si avvale di un comitato di esperti indipendenti che valuterà la conduzione dello studio, dei dati di sicurezza e, se necessario, endpoint critici di efficacia. Sulla base della sua valutazione, il DSMC fornisce allo sponsor raccomandazioni per quanto riguarda la modifica, la continuazione o la conclusione dello studio.

Aspetti Etici

Questo studio sarà condotto in piena conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki, ICH (International Conference of Harmonization) o le leggi e la normativa italiana, a seconda di quale sia la protezione maggiore per l'individuo.

Modalità di raccolta del consenso informato

Alla luce delle raccomandazioni AIFA in materia di raccolta del consenso informato per studi clinici in cui si testino farmaci contro il COVID-19 sono ammesse forme alternative alla firma di materiale cartaceo da parte del paziente.

Nel caso in cui non sia possibile ottenere un consenso informato firmato per iscritto dal paziente ai sensi dell'art.3, comma1, lettera d) del D.Lgs.211/2003, è accettato un temporaneo consenso in forma verbale. In tali casi è necessaria la presenza di un testimone imparziale che attesti l'avvenuta somministrazione del consenso e apponga data e firma sul documento di consenso informato presso il sito. È compito dello sperimentatore attestare la modalità di selezione del testimone imparziale.

Protezione dei Dati

L'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, in qualità di promotore afferma il diritto del soggetto alla protezione contro la violazione della privacy e applica le regole per la protezione dei diritti e delle libertà fondamentali delle persone fisiche (partecipanti) in relazione al trattamento dei dati personali in conformità con la GCP e le normative europee e locali. Tutte le informazioni che identificano il paziente saranno mantenute riservate e, nella misura consentita dalle leggi e / o dai regolamenti applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili.

Se il nome del paziente o altre informazioni che consentono potenzialmente l'identificazione del paziente compaiono su qualsiasi documento di studio, deve essere cancellato prima che una copia del documento venga mostrata al Promotore o ai suoi rappresentanti (pseudoanonimizzazione). Secondo la Direttiva 95/46 / CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati, GDPR), la pseudoanonimizzazione dei dati del partecipante implica la sostituzione di qualsiasi caratteristica identificativa dei dati con un valore che non consente di identificare direttamente l'interessato. La chiave del codice (ID paziente) rimane presso il Centro clinico ed è coperta dall'obbligo di riservatezza.

I nomi dei partecipanti alla sperimentazione o qualsiasi altro dato che ne consenta l'identificazione non saranno raccolti e registrati nella Case Report Form (CRF). Nella CRF verrà registrato solo il codice del partecipante (ovvero l'ID paziente). Tutte le informazioni raccolte nella CRF saranno rese accessibili agli investigatori autorizzati dal PI in qualità di responsabile del trattamento nel delegation log degli studi di ciascun centro clinico e l'accesso sarà possibile esclusivamente attraverso il nome utente e la password forniti a ogni investigatore che partecipa allo studio. I risultati dello studio raccolti su un database specifico dello studio verranno archiviati in conformità con le leggi sulla protezione dei dati e in conformità con l'Aggiunta Integrata alla ICH E6 (R1) E6R2.

L'Azienda come responsabile del trattamento dei dati garantirà che:

- i pazienti arruolati nello studio ricevono informazioni dettagliate sul perché i loro dati sono necessari e su come verranno utilizzati;
- è in atto una procedura per rispondere alle richieste di informazioni da parte dei soggetti iscritti allo studio;
- è in atto una procedura per trattare tempestivamente qualsiasi richiesta di informazioni sulla gestione dei dati personali o richiesta di accesso nei termini e nei termini stabiliti dalla legislazione applicabile;

e che i responsabili del trattamento dei dati opportunamente identificati garantiranno che:

- i dati clinici sono elaborati solo per la gestione per la quale sono raccolti, come specificato nel protocollo di studio;
- tutti coloro che trattano i dati personali sono responsabili del rispetto delle buone pratiche di protezione dei dati e sono adeguatamente formati e controllati.

In conformità con la GCP, le informazioni sullo studio saranno tenute al sicuro da adeguate misure fisiche, tecniche, organizzative e di altro tipo per salvaguardare i dati dello studio e prevenirne la riproduzione o l'elaborazione non autorizzata o illegale o la perdita o la distruzione accidentale. Le informazioni sullo studio saranno accessibili solo al personale autorizzato e saranno conservate solo per il tempo necessario.

Il responsabile della gestione dei dati adotterà le misure appropriate per garantire che vengano messe in atto misure tecniche e di sicurezza adeguate durante il trasferimento dei dati di studio all'interno dell'unità di gestione dei dati e che tali trasferimenti di dati vengano effettuati in conformità con la legge locale applicabile. L'assicurazione della qualità valuterà regolarmente il processo e le prestazioni in relazione alla gestione delle informazioni personali. Questa politica verrà aggiornata, se necessario, per riflettere le migliori pratiche in materia di gestione, sicurezza e controllo dei dati.

Tutte le responsabilità sopra indicate sono supervisionate dal Responsabile della protezione dei dati, come definito nel Regolamento Articolo 37 UE 2016/679 (GDPR).

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Covid-19 - Situazione in Italia. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp> (accessed 5 November 2020).
2. New Cases of COVID-19 In World Countries - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/> (accessed 5 November 2020).
3. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* Published Online First: 17 July 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
4. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33:869–889.
5. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33:891–905.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020; 395:497–506.
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* Published Online First: February 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
8. Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung J, Chung M, *et al.* Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020; 35:219–227.
9. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92:424–432.
10. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:529–539.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383:1503–1516.
12. Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, Al Qasim E, Sindi A, Al Johni S, *et al.* Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17:101.
13. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To K-W, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15:543–550.
14. Yu D, Zhu H, Liu Y, Cao J, Zhang X. Regulation of proinflammatory cytokine expression in primary mouse astrocytes by coronavirus infection. *J Virol* 2009; 83:12204–12214.
15. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected (v1.2). 2020; :1–21.
16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *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;180(7):934-943.
17. TheWriting Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19. Corticosteroid Domain randomized clinical trial. *JAMA*. Published online September 2, 2020. doi:10. 1001/jama.2020.
18. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, *et al*; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.
19. Dequin PF, Heming N, Meziani F, *et al*; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published

- online September 2, 2020. doi:10. 1001/jama.2020.
20. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20.
 21. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al.; Cruces COVID Study Group. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One*. 2020 Sep 22;15(9): e0239401. doi: 10.1371/journal.pone.0239401. eCollection 2020.
 22. Tu G-W, Shi Y, Zheng Y-J, Ju M-J, He H-Y, Ma G-G, et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J Transl Med* 2017; 15:181.
 23. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1449–1456.
 24. Sung JJY, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PKS, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax* 2004; 59:414–420.
 25. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.
 26. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31:304–309.
 27. Lee DTS, Wing YK, Leung HCM, Sung JJY, Ng YK, Yiu GC, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1247–1249.
 28. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet (London, England)* 2003; 361:1767–1772.
 29. Xiao J, Ma L, Gao J, Yang Z, Xing X, Zhao H, et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. *Zhonghua nei ke za zhi* 2004; 43:179–182.
 30. Li Y, Wang S, Gao H, Wang J, Wei C, Chen L, et al. [Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients' convalescence]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84:1348–1353.
 31. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr* 2013; 5. doi:10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
 32. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, Alzahrani NA, Alanazi AA, Memish ZA. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2019; 29:48–50.
 33. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:239–246.
 34. Maja von Cube, Marlon Grodd, Martin Wolkewitz, Derek Hazard, Jerome Lambert. Harmonizing heterogeneous endpoints in COVID-19 trials without loss of information - an essential step to facilitate decision making. *MedRxiv* 2020.03.31.20049007; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049007>

Appendice 1: Lista dei Centri

Centro # 1: SOC Malattie Infettive, Azienda USL -IRCCS di Reggio Emilia

PI: Dott Marco Massari, SOC Malattie Infettive

Email: marco.massari@ausl.re.it

Farmacia: Dott.ssa Caterina Turrà, SOC Farmacia

Email: Caterina.Turra@ausl.re.it

Centro # 2: SOC Pneumologia, Azienda USL -IRCCS di Reggio Emilia

PI: Dott Nicola Facciolongo, SOC Pneumologia

Email: Nicola.facciolongo@ausl.re.it

Farmacia: Dott.ssa Caterina Turrà, SOC Farmacia

Email: Caterina.Turra@ausl.re.it

Centro # 3: UO Malattie Infettive, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

PI: Prof. Pierluigi Viale, UO Malattie Infettive

Email: pierluigi.viale@unibo.it

Farmacia: Dott.ssa Morena Borsari, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

Email: morena.borsari@ausl.bologna.it

Centro # 4: UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

PI: Prof. Stefano Nava, UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria

Email: stefano.nava@unibo.it

Farmacia: Dott.ssa Morena Borsari, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

Email: morena.borsari@ausl.bologna.it

Centro # 5: UO Malattie Infettive, AOU Policlinico di Modena

PI: Guaraldi Giovanni, Unità di Malattie Infettive, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;

Email: giovanni.guaraldi@unimore.it

Farmacia: Dr.ssa Marianna Rivasi

Email m.rivasi@ausl.mo.it