

<b>Sinossi</b>	
<b>Titolo del protocollo</b>	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.
<b>Numero EudraCT</b>	2020-004323-16
<b>Codice</b>	RCT-MP-COVID-19
<b>Versione:</b>	1 del 8 novembre 2020
<b>Promotore</b>	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia
<b>Principal investigators</b>	Facciolongo Nicola, Massari Marco, Salvarani Carlo
<b>Obiettivo</b>	L'obiettivo generale di questo trial è valutare se l'aggiunta di tre boli per via endovenosa (ev) di Metilprednisolone alla terapia standard con desametasone determini un beneficio clinico in pazienti con polmonite da SARS-CoV2.
<b>Obiettivo primario</b>	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.
<b>Obiettivi secondari</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. prevenzione della ventilazione invasiva con intubazione oro-tracheale</li> <li>b. sopravvivenza per tutte le cause</li> </ol> </li> <li>2. Valutazione della safety nell'intero periodo dello studio</li> </ol>
<b>Popolazione in studio</b>	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.
<b>Disegno dello studio</b>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>

	<p>in aggiunta alla terapia standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
<b>Eleggibilità dei partecipanti</b>	
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. età <math>\geq 18</math> anni;</li> <li>2. Consenso informato per la partecipazione allo studio e per il trattamento dei dati;</li> <li>3. Diagnosi molecolare con test Polymerase Chain Reaction (PCR) dell'infezione da Sars-CoV2;</li> <li>4. Ricovero in ospedale in un reparto specialistico per la cura dei pazienti Covid-19 (ad es. Malattie infettive, Pneumologia o Medicina Interna);</li> <li>5. Necessità di ossigeno supplementare in qualsiasi modalità di erogazione con esclusione della ventilazione meccanica invasiva.</li> <li>6. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compresa fra 100 e 300 mmHg.</li> <li>7. Diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione oppure Rx torace oppure ecografia polmonare) di polmonite interstiziale da non più di tre giorni;</li> <li>8. PCR sierica maggiore di 5 mg/dl</li> <li>9. Intervallo fra comparsa dei sintomi di infezione da SARS-CoV2 e randomizzazione &gt; 5 giorni</li> </ol>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ventilazione meccanica invasiva</li> <li>2. Presenza di shock o di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva;</li> <li>3. Gravidanza o allattamento;</li> <li>4. Insufficienza cardiaca o renale grave;</li> <li>5. Ipersensibilità nota al metilprednisolone, al desametasone o ad un eccepiante;</li> <li>6. Diabete non compensato secondo il giudizio del medico</li> <li>7. Altre condizioni cliniche che controindicano il Metilprednisolone e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico;</li> <li>8. Terapia con boli steroidei nella settimana precedente l'arruolamento per lo studio</li> <li>9. Arruolamento in altra sperimentazione clinica</li> <li>10. Paziente già randomizzato in questo studio</li> </ol>
<b>Durata, dosaggio e schedula di trattamento</b>	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.
<b>Considerazioni statistiche</b>	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

	<p>ospedaliera senza necessità di ossigenoterapia. 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 <math>\alpha</math> 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.</p>
<b>Analisi statistiche</b>	<p>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. Le analisi di efficacia, principale e secondarie, saranno condotte sulla popolazione intention to treat.(ITT).</p> <p>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.</p>