

SINOSI

Titolo	<i>Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)</i>		
Sponsor-Investigatore	<i>University Medical Center Utrecht - Department Julius Center - Heidelberglaan 100 - Utrecht, The Netherlands</i>		
Coordinatore di studio	<i>Centro Coordinatore Italia: Humanitas Research Hospital Prof. Maurizio Cecconi</i>		
Protocollo N.	<i>REMAP-CAP</i>		
Protocollo - Versione e Data	<i>V 3.0 del 10/07/2019</i>	Fase	<i>IV</i>
Background e razionale	<p><i>La polmonite acquisita in comunità (CAP) che richiede il ricovero in Terapia Intensiva (TI), è associata a elevata mortalità. Tutti i pazienti affetti da polmonite grave o moderata che vengono trattati in un'unità di terapia intensiva o nelle degenze dedicate, ricevono una terapia che consiste in una combinazione di più trattamenti diversi. Di tutti i trattamenti che i medici utilizzano per i pazienti con CAP grave, solo una piccola minoranza è stata testata in studi controllati randomizzati per determinare la loro efficacia comparativa. Di conseguenza, i trattamenti standard che vengono somministrati variano da un Paese all'altro e all'interno dei Paesi. Attualmente, per valutare l'efficacia dei trattamenti per la polmonite vengono confrontate generalmente due opzioni di trattamento (o due opzioni per la stessa modalità di trattamento, dove entrambe sono di uso comune; oppure un nuovo trattamento contro nessun trattamento o placebo dove l'efficacia del nuovo trattamento non è nota). Questo approccio richiede un tempo eccessivo per studiare tutte le opzioni terapeutiche. Inoltre, con</i></p>		

	<i>i disegni di prova convenzionali non è possibile valutare le interazioni che si realizzano tra le opzioni di trattamento.</i>
Popolazione e criteri di selezione dei pazienti	<i>Lo studio arruolerà pazienti adulti con infezione COVID-19 sospetta o confermata e con concomitante CAP grave, utilizzando un disegno noto come REMAP, che è un tipo di piattaforma di prova. All'interno di REMAP, i partecipanti idonei saranno randomizzati per ricevere un intervento in ciascuno di uno o più domini Il nostro centro parteciperà esclusivamente ai domini COVID-19. Un dominio è una categoria di trattamento che contiene una o più opzioni, chiamate interventi. Secondo quanto previsto nei singoli protocolli specifici, in linea con la natura altamente adattativa dello studio, è consentito localmente di aderire ad uno o più bracci di trattamento all'interno di ciascun dominio. Saranno arruolati pazienti adulti di età maggiore ai 18 anni con infezione da COVID-19 sospetta o confermata, mentre saranno esclusi dallo studio i soggetti che non prestano la firma per il consenso alla partecipazione dello studio, i soggetti precedentemente arruolati nello studio REMAP-CAP nei 90 giorni precedenti e pazienti con un rischio di mortalità immediato e imminente nelle 24 ore successive. Ogni dominio ha poi specifici criteri di inclusione ed esclusione, che sono dettagliati nei protocolli allegati.</i>
Disegno e durata dello studio	<i>La piattaforma REMAP utilizza un design adattivo, basandosi su criteri di adattamento predefiniti, che ha diversi vantaggi: evita risultati indeterminati; fornisce una risposta ad una domanda quando si sono accumulati dati sufficienti e non quando si raggiunge un campione pre-specificato; valuta l'effetto delle opzioni di trattamento in sottogruppi di pazienti predefiniti; utilizza i dati già accumulati per aumentare la probabilità che i pazienti all'interno dello studio siano randomizzati a trattamenti che hanno più probabilità di essere benefici; è multifattoriale, valuta più domande contemporaneamente; è destinato ad essere perpetuo (o almeno a tempo indeterminato), sostituendo le nuove domande in</i>

	<i>serie man mano che si risponde alle domande iniziali; può valutare l'interazione tra interventi in domini diversi.</i>
Descrizione del trattamento/prodotto/intervento	<p><i>I centri italiani parteciperanno a tutti i domini COVID e agli interventi di seguito specificati.</i></p> <p>-</p> <p><i>- COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain. In questo dominio i pazienti partecipanti saranno randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti: nessuna modulazione immunitaria o la somministrazione di Tocilizumab. In questo caso si determinerà l'efficacia di diverse strategie di modulazione immunitaria per i pazienti con polmonite grave che hanno un'infezione da COVID-19 sospetta o confermata da test microbiologici.</i></p> <p><i>In questo dominio i centri italiani parteciperanno ai bracci:</i> <i>tocilizumab (IL-6 receptor antagonist; IL6Ra)</i> <i>anakinra</i> <i>sarilumab</i> <i>interferon beta-1a</i></p> <p><i>-Vitamin C Domain. In questo dominio, in relazione al braccio a cui saranno randomizzati, i pazienti saranno soggetti alla somministrazione Vitamina C o al contrario non riceveranno Vitamina C. Anche in questo caso il dominio ha lo scopo di valutare il trattamento dominio specifico</i></p>

, e in questo caso qual è l'effetto e l'efficacia dell'utilizzo della vitamina C in pazienti affetti da CAP ,

In questo dominio i centri italiani parteciperanno ai bracci:

no vitamin C (no placebo)

vitamin C (50 mg/kg IV every 6 hours for 16 doses)

-COVID-19 Therapeutic Anticoagulation Domain.

I trattamenti a cui saranno randomizzati i pazienti in questo dominio del protocollo sono:

tromboprophylaxis venosa secondo gli standard del centro o terapia anticoagulante con eparina non frazionata per via endovenosa o eparina a basso peso molecolare sottocutanea. Anche in questo dominio come negli altri si vuole valutare l'efficacia del trattamento testato e in questo caso della terapia anticoagulante.

In questo dominio i centri italiani parteciperanno ai bracci:

local standard venous thromboprophylaxis
therapeutic anticoagulation with intravenous unfractionated heparin or subcutaneous low molecular weight heparin

-COVID-19 Statin Therapy Domain.

In questo dominio, i pazienti arruolati saranno randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti: No simvastatina o simvastatina. La randomizzazione in questo dominio vuole determinare l'efficacia del trattamento dei pazienti mediante l'impiego delle statine.

In questo dominio i centri italiani parteciperanno ai bracci:

no simvastatin
simvastatin

-COVID-19 Antiplatelet

In questo dominio verrà testata l'efficacia del trattamento dei pazienti mediante l'impiego di sostanza antiaggreganti. I trattamenti per i quali saranno randomizzati i pazienti sono:

nessuna sostanza antiaggregante, aspirina, inibitore P2Y12.

I centri italiani parteciperanno ai seguenti bracci di intervento:

no antiplatelet

aspirin

P2Y12 inhibitor

*-COVID-19 ACE2 RAS Modulation Domain.
In questo dominio i pazienti arruolati saranno randomizzati a ricevere: nessun inibitore RAS (renin-angiotensin system), trattamento con inibitore dell'ACE (Angiotensin converting enzyme inhibitor), trattamento con ARB (Angiotensin II receptor blocker), trattamento con ARB+DMX-200 (i centri italiani non arruoleranno i pazienti per quest'ultimo braccio di randomizzazione).*

I centri italiani parteciperanno ai seguenti domini:

no RAS inhibitor

ACEi

ARB

Obiettivi

L'obiettivo primario di questo studio adattativo è identificare l'effetto di una serie di interventi per migliorare l'esito in pazienti affetti da CAP grave. L'endpoint primario è infatti, per tutti i domini, la mortalità totale a 90 giorni. Gli obiettivi secondari vogliono determinare: l'effetto degli interventi sulla mortalità in terapia intensiva, la durata della permanenza in terapia intensiva, la permanenza ospedaliera, i giorni senza ventilatore, i giorni senza insufficienza d'organo, la sopravvivenza a 6 mesi, la qualità della vita relativa alla salute. Ulteriori endpoint secondari possono essere specificati per un dominio all'interno del Domain Specific Appendix (DSA) pertinente. Alcuni endpoint secondari specifici del dominio possono essere specificati come endpoint chiave del dominio e saranno interpretati insieme all'endpoint primario nel determinare l'efficacia complessiva degli interventi analizzati.

Metodi statistici, analisi dei dati	<i>All'interno della piattaforma REMAP, vengono valutati due o più interventi all'interno di un dominio. Questa piattaforma utilizza analisi statistiche bayesiane sequenziali nel tempo per incorporare nuove informazioni sull'esito della prova, al fine di determinare se un intervento è superiore, se uno o più interventi sono inferiori rispetto a tutti gli altri interventi, o se una o più coppie di interventi sono equivalenti, rispetto all'endpoint primario. L'inferenza statistica è determinata da analisi che utilizzano modelli statistici predefiniti che incorporano regione, paese, periodi di tempo, età e gravità della malattia per adeguarsi all'eterogeneità dei partecipanti che potrebbero influenzare il rischio di morte.</i>
Considerazioni etiche	<p><i>Lo studio sarà condotto in accordo con le linee guida per la buona pratica clinica, e previa approvazione del Comitato Etico.</i></p> <p><i>Ogni paziente verrà arruolato dopo aver ricevuto una informativa adeguata ed aver firmato il consenso informato.</i></p> <p><i>E' prevista un'assicurazione per i pazienti partecipanti</i></p>
Tempistiche dello studio	<p><i>Inizio del progetto: 11/04/2016</i></p> <p><i>Data di completamento della raccolta dati: December 2021</i></p> <p><i>Analisi dei dati: December 2023</i></p>