



SINOSSI DEL PROTOCOLLO	
Titolo dello studio	Studio randomizzato controllato per valutare l'efficacia della somministrazione secondo protocollo di Metilprednisolone rispetto a Desametasone nelle infezioni da SARS-CoV-2 necessitanti supporto respiratorio. Metilprednisolone <i>versus</i> Desametasone nelle polmoniti da SARS-CoV-2 (MEDEAS – <u>M</u> ethylprednisolone Vs <u>D</u> examethasone <u>A</u> ssessment)
Razionale	<p>La pandemia COVID-19 causata dal nuovo coronavirus denominato SARS-CoV-2 si associa in circa il 60% dei casi ospedalizzati ad un interessamento respiratorio necessitante ossigenoterapia e nel 20% dei casi ad una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con necessità di ventilazione meccanica.(1)</p> <p>I cortisonici a bassa dose sono gli unici farmaci in grado di ridurre la mortalità nei casi di infezione severa da SARS-CoV-2. In particolare, il trial randomizzato controllato inglese RECOVERY ha dimostrato l'efficacia del desametasone alla posologia di 6mg/die per 10 giorni nel ridurre la mortalità del 17% in media rispetto alla terapia abituale, in maniera direttamente proporzionale al livello di supporto respiratorio necessario nei diversi sottogruppi.(2)</p> <p>Una metanalisi promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha successivamente analizzato i risultati di altri 6 trials randomizzati controllati (RCTs), confermando il forte razionale per l'impiego di corticosteroidi nelle polmoniti da SARS-CoV-2.(3) Allo stato attuale, tuttavia, non c'è evidenza della superiorità di un farmaco steroideo, né di uno schema terapeutico, rispetto agli altri per mancanza di studi comparativi condotti nel medesimo setting sperimentale.</p> <p>La famiglia dei glucocorticoidi comprende un ampio gruppo di composti che si legano al recettore alfa dei glucocorticoidi (GRα) producendo una risposta farmacologica simile, nonostante il loro effetto antinfiammatorio specifico e le proprietà farmacologiche siano differenti.(4) Sulla base dei risultati dei pregressi RCTs e degli studi farmacocinetici e farmacodinamici, è verosimile che i migliori risultati clinici siano ottenibili con un intervento precoce e un programma di somministrazione che preveda un bolo iniziale finalizzato alla saturazione di GRα, seguita da un'infusione continua per mantenere costante la risposta terapeutica durante tutto il periodo di trattamento.(5,6) Inoltre, il trattamento deve essere somministrato per una durata ponderata sul miglioramento clinico e laboratoristico, e deve essere seguito da una riduzione graduale della dose per evitare la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).</p>





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

In un recente studio osservazionale longitudinale condotto dalla Pneumologia di Trieste ed altri 13 Centri italiani, un protocollo con metilprednisolone a bassa dose prolungata, implementato secondo tali principi farmacologici e somministrato in un sottogruppo di pazienti con polmonite severa ed elevati indici di flogosi, ha dimostrato una riduzione di mortalità pari al 71% oltre al raggiungimento di altri endpoints secondari come un maggior numero di giorni liberi da ventilazione.(7)

Le principali differenze tra il protocollo utilizzato nello studio citato e quello utilizzato nello studio RECOVERY sono: a) il forte razionale biochimico e farmacologico, con precedenti evidenze di efficacia nel ridurre la mortalità in polmoniti severe/ARDS ad eziologia sia batterica che virale in precedenti RCTs; b) la possibilità di modificare la durata del trattamento sulla base di indicatori di gravità clinica; c) la de-escalation lenta della posologia a termine trattamento, al fine di evitare il rebound infiammatorio.

Alla luce di questi dati, il presente studio mira a confrontare, in pazienti ospedalizzati che necessitano di supporto respiratorio non invasivo (ossigenoterapia e ventilazione meccanica non invasiva), l'efficacia del protocollo metilprednisolone sotto riportato con quella del protocollo con desametasone impiegato nel RECOVERY trial nell'aumentare la sopravvivenza entro il giorno 28 e nel ridurre la necessità e la durata della ventilazione meccanica.

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Aug 15];NEJMoa2021436. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
2. Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19 [Internet]. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020 [cited 2020 Nov 16]. p. 2067–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>
3. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2020 Nov 10];324(13):1330–41. Available from: <https://jamanetwork.com/>
4. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor. 2020 Apr;2(4):e0111.
5. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive Care Med [Internet]. 2020 Nov 4 [cited 2020 Nov 10];1–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06289-8>
6. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Vol. 42, Intensive Care Medicine. Springer Verlag; 2016. p. 829–40.
7. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, Santus P, Harari S, Scala R, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2020 Nov 10];7(10). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa421/5904996>





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Obiettivi	<p>L'obiettivo principale è valutare l'efficacia del protocollo con metilprednisolone nel migliorare la sopravvivenza entro il giorno 28 rispetto al protocollo con desametasone. Gli obiettivi secondari valutano l'efficacia del protocollo con metilprednisolone nel raggiungimento di:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Riduzione della necessità e della durata della ventilazione meccanicab) Riduzione della mortalità ospedalierac) Riduzione della durata del ricoverod) Riduzione della durata del fabbisogno di integrazione di ossigenoe) Riduzione longitudinale dei livelli di proteina C reattivaf) Riduzione della progressione della malattia basata sulla scala di progressione clinica dell'OMS (WHO clinical progression scale).(8) <p>8. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research [Internet]. Vol. 20, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Nov 12]. p. e192–7. Available from: www.thelancet.com/infection</p>
Endpoints	<p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Proporzione di sopravvissuti a 28 giorni <p>Endpoints secondari:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Numero di giorni liberi da ventilazione meccanica (sia invasiva che non invasiva) al giorno 28 nei due braccib) Numero di giorni di ospedalizzazione tra i sopravvissuti nei due braccic) Proporzione di pazienti necessitanti tracheostomia nei due braccid) Livelli di proteina C reattiva (mg/L) al giorno 3, 7 e 14 nei due braccie) Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg) al giorno 3, 7 e 14 nei due braccif) WHO clinical progression scale al giorno 3, 7 e 14 nei due bracci
Disegno dello studio	<p>Trial randomizzato controllato in aperto (rapporto di allocazione 1:1), con disegno adattativo secondo un modello sequenziale a 3 stadi O'Brien and Fleming per il ricalcolo della dimensione campionaria ad ogni analisi ad interim. Sono previste regole di interruzione per futilità e per efficacia.</p>





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Numero di soggetti	La dimensione campionaria minima e massima cambierà in modo significativo in base all'effetto osservato (la dimensione media prevista del campione è compresa tra 200 e 680 partecipanti). In particolare, ci si aspetta di arruolare 100 pazienti per braccio nella prima fase e poi tra 15 e 175 per braccio per ogni fase successiva se le regole di interruzione non vengono raggiunte. Il numero effettivo di nuovi partecipanti in ciascun braccio sarà calcolato in base alle stime di efficacia osservata ad ogni analisi ad interim con una potenza condizionale complessiva per la fase successiva pari al 90%. L'ipotesi sperimentale dello studio è che il trattamento con MP migliori la sopravvivenza a 28 giorni dal 77% nel braccio 2 all'87% nel braccio 1 (cioè differenza di rischio 10%). Se questa ipotesi è vera, lo studio ha un errore alfa < 0,025 e una potenza complessiva > 90% utilizzando il test esatto di Fisher.
Siti	Pneumologie <ol style="list-style-type: none">1. Trieste, ospedale di Cattinara2. Milano, ospedale L. Sacco – ASST Fatebenefratelli3. Milano, ospedale SS. Paolo e Carlo4. Foggia, AOU Ospedali Riuniti5. Forlì, ospedale Morgagni-Pierantoni6. Firenze, ospedale Careggi7. Arezzo, ospedale S. Donato8. Pordenone, ospedale S. Maria degli Angeli9. Padova, policlinico universitario10. Pavia, IRCCS S. Matteo11. Vittorio Veneto, ospedale civile12. Treviso, ospedale Ca' Foncello13. Ancona, AOU Ospedali Riuniti14. Parma, ospedale Maggiore15. Vercelli, ospedale S. Andrea16. Napoli, AOU Federico II17. Messina, policlinico G. Martino18. Modena, policlinico universitario19. Milano, ospedale Ca' Granda Policlinico20. Perugia, ospedale S. Maria della Misericordia21. Piacenza, ospedale civile22. Macerata, ospedale generale provinciale23. Manhattan, ospedale Mount Sinai24. Mirandola, ospedale S. Maria Bianca25. Pisa, AOU pisana26. Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII27. Genova, ospedale S. Martino28. Roma, AOU Tor Vergata29. Bari, ospedale S. Paolo30. Roma, AOU Policlinico Umberto I





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

31. Genova, ospedale Villa Scassi
32. Siena, AOU senese

Malattie Infettive

1. Trieste, ospedale di Cattinara
2. Roma, IRCCS L. Spallanzani
3. Ancona, ospedale Umberto I
4. Pesaro, ospedali riuniti Marche nord
5. Vicenza, ULSS8 Berica
6. Mestre, ospedale dell'Angelo ULSS 3 Serenissima
7. Perugia, AOU S. Maria della Misericordia
8. Pordenone, ospedale S. Maria della Misericordia
9. Bologna, policlinico S. Orsola - Malpighi
10. Palermo, AOU Policlinico P. Giaccone
11. Modena, policlinico universitario
12. Catania, ospedale Cannizzaro
13. Milano, ospedale L. Sacco – ASST Fatebenefratelli
14. Torino, ospedale Molinette
15. Varese, ASST Settelaghi
16. Siena, AOU senese
17. Monza, ospedale S. Gerardo
18. Vercelli, ospedale S. Andrea
19. Cremona, ASST Cremona
20. Foggia, AOU ospedali riuniti
21. Bergamo, ASST Papa Giovanni XXII

Medicine d'Urgenza

1. Trieste, Ospedale di Cattinara

Medicine Interne

1. Trieste, Ospedale di Cattinara
2. Modena, policlinico universitario
3. Novara, AOU Maggiore della Carità





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Durata dell'arruolamento	3 mesi
Durata del trattamento	Cfr. "Terapia sperimentale"

Data anticipata di inizio e termine dello studio	Data anticipate di inizio studio: 01 dicembre 2020 Data anticipata di termine studio: 01 aprile 2021
Popolazione target	Qualsiasi paziente ospedalizzato nei Centri partecipanti che sia risultato positivo alla RT-PCR per SARS-CoV-2 su almeno un tampone nasofaringeo o broncolavaggio/lavaggio bronchiolo-alveolare. Non vi sono restrizioni per razza, sesso o etnia. I minori (età <18 anni) sono esclusi al fine di semplificare la procedura di acquisizione del consenso informato.
Criteri di eleggibilità	Criteri di inclusione: a) In grado di comprendere e firmare il modulo di consenso informato b) Positivo per SARS-CoV-2 su almeno un tampone nasofaringeo o broncolavaggio/lavaggio bronchiolo-alveolare c) $PaO_2 \leq 60$ mmHg o $SpO_2 \leq 90\%$ o su HFNC, CPAP o ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV) alla randomizzazione d) Età ≥ 18 anni al momento della randomizzazione





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Criteri di esclusione:

- a) In ventilazione meccanica invasiva (intubato o tracheostomizzato)
- b) Scompenso cardiaco come causa principale dell'insufficienza respiratoria acuta
- c) In ossigenoterapia o ventiloterapia domiciliare
- d) Cirrosi epatica scompensata
- e) Immunosoppressione (neoplasia attiva, trapianto d'organo, HIV-positivo, terapia immunosoppressiva)
- f) In terapia steroidea cronica o altra terapia immunomodulante (ad es. azatioprina, metotrexato, micofenolato, plasma iperimmune)
- g) Insufficienza renale cronica in terapia sostitutiva
- h) Disturbi neuromuscolari progressivi
- i) Disturbo psichiatrico scompensato, deficit cognitivo o demenza
- j) Quadriplegia/emiplegia o quadriparesi/emiparesi
- k) Ordine di non rianimare (do-not-resuscitate order)
- l) Partecipazione ad altri studi clinici che riguardino terapie sperimentali con efficacia provata o attesa sull'infezione da SARS-CoV-2
- m) Qualsiasi altra condizione che, a giudizio dello sperimentatore, possa influire sulla capacità del paziente di attenersi al protocollo terapeutico
- n) Rifiuto di partecipare allo studio o assenza del modulo di consenso informato firmato.





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Terapia sperimentale (inclusa dose e modalità di somministrazione)	<p>I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione di cui sopra sono randomizzati a uno dei seguenti protocolli di trattamento.</p> <p>Braccio 1 (metilprednisolone, MP):</p> <ul style="list-style-type: none">A. Il giorno 1, dose di carico di MP 80 mg in bolo EV in 30 minuti, seguita da infusione continua di MP 80 mg/die in 240 mL di soluzione fisiologica a 10 mL/h.B. Dal giorno 2 al giorno 8: infusione di MP 80 mg/die in 240 mL di soluzione fisiologica a 10 mL/h.C. Dal giorno 9 in poi:<ul style="list-style-type: none">a) Se il paziente non è intubato e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$, ridurre gradualmente a MP 20 mg EV in 30 minuti tre volte al giorno per 3 giorni, poi MP 20 mg EV due volte al giorno per 3 giorni, poi MP 20 mg EV una volta al giorno per 2 giorni, quindi passare a MP cp 16 mg/die 1 cp PO per 2 giorni, quindi MP cp 8 mg/die 1 cp PO per 2 giorni, quindi MP cp 4 mg/die 1 cp PO per 2 giorni;b) Se paziente intubato o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ con almeno 5 cmH₂O CPAP, continuare l'infusione di MP 80 mg/die in 240 mL di soluzione fisiologica a 10 mL/h fino a che $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$, quindi scalare come in a) <p>Braccio 2 (desametasone, DM):</p> <ul style="list-style-type: none">A. DM 6 mg EV in 30 minuti o PO dal giorno 1 al giorno 10 o fino alla dimissione dall'ospedale (se avviene prima di 10 giorni);B. Dopo il decimo giorno, il trattamento viene interrotto.
Terapia standard of care	<p>Entrambi i gruppi ricevono lo stesso standard of care. In particolare:</p> <ul style="list-style-type: none">• Il supporto respiratorio (ossigenoterapia, HFNC, NPPV, IMV, ECMO) è concesso a tutti i pazienti e titolato sulla base del fallimento della linea terapeutica precedente nel migliorare l'ossigenazione (valutata come $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) dopo 24-48 ore.• L'anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata deve essere sempre somministrata a dosaggio profilattico, ovvero a dosaggio anticoagulante in base alle necessità cliniche (condizioni che richiedono anticoagulazione secondo linee guida) o alle comorbidità preesistenti (ad es. paziente già in terapia anticoagulante). <p>Sono consentite terapie aggiuntive, ma devono essere specificate nell'apposita sezione del modulo di raccolta dati.</p>
Rescue therapy	N/A





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI TRIESTE

Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Procedure dello studio/Frequenze	Dati basali (giorno 1) e dati anagrafici: <ul style="list-style-type: none">a) Data di nascitab) Sessoc) BMId) Fumo (sì/no/ex)e) Data di insorgenza dei sintomif) Data di ospedalizzazioneg) Data di randomizzazioneh) Supporto respiratorio alla randomizzazione (ossigeno a bassi flussi, HFNC, NPPV)i) Comorbidità (specificare)
---	--

Università degli Studi di Trieste
Strada di Fiume, 447
Ospedale di Cattinara
34149 Trieste

Tel. +39 040 3994007 +39 040 3994749
Fax +39 040 3994686
e-mail: segreteria.dsm@units.it
www.units.it - dsm@pec.units.it



www.med.units.it



Giorno 3

- a) Peggior rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg) e supporto respiratorio corrispondente
- b) Proteina C reattiva (mg/dL)
- c) WHO clinical progression scale

Giorno 7

- a) Peggior rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg) e supporto respiratorio corrispondente
- b) Proteina C reattiva (mg/dL)
- c) WHO clinical progression scale

Giorno 14

- a) Peggior rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg) e supporto respiratorio corrispondente
- b) Proteina C reattiva (mg/dL)
- c) WHO clinical progression scale

Giorno 28 (dati di outcome)

- a) NPPV (sì/no; se sì date di inizio/fine, in caso di passaggio a IMV e quindi ripresa di NPPV, inserire solo la data di fine della seconda sessione NPPV)
- b) Ventilazione meccanica invasiva – IMV (sì/no; in caso affermativo date di inizio/fine)
- c) HFNC (sì/no)
- d) ECMO (sì/no; se sì, specificare la data di inizio e fine dell'ECMO)
- e) Tracheotomia (sì/no; se sì, specificare la data della tracheotomia)
- f) Pronazione (sì/no)
- g) Data di dimissione ospedaliera
- h) Data di decesso





	<p>Dati relativi al trattamento di studio ed altri trattamenti</p> <p>a) Data di inizio del trattamento</p> <p>b) Data di completamento del trattamento a dose piena</p> <p>c) Data di completamento della riduzione dell'escalation</p> <p>d) Deviazione dal protocollo (sì/no; se sì, data della deviazione e motivo della deviazione)</p> <p>e) Remdesivir (sì/no)</p> <p>f) Anticoagulazione:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eparina a basso peso molecolare (dosaggio profilattico/anticoagulante)• Eparina non frazionata (dosaggio profilattico/anticoagulante)• Warfarin• Nuovi anticoagulanti orali <p>g) Terapie ospedaliere rilevanti diverse dalla continuazione della terapia domiciliare, antibiotici profilattici (specificare farmaco e dosaggio)</p> <p>Dati relativi alla sicurezza</p> <p>a) Eventi avversi correlati al trattamento in studio (Anafilassi, Agitazione, Psicosi, Insonnia, Iperglicemia/diabete di nuova insorgenza, Altro: specificare)</p> <p>b) Complicanze ospedaliere non legate al trattamento in studio (specificare)</p> <p>Altri dati</p> <p>a) Data di dimissione ospedaliera oltre il 28° giorno</p> <p>b) Data di decesso oltre il 28° giorno</p>
--	---





Metodi statistici	<p>Analisi di efficacia (outcome primario)</p> <p>Le analisi ad interim e l'analisi finale verranno condotte tenendo conto del potenziale effetto di ogni singolo componente del disegno adattivo. Le analisi ad interim forniranno:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stima dell'efficacia come differenza di rischio e CI al 95%b) criteri per le regole di arrestoc) se le regole di arresto non sono soddisfatte, l'analisi fornirà il numero di partecipanti da randomizzare per la fase successiva in ciascun braccio. <p>L'analisi finale fornirà la differenza di efficacia stimata come differenza di rischio e relativo CI al 95%.</p> <p>Se la dimensione del campione lo consentirà, verranno condotte analisi per sottogruppi. In questo caso verranno presi in considerazione i seguenti gruppi:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Pazienti che richiedono solo ossigenoterapia a flusso basso o alto flusso (HFNC) durante il periodo di studiob) Pazienti che necessitano solo di ossigenoterapia a basso flusso durante il periodo di studio;c) Pazienti che richiedono ossigenoterapia ad alto flusso (HFNC) ma non supporto ventilatorio durante il periodo di studiod) Pazienti che necessitano di ventilazione meccanica, invasiva o non invasiva, durante il periodo di studioe) Pazienti che richiedono ventilazione meccanica non invasiva ma non ventilazione meccanica invasiva durante il periodo di studiof) Pazienti che necessitano di ventilazione meccanica invasiva durante il periodo di studio. <p>Tutte le analisi saranno condotte dagli statistici della sperimentazione secondo il principio <i>intention to treat</i>.</p> <p>In caso di deviazioni dal protocollo di studio, verrà eseguita un'analisi di sensibilità (ad es. analisi <i>per protocol</i>).</p>
--------------------------	--





Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

	<p>Analisi dei risultati secondari</p> <p>Le variabili binarie saranno gestite secondo modelli di regressione logistica separati per valutare il potenziale effetto di ogni diverso braccio di trattamento. Le variabili continue saranno gestite secondo modelli di regressione lineare. Tutti i modelli saranno aggiustati per età e sesso nel caso di sbilanciamento tra gruppi dopo la randomizzazione.</p> <p>Software per simulazione e analisi</p> <p>Il disegno dello studio, le simulazioni, le analisi ad interim e l'analisi finale dell'outcome primario saranno eseguite con ICON ADDPLAN V 6.1. L'analisi degli esiti secondari sarà effettuata al termine della sperimentazione mediante STATA V.15.</p>
Regolamenti e aspetti etici	<p>Lo studio sarà effettuato secondo i regolamenti dell'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del ministero della salute.</p> <p>Un comitato indipendente di monitoraggio (DSMB) dei dati aiuterà il gruppo coordinatore con il fine di monitoraggio e supervisione della condizione dello studio, di protezione degli interessi etici e di assicurare la sicurezza dei partecipanti e l'integrità dei dati dello studio. Il DSMB sarà formato da 4 membri selezionati tra esperti in malattie infettive, statistici e pneumologi. Nessun membro del DSMB avrà un coinvolgimento diretto nel disegno o nella conduzione dello studio.</p>

