



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

SINOSI DEL PROTOCOLLO	
<b>Titolo dello studio</b>	<p><b><i>Studio clinico di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico volto a confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza di Sarilumab per via endovenosa in aggiunta allo standard of care rispetto allo standard of care, nel trattamento di pazienti con polmonite severa da COVID-19.</i></b></p> <p><b><i>Titolo breve: Efficacia clinica e sicurezza di Sarilumab per via endovenosa in aggiunta allo standard of care, rispetto allo standard of care, nel trattamento dei pazienti con polmonite severa da COVID-19 (Studio ESCAPE)</i></b></p>
<b>Razionale</b>	<p>Il 9 Gennaio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'identificazione, da parte delle autorità sanitarie cinesi, di una nuova specie di coronavirus, successivamente codificato SARS-CoV-2[1]. Questo nuovo virus, inizialmente comparso nella città cinese di Whuan nel dicembre del 2019, ha determinato la rapida diffusione di una sindrome respiratoria acuta, definita COVID-2019, sia all'interno della Repubblica popolare cinese sia in diversi altri paesi nel mondo. L'11 Marzo 2020 il COVID-19 è stata dichiarata pandemia da parte dell'OMS [2]. Lo spettro di manifestazioni cliniche del COVID-19 va da infezioni del tratto respiratorio lievi e autolimitanti sino a forme severe di polmonite con reperti radiologici caratteristici che possono rapidamente progredire verso il distress respiratorio acuto e la morte. [3,4]. I pazienti più anziani, affetti da comorbidità e con un'immunità più fragile sembrano essere a più altro rischio di sviluppare forme severe di COVID-19 [5,6]. Sinora, la patogenesi di COVID-19 non è stata completamente chiarita e, nonostante diversi tentativi con farmaci antivirali e altre strategie terapeutiche, ancora non è stato dimostrato un farmaco specifico efficace contro l'infezione da SARS-COV-2.</p> <p>Diversi studi hanno ipotizzato che alla base delle forme severe di COVID-19 ci sia un'aberrante e eccessiva risposta immunitaria dell'ospite con un'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie, la cosiddetta tempesta citochinica, che sarebbe responsabile dell'infiammazione dell'esteso e duraturo danno a carico del parenchima polmonare.</p>



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

Infatti, è stato riscontrato, nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per forme severe da COVID-19, un aumentato numero di citochine plasmatiche tra cui interleuchina (IL)-6 IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), interferon- $\gamma$ -inducible protein (IP10), monocyte chemoattractant protein (MCP1), macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP1A), e TNF- $\alpha$ , che sarebbe correlato alla severità e alla prognosi della malattia [5,6]. Simili alterazioni sono state riscontrate anche nelle infezioni da SARS e MERS-CoV [7,8].

Tra i mediatori dell’infiammazione, l’IL-6, una citochina pleiotropica e multifunzionale prodotta da diversi tipi di cellule, sembra avere un ruolo chiave nella “tempesta citochinica”. Per questo è stato ipotizzato che interferire con il meccanismo d’azione dell’IL-6 possa avere un potenziale ruolo terapeutico nei pazienti affetti da forme severe di COVID-19. Alla luce di tale ipotesi, un gruppo di ricercatori cinesi ha recentemente pubblicato la propria esperienza nel trattamento di 21 pazienti con forme severe o critiche di polmonite da COVID-19 con un anticorpo monoclonale ricombinante immunizzato anti-IL6, il Tocilizumab (400 mg, per via endovenosa), ottenendo degli inaspettati ottimi risultati in termini di miglioramento clinico e radiologico, normalizzazione dei parametri di laboratorio e durata della malattia [9].

Nell’attesa di dati più attendibili sull’efficacia di tocilizumab da studi clinici randomizzati attualmente in corso, recenti evidenze suggeriscono che l’inibizione sistemica del signaling di IL-6 possa effettivamente avere un valore come terapia di supporto nelle infezioni da COVID-19. Per questo, nuove strategie terapeutiche che utilizzano un meccanismo d’azione analogo al tocilizumab sono state proposte per il trattamento di COVID-19.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

	<p>A queste strategie terapeutiche appartiene sarilumab. Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante IgG1 kappa diretto verso il recettore solubile e legato alla membrana di IL-6 (IL-6R<math>\alpha</math>). È formulato come soluzione per la somministrazione sottocutanea alla dose di 150 e 200 mg ogni 2 settimane. È attualmente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata o severa [10]. L'inibizione del signalling dell'IL-6 da parte del sarilumab determina una riduzione della concentrazione plasmatica IL-6R<math>\alpha</math> solubile e una normalizzazione dei livelli delle proteine di fase acuta e dei markers infiammatori come la proteina C reattiva (PCR), la sieroaamiloide A e il fibrinogeno [11]. Nonostante non ci siano evidenze dirette dell'efficacia di sarilumab per il trattamento della polmonite da COVID-19, la sua azione di inibizione del recettore solubile e di membrana di IL-6 con la conseguente soppressione della cascata proinfiammatoria sia a livello dell'epitelio polmonare che delle cellule immunitarie fa ipotizzare che possa determinare una riduzione della severità delle complicanze polmonari dell'infezione tra cui l'insufficienza respiratoria.</p>
<p><b>Obiettivi</b></p>	<p><b>Obiettivo primario:</b></p> <p>Valutare l'efficacia di sarilumab, in aggiunta allo standard of care, nei pazienti affetti da forme severe di polmonite da COVID19.</p> <p><b>Obiettivi secondari:</b></p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sulla sopravvivenza</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sull'evoluzione clinica</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sulla funzionalità polmonare</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sui parametri dell'iperinfiammazione</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sui parametri della risposta immunologica</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab su altri rilevanti parametri di laboratorio</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sulla risposta radiologica</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sulla risposta virologica</p> <p>Valutare l'effetto del sarilumab sulla durata dell'ospedalizzazione</p> <p>Descrivere il profilo di sicurezza del sarilumab</p>



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

<p><b>Endpoint</b></p>	<p><b>Endpoint primario:</b></p> <p>L’endpoint primario dello studio è il tempo al miglioramento clinico, definito come il tempo intercorso tra la prima dose del farmaco al miglioramento di due punti (rispetto al baseline) in una scala ordinale a 7 punti.</p> <p>La scala ordinale a 7 punti consiste delle seguenti categorie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. non ospedalizzato con la ripresa delle normali attività;</li> <li>2. non ospedalizzato ma incapace di riprendere le normali attività;</li> <li>3. ospedalizzato, senza richiedere supplemento di ossigeno;</li> <li>4. ospedalizzato, con necessità di supplemento di ossigeno;</li> <li>5. ospedalizzato, con necessità di ventilazione meccanica non invasiva (cPAP o NIV);</li> <li>6. ospedalizzato, con necessità di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o ventilazione meccanica invasiva o entrambe;</li> <li>7. morte.</li> </ol> <p><b>Endpoints secondari:</b></p> <p>Gli endpoint secondari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di mortalità entro 30 giorni dal baseline</li> <li>• Tempo dall’inizio del trattamento alla morte</li> <li>• Tempo alla ventilazione meccanica o all’ECMO</li> <li>• Tempo alla ventilazione non invasiva (nei pazienti che al basale necessitano solo supplemento di ossigeno con maschera di venturi o non necessitano di ossigeno)</li> <li>• Tempo all’aumento di PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> maggiore o uguale al 50% per almeno 48 ore rispetto al nadir;</li> <li>• Giorni con ipossiemia (SpO<sub>2</sub> &lt;93% in aria ambiente, o richiedente supplemento di ossigeno o supporto ventilatorio meccanico invasivo o non invasivo)</li> </ul>
------------------------	--



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**

“Lazzaro Spallanzani”

*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*

**UOC Immunodeficienze Virali**

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- Cambiamento della PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> rispetto al basale
- Tempo al cambiamento del MEWS rispetto al basale
- Tempo alla normalizzazione della febbre ( $\leq 36.6^{\circ}\text{C}$  [ascellare], or  $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$  [orale], or  $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$  [rettale o timpanica])
- Giorni con la febbre ( $>36.6^{\circ}\text{C}$  [ascellare], or  $>37.2^{\circ}\text{C}$  [orale], or  $>37.8^{\circ}\text{C}$  [rettale o timpanico])
- Cambiamento di conta dei linfociti, ferritina, D-dimero PCR e LDH rispetto al basale
- Cambiamento rispetto al basale del livello delle citochine infiammatorie (IL1b, IL-6, IL-8, TNF-a) quantificato attraverso saggio automatizzato ELISA.
- Cambiamento rispetto al basale della differenziazione e del profilo di attivazione dei linfociti T CD4 e CD8 analizzata attraverso citofluorimetria.
- Evoluzione rispetto al basale dell'espressione del TLR e della produzione di citochine da parte dei linfociti e dei monociti testate attraverso citofluorimetria.
- Cambiamento dei livelli di conta piastrinica, fibrinogeno e creatinina rispetto al basale
- Miglioramento dei reperti radiologici alla TC ripetuta entro 15 giorni dal basale
- Proporzioni di pazienti che raggiungono la negatività confermata per SARS-COV2 su tamponi naso-faringei (2 tamponi negativi consecutivi a distanza di 24 ore)
- Evoluzione sierologia SARS-CoV2
- Giorni di ospedalizzazione tra i pazienti che sopravvivono
- Proporzioni di pazienti dimessa dall'ospedale
- Tempo alla dimissione
- Eventi avversi seri (incluse infezioni batteriche o fungine severe)
- Anormalità di laboratorio di nuova insorgenza



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 "Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

<b>Disegno dello studio</b>	Studio clinico randomizzato di fase 3, in aperto, volto alla valutazione dell'efficacia clinica e della sicurezza di sarilumab per via endovenosa, aggiunto allo standard of care, rispetto allo standard of care nel trattamento di pazienti con polmonite severa da COVID-19.
<b>Numero di soggetti</b>	<p>Prefissando una potenza dell'80% e un livello di significatività a due code del 5%, assumendo che il tempo mediano al miglioramento clinico dei pazienti nel gruppo di controllo sia stimato a 16 giorni [12], sono necessari 171 pazienti per osservare una riduzione dell'endpoint primario a 10 giorni (riduzione del 37%) nel braccio sperimentale. I pazienti saranno randomizzati secondo un disegno 2:1 al gruppo sperimentale (n=114) e al gruppo di controllo (n=57). La randomizzazione sarà stratificata secondo:</p> <p>1) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥200 mmHg oppure 2) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;200 mmHg or the presence of non-invasive ventilation (NIV or CPAP).</p>
<b>Siti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, COVID Hospital 1, Roma (centro promotore e coordinatore)</li> <li>• Fondazione Policlinico Gemelli, Università Cattolica S. Cuore, COVID Hospital 2, Roma</li> <li>• Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, COVID Hospital 4, Rome</li> <li>• Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma</li> <li>• ASST Santi Paolo e Carlo, Università di Milano</li> <li>• Ospedale Amedeo di Savoia, Università di Torino</li> <li>• Ospedale Santa Maria Goretti, Latina</li> </ul>
<b>Durata dell'arruolamento</b>	2 mesi



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

<b>Durata del trattamento</b>	Il trattamento sperimentale consisterà in una singola dose, ripetibile dopo 12 ore nei pazienti che non presentano miglioramento o presentano un miglioramento parziale.
<b>Data anticipata di inizio e termine dello studio</b>	15 aprile 2020 Il termine dello studio è definito come la data in cui l'ultimo paziente completerà l'ultima procedura dello studio (in ospedale o, se dimesso prima del giorno 30, attraverso valutazione Telefonica) o sarà uscito dallo studio o perso al follow-up.
<b>Popolazione target</b>	Pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV2 documentata ed evidenza radiologica di polmonite in condizioni cliniche critiche o severe. I pazienti candidabili allo studio staranno assumendo terapia antivirale secondo standard of care.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

<b>Criteri di eleggibilità</b>	<b>Criteri di inclusione:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Età maggiore o uguale a 18 anni</li><li>2. Consenso informato firmato dal paziente stesso o da parte del di un rappresentante legalmente autorizzato, se il paziente è impossibilitato a fornire il consenso di persona.</li><li>3. Diagnosi virologica di SARS-CoV2 (real-time PCR su tampone naso faringeo o sierologia positiva)</li><li>4. Evidenza radiologica di infiltrati polmonari al RX torace e alla TC torace</li><li>5. Saturazione di ossigeno (SO<sub>2</sub>) a riposo senza supplementazione di ossigeno &lt; 93% o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 a riposo nei pazienti che richiedono supplemento di ossigeno (sia attraverso maschera di venturi che cPAP o NIV)</li><li>6. Evidenza di iperinflammazione definite come almeno due tra i seguenti parametri:<ol style="list-style-type: none"><li>i. linfociti &lt; 1000/mm<sup>3</sup></li><li>ii. ferritina &gt; 500ng/mL;</li><li>iii. LDH &gt; 300 U/L;</li><li>iv. D-Dimero &gt; 1000 ng/mL</li><li>v. PCR &gt; 3 mg/dL</li></ol></li><li>7. Indicazione ad iniziare la terapia antivirale con idrossiclorochina o lopinavir/ritonavir secondo regolare pratica clinica</li><li>8. Uomini e donne in età fertile che hanno rapporti sessuali devono essere d'accordo a utilizzare metodi contraccettivi specificati in Appendice F</li></ol>
--------------------------------	--



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

**Criteri di esclusione:**

1. Ipersensibilità nota al sarilumab o ai suoi eccipienti
2. Infezioni attive note o alter condizioni cliniche che controindicano l'utilizzo di sarilumab e che non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del clinico.
3. Pazienti trattati con immunomodulatori o farmaci antirigetto
4. Gravidanza/allattamento
5. Conta dei neutrofili < 500 cell/mm<sup>3</sup>
6. Conta piastrinica < 50.000/mm<sup>3</sup>
7. ALT / AST > 5 volte il limite superior di normalità
8. Diverticoli intestinali o perforazione
9. Esistenza di qualsiasi comorbidity pericolosa per la vita o altra condizione medica che a giudizio dell'investigatore, rende il paziente non candidabile allo studio.
10. Severa disfunzione optica
11. Creatinina clearance < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
12. Ventilazione Meccanica o ECMO
13. Arruolamento in un altro trial clinico concorrente
14. Assunzione di un farmaco sperimentale nei tre mesi precedenti.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

<p><b>Terapia sperimentale</b></p> <p>(inclusa dose e modalità di somministrazione)</p>	<p>I pazienti che soddisferanno i criteri di inclusione ed esclusione dello studio saranno randomizzati (2:1) a ricevere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Braccio di trattamento A (braccio sperimentale):</b> continuare lo standard of care come sotto riportato + un’infusione endovenosa di sarilumab 400 mg (due singole dosi da 200 mg in siringhe preriempite ricostituite in 100 ml di soluzione fisiologica allo 0.9% per uso EV). Una seconda dose del farmaco potrà essere somministrata, a giudizio dell’investigatore, dopo 12 ore dalla prima dose.</li> <li>• <b>Braccio di trattamento B (braccio di controllo):</b> continuare lo standard of care come sotto riportato</li> </ul>
<p><b>Terapia standard of care</b></p>	<p>Tutti i pazienti arruolati nello studio riceveranno, come terapia antivirale lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID per via orale per 14 giorni oppure idrossiclorochina, con una dose carico di 400 mg il primo giorno, seguita da 200 mg BID per 10 giorni. L’uno o l’altro trattamento saranno decisi dallo sperimentatore secondo giudizio clinico.</p>
<p><b>Procedure dello studio/Frequenze</b></p>	<p><b>SCREENING (giorno -1/giorno 1)</b></p> <p>Allo screening gli investigatori dovranno valutare l’eleggibilità del paziente allo studio e ottenere il consenso informato scritto.</p> <p>Saranno effettuate le seguenti procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccolta delle caratteristiche demografiche</li> <li>• Raccolta dell’anamnesi e delle terapie mediche concomitanti</li> <li>• Esame obiettivo e parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura)</li> <li>• Parametri respiratori (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> a riposo quando applicabile)</li> </ul>



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

- Supplemento di ossigeno (aria ambiente, cannule nasale, venturi mask, ventilazione non invasiva o device ad alto flusso di ossigeno)
- Test di gravidanza plasmatico (per donne in età fertile)
- Elettrocardiogramma (ECG)
- Esami del sangue di routine (emocromo, creatinina, azotemia, sodio, potassio, ALT, AST, LDH, fibrinogeno, Ddimero, ferritina, PCR)
- Parametri immunologici (IL-6, IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$ , analisi quantitativa e qualitativa dei linfociti T CD4 e CD8, espressione del TLR e produzione di citochine da linfociti e monociti)
- Sierologia per SARS-CoV2
- PCR SARS-Cov2 su tampone nasofaringeo

A seconda dello stato clinico del paziente e del giudizio dell'investigatore al momento dello screening potranno essere effettuati i seguenti esami al fine di escludere infezioni attive o latenti:

- Procalcitonina (PCT)
- Markers HBV (HBsAg, HbsAb, HBcAb)
- IGRA- Quantiferon test
- Antigeni urinari per Legionella pneumoniae e Streptococcus pneumoniae
- Multiplex Filmarray per patogeni pneumotropi

**BASELINE (giorno 1)**

La visita di screening, la randomizzazione e la visita di baseline potranno essere effettuate lo stesso giorno senza necessità di ripetere le procedure.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

Alla visita di baseline, i pazienti eleggibili saranno randomizzati con un rapporto 2:1 a ricevere:

- **Braccio di trattamento A (braccio sperimentale):** continuare lo standard of care e ricevere, in aggiunta, la prima dose ev di sarilumab 400 mg. Una seconda dose del farmaco potrà essere somministrata, a giudizio dell'investigatore, dopo 12 ore dalla prima dose.
- **Braccio di trattamento B (braccio di controllo):** continuare lo standard of care come sotto riportato

Dopo la randomizzazione le seguenti valutazioni saranno effettuate:

- Esame obiettivo e parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura)
- Parametri respiratori (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> a riposo quando applicabile)
- Supplemento di ossigeno (aria ambiente, cannule nasale, venturi mask, ventilazione non invasiva o device ad alto flusso di ossigeno)

**VALUTAZIONI QUOTIDANE (giorno 2- giorno 14)**

Le seguenti valutazioni saranno effettuate dal giorno 2 al giorno 14 o fino alla dimissione (se prima del 14° giorno):

- Esame obiettivo e parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura)
- Parametri respiratori (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> a riposo quando applicabile)
- Supplemento di ossigeno (aria ambiente, cannule nasale, venturi mask, ventilazione non invasiva o device ad alto flusso di ossigeno)
- Esami ematochimici di routine (emocromo, creatinina, azotemia, sodio, potassio, ALT, AST, LDH, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, PCR) ai giorni 3, 5, 7 e 9



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**

“Lazzaro Spallanzani”

*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*

**UOC Immunodeficienze Virali**

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- Parametri immunologici (IL-6, IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$ , analisi quantitativa e qualitativa dei linfociti T CD4 e CD8, espressione del TLR e produzione di citochine da linfociti e monociti) al giorno 9
- PCR SARS-Cov2 al giorno 9 (ripetere se negativo, a 24 ore di distanza)
- Farmaci concomitanti
- Eventi avversi

La frequenza delle valutazioni sarà giornaliera dove non altrimenti specificato.

**VISITA GIORNO 15**

Le seguenti procedure saranno effettuate al giorno 15 dello studio o alla dimissione del paziente se questa dovrebbe avvenire prima del giorno 14:

- TC torace (se la TC del torace viene effettuata per pratica clinica tra i giorni 7 e 14, non dovrà essere effettuata al giorno 15)
- Esame obiettivo e parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura)
- Parametri respiratori (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> a riposo quando applicabile)
- Supplemento di ossigeno (aria ambiente, cannule nasale, venturi mask, ventilazione non invasiva o device ad alto flusso di ossigeno)
- Esami ematochimici di routine (emocromo, creatinina, azotemia, sodio, potassio, ALT, AST, LDH, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, PCR)
- Sierologia per SARS-Cov2
- PCR SARS-Cov2 al giorno 9 (ripetere se negativo, a 24 ore di distanza)
- Farmaci concomitanti
- Eventi avversi



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
 “Lazzaro Spallanzani”  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
 Direttore: Dott. Andrea Antinori

	<p><b>VISITE DI FOLLOW-UP 1 e 2 (giorni 21,30)</b></p> <p>Per i pazienti ospedalizzati, saranno raccolti l'esame obiettivo, i parametri vitali, i parametri respiratori, i farmaci concomitanti e gli eventi avversi. Durante le visite di follow-up saranno ripetuti gli esami ematochimici (non ripetere se effettuati entro 7 giorni per pratica clinica), la sierologia per SARS-CoV2 verrà eseguita al giorno 30 e il tampone nasofaringeo per SARS-CoV2 sarà eseguito ogni 7 giorni (sino a 2 negativi a distanza di 24 ore). Per i pazienti dimessi, verrà effettuata una telefonata per rivalutare lo stato clinico, la temperatura corporea e i sintomi respiratori.</p>
<p><b>Metodi statistici</b></p>	<p>Per l'analisi statistica, il tempo mediano al miglioramento clinico verrà stimato con il metodo di Kaplan Meier e confrontato tra i due gruppi di trattamento attraverso il log-rank test stratificato. Gli hazard ratio e gli intervalli di confidenza al 95% saranno stimati tramite modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox.</p> <p>L'analisi principale di efficacia sarà effettuata sulla popolazione intention to treat. In modo simile, gli endpoints secondari basati su un'analisi “time to” saranno stimati con metodo di Kaplan Meier e confrontati attraverso il log-rank test stratificato</p> <p>I confronti inter-gruppo per le variabili continue saranno effettuati utilizzando il test t di Student o il Wilcoxon rank-sum test a seconda della distribuzione dei dati. Per il confronto delle variabili categoriche inter-gruppo sarà utilizzata la differenza tra proporzioni.</p> <p>Gli endpoint secondari di efficacia costituiti da tassi e proporzioni verranno descritti e confrontati tramite Cochran-Mantel-Haenszel test aggiustato per la variabile di stratificazione.</p> <p>Valori di <math>p &lt; 0.05</math> indicheranno una differenza statisticamente significativa nella variabile testata. Le analisi statistiche saranno effettuate con il software STATA 15.1 software.</p>



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
"Lazzaro Spallanzani"  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*  
**UOC Immunodeficienze Virali**  
Direttore: Dott. Andrea Antinori

<b>Regolamenti e aspetti etici</b>	<p>Lo studio sarà effettuato secondo i regolamenti dell'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il ministero della salute.</p> <p>Un comitato indipendente di monitoraggio (IDMC) 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. L'IDMC sarà formato da 2-5 membri selezionati tra esperti in malattie infettive, statistici, farmacisti ospedalieri e rianimatori. Nessun membro dell'IDMC avrà un coinvolgimento diretto nel disegno o nella conduzione dello studio.</p>
------------------------------------	---