



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

SINOSI DEL PROTOCOLLO	
Titolo dello studio	Adaptive Randomized trial for therapy of COrona virus disease 2019 at home with oral antivirals (ARCO-Home study)
Razionale	<p>Non esistono evidenze che supportano l'utilizzo di farmaci ad azione diretta antivirale contro SARS-COV-2, l'agente eziologico di COVID-19. Studi di molecular docking ed esperienze cliniche non controllate suggeriscono che alcuni farmaci già utilizzati per il trattamento di altre infezioni tra cui Darunavir-cobicistat (DRV-c), Lopinavir-ritonavir (LPV-r), Favipiravir (FAV) e Idrossiclorochina (HCQ) possano avere attività anti-virale nei confronti di SARS-COV-2.</p> <p>Questo protocollo di studio ha l'obiettivo di sperimentare l'efficacia di questi farmaci come terapie domiciliari in una popolazione COVID-19 precoce col fine prevenire la progressione dell'infezione verso forme cliniche gravi o critiche con necessità di ricorso a cure ospedaliere o all'intubazione.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivi primari:</p> <p>Valutazione dell'efficacia della terapia nella riduzione della proporzione dei soggetti con che ancora hanno virus nelle vie aeree superiori dopo 7 giorni di terapia</p> <p>Valutazione dell'efficacia della terapia nella riduzione della proporzione dei soggetti ospedalizzati entro 14 giorni dall'inizio della terapia</p> <p>Obiettivi secondari:</p> <p>Valutazione dell'efficacia della terapia nella riduzione della proporzione dei soggetti con che ancora hanno virus nelle vie aeree superiori dopo 14 e 28 giorni di terapia.</p> <p>Valutazione dell'efficacia della terapia nella riduzione della proporzione dei soggetti ospedalizzati entro 7 o 28 giorni dall'inizio della terapia.</p> <p>Profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci a 7, 14 e 28 giorni</p> <p>Modellizzazione di parametri ematochimici e biochimici tra il T0 ed il T28</p>



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

<p>Endpoint</p>	<p>Endpoint primario:</p> <p><u>Esito virologico</u>: percentuale di pazienti con SARS-CoV-2 gene E and gene M non rilevabile 7 giorni dopo la randomizzazione</p> <p><u>Esito clinico</u>: percentuale di pazienti che non necessitano di ospedalizzazione (NEWS \leq 2) 14 giorni dopo la randomizzazione.</p> <p>Endpoints secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ % di pazienti con geni SARS-CoV-2 E e M non rilevabili al giorno 14 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti con geni SARS-CoV-2 E e M non rilevabili al giorno 28 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti che non necessitano di ricovero in ospedale (NEWS \leq 2) entro il giorno 7 dopo la randomizzazione. ✓ % di pazienti che non necessitano di ricovero in ospedale (NEWS \leq 2) entro il giorno 28 dopo la randomizzazione. ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado \leq 2 secondo CTCAE) al giorno 7 ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado \leq 2 secondo CTCAE) al giorno 14 ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado \leq 2 secondo CTCAE) al giorno 28 ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado \geq 3 secondo CTCAE) al giorno 7. ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado \geq 3 secondo CTCAE) al giorno 14 ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado \geq 3 secondo al CTCAE) al giorno 28 ✓ % di pazienti i ricoverati in terapia intensiva al giorno 7 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti ricoverati in terapia intensiva al 14° giorno dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti ricoverati in terapia intensiva al giorno 28 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 7 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 14 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 28 dopo la randomizzazione ✓ Emocromo completo con formula ai giorni 0, 7 14 e 28 ✓ Funzione epatica ALT, AST e bilirubina ai giorni 0, 7 14 e 28 ✓ Coagulazione complete PT, aPTT and INR ai giorni 0,7,14 e 28 ✓ Altri marcatori D-dimero CPK ed LDH ai giorni 0, 7, 14 e 28
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Trial randomizzato aperto di fase 3 con le seguenti componenti adattative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bracci multipli (4 intervento + 1 controllo) • Disegna sequenziale con a 4 fasi (3 interim analisi + analisi finale) • Ricalcolo del campione di studio per ogni fase • Interruzione precoce per efficacia sul modello "take the winner"
<p>Numero di soggetti</p>	<p>Il sample size medio varia a seconda dell'efficacia osservata. Il minimo campione di studio è di 175 partecipanti ed il massimo campione di studio atteso (<i>on average</i>) è di 435 partecipanti.</p>



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
 "Lazzaro Spallanzani"
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Centri clinici	INMI Lazzaro Spallanzani Roma Italy Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona, ULZ 9 Azienda USL and Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma Azienda USL, Ospedale di Piacenza ASST Cremona
Durata dell'arruolamento	Circa 2 mesi
Durata del trattamento	Nessun trattamento per il braccio di controllo 14 giorni per il braccio DRV-c 14 giorni per il braccio LPV-r 10 giorni per il braccio FAV-r 10 giorni per il braccio HCQ
Data anticipata di inizio e termine dello studio	Data stimata inizio: 20 Aprile 2020 Data stimata termine: 1 Agosto 2020
Popolazione target	Lo studio sarà condotto su 5 regioni, ma in linea di principio, può essere immediatamente esteso in altre regioni all'interno e all'esterno dell'Italia. La popolazione dello studio includerà maschi e femmine non gravide di età pari o superiore a 18 anni con COVID-19. La sperimentazione prevede di arruolare in media da 175 a 435 pazienti e si concluderà in circa tre mesi.



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Criteri di eleggibilità	<p>Criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pazienti che hanno firmato il consenso 2. pazienti che accettano di fare il tampone nasale ed i prelievi ematici necessari 3. pazienti maschi e femmine non gravide ≥ 18 anni; 4. pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata da test (PCR); 5. pazienti con sintomi comparsi da non più di 5 gg; 6. pazienti senza una immediata necessità di ricovero in ospedale ($NEWS \leq 2$) <p>Criteri di esclusione:</p> <p>A. Necessità di ricovero immediato o di ventilazione meccanica e/o ossigenoterapia supplementare o $NEWS \geq 2$;</p> <p>B. Precedente assunzione dei farmaci sperimentali prova meno di 1 mese prima della randomizzazione</p> <p>C. Contemporanea partecipazione ad altro studio clinico per COVID-19</p> <p>D. Gravidanza (in base al test a domicilio)</p> <p>E. Infezione da HIV (basata sull'anamnesi)</p> <p>F. Uso di qualsiasi farmaco antiretrovirale</p> <p>G. Ipersensibilità a uno qualsiasi dei farmaci sperimentale, compresi gli eccipienti</p> <p>H. Uso di farmaci controindicati con la cloroquina (l'elenco completo sarà riportato nel protocollo operativo standard da sviluppare in ciascuno dei cinque centri di reclutamento).</p> <p>I. Portatore di pacemaker e/o anamnesi o sintomi di aritmia cardiaca clinicamente significativa</p> <p>J. Malattia cardiaca attiva o clinicamente significativa, compresa insufficienza cardiaca congestizia (New York Heart Association Classe III o superiore)</p> <p>K. Grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe B o C);</p> <p>L. Uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT/QTc (l'elenco completo sarà riportato nel protocollo operativo standard da sviluppare in ciascuno dei cinque centri di reclutamento)</p> <p>M. Uso di farmaci controindicati con i farmaci sperimentali (l'elenco completo sarà riportato nel protocollo operativo standard da sviluppare in ciascuno dei cinque centri di reclutamento)</p> <p>N. Malattie autoimmuni in terapia al momento della randomizzazione.</p> <p>Le donne in età fertile debbono essere d'accordo di utilizzare un metodo contraccettivo (primario, lo tradurrei efficace) per la durata dello studio</p>
--------------------------------	---



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

<p>Terapia sperimentale</p> <p>(inclusa dose e modalità di somministrazione)</p>	<p>Braccio-1. Darunavir-cobicistat DRV-c (Rezolsta); una compressa rivestita con film una volta al giorno con cibo per 14 giorni. Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.</p> <p>Braccio-2. HCQ (Plaquenil) due compresse due volte al giorno il giorno 1 e una compressa due volte al giorno dal giorno 2 al giorno 10. Ogni compressa rivestita contiene 200 mg di idrossiclorochina</p> <p>Braccio-3. Lopinavir-ritonavir LPV-r (Kaletra) due compresse rivestite con film due volte al giorno con cibo per 14 giorni. Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di Lopinavir coformulato con 50 mg di Ritonavir.</p> <p>Braccio-4. Favipiravir FAV (Avigan) 9 compresse rivestite due volte al giorno il giorno 1 e quindi 4 compresse rivestite due volte al giorno 2 al giorno 10. Ogni tavolo rivestito contiene 200 mg di Favipiravir.</p>
<p>Procedure dello studio/Frequenze</p>	<p>Al tempo 0 e successivamente una volta la giorno:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pressione sanguigna sistolica (mmHg) 2. Pressione sanguigna diastolica (mmHg) 3. SpO2 (%) 4. Temperatura corporea (° C) 5. Frequenza cardiaca (bpm) 6. Necessità di ricovero in ospedale (NEWS ≥ 3) <p>Al tempo 0 e successivamente a, T7; T14 e T28:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visita medica 2. Test molecola per SARS-CoV-2(rilevabile o non rilevabile) 3. Emocromo completo 4. Funzione epatica (ALT, AST, bilirubina tot e diretta) 5. Funzione renale (BUN e creativa) 6. Coagulazione (PT, aPTT e INR) 7. Altri marcatori inclusi: D-dimero, CPK e LDH, glicemia



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

<p>Metodi statistici</p>	<p>Questo è uno studio clinico controllato randomizzato parallelo a più bracci. Abbiamo fissato due ipotesi sperimentali:</p> <p>Ipotesi virologica. Il trattamento precoce con antivirali aumenta la percentuale di pazienti con SARS-CoV-2 non rilevabile nel tratto respiratorio superiore al giorno 7 dopo la terapia dal 25% al 50%;</p> <p>Ipotesi clinica. Il trattamento precoce con antivirali aumenta la percentuale di partecipanti che guariscono senza necessità di ricovero ospedaliero entro il 14 ° giorno successivo alla terapia dal 50% al 75%.</p> <p>Se una di queste ipotesi sperimentali è vera, lo studio ha un errore alfa a due code di <0,05 e una potenza complessiva di > 80%.</p> <p>Procedure di progettazione sequenziale. Il design sequenziale include una procedura a 4 fasi a 5 bracci con regola vincolante per interruzione in base all'efficacia in almeno un braccio attivo (take the win strategy). La funzione di spesa dell'errore alfa è secondo la funzione di O'Brien e Fleming. Il confronto multiplo è corretto secondo Bonferroni.</p> <p>Ricalcolo della dimensione del campione. La dimensione minima e massima del campione cambierà in modo significativo in base all'effetto osservato (min. 175 e max. 435 partecipanti). In particolare, abbiamo previsto 35 partecipanti per braccio nella prima fase e quindi tra 16 e 70 per ogni fase successiva.</p> <p>Analisi di efficacia. Le analisi ad interim e l'analisi finale saranno svolte tenendo conto del potenziale effetto di ogni singolo componente adattativa. Ciascuna analisi forinràalisi intermedia fornirà:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stima dell'efficacia come differenza di rischio e relativo IC al 95% 2. criteri per l'interruzione della regola 3. se il trial non viene concluso, l'analisi fornirà il numero di partecipanti da randomizzare per la fase successiva in ciascun braccio. 4. l'analisi finale fornirà l'efficacia come stima della differenza dell'efficacia come differenza di rischio e relativo IC al 95% <p>Analisi secondarie. Le variabili binarie che includono la necessità di ricovero in ospedale in base al punteggio NEWS e lo stato virologico a T14 / T28 saranno eseguite secondo modelli di regressione logistica. L'analisi di variabili quantitative ripetute a T0, T7, T14 e T28 sarà eseguita secondo modelli di regressione mista con intercettazione standard a livello di pazienti e coefficiente angolare random a livello di tempo.</p> <p>Software per simulazione e analisi</p> <p>La progettazione dello studio, le simulazioni, le analisi ad interim e l'analisi finale degli esiti primari saranno svolte da ICON ADDPLAN V 6.1. Questo è un pacchetto statistico proprietario che contiene un algoritmo approvato per gestire la progettazione adattiva secondo gli standard EMA e FDA. L'analisi dei risultati secondari sarà effettuata al termine della sperimentazione e sarà condotta da STATA V.15</p>
---------------------------------	--



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Regolamenti e aspetti etici	<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>
------------------------------------	---