

COLVID-19

Sinossi del protocollo, versione italiana 1.13 del 07/04/2020

Sinossi: COLVID-19

SINOSSI
COLVID-19**Trattamento con COLchicina di pazienti affetti da COVID-19: uno studio pilota**

EudraCT Number: 2020-001475-33

Promotore: Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Perugia, Piazzale Gambuli, 1 - 06132 - Perugia

Sotto l'Egida della Società Italiana di Reumatologia, (SIR), della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e dell'Associazione italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

Comitato Scientifico

- *Principal Investigators:* Roberto Gerli¹, Massimo Andreoni², Venerino Poletti^{3,4}
- *Co-Principal Investigators:* Daniela Francisci⁵, Marcello Tavio⁶, Franco Baldelli⁷, Roberto Perricone⁸, Fabrizio Conti⁹, Loredana Sarmati², Carlo Perricone¹
- *Coordinating Physicians:* Carlo Scirè¹⁰, Carlo Zerbino¹¹
- *Investigators:* Elena Bartoloni¹; Marco Iannetta²; Elisabetta Teti²; Claudia Ravaglia³; Elisabetta Schiaroli⁵; Andrea Tosti⁵; Valentina Iencinella⁶; Elisabetta Greco⁸
- *Statistician:* Greta Carrara⁹
- *Pharmacovigilance:* Giampaolo Bucaneve¹²

1. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia
2. Malattie Infettive, Dipart. Processi Assistenziali Integrati, Policlinico Tor Vergata, Roma
3. Dipartimento Toracico, Azienda AUSL Romagna, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì
4. Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus University, Aarhus, Danimarca
5. Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia
6. Malattie Infettive e degli Immunodepressi, Dipart. Gastroenterologico e Trapianti, Ancona
7. Malattie Infettive, Ospedale Media Valle del Tevere, USL Umbria 1, Pantalla (PG)
8. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Policlinico Tor Vergata, Roma
9. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, AOU Policlinico Umberto I, Roma
10. Centro Studi SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano
11. Centro Studi AIPO, Milano
12. Farmacovigilanza, Regione Umbria

Contatti dei centri promotori:Roberto Gerli +39 075 578.3975/3436; Fax: 075 5783444; roberto.gerli@unipg.it;Carlo Scirè +39 0532237840; c.scire@reumatologia.itCarlo Zerbino +39 02 36590361, Fax +39 02 66790405; direzione generale@aiporicerche.it

| | |
|-------------------------------|--|
| Titolo dello studio | Trattamento con COLchicina di pazienti affetti da COVID-19: uno studio pilota |
| Sigla dello studio | COLVID-19 |
| Obiettivo dello studio | Valutare l'efficacia e la sicurezza di Colchicina in pazienti affetti da COVID-19 |
| Background | <ul style="list-style-type: none"> • La malattia è caratterizzata da uno stato pro-infiammatorio con alti livelli di IL-1B, IL-1RA e TNF-α • Elevati livelli di IL-6, ma anche di IL-2, IL-10 e TNF-α sono stati osservati in pazienti che necessitavano di terapia intensiva • Il SARS-CoV-2 potrebbe attivare l'inflammasoma NLRP3 • Il SARS-CoV-2 potrebbe utilizzare i microtubuli per la replicazione virale • Il SARS-CoV-2 provoca un'alterata attivazione delle cellule della linea mieloide |
| Razionale | <ul style="list-style-type: none"> • La colchicina agisce inibendo la formazione dei microtubuli • Ha un effetto inibitorio sull'inflammasoma NLRP3 e causa una riduzione dell'asse citochinico IL-1 e IL-6 • Ha un effetto diretto verso i neutrofili |
| Obiettivo Primario | Ridurre il tasso di peggioramento clinico inteso come necessità di ventilazione meccanica, ricovero in terapia intensiva e mortalità |
| Obiettivi Secondari | <ol style="list-style-type: none"> 1. Conta dei globuli bianchi 2. Modifica della "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) 3. Tasso di ripristino dei parametri biochimici (CK, ALT, ferritina) 4. Tasso di remissione di malattia 5. Tossicità della colchicina |
| Disegno dello studio | <p>Questo progetto è stato scritto al momento della pandemia da coronavirus e mentre in Italia il numero di persone che si infettano o sono ricoverate in ospedale per complicanze respiratorie è drammaticamente in aumento. Pertanto, lo scenario clinico e operativo è estremamente variabile e si prevede che rimarrà tale per un tempo imprevedibile. Inoltre, sono disponibili pochissime prove concrete sul decorso della malattia e molti endpoint intermedi prima dell'uso del farmaco sperimentale. Pertanto, è accettato in anticipo che il presente protocollo potrebbe richiedere ripetute modifiche per conformarsi all'evoluzione delle conoscenze sulla pandemia, sul tasso di complicanze e sullo scenario terapeutico per i pazienti che sviluppano polmonite. Si prevede quindi un elevato grado di adattamento, che sarà discusso rigorosamente con il comitato indipendente di monitoraggio dei dati che sarà nominato subito dopo l'approvazione del protocollo.</p> <p>Design generale Studio pilota, multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 2, che prevede l'arruolamento di pazienti con COVID-19.</p> <p>Studio di fase 2 L'obiettivo primario dello studio è il tasso ad un mese di peggioramento clinico inteso come a) insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica, b) necessità di monitoraggio e trattamento in terapia intensiva per insufficienza d'organo; c) mortalità. Dai dati disponibili (1), si può presumere che il tasso di peggioramento clinico inteso secondo i criteri definiti sopra sia di circa il 25% (P0). Per verificare l'ipotesi che il farmaco sperimentale possa dimezzare tale tasso (dal 25% al 12,5%, P1), sono</p> |

| | |
|--|--|
| | necessari 308 pazienti con una potenza dell'80% e un errore alfa bilaterale del 5%. I due bracci saranno randomizzati con 154 pazienti trattati con terapia definita e 154 con colchicina aggiunta al trattamento. L'arruolamento dei pazienti inizierà, ma potrebbe non essere limitato, dai centri di promotori sopra menzionati. |
| Popolazione oggetto di studio | Popolazione in studio: pazienti con polmonite da COVID-19 con deficit di saturazione dell'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero. |
| Criteri di inclusione | <ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi sesso 2. ≥ 18 anni 3. Consenso informato per la partecipazione allo studio (NB. il consenso può essere orale se non è possibile esprimere un consenso scritto. Se il soggetto non è in grado di fornire un consenso informato e un rappresentante autorizzato non è disponibile in tempi molto brevi, il che, a giudizio dell'Investigatore, comprometterebbe il potenziale effetto salvavita del trattamento, il trattamento stesso può essere somministrato senza consenso. Il consenso a rimanere nella ricerca dovrebbe essere richiesto non appena le condizioni del paziente lo consentiranno) 4. Diagnosi virologica dell'infezione da SARS-CoV-2 (RT-PCR) 5. Ricovero ospedaliero con diagnosi clinica/strumentale di polmonite 6. Saturazione di ossigeno a riposo in aria ambiente $\leq 94\%$ 7. Rapporto PaO₂ / FiO₂ da 350 a 200 |
| Criteri di esclusione | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ipersensibilità nota alla colchicina o ai suoi eccipienti 2. Diarrea grave 3. Pazienti che non possono assumere la terapia orale 4. Pazienti in gravidanza e in allattamento 5. Pazienti con grave insufficienza cardiaca, renale (clearance della creatinina (CCL) < 30 mL/min) 6. Pazienti con danno renale o epatico [(AST o ALT > 5 volte i limiti normali in unità internazionali (ULN)] o che assumono inibitori della glicoproteina-P e dell'enzima CYP3A4. 7. Altre condizioni cliniche note che controindicano la colchicina e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico 8. Neutrofili < 1.000 / mmc 9. Piastrine < 50.000 / mmc 10. Diverticolite intestinale o perforazione 11. Pazienti già in terapia intensiva o che richiedono ventilazione meccanica 12. Pazienti trattati con Tocilizumab 13. Pazienti già arruolati in altri studi clinici |
| Durata, dosaggio e schedula del trattamento | I partecipanti riceveranno 0,5 mg di colchicina tre volte al giorno se il peso è inferiore a 100 kg; 1 mg due volte al giorno se il peso è superiore a 100 kg. Tale posologia può essere ridotta se compaiono dei sintomi gastrointestinali a discrezione dello sperimentatore. |
| Metodi Statistici | Le analisi saranno descrittive e verranno stratificate per categorie di età, genere ed altri eventuali fattori clinici ritenuti rilevanti. Lo studio verrà frequentemente monitorato per quanto riguarda sia i dati di efficacia che di sicurezza. |

| Procedura | Basale prima della somministrazione di colchicina (possibilmente non più di un giorno prima) | Quotidianamente durante l'ospedalizzazione | Alla dimissione | Al follow-up a 30 giorni |
|---|---|---|------------------------|---------------------------------|
| Consenso informato | X | | | |
| Criteri di inclusione ed esclusione | X | | | |
| Demografica | X | | | |
| Esame obiettivo inclusivo di peso e altezza | X | | | |
| Anamnesi | X | | | |
| Emogasanalisi ¹ | X | X | X | |
| Valutazione dell'assistenza respiratoria | X | | X | |
| Analisi di Laboratorio ² | X | X | X | |
| Elettrocardiogramma a 12 derivazioni | X | | X | |
| Segni vitali | X | X | X | |
| SOFA score ³ | X | X | X | |
| Radiografia del torace o TC torace ⁴ | X | | X | |
| Revisione eventi avversi | X | X | X | X |
| Revisione terapie concomitanti | X | X | X | |
| Follow-up di sopravvivenza | X | | X | X |

¹ Almeno ogni 3 giorni durante l'ospedalizzazione

² Almeno ogni 3 giorni emocromo, bilirubina, AST, ALT, creatinina, ferritina LDH, PCR

³ SOFA score (PaO₂/FiO₂, Glasgow coma scale, pressione arteriosa media, bilirubina, conta piastrinica e creatinina).

⁴La valutazione radiologica è facoltativa.