

SINOSI

DEF-IVID19 (**DEFI**broside in Co**VID19**)

Uso di Defibrotide in infusione intravenosa per ridurre la progressione dell'insufficienza respiratoria in pazienti con polmonite severa da COVID-19

EudraCT Number: 2020-001513-20

ClinicalTrial.gov Identifier: NCT04335201

Promotore dello studio Ospedale San Raffaele, IRCCS - Via Olgettina 60, 20132– Milano

Principal Investigator

Prof. Fabio Ciceri

Ospedale San Raffaele, IRCCS

Via Olgettina 60, 20132– Milano

Contatti del Promotore e Centro Coordinatore

Unità Sperimentazioni Cliniche Ospedale San Raffaele, IRCCS

Tel: + 39 02 26434289

Fax: + 39 02 2643 4760

e-mail: defi-vid19@hsr.it

<https://www.hsr.it>

SINOSI

Disegno dello studio

Studio prospettico, fase II, interventistico, non-randomizzato, non controllato, multicentrico, no profit. Una corte parallela, osservazionale retrospettiva, di pazienti (solo presso l'Ospedale San Raffaele) non trattati con il farmaco in studio, inclusa nel protocollo COVID-BioB (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04318366) verrà analizzata.

Obiettivi

Obiettivo primario

- Dimostrare che la somministrazione di Defibrotide per via endovenosa in pazienti con polmonite da COVID-19 è in grado di ridurre la progressione della insufficienza respiratoria, l'evoluzione verso intubazione orotracheale e ventilazione meccanica.

Obiettivi secondari

- Valutare la safety di Defibrotide e l'incidenza di reazioni avverse
- Valutare la sopravvivenza globale a giorno+28 e dall'inizio del trattamento
- Valutare la durata complessiva del ricovero
- Valutare l'evoluzione dei parametri biologici di infiammazione sistemica a giorno+7 e +14 dall'inizio del trattamento

Endpoint primari

L'endpoint primario è la riduzione della progressione dell'insufficienza respiratoria acuta grave definite secondo i seguenti criteri:

- Per i pazienti con un baseline $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ (Nava, Lancet 2009) la progressione è definita come 1) $PaO_2/FiO_2 < 200$ (Nava, Lancet 2009), 2) segni di distress respiratorio (dispnea, uso dei muscoli respiratori accessori, movimenti paradossi toraco-addominali) (Nava, Lancet 2009) non corretto dalla ossigeno terapia, 3) trasferimento in terapia intensiva, 4) exitus.

Endpoints secondari

- Sopravvivenza globale (timepoint: 28 giorni dal trattamento)

- Durata del ricovero

- Incidenza e severità delle reazioni al farmaco (ADR)
- Monitoraggio della risposta dei parametri biologici di infiammazione sistemica a giorno+7 e+14 dal trattamento

Popolazione in studio

Lo studio includerà tutti i pazienti affetti da polmonite da COVID-19 (confermata da tampone positivo o da clinica + imaging CT).

Criteri di inclusione

- Diagnosi di polmonite COVID-19: tampone virale positivo e/o imaging e clinica compatibile in assenza di altre documentate diagnosi
- SpO₂ ≤92% in aria ambiente o variazione SpO₂ di 3 punti percentuali in meno rispetto al basale o P/F ≤ 300
- Età ≥18 anni
- Consenso informato o come da indicazioni del CE in caso di pazienti sedati o con sensorio obnubilato

Criteri di esclusione

- Polmonite da COVID-19 insorta da oltre 14 giorni
- Paziente intubato
- Evidenza di infezione non controllata (esclusa l'infezione da SARS-CoV-2)
- Terapia anticoagulante o antitrombotica in corso
- Altra controindicazione medica/di opportunità espressa dal curante
- Ipersensibilità al farmaco in studio o ai suoi eccipienti
- Intabilità emodinamica, necessitante supporto farmacologico
- Gravidanza o allattamento

Piano di trattamento

Esami di screening: Emocromo con formula, funzionalità renale con elettroliti, funzionalità epatica, proteine totali, albumina, LDH, PCR, ferritina, enzimi cardiaci, coagulazione completa con D-dimero, dosaggio IL-6, IL-10, TNF alpha, IFN gamma, PTX3, emogas analisi arteriosa, quantiferon, sierologie per HBV, HCV, HIV, beta-HCG. Per i pazienti trattati presso l'Ospedale San Raffaele sono previsti prelievi di materiale biologico per

Esami da effettuare ogni giorno durante il ricovero ospedaliero: Emocromo con formula, funzionalità renale con elettroliti, funzionalità epatica, LDH, PCR, coagulazione completa con D-dimero, emogas analisi arteriosa.

Esami da effettuare a +7 e +14 giorni dall'inizio del trattamento con il farmaco in studio: Emocromo con formula, funzionalità renale con elettroliti, funzionalità epatica, LDH, PCR, ferritina, coagulazione completa con D-dimero, dosaggio IL-6, IL-10, TNF alpha, IFN gamma, PTX3, emogas analisi arteriosa. Per i pazienti trattati presso l'Ospedale San Raffaele sono previsti prelievi di materiale biologico per biobancaggio.

I pazienti saranno trattati secondo le procedure standard istituzionali (farmaci antivirali inibitori delle proteasi e idrossiclorochina (HCQ), se necessario metilprednisolone 1mg/kg die dose massima) in associazione con Defibrotide 25 mg/Kg peso corporeo dose totale/die (6.25 mg/Kg peso corporeo ogni 6 ore) per 14 giorni. La somministrazione del Defibrotide avviene per via endovenosa in infusione di due ore.

Campione

Lo studio prevede l'arruolamento di 50 pazienti.

Disegno statistico e calcolo del campione

Lo studio include una popolazione di pazienti inclusa nella fase II. Un campione di 50 pazienti con polmonite COVID-19 consentirà di rilevare una riduzione assoluta del tasso di progressione dell'insufficienza respiratoria al giorno + 14 dopo il trattamento del 20%, supponendo che il tasso effettivo di fallimento nei corrispondenti pazienti non trattati sia del 70% (alfa = 5%, potenza = 90%, test a due code), secondo i dati riportati in letteratura (Yang et al, Lancet 2020)La stima utilizzata per la definizione del sample size sarà rivalutata regolarmente nel corso dello studio per consentire eventuali aggiustamenti in relazione ai risultati della coorte osservazionale di riferimento.

Presso il Centro Coordinatore, Ospedale San Raffaele, verrà analizzata una corte osservazionale parallela di tutti i pazienti inclusi nel protocollo istituzionale COVID-BioB (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04318366), le cui caratteristiche verranno confrontate per i principali outcomes, previa verifica della comparabilità delle due popolazioni in studio.

Monitoraggio della sicurezza dei pazienti

Il Board di Monitoraggio per la Sicurezza dei Dati (DSMB) eseguirà il monitoraggio al fine di controllare la sicurezza dei pazienti in studio.

Keywords

COVID-19, insufficienza respiratoria acuta, Defibrotide, intubazione oro-tracheale.