

Ospedale Luigi Sacco
Via GB Grassi, 74 – Milano 20157

PROTOCOLLO DI STUDIO

ENOXAPARINA A DOSI PROFILATTICHE O TERAPEUTICHE CON MONITORAGGIO DEGLI QUTCOMES NEI SOGGETTI INFETTI DA **COVID-19: STUDIO PILOTA SU 300 CASI ARRUOLATI PRESSO ASST-FBF-SACCO**

*Codice dello Studio: **EMOS-COVID***

Data della versione del Protocollo: 11 Maggio 2029

EudraCT number: 2020-002214-40

Versione 2.0

GRUPPO di LAVORO

Massimo ARQUATI (Sperimentatore Principale), Spinello ANTINORI, Manuela NEBULONI,
Umberto RUSSO, Maddalena Alessandra WU

Ospedale Universitario L. Sacco ASST-FBF-SACCO

Con la collaborazione e consulenza in:

- Anatomia Patologica: Manuela NEBULONI e Roberta ROSSI
- Anestesia e Rianimazione: Riccardo COLOMBO e Marco GEMMA
- Ematologia ed Emostasi: Augusto B. FEDERICI e Umberto RUSSO
- Malattie Infettive: Spinello ANTINORI e Giuliano RIZZARDINI
- Medicina Interna: Antonio BRUCATO, Chiara COGLIATI e Maddalena A. WU
- Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso: Massimo ARQUATI e Maurizio SALA
- Neurologia: Pierluigi BERTORA e Leonardo PANTONI
- Pneumologia: Gian Giuseppe NEGRETTO e Pier Achille SANTUS

SINOSI

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: <u>E</u> NOXAPARINA A DOSI PROFILATTICHE O TERAPEUTICHE CON <u>M</u> ONITORAGGIO DEGLI <u>O</u> UTCOMES NEI <u>S</u> OGGETTI INFETTI DA COVID-19: STUDIO PILOTA SU 300 CASI ARRUOLATI PRESSO ASST-FATEBENEFRAPELLI-SACCO (STUDIO EMOS-COVID)
SPONSOR/PROMOTORE: ASST-FBF-SACCO
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO Dr. Massimo Arquati
CENTRO COORDINATORE <i>(solo per studi multicentrici):</i>
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Reparti di Anestesia e Rianimazione, Ematologia ed Emostasi, Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina d'Urgenza, Neurologia, Pneumologia - Ospedale Universitario ASST-FBF-SACCO , Milano.
FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO Le attuali indicazioni della WHO prevedono la profilassi con Eparina a Basso Peso Molecolare nei pazienti critici con COVID-19 per la prevenzione del VTE. Un'analisi retrospettiva su 415 casi di polmonite grave in corso di COVID-19 (presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 atti/min; SpO2<93% a riposo; PaO2/FiO2 <300) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di enoxaparina (dose di 40-60 mg/die) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza (mortalità a 28 giorni del 32.8% nei soggetti trattati con enoxaparina vs 52.4% soggetti non trattati, p=0.017, pari a una riduzione della mortalità di circa il 20% nei pazienti trattati) . L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano livelli molto elevati di D-DIMERO (>3000 ng/mL) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score > 4) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con enoxaparina con valori di D-DIMERO nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici. La somministrazione di enoxaparina potrebbe quindi rappresentare un agente terapeutico aggiuntivo efficace nelle diverse fasi dell'evoluzione della malattia. Al momento tuttavia non ci sono indicazioni certe relative alla posologia più idonea soprattutto nelle situazioni di maggior criticità. Tra le proprietà non-anticoagulanti più note dell'eparina è da annoverarsi l'azione antinfiammatoria, che include il legame con citochine, l'inibizione della chemiotassi e della migrazione leucocitaria e la neutralizzazione del fattore C5a del complemento. Inoltre l'enoxaparina potrebbe avere un ruolo nell'antagonizzare lo sviluppo e progressione della disfunzione endoteliale, che sempre maggiori dati dimostrano contribuire alla patogenesi della ARDS da SARS-CoV-2. Infine recenti studi sperimentali evidenziano la possibilità di un'azione antivirale dell'enoxaparina, attraverso un meccanismo di legame competitivo al SARS-CoV-2, garantito dalla struttura molecolare e dalla natura polianionica del farmaco. Tra le diverse formulazioni di EBPM solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti non chirurgici: la dose raccomandata è di 40 mg (4000 U) al giorno sottocute per almeno 6-14 giorni. Nello studio EMOS-COVID enoxaparina viene utilizzata a dose terapeutica nel braccio di confronto vs dose di profilassi, dopo randomizzazione al momento dell'arruolamento dei pazienti con COVID-19.

TIPO di STUDIO

SPERIMENTALE RANDOMIZZATO di FASE 3 che confronta l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di enoxaparina a dose profilattica (trattamento standard) ed enoxaparina a dose terapeutica (Trattamento OFF-LABEL) in 300 pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) e/o elevati valori di D-dimero arruolati da vari reparti (Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina Urgenza, Pneumologia) di un singolo istituto, la ASST-FBF-SACCO.

A tutti i pazienti ricoverati verrà somministrata EBPM a dose profilattica (standard of care).

La randomizzazione sarà effettuata nel momento in cui vengano soddisfatti i criteri di arruolamento.

I pazienti con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ e/o D-Dimero > 2000 ng/ml verranno randomizzati per l'assegnazione a uno dei due bracci di intervento:

- **braccio A:** enoxaparina a dose di profilassi (4.000 U)
- **braccio B:** enoxaparina alla dose terapeutica di 70 U/Kg x 2 ogni 12 ore

POPOLAZIONE IN STUDIO

I 300 pazienti previsti dallo studio verranno arruolati in maniera consecutiva dopo il ricovero in uno dei vari reparti (Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina Urgenza, Pneumologia) della ASST-FBF-SACCO nel momento in cui vengano soddisfatti i seguenti criteri:

Criteri di inclusione

- polmonite da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) e/o elevati valori di D-DIMERO (> 2000 ng/ml)
- consenso informato scritto valido

Criteri di esclusione

- età < 18 e > 80 anni
- emorragia in atto o pregressa (ulcera peptica in trattamento, varici esofagee, aneurismi cerebrali, neoplasia a rischio emorragico, cirrosi epatica, ictus emorragico < 1 anno)
- piastrinopenia ($< 100 \times 10^9/L$)
- anemia ($\text{Hb} < 8$ g/dl)
- alterazioni emostasi (PT e/o aPTT > 1.5 ; fibrinogeno < 150 mg/dl)
- coagulopatia da consumo (criteri ISTH) [15, 16]
- trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare documentata all'ingresso
- duplice terapia antiaggregante
- terapia anticoagulante in atto
- allergia a EBPM
- pregressa piastrinopenia da eparina
- chirurgia maggiore < 1 mese; neurochirurgia < 3 mesi; chirurgia oculistica < 3 mesi (esclusa cataratta)
- gravidanza
- ipertensione arteriosa non controllata ($\text{PAS} > 160$ mm Hg; $\text{PAD} > 100$ mm Hg)
- insufficienza renale definita come clearance creatinina < 30 ml/min
- ricovero in rianimazione o intubazione oro-tracheale
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$

INTERVENTO

Ognuno dei 300 pazienti arruolati verrà randomizzato in uno dei due bracci di intervento:

braccio A: enoxaparina a dose di profilassi (standard 4.000 U; 6.000 U se peso > 100 Kg)

braccio B: enoxaparina alla dose terapeutica di 70 U/Kg x 2 ogni 12 ore*

* Per uniformità di somministrazione si prevede la possibilità di applicare un calcolo semplificato della dose terapeutica di enoxaparina secondo il seguente schema:

- peso < 65 Kg: 4.000 U x 2 - peso > 65 Kg: 6.000 U x 2 - peso > 100 Kg: 8.000 U x 2

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min verrà valutata la posologia più idonea.

Dopo la dimissione è prevista una profilassi post-ricovero per 4 settimane (dose 4000 U die).

Il trattamento con enoxaparina sia del braccio A sia del braccio B verrà monitorato con esami clinici e di laboratorio di 1° livello e 2° livello nei tempi:

- All'arruolamento prima della randomizzazione
- A una settimana dalla randomizzazione

Alcuni esami di 1° livello verranno ripetuti ogni 72 ore secondo il prospetto successivo.

Esami biochimici ed ematologici di primo livello (presso il Laboratorio Centrale):

-emocromo*

-coagulazione (PT*, PTT*, fibrinogeno*, D-dimero*),

-biochimica (urea*, creatinina*, sodio*, potassio*, cloro*, calcio*, magnesio*, bilirubina totale*, ALT-AST*, fosfatasi alcalina, gamma-GT, LDH*, CPK*, PCR*, albumina*, troponina, sideremia, transferrina, ferritina*, trigliceridi, colesterolo + HDL, aptoglobina)

-interleukina-6**

-HBsAg, Ab anti HBs, Ab anti HBc, Ab anti HCV, HIV, Treponema pallidum Ab

(* *esami di laboratorio da ripetere ogni 72 ore; **da ripetere dopo sette giorni*)

Esami ematologici di secondo livello (presso il laboratorio del Centro Emostasi e Trombosi della UOC di Ematologia e Medicina Trasfusionale):

- Fibrinogeno metodo Clauss,
- Fattori VII, X, e VIII, VWF antigene ed attività,
- Antitrombina, Proteina C, Proteina S,
- Plasminogeno, Alpha2-antiplasmina.

Verranno effettuati contemporaneamente nuovi test di emostasi per la valutazione dei processi di trombo-infiammazione del microcircolo in collaborazione con i Ricercatori della SCRIPPS CLINIC di LA JOLLA, CA, USA in uno studio biologico chiamato "Studio dei Processi TromboInfiammatori Microvascolari Associati a difetti dell'Emostasasi nei pazienti con COVID19 (Acronimo= **STIMA-EMOS-COVID**)

Esami strumentali

CUS arti inferiori all'ingresso e dopo 7 giorni in caso di negatività e persistenza di elevati valori di D-Dimero per escludere la presenza di una TVP.

CONTROLLO

Il gruppo di confronto è rappresentato dal braccio A che va considerato il trattamento di riferimento rispetto al braccio B. Lo studio potrà essere interrotto esclusivamente per motivazioni relate alla safety evidenziate nel corso di valutazioni ad interim durante le quali verrà confrontata l'incidenza di eventi trombotici clinicamente significativi (segni clinici di TVP o EP successivamente documentate strumentalmente) e di eventi emorragici maggiori (criteri ISTH) nei due bracci di trattamento.

TERAPIE CONCOMITANTI

Non sono ammesse le terapie elencate nei criteri di esclusione (VKA, DOAC, duplice antiaggregazione). Sono ammesse tutte le terapie previste per il trattamento della infezione da COVID-19 (idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, corticosteroidi, ritonavir/lopinavir) e per le patologie croniche anamnestiche.

Tutti i trattamenti effettuati durante il ricovero saranno registrati nella CRF di ogni paziente.

OUTCOMES

I 300 pazienti previsti dallo studio EMOS-COVID verranno analizzati per i seguenti esiti (OUTCOMES) sia di efficacia sia di sicurezza della enoxaparina impiegata a dosi profilattiche (Confronto standard) oppure a dosi terapeutiche (Nuovo trattamento OFF-LABEL)

A) Efficacia

OUTCOME primario:

- Mortalità (durante il ricovero ospedaliero e a 30 giorni dall'arruolamento)
- Progressione del quadro di insufficienza respiratoria valutata in termini di:
 - giorni di ventilazione a pressione positiva (CPAP)
 - percentuale di trasferimenti in rianimazione
 - necessità di intubazione oro-tracheale

OUTCOMES secondari:

- PaO₂/FiO₂ > 300 a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- FR < 20 atti/min a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- Eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus ischemico)*
- TVP documentata alla CUS*

B) Sicurezza

- Emorragie maggiori (criteri ISTH) [15-17]*
- Emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti*

*** insorti durante il ricovero o entro 6 mesi dalla randomizzazione**

Durata di arruolamento dello studio: 12 mesi

Durata della somministrazione del farmaco: durante tutto il periodo di ricovero in ospedale.

Periodo di arruolamento: da Maggio 2020 fino a Maggio 2021.

Periodo di Follow-up: 3 e 6 mesi dopo la dimissione.