

**CHOICE-19**

Sinossi del protocollo, versione italiana 2 del 30/04/2020

Sinossi: CHOICE-19

EudraCT Number: 2020-001806-42

**Colchicina in pazienti con COVID-19: uno studio domiciliare****Promotore:**

Società Italiana di Reumatologia (SIR), via Turati 40, 20121 Milano (MI)

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) Via del Sansovino 179, 50142 Firenze (FI)

**Comitato Scientifico***Principal Investigators*Roberto Gerli<sup>1</sup>Claudio Cricelli<sup>2</sup>*Co-Principal Investigators*Roberto Caporali<sup>3</sup>Andrea Doria<sup>4</sup>Elena Bartoloni<sup>5</sup>Carlo Perricone<sup>5</sup>Gerardo Medea<sup>6</sup>Pierangelo Lora Aprile<sup>6</sup>Alessandro Rossi<sup>6</sup>Damiano Parretti<sup>6</sup>Ignazio Grattagliano<sup>6</sup>*Investigators:*Alberto Magni<sup>6</sup>, Erik Lagolio<sup>6</sup>, Giacomo Cafaro<sup>5</sup>*Coordinating Physicians*Aurelio Sessa<sup>6</sup>, Francesco Lapi<sup>6</sup>*Farmacovigilanza*Giampaolo Bucaneve<sup>7</sup>

1. Reumatologia, Azienda Universitario-Ospedaliera di Perugia, Presidente Eletto SIR
2. Presidente SIMG
3. Reumatologia, Università di Milano
4. Reumatologia, Università di Padova
5. Reumatologia, Azienda Universitario-Ospedaliera di Perugia
6. Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
7. Farmacovigilanza, Regione Umbria

<b>Obiettivo dello studio</b>	Valutare l'efficacia e la sicurezza di colchicina nel ridurre il tasso di ospedalizzazione di pazienti domiciliari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2
<b>Razionale</b>	L'infezione da SARS-CoV-2 è caratterizzata da uno stato pro-infiammatorio con produzione, tramite attivazione dell'inflammosoma NLRP3, di elevate concentrazioni di citochine infiammatorie, quali IL-1 $\beta$ , IL-1RA e TNF- $\alpha$ e IL-6, la cui liberazione è particolarmente elevata nei pazienti che necessitano di ospedalizzazione. La colchicina ha un diretto effetto inibitorio sulla formazione dei microtubuli utilizzati dal virus per la replicazione ed esercita un effetto inibitorio sull'inflammosoma NLRP3, causando quindi riduzione dell'asse citochinico IL-1 e IL-6. Al momento non esistono terapie codificate per il trattamento dei pazienti sintomatici con infezione COVID-19 che non necessitano di ospedalizzazione i quali vengono trattati con sola terapia sintomatica. Il decorso della malattia si complica però, fino al 20% dei casi, con la necessità di ospedalizzazione. Il razionale dello studio si basa pertanto sulla valutazione della efficacia e sicurezza della terapia con colchicina aggiunta alla terapia standard con lo scopo di bloccare la replicazione virale e la liberazione di citochine infiammatorie in una fase iniziale dell'infezione e prevenire o ridurre la necessità di ospedalizzazione.
<b>Obiettivo Primario</b>	Riduzione del tasso di ospedalizzazione valutato a 30 giorni dalla randomizzazione
<b>Obiettivi Secondari</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giorni di non necessità di ospedalizzazione</li> <li>2. Tasso di mortalità</li> <li>3. Tasso di guarigione clinica definito come scomparsa della sintomatologia e negativizzazione di due tamponi consecutivi a distanza di 24 ore</li> <li>4. Effetti avversi legati al trattamento</li> </ol>
<b>Disegno dello studio</b>	<b>Studio di fase 3, randomizzato, in aperto</b> L'obiettivo primario dello studio è il tasso di ospedalizzazione ad un mese di trattamento. Dai dati disponibili si può presumere che il tasso di ospedalizzazione in Italia dei pazienti con infezione COVID-19 sia circa il 18.4% (P0). Per verificare l'ipotesi che il trattamento possa dimezzare tale tasso (dal 18.4% al 9.2%, P1), sono necessari 438 pazienti con una potenza dell'80% e un errore alfa bilaterale del 5%. I due bracci saranno randomizzati con 219 pazienti trattati con colchicina in aggiunta alla terapia standard e 219 trattati con sola terapia standard.
<b>Popolazione oggetto di studio</b>	Pazienti domiciliari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2 che non richiedono ospedalizzazione.
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Qualsiasi sesso</li> <li>2. Età <math>\geq 18</math> anni</li> <li>3. Consenso informato per la partecipazione allo studio</li> <li>4. Diagnosi virologica dell'infezione da SARS-CoV-2 (RT-PCR) con tampone positivo determinato entro le 96 ore precedenti alla randomizzazione</li> <li>5. Comparsa del primo sintomo associato all'infezione da SARS-CoV-2 entro 10 giorni dalla randomizzazione</li> <li>6. Presenza di almeno 2 dei seguenti: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Febbre <math>\geq 37</math> °C</li> <li>b. Frequenza respiratoria a riposo <math>\geq 19 \leq 23</math></li> </ol> </li> </ol>

	<p>c. Saturazione O<sub>2</sub> a riposo in aria ambiente &gt;94%</p> <p>d. Sintomatologia: tosse secca, dispnea, faringodinia, disgeusia, anosmia, bruciore oculare, artromialgie o diarrea</p>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ipersensibilità nota alla colchicina o ai suoi eccipienti</li> <li>2. Pazienti che non possono assumere la terapia orale</li> <li>3. Pazienti in gravidanza e in allattamento</li> <li>4. Pazienti ospedalizzati o con indicazione immediata al ricovero</li> <li>5. Paziente con preesistente malattia neuromuscolare progressiva e CPK &gt; 2 volte i limiti normali</li> <li>6. Pazienti con grave insufficienza cardiaca, renale (tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR), utilizzando l'equazione MDRD o (EPI CKD) per tutti i soggetti considerati per l'arruolamento, con un limite di &lt;30 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>7. Paziente con anamnesi di cirrosi, epatite cronica attiva o grave malattia epatica;</li> <li>8. Paziente che sta attualmente assumendo colchicina per altre indicazioni (gotta, pericardite, febbre mediterranea familiare, altre malattie autoinfiammatorie);</li> <li>9. Pazienti con assumono farmaci che hanno forte interazione con l'enzima CYP3A4 o con glicoproteina P (inclusi lopinavir, ritonavir, darunavir/cobicistat, ketoconazolo, ciclosporina, verapamil, chinidina e claritromicina)</li> <li>10. Altre condizioni cliniche note che controindicano l'uso della colchicina e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico</li> <li>11. Pazienti con anamnesi nota di neutropenia (neutrofili &lt;1.000 / mmc) e trombocitopenia (piastrine &lt;50.000 / mmc)</li> <li>12. Pazienti con malattia infiammatoria intestinale e diverticolite</li> <li>13. Pazienti già arruolati in altri studi clinici</li> </ol>
<b>Durata, dosaggio e schedula del trattamento</b>	<p>I partecipanti del braccio 1 riceveranno la terapia standard dal giorno 1 al giorno 30 + colchicina 0,5 mg ogni 8 ore dal giorno 1 al giorno 7, quindi colchicina 0,5 mg ogni 12 ore dal giorno 8 al giorno 30.</p> <p>I partecipanti del braccio 2 riceveranno la terapia standard dal giorno 1 al giorno 30.</p> <p>La colchicina può essere ridotta a 0,5 ogni 12 ore nella prima settimana di trattamento o a 0,5 mg al giorno nell'arco di tutto il periodo di trattamento in caso di comparsa di sintomi gastrointestinali, a discrezione dello sperimentatore.</p> <p>La colchicina può causare effetti collaterali gastrointestinali, in particolare la diarrea, in circa il 9,6% dei pazienti. Tali sintomi di solito non richiedono l'interruzione del trattamento.</p> <p>La dose massima è la stessa approvata dall'EULAR per il trattamento della gotta e della FMF. Il trattamento può essere sospeso in entrambi i bracci nel caso di remissione clinica (scomparsa dei sintomi e due tamponi negativi consecutivi a distanza di 24 ore) che intervenga prima del 30° giorno dalla randomizzazione.</p>
<b>Metodi Statistici</b>	<p>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.</p>

Procedura	Baseline prima della randomizzazione mediante screening telefonico	Monitoraggio telefonico (ogni 7 giorni) $\Psi$	Fine dello studio
Consenso informato	X		
Criteri di inclusione ed esclusione	X		
Dati demografici	X		
Parametri fisici obiettivi (incluso peso, altezza, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, SpO <sub>2</sub> , temperatura corporea) <sup>1</sup>	X	X	X
Anamnesi	X		
Analisi di laboratorio <sup>2</sup>	X	X	X
Tampone <sup>3</sup>	X		X
ECG a 12-derivazioni <sup>4</sup>	X		
Rx Torace o TC torace <sup>5</sup>	X		X
Revisione eventi avversi	X	X	X
Revisione terapia concomitante	X	X	X

<sup>1</sup> Se disponibili

<sup>2</sup> La valutazione degli esami di laboratorio è facoltativa

<sup>3</sup> Alla fine dello studio eseguire almeno 2 tamponi a distanza di 24 ore

<sup>4</sup> La valutazione dell'ECG a 12 derivazioni è facoltativa.

<sup>5</sup> La valutazione radiologica è facoltativa.

**$\Psi$  NB:** In caso di peggioramento delle condizioni cliniche del Paziente il MMG può decidere di:

- Richiedere al PS/DS di riferimento di programmare una valutazione domiciliare specialistica nei territori dove questo è possibile
- Attivare il 118 per un ricovero ospedaliero se la situazione clinica lo richiede