

Titolo (Acronimo)	Studio randomizzato, controllato, in aperto, di fase 2 con Interferone- β -1a (IFN β -1a) in pazienti con COVID-19 (INTERCOP)
Promotore	Emanuele Bosi, Professore, MD Dipartimento di Medicina IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia bosi.emanuele@hsr.it
Sperimentatore Principale	Emanuele Bosi, Professore, MD Dipartimento di Medicina IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia bosi.emanuele@hsr.it
Obiettivi	
Obiettivo Primario	Valutare l'efficacia di IFN β -1a nel ridurre il tempo alla negativizzazione di tamponi nasofaringei per infezione da SARS-CoV-2 in pazienti Covid-19.
Obiettivi Secondari	<ul style="list-style-type: none"> I) Valutare la efficacia di IFNβ-1a nel migliorare lo stato clinico e la funzionalità respiratoria in pazienti ospedalizzati per COVID-19 II) Valutare la efficacia di IFNβ-1a nel ridurre la mortalità in pazienti ospedalizzati per COVID-19 III) Valutare l'efficacia di IFNβ-1a nel migliorare il quadro radiologico TC dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 IV) Valutare l'efficacia di IFNβ-1a nel ridurre la durata dell'ospedalizzazione dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 V) Valutare l'efficacia di IFNβ-1a nel ridurre la carica virale di SARS-CoV-2 nel plasma VI) Valutare la sicurezza dell'uso di IFNβ-1a in pazienti ospedalizzati per COVID-19
Obiettivi esploratori	<ul style="list-style-type: none"> I) Valutare l'efficacia di IFNβ-1a nel ridurre l'infiammazione sistemica in pazienti affetti da COVID-19 II) Valutare l'effetto di IFNβ-1a sulla trascrizione dei geni stimolati da interferone. III) Valutare l'influenza di IFNβ-1a sulla risposta di anticorpi anti-SARS-CoV-2. IV) Determinare l'eventuale sviluppo di anticorpi anti-IFNβ-1a.

End points	
End-point Primario	Tempo alla negativizzazione per infezione da SARS-CoV-2 nei tamponi nasofaringei. La carica virale viene misurata tramite real-time PCR. Tempi di misurazione: baseline, giorni 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 21, 29
End-points Secondari	<p>I)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Miglioramento dello stato clinico, definito come percentuale di soggetti appartenenti a ciascuna delle categorie di una scala ordinale a sette punti. [Tempi di rilevazione: baseline, giorni 7, 15, 21, 29] b. Miglioramento dello stato clinico, definito come tempo al miglioramento di due punti sulla sopracitata scala ordinale a sette punti, oppure tempo alla dimissione ospedaliera – qualunque dei due avvenga per primo. [Tempi di misurazione: da baseline al giorno 29] <i>La scala ordinale a sette punti comprende le seguenti categorie: 1) non ospedalizzato, con ripristino delle normali attività; 2) non ospedalizzato, ma incapace di riprendere le normali attività; 3) ospedalizzato, non richiedente supplementazione con ossigeno; 4) ospedalizzato, richiedente supplementazione con ossigeno; 5) ospedalizzato, richiedente terapia con ossigeno ad alti flussi, ventilazione meccanica o entrambi; 6) ospedalizzato, richiedente ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), ventilazione meccanica, o entrambi; 7) morte.</i> c. Incidenza di nuovo utilizzo di ossigeno, ventilazione non invasiva, o ossigeno ad alto flusso durante il trial. [Tempi di rilevazione: da baseline al giorno 29] d. Numero di giorni liberi da ossigeno durante il trial. [Tempo di rilevazione: da baseline al giorno 29] e. Numero di giorni liberi da ventilazione meccanica durante il trial. [Tempi di rilevazione: da baseline al giorno 29] f. Incidenza di nuova ventilazione meccanica durante il trial. [Tempi di rilevazione: da baseline al giorno 29] g. Numero di pazienti trasferiti ad unità di terapia intensiva. [Tempi di rilevazione: da baseline al giorno 29] <p>II) Mortalità totale. [Tempi di rilevazione: da baseline al giorno 29]</p> <p>III) Cambiamenti rispetto al baseline nella scala di gravità di malattia polmonare misurata in TC con un software di</p>

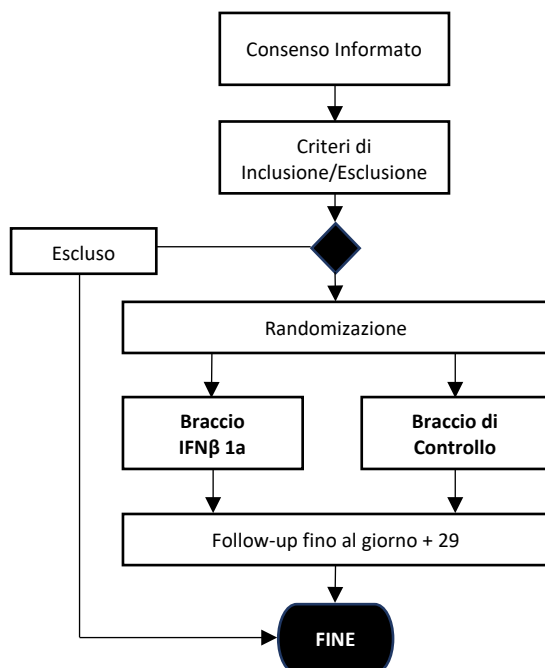
Endpoints Esploratori

- intelligenza artificiale e espressa come cc e valori percentuali di polmone affetto da malattia (consolidamento polmonare, opacità a vetro smerigliato, parenchima libero).
- [Tempi di misurazione: baseline, giorno 21 e giorno 90. La misurazione al giorno 90 viene considerata come extra-follow-up]
- IV) Durata della ospedalizzazione espressa in giorni.
[Tempo di rilevazione: da baseline al giorno 29]
- V) Misurazione del numero di copie del virus nel plasma mediante RT PCR.
[Tempi di misurazione: baseline, giorni 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 21, 29]
- VI)
- a. Numero di eventi avversi gravi e reazioni avverse al farmaco (attese e non-attese) fino alla dimissione ospedaliera per qualunque causa.
[Tempi di misurazione: da baseline al giorno 29]
 - b. Cambiamenti rispetto al baseline in: conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, proteina C-reattiva, lattato deidrogenasi (LDH), alanina amminotransferasi (ALT), aspartato amminotransferasi (AST), bilirubina totale, creatinina, tempo di protrombina, international normalized ratio (INR), D-dimero, elettroliti (sodio, potassio, calcio), glucosio.
[Tempi di misurazione: baseline, giorni 7, 15, e 29]
- I)
- a. Misurazione su plasma di biomarcatori infiammatori (IL-6, ferritina, procalcitonina).
[Tempi di misurazione: baseline, giorni 7, 15, e 29]
 - b. Conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, proteina C-reattiva, lattato deidrogenasi (LDH), tempo di protrombina, international normalized ratio (INR), D-dimero, glucosio.
[Tempi di misurazione: baseline, giorni 7, 15, e 29]
- II) Confronto dei profili di espressione genica dei geni stimolati da interferone (ISG) misurati come numero di copie di RNA messaggero presenti nel plasma e in cellule mononucleate da sangue periferico.
[Tempi di misurazione: baseline, giorno 15]
- III) Misurazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 in immunoprecipitazione con luciferasi (LIPS) IgA, IgM, e IgG contro il

	<p>dominio legante-il-recettore (RBD) e la proteina S. Materiale biologico esaminato: plasma o siero. [Tempi di misurazione: baseline, giorni 7, 15, 29]</p> <p>IV) Misurazione degli anticorpi anti-IFNβ-1a con un saggio LIPS. [Tempi di misurazione: baseline, giorni 7, 15, 29]</p>
Criteri	
Valutazione della sicurezza	<p>Raccolta degli eventi avversi, incidenza di nuova ventilazione meccanica, utilizzi di ossigeno, ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso, trasferimenti in terapia intensiva, conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, proteina C-reattiva, lattato deidrogenasi (LDH), alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina totale, creatinina, tempo di protrombina, international normalized ratio (INR), D-dimero, elettroliti (sodio, potassio, calcio).</p>
Valutazione dell'efficacia	<p>Tempo alla negativizzazione per infezione da SARS-CoV-2 nei tamponi nasofaringei; valutazione dello stato clinico secondo la scala a sette punti; valutazione di mortalità, gravità di malattia polmonare in TC, trasferimenti in unità di terapia intensiva, giorni liberi da ossigeno, giorni liberi da ventilazione meccanica, durata dell'ospedalizzazione.</p>
Disegno del Protocollo	<p>Studio interventistico monocentrico, aperto, randomizzato e controllato, di fase II.</p>
Descrizione del farmaco sperimentale	<p>IFNβ-1a verrà somministrato sottocute alla dose di 44 microgrammi (12 milioni di unità internazionali), come descritto in tabella 2. Tutti i pazienti riceveranno una dose totale di 264 microgrammi (72 milioni di unità internazionali) sotto controllo medico. Non sono previste correzioni di dose per casi singoli.</p>
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> Consenso informato firmato Pazienti ospedalizzati con tampone nasofaringeo positivo a SARS-CoV-2 confermato tramite test su acido nucleico (RT-PCR) Diagnosi di polmonite tramite radiografia tradizionale e/o TC Età ≥ 18 anni Stato clinico definito come 3, 4, o 5 secondo la scala a sette punti sopracitata.
Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none"> Allergia o ipersensibilità nota da IFNβ-1a o IFNβ-1b. Presenza di malattie o condizioni mediche concomitanti che secondo l'opinione del medico non permettono l'inclusione. Gravidanza o allattamento.

	<ul style="list-style-type: none"> d. Anamnesi indicativa di disturbo depressivo maggiore, tentativo di suicidio o ideazione suicidaria. e. Livelli basali di ALT o AST superiori a cinque volte il limite superiore di normalità. f. Stato clinico definito come 1, 2, o 6 nella scala a sette punti sopra citata
Dimensioni del campione	<p>Lo studio è dimensionato sull'endpoint primario di negativizzazione del tampone nasale per SARS-Cov-2. Per evidenziare una differenza di 5 giorni nel tempo alla negativizzazione del tampone nasale, assumendo una mediana di 12 giorni nel gruppo trattato con lo standard of care (HR 0.58), una durata di arruolamento di 6 mesi, un follow up di 29 giorni ed un drop out del 5%, 126 pazienti dovranno essere reclutati (potenza 80%, errore alfa 5%). Centoventisei soggetti saranno randomizzati 2:1 a trattamento attivo verso controllo (84 nel braccio IFNβ-1a e 42 nel braccio di controllo)</p>
Previsioni di timeline	<p>Inizio dell'arruolamento: Giugno 2020</p> <p>Fine dell'arruolamento: all'arruolamento di 126 pazienti (o alla randomizzazione di 120 pazienti, 80 nel gruppo sperimentale e 40 nel gruppo di controllo)</p> <p>Fine del follow-up: 29 giorni dopo l'ultimo trattamento dell'ultimo paziente</p> <p>Bozza di relazione statistica: entro 3 mesi dal termine del follow up</p> <p>Rapporto finale integrato: entro 6 mesi dal termine del follow up</p>
Disegno statistico	<p>Per l'analisi statistica, l'endpoint principale, tempo mediano alla negativizzazione del tampone (confermato da un secondo tampone da eseguirsi entro 48 ore), verrà stimato con il metodo di Kaplan Meier e confrontato tra i due gruppi di trattamento attraverso il logrank test. L'hazard ratio e l'intervallo di confidenza al 95% sarà stimato tramite il modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox. L'analisi principale di efficacia sarà effettuata sulla popolazione intention to treat. Anche gli endpoints secondari basati su un'analisi "time to" saranno stimati con il metodo di Kaplan Meier e confrontati attraverso il log-rank test. I confronti tra gruppi per le variabili continue saranno effettuati utilizzando il test t di Student o il test di Mann Whitney a seconda della distribuzione dei dati. Il test del Chi quadrato o il test di Fisher sarà utilizzato per il confronto delle variabili categoriche tra gruppi. Valori di $p < 0.05$ indicheranno una differenza statisticamente significativa. L'analisi statistica sarà effettuata mediante il software SAS.</p>

Flow Chart



Schema di Trattamento

Farmaco Sperimentale	Dosaggio	Via di somministrazione	Giorno
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+1
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+3
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+6
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+9
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+11
IFNβ 1a	44 mcg	<i>Sottocutanea</i>	+13