

	<p style="text-align: center;">FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO" Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico (D.M. 28/4/2006) C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180 V.le Golgi, 19 - 27100 PAVIA</p>
--	--

PROPONENTE	Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia
Servizio	Dipartimento di Reumatologia Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali
Email	c.montecucco@smatteo.pv.it
Telefono	(+39) 0382501878
Data	17 Marzo 2020
Titolo dello studio	<p>A proof-of concept study of the use of Janus Kinase 1 and 2 Inhibitor, Baricitinib, in the treatment of COVID-19-related pneumonia: a two-step phase II clinical trial.</p> <p><i>Baricitinib for coRona virus pnEumonia: a THerapeutic trial (BREATH trial)</i></p>
1.Razionale	<p>Attualmente non vi sono trattamenti approvati per la malattia causata da coronavirus-2 (CoV-2) (COVID-19). Il trattamento con agenti anti-virali, associati all'idrossiclorochina si basa sull'evidenza pre-clinica e clinica raccolta dall'esordio dell'epidemia. Nonostante queste misure, tuttavia, circa il 10-20% dei pazienti presenta un peggioramento clinico e sviluppa una sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS) con necessità di terapia continua a pressione positive sino alla ventilazione meccanica con ricovero in terapia intensiva (ICU). I meccanismi sottostanti lo sviluppo di ARDS sono stati correlati alla tempesta citochinica causata da una risposta infiammatoria incontrollata che porta al perpetuarsi del danno polmonare; sulla base di queste evidenze è stato ipotizzato che terapie immunomodulanti/immunosoppressive possano essere efficaci nel trattamento delle complicanze legate al COVID-19. In due editoriali pubblicati su The Lancet, le terapie candidabili al trattamento della patologia respiratoria acuta da COVID-19 sono state analizzate tramite metodiche di "machine learning" mettendo in connessione le informazioni mediche concernenti le terapie potenzialmente efficaci nel bloccare l'interazione tra virus e cellula ospite. Tra</p>

	<p>queste terapie, la più promettente è risultata essere Baricitinib. Baricitinib presenta un'elevata affinità inibitoria sul recettore utilizzato dal CoV-2 per entrare nelle cellule polmonari; il farmaco ha quindi la capacità potenziale di inibire l'endocitosi del virus e l'assemblaggio virale intracellulare. Inoltre, la sua azione di controllo sul segnale citochinico infiammatorio potrebbe risultare efficace nel prevenire e controllare la risposta infiammatoria aberrante che è stata identificata come causa del persistente danno polmonare e conseguente mortalità nei casi severi di COVID-19. Sulla base dell'esperienza clinica maturata sino ad ora sul COVID-19, sono stati identificati alcuni fattori che permettono di identificare i pazienti con una attivazione flogistica sistemica (come PCR o ferretting elevata), definita da una consensus di esperti responsabili della gestione dei pazienti con COVID-19 presso il Policlinico S. Matteo, Pavia. I pazienti che presentano o sviluppano questi parametri di attivazione flogistica nonostante la terapia standard hanno una probabilità > 90% di avere un deterioramento clinico.</p>
2 Obiettivo generale dello studio	<p>L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di Baricitinib nel trattamento dei pazienti con polmonite nel contesto di COVID-19.</p>
2.1 Obiettivo primario - Come lo misuro:	<p>L'outcome primario dello studio sarà la risposta al trattamento. Un paziente viene considerato come responsivo in assenza di un'alterazione moderata o severa dell'ossigenazione (misurata con il rapporto PaO2/FiO2 all'emogas-analisi arteriosa) ed in mancanza di morte, sulla base dell'evento che si verificherà per primo, entro 8 giorni dall'arruolamento.</p>
2.2 Obiettivi secondari – (inclusi i sottostudi) Come li misuro:	<ol style="list-style-type: none"> 1. I principali obiettivi secondari saranno: 2. 1. Quantificare il tasso di ciascuno tra: alterazione moderata ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) o severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$) dell'ossigenazione entro 8 giorni 3. 2. Quantificare la mortalità entro 8 giorni 4. 3. Saturazione periferica (SpO2) 5. 4. PaO2/FiO2 6. 5. Valutare il tasso di pazienti ricoverati in ICU 7. 6. Misurare la durata della degenza 8. 7. Quantificare la mortalità a 28 giorni 9. 8. Quantificare il tasso di ulteriore ricovero entro 28 giorni 10. 9. Quantificare l'incidenza cumulativa e la severità degli eventi avversi
3 Piano di studio e disegno adottato	<p>Studio monocentrico. Si tratterà di uno studio condotto in due fasi. Vi sarà una prima fase esploratoria, a singolo braccio nell'ambito di uno studio di fase IIa, <i>proof of concept</i>, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Baricitinib in un numero limitato di pazienti con forma severa di interessamento polmonare (SARS-CoV-2). Qualora la prima fase confermasse i risultati favorevoli attesi, uno studio di fase II, in aperto, randomizzato e controllato verrà</p>

	condotto, previa rivalutazione da parte delle autorità competenti e del comitato etico competente di riferimento. La seconda fase dello studio sarà a gruppi paralleli, distribuiti con un rapporto 1:1 per valutare la superiorità di Baricitinib, in aggiunta alla attuale terapia standard anti-virale e di supporto, rispetto alla sola terapia anti-virale e di supporto. La fase proof of concept su un numero limitato di pazienti è a garanzia della sicurezza per i pazienti nel contesto di utilizzo di un farmaco in una nuova condizione clinica e potrà permettere di programmare e ottimizzare la numerosità campionaria necessaria per la successiva fase randomizzato sulla base di dati oggettivi ottenuti con la prima fase dello studio.
4 Soggetti	Pazienti adulti (18-74 anni) con diagnosi confermata di polmonite con SARS-CoV-2 con infiltrati alla radiografia del torace e con fattori di attivazione flogistica sistemica insorti o peggiorati nonostante la terapia standard ad almeno 48 ore dalla prima valutazione.
5 Trattamenti	Baricitnib 4 mg/die verrà prescritto per 7 giorni ai pazienti eleggibili. La terapia standard sarà costituita da antivirali, idrossiclorochina, profilassi antibiotica e ossigeno-terapia sulla base delle attuali evidenze disponibili per il trattamento del COVID-19.
5.1 Piano per il trattamento	Nella fase proof of concept, Baricitinib 4 mg verrà prescritto per 7 giorni in aggiunta alla terapia standard. Nell'eventuale successiva fase dello studio, i pazienti verranno randomizzati in aperto a Baricitinib 4 mg/die o placebo, in aggiunta alla terapia standard.
5.2 Blinding/masking	Non applicabile
6 Durata dello studio e Valutazioni previste	Lo studio avrà una durata di 28 giorni sino all'arruolamento dell'ultimo paziente (con durata totale di 3 mesi). Le valutazioni verranno effettuate ogni 48 ore fino al giorno 8 dall'arruolamento e al giorno 15. La mortalità e la necessità di ulteriore ricovero verranno valutate fino a 28 giorni.
7.1 Elementi per il calcolo della numerosità del campione o della potenza	Sulla base delle esperienze attuali con COVID-19, i pazienti con i fattori di attivazione flogistica sistemica persistente o insorta nonostante terapia standard presentano una possibilità di mancato peggioramento clinico del 10%.
7.2 Calcolo numerosità del campione/potenza	Con una potenza del 80%, un errore del tipo I a 2 code 5%, la numerosità campionaria per la fase <i>proof of concept</i> dello studio sarà di 13 pazienti, di cui almeno il 40% (almeno 4 pazienti) dovrà essere responsivo al trattamento.

	La numerosità campionaria della seconda parte dello studio di fase II, randomizzato e controllato verrà calcolata sulla base dei dati ottenuti con la fase <i>proof of concept</i> .
7.3 Piano di analisi obiettivo primario	La quota di pazienti responsivi, calcolata come il numero di responsivi sul numero di pazienti validi arruolati (popolazione intention to treat) verrà calcolata unitamente agli intervalli di confidenza al 95% (95%IC).
7.4 Piano di analisi obiettivi secondari	<p>(1) Si valuterà il tasso per ciascuno dei seguenti punti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il rapporto tra il numero di pazienti con alterazione moderata-severa dell'ossigenazione entro 8 giorni, verrà calcolato sul totale di pazienti arruolati, insieme al 95%IC. 2. La mortalità entro 8 giorni verrà calcolata con il numero di pazienti morti sul numero di pazienti arruolati, insieme al 95%IC. 3. La saturazione (SpO₂) verrà valutata con la mediana e il 25th-75th percentile. 4. La PaO₂/FiO₂ verrà valutata con mediana e 25th-75th percentile. 5. Il tasso di pazienti ricoverati in ICU verrà calcolata come numero di pazienti su numero totale di pazienti arruolati, insieme al 95%IC 6. La durata dell'ospedalizzazione verrà descritta con la mediana e il 25th-75th percentile. 7. La mortalità a 28 giorni verrà calcolata con il numero di pazienti morti sul numero di persone-tempo, insieme al 95%IC. La sopravvivenza totale verrà analizzata con la curva di Kaplan Meier. 8. Il tasso di ulteriori ricoveri a 28 giorni verrà calcolato con il numero di pazienti nuovamente ricoverati sul numero totale di pazienti arruolati, insieme al 95%IC 9. Si registreranno il numero, tipo e severità degli eventi avversi. L'incidenza cumulativa e il 95%IC secondo distribuzione di Poisson verrà riportato. 10.
7.5 CRF e gestione dati	I dati verranno pseudo-anonimizzati e raccolti in un database elettronico protetto creato in REDCap. I dati verranno gestiti dall'Unità di Epidemiologia Clinica e Biometria su un server dedicato della Direzione Scientifica. L'Unità valuterà la qualità e completezza dei dati. L'accesso ai dati verrà consentito nominalmente agli sperimentatori tramite username e password rinnovate ogni 2 mesi. I dati registrati nel database non saranno identificabili.
8 Consenso informato	I pazienti dovranno fornire un consenso informato per iscritto. Il medico responsabile presenterà al paziente la natura e gli scopi dello studio, la sua durata, le terapie alternative, i rischi/benefici, comprensivi dell'informazione relativa all'utilizzo di un farmaco con

	indicazione diversa da COVID-19. I pazienti verranno informati che la partecipazione è volontaria e che potranno ritirare il loro consenso in qualsiasi momento senza ripercussioni sui trattamenti futuri.
9 Costi	La ditta produttrice del farmaco si è impegnata per la fornitura gratuita del farmaco. I costi relativi alla polizza assicurativa verranno coperti dalla Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo.
10 Personale coinvolto e ruolo	Verranno coinvolti i medici del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali del Policlinico S. Matteo di Pavia, per l'arruolamento dei pazienti. Il personale medico e infermieristico si occuperà della somministrazione del farmaco. I medici sperimentatori dei Dipartimenti di Reumatologia e di Malattie Infettive e Tropicali raccoglieranno e registreranno i dati. Il personale dell'Unità di Epidemiologia Clinica e Biometria analizzerà i risultati.
11 Tracciabilità e contabilità del farmaco	Il farmaco verrà fornito dalla ditta produttrice tramite la Farmacia Ospedaliera e tracciato con apposita etichettatura. Il farmaco verrà somministrato dal personale medico e infermieristico a pazienti ricoverati pertanto non è prevista mancanza di compliance.
12 Proprietà dei dati e pubblicazioni	I dati rimarranno archiviati presso l'Unità di Epidemiologia Clinica e Biometria e conservati per un minimo di 10 anni, garantendone la confidenzialità. I dati (in forma anonima) verranno presentati a meeting scientifici e pubblicati su riviste scientifiche peer-reviewed.