

RIASSUNTO PROGETTO DI RICERCA IEO1253 EUDRACT 2020-002119-23
I. INFORMAZIONI GENERALI

1. Titolo: COVitaminD Trial: prevenzione di complicanze da COVID-19 in pazienti oncologici in trattamento attivo		
2. Sperimentatore Principale IEO: Dr Luca Mazzearella	3.: Co-sperimentatore/i IEO: Sara Gandini	
4. Divisione/i: Dipartimento di Oncologia Sperimentale.	5. Sponsor: IEO	
6. <input type="checkbox"/> Unico Centro sperimentale IEO <input checked="" type="checkbox"/> Multicentrico <input type="checkbox"/> Multicentrico		
7. Durata: 1 anno	8. Data prevista inizio: 08-2020	9. Data prevista fine: 08-2021

II. CARATTERISTICHE PRINCIPALI

1. X STUDIO CON MEDICINALI	
1.1 Principio attivo e formula: colecalciferolo	
1.2 Meccanismo d'azione: La vitamina D favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso. Inoltre promuove la differenziazione cellulare, riduce la proliferazione e induce l'apoptosi.	
1.3 Indicazione proposta per lo studio: potenziamento della risposta immunitaria all'infezione Covid-19 in pazienti con patologia oncologica attiva	
1.4 Indicazione approvata e nome commerciale (se il medicinale è già in commercio): prevenzione dell'osteoporosi.	
1.5 Fase sperimentale: II	
1.6 E' previsto l'uso di placebo: <input type="checkbox"/> No - X Si orale	
2. <input type="checkbox"/> STUDIO CON DISPOSITIVI MEDICI	3. <input type="checkbox"/> STUDIO CON RADIAZIONI IONIZZANTI
4. <input type="checkbox"/> STUDIO OSSERVAZIONALE	5. <input type="checkbox"/> ALTRO

III. ASPETTI METODOLOGICI

<p>1. Razionale:</p> <p>È stato osservato che i pazienti affetti da cancro COVID-19 hanno un rischio più elevato di eventi gravi rispetto ai pazienti senza cancro. In particolare, i pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia o interventi chirurgici nell'ultimo mese sono risultati essere a maggior rischio di esiti clinicamente gravi (ricovero in terapia intensiva o morte) rispetto a quelli che non hanno ricevuto chemioterapia o intervento chirurgico. La carenza di vitamina D sta aumentando a livello globale ed è considerata un importante problema di salute pubblica. Inoltre, le misure per contrastare gli effetti della pandemia di Coronavirus hanno l'effetto di ridurre l'esposizione al sole e di conseguenza aumentare il rischio di ipovitaminosi D.</p> <p>Precedenti studi hanno dimostrato un importante ruolo della vitamina D nella migliore sopravvivenza in generale e ai tumori in particolare e anche in un minore numero di nuove diagnosi. E' stata inoltre trovata un'associazione tra l'ipovitaminosi D e le infezioni respiratorie, incluse polmoniti acute e infezioni delle alte vie respiratorie. Una precedente meta-analisi ha evidenziato che la supplementazione di vitamina D riduce di due terzi l'incidenza di infezioni respiratorie acute nei soggetti con bassi livelli di vitamina D circolante.</p>

2. Obiettivo principale: Lo scopo dello studio è di indagare se l'integrazione di vitamina D può aiutare ad aumentare la risposta immunitaria all'infezione da Covid-19, in pazienti con patologia oncologica attiva, con sintomi dovuti al virus assenti o minimi e che non richiedono ricovero al momento della diagnosi.

3. Disegno: trial in doppio cieco di fase II randomizzato controllato con placebo di supplementazione con vitamina D.

SCHEMA

Pazienti con tumore in terapia attiva e positivi al covid-19

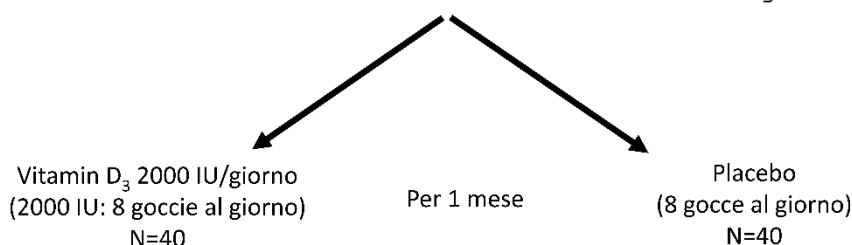
Tempo 0: visita basale con raccolta di sangue, saliva e feci ed esame clinico

Randomizzazione (n = 80 pazienti).

Strati della randomizzazione:

malattia recidiva e/o metastatica vs trattamento con intento curativo

trattamento in corso vs in attesa di avviare trattamento oncologico



4. Studio di: X Superiorità ☐ Equivalenza ☐ Non inferiorità ☐ Non applicabile

5. Trattamento/i (sperimentale e di controllo): Vitamina D 8 gocce *per os* (*verum* o placebo) die

IV. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

1. Caratteristiche dei soggetti/pazienti: malati di cancro in trattamento attivo (ovvero candidati all'attivazione o attualmente in trattamento con terapia sistemica o radioterapia o che hanno ricevuto un intervento chirurgico nell'ultimo mese)

2. N. totale soggetti/pazienti: 80

3. N. soggetti/pazienti per centro: 10-30 circa

4. Giustificazione della dimensione del campione:

Considerando come 'endpoint principale' il tasso di ricovero a causa di polmonite correlata a COVID-19, sulla base dei dati del Ministero della Salute italiano (circa il 40% nella popolazione generale, ultimo aggiornamento 5 aprile

(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4403_0_file.pdf), una dimensione del campione di 40 in ciascun braccio raggiunge l'80% di potenza statistica per rilevare una differenza tra le proporzioni dei gruppi del 30%. Si presume che la proporzione nel gruppo 1 (vitamina D) sia del 50% per i malati di cancro con l'ipotesi nulla e del 20% con l'ipotesi alternativa. La percentuale nel braccio placebo è del 50% per i malati di cancro. La statistica del test utilizzata è il test Z a due code con varianza aggregata. Il livello di significatività del test è fissato al 5%.

5. Criteri di inclusione:

Patologia tumorale in trattamento attivo (ovvero candidati all'attivazione o attualmente in trattamento con terapia sistemica o radioterapia o che hanno ricevuto un intervento chirurgico nell'ultimo mese)

6. Criteri di esclusione:

Ospedalizzazione a causa di infezione virale; uso corrente di vitamina D; storia di calcoli renali ricorrenti; storia di sindrome da malassorbimento (ad es. insufficienza pancreatica, celiachia, morbo di Crohn, qualsiasi IBD cronica); malattia epatica cronica e / o malattia renale con alterate funzioni biochimiche o dialisi renale; \geq grado 2 basato su CTCAE (v 5.0); gravidanza o allattamento o sta pianificando una gravidanza durante lo studio; ipersensibilità nota alla vitamina D; impossibilità di deglutire; alterazione non maligna dell'omeostasi del calcio.

7. Criteri generali di valutazione dell'efficacia:

Obiettivo principale

Lo scopo dello studio è di indagare se l'integrazione di vitamina D può aiutare ad aumentare la risposta immunitaria all'infezione da Covid-19, in pazienti con patologia oncologica attiva, con sintomi dovuti al virus assenti o minimi e che non richiedono ricovero al momento della diagnosi.

Obiettivi secondari

* Studieremo i fattori prognostici dei malati di cancro con COVID-19 per identificare biomarcatori predittivi di peggior prognosi.

Per questo obiettivo saranno raccolte informazioni su:

- sede del tumore, stadio, età, sesso, fumo, comorbidità, farmaci utilizzati abitualmente - trattamento oncologico in corso o pianificato per prossima attivazione- dati di laboratorio: rapporto neutrofili/linfociti (NLR), proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT).

* Inoltre, sarà conservato anche il siero/plasma per studiare il ruolo delle citochine (tra le altre: IL-6, IL1beta, TNFalfa), l'espressione e l'attività dell'ACE2 e la composizione del microbiota.

* Indagheremo il tempo dell'eliminazione virale e della sierconversione

Endpoint principale

Tasso di ricovero a causa di polmonite correlata a COVID-19.

Endpoint secondari

Tempo di sierconversione; tempo trascorso in ospedale; tempo senza la necessità di ossigenoterapia.

Punteggi prognostici: punteggio SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score), CURB-65, linfocitopenia emofagocitica (HLH)

Risultati radiologici: vetro smerigliato, frammenti locali, chiazze bilaterali, anomalie interstiziali, distribuzione periferica, opacità reticolare fine, ispessimento vascolare.

Complicanze: polmonite, ARDS, sepsi, coagulopatia, AKI, infezioni secondarie, insufficienza cardiaca, accesso alle terapie di intensità, morte.

8. Criteri generali di valutazione della tollerabilità: nella normale pratica clinica la Vitamina D si è dimostrata un agente estremamente ben tollerato e sicuro. I pochi effetti collaterali segnalati sono soprattutto correlati col metabolismo del calcio (nausea e diarrea in particolare) e sono solitamente transitori e modificabili con la sospensione del trattamento. La tossicità comunque sarà valutata sulla base dei *NCI toxicity criteria* (CTCAE v. 4.0).

9. Metodologia statistica:

Il confronto tra i tassi di ricovero per polmonite correlata a COVID-19 nei due bracci sarà effettuato tramite il test chi-quadro dei rapporti Odds, Odds Ratio (OR), ottenuto da modelli logistici multivariati. Effettueremo anche analisi secondarie per studiare le differenze al basale per età, sesso, indice di massa corporea e 25 (OH) D. Riporteremo i valori nominali dei P-values e metteremo in evidenza le associazioni che si mantengono significative anche dopo correzione per test multipli con il metodo del False Discovery Rate di Benjamini e Hochberg.

V. VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

<p>1. Possibili vantaggi: ci attendiamo di poter definire il ruolo dell'integrazione di vitamina D nei pazienti oncologici con positività per COVID-19 e senza sintomi/segni dell'infezione che richiedano ricovero ospedaliero. Ci attendiamo nel gruppo randomizzato a trattamento un incremento della competenza immunitaria che possa ridurre il rischio di complicanze. Studieremo la variabilità del fenomeno individuando i fattori prognostici e i biomarcatori che ci permettono di identificare i soggetti a prognosi peggiore, indipendentemente dai fattori di confondimento. Capiremo l'impatto dei trattamenti oncologici e dei trattamenti per malattie concomitanti sulla prognosi dei pazienti con tumore. Questi obiettivi secondari sono fondamentali in un'ottica di medicina personalizzata.</p>
<p>2. Possibili svantaggi e rischi: sono potenzialmente rappresentati dagli effetti indesiderati della vitamina D. Si tratta di disturbi gastrointestinali transitori. C'è anche un modesto rischio di calcoli renali.</p>
<p>3. Alternative diagnostico-terapeutiche: non sono previste nella normale pratica clinica.</p>
<p>4. Procedure dello studio:</p> <p>La vitamina D sarà confezionata e fornita dall'Unità di farmacia dell'Istituto europeo di oncologia.</p> <p>I pazienti assumeranno vitamina D (o placebo) per 1 mese. La vitamina D 2000 UI o il placebo verranno assunti quotidianamente.</p> <p>Arruoleremo pazienti all'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, agli Spedali Civili di Brescia e ASST H S Gerardo Monza. Si trovano in aree in cui l'epidemia di COVID-19 è più pronunciata. L'assistenza clinica nei primi contesti dell'infezione da COVID-19 nei pazienti oncologici non è standardizzata e richiede un esame accurato del paziente per rilevare i sintomi che meritano un trattamento immediato. Al contrario, in assenza di sintomi, il paziente viene attentamente seguito a casa e non ricoverato in ospedale.</p> <p>Tempistiche</p> <p>1) Iscrizione e randomizzazione dei pazienti: 8 mesi. Al momento dell'iscrizione verrà effettuata una visita basale, nonché la raccolta delle feci e l'esame clinico. I pazienti verranno immediatamente randomizzati in base allo stato metastatico (sì/no) e alla terapia in corso o da iniziare. Gli verrà somministrata vitamina D (o placebo) per 1 mese.</p> <p>2) Follow-up: 1 mese. Ogni paziente sarà seguito fino a 1 mese dopo l'inizio del trattamento. Gli obiettivi principali e secondari saranno valutati durante questo periodo.</p> <p>3) Analisi di laboratorio: 11 mesi.</p> <p>4) Estrazione e analisi dei dati statistici: 11 mesi. Dopo la fine del follow-up per gli ultimi pazienti inclusi (8 mesi di arruolamento + 1 mese di follow-up), verranno eseguite le analisi statistiche finali per gli obiettivi principali e secondari.</p> <p>5) Consegna: 1 mese. I lavori scientifici saranno scritti e inviati per la pubblicazione su riviste scientifiche peer-reviewed.</p> <p>Randomizzazione e cecità</p> <p>Verrà preparato un elenco di randomizzazione generato dal computer utilizzando blocchi permutati di quattro al fine di garantire il mantenimento del rapporto 1: 1. I soggetti stratificati saranno randomizzati in base allo stato metastatico e all'inizio o meno di terapia. Né i ricercatori coinvolti nello studio, né i pazienti sapranno quale tipo di preparazione viene somministrata. Il codice verrà rivelato una volta completate l'assunzione, la raccolta dei dati e le analisi di laboratorio. La protezione della riservatezza sarà raggiunta mediante un accesso limitato alle banche dati. Il personale di laboratorio non avrà accesso ai dati personali, che saranno separati da altri database e protetti da password.</p> <p>Imballaggio ed etichettatura</p>

La vitamina D o Placebo viene fornita in flacone contagocce di vetro contenente ampole contenenti ambra per una fornitura di un mese. I preparati sono visivamente identici. Una piccola parte dell'etichetta verrà rimossa dalla scatola delle vitamine e incollata in una forma appropriata per verificare l'allocazione appropriata dei farmaci.

Conservazione

Tutti i farmaci verranno conservati in un luogo asciutto a temperatura ambiente controllata, da 15° a 25° C.

Dosi e durata trattamento

I pazienti assumeranno vitamina D (o placebo) per 1 mese. La vitamina D 2000 UI o il placebo verranno assunti quotidianamente.

Le analisi della tossicità saranno valutate principalmente con una valutazione telefonica nei primi 14 giorni e successivamente con visita clinica alla negativizzazione del tampone, come da procedura clinica di prassi in questa fase emergenziale.

5. Misure precauzionali a salvaguardia dei soggetti/pazienti:

Visita, esami strumentali ed ematochimici di monitoraggio rispetteranno il regolare follow up di questi pazienti oncologici. Eventuali visite aggiuntive e/o contatti telefonici su richiesta della paziente o del medico durante il corso del trattamento.

6. Valutazione complessiva del rapporto rischio beneficio:

Questo è uno studio di fase due che prevede l'utilizzo di vitamina D per un anno. Il rapporto rischio-beneficio si ritiene positivo, in considerazione dei potenziali vantaggi individuali e collettivi che possono derivare dallo studio, a fronte di un modesto rischio di effetti indesiderati.

VI. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

☐ Sperimentazione PROFIT:

► Copertura dei costi: ☐ TOTALE - ☐ PARZIALE (specificare costi non coperti) – RICAVI: ☐ SI - ☐ NO

► Compensi e/o emolumenti a favore degli Sperimentatori: X NO - ☐ SI (specificare entità e provenienza (Promotore/IEO)):

☒ Sperimentazione NO PROFIT (DM 17/12/04):

► TIPOLOGIA DEI COSTI PREVISTI:	MODALITA' DI COPERTURA (es: Fondi ad hoc, SSN, Contributo Farma, etc.)
Farmaco/i: colecalciferolo (vitamina D ₃) + Placebo	GRANT
Assicurazione:	Si faccia riferimento al DECRETO-LEGGE 8 aprile 2020, n. 23
Indagini diagnostiche (specificare):	Prelievo di sangue, campione di feci
.....	

► Compensi e/o emolumenti a favore degli Sperimentatori: X NO - ☐ SI (specificare entità e provenienza (Promotore/IEO)):