

CONVINCE

**Studio clinico per valutare l'efficacia e la sicurezza
di Edoxaban e/o Colchicina in pazienti affetti da SARS-CoV-2
gestiti in ambiente extra ospedaliero (COVID 19)**

CONVINCE

EUDRACT N. 2020-002234-32

Ver 2.0 del 31 Agosto 2020

SPONSOR

Insel Gruppe AG, Ospedale Universitario di Berna, Dipartimento di Cardiologia

Co- SPONSOR

Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) di Lecco

AUTORI

M. Valgimigli, P. Vranckx, N. Morici

Le informazioni contenute nel presente protocollo sono riservate e di proprietà degli autori e non devono essere divulgate ad alcuno che non sia un destinatario o un esaminatore del protocollo stesso

CONFIDENZIALE

SINOSSI

Scopo dello studio	<p>Ci sono prove emergenti che i pazienti affetti da SARS-CoV-2 presentino un aumento della coagulopatia, che comprende nelle forme più avanzate, una completa coagulazione intravascolare disseminata responsabile di insufficienza multiorgano (MOF).</p> <p>Le osservazioni post-mortem in pazienti deceduti per SARS-CoV-2 a Bergamo, in Italia e in altre aree, hanno rilevato la presenza di trombosi diffusa arteriosa, venosa e del microcircolo non solo limitata al polmone ma anche coinvolgente i reni, il cuore e l'intestino. Inoltre, l'aumento di D-Dimero e una riduzione del numero delle piastrine sono predittori indipendenti di morbidità e mortalità tra i pazienti infetti da SARS-CoV-2. I meccanismi molecolari responsabili della coagulopatia in questi pazienti non sono ancora stati identificati. Il virus SARS-CoV-2 infetta l'ospite attraverso il legame con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), espresso in diversi organi, tra cui il polmone, il cuore, il rene e l'intestino. I recettori ACE2 sono anche espressi dalle cellule dell'endotelio.</p> <p>È attualmente sconosciuto se le alterazioni vascolari nei pazienti affetti da COVID-19 sono dovute al coinvolgimento delle cellule endoteliali da parte del virus. È interessante notare come SARS-CoV-2 può direttamente infettare in vitro gli organoidi dei vasi sanguigni umani. Una recente serie di casi in pazienti affetti da COVID-19 ha dimostrato il coinvolgimento delle cellule endoteliali attraverso il letto vascolare di diversi organi. L'infiammazione e l'emostasi sono processi fisiopatologici strettamente correlati che si influenzano a vicenda in modo considerevole.</p> <p>In questo rapporto bidirezionale, l'infiammazione induce l'attivazione del sistema emostatico che a sua volta influenza notevolmente l'attività infiammatoria. Il processo infiammatorio sposta l'emostasi verso uno stato pro-coagulante grazie alla capacità dei mediatori dell'infiammazione di attivare il sistema coagulante e di inibire le attività anticoagulanti e fibrinolitiche. Una volta che si verifica l'attivazione del sistema emostatico negli stati infiammatori, l'amplificazione del disordine emostatico può determinare trombosi e danno d'organo.</p> <p>A sua volta, l'attivazione incontrollata dell'emostasi può amplificare la risposta infiammatoria iniziale determinando un ulteriore danno d'organo.</p> <p>In questo modo l'emostasi agisce di concerto con la cascata infiammatoria creando un circuito infiammazione-emostasi in cui ogni processo attivato promuove reciprocamente l'altro così che i due sistemi si influenzano reciprocamente in maniera positiva.</p> <p>La trombina svolge un ruolo centrale nella formazione dei coaguli e nel mediare il processo infiammatorio.</p> <p>La colchicina è un potente ed economico (farmaco generico) farmaco antiinfiammatorio orale, estratto inizialmente dal crocus autunnale ed impiegato da secoli. Questo farmaco è anche usato per alcuni stati infiammatori primari come la malattia da deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio e la febbre Mediterranea familiare. In ambiente cardiologico la colchicina è prescritta regolarmente come terapia a breve termine nella pericardite. Il suo meccanismo d'azione è legato all'inibizione della polimerizzazione della tubulina e alla generazione dei microtubuli ed eventualmente svolge effetti sulle molecole di adesione cellulare, sulle chemochine infiammatorie e sull'infiammasoma. Nelle recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia la somministrazione di colchicina è consigliata per la prevenzione della sindrome post pericardiotomica e in un consensus document è indicata per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale dopo interventi cardiocirurgici o ablativi. Inoltre la colchicina è stata somministrata in numerosi protocolli di ricerca in diversi contesti clinici come l'infarto miocardico acuto, mostrando un profilo di</p>
---------------------------	--

	<p>sicurezza favorevole e risultati promettenti.</p> <p>L'ingresso nelle cellule di SARS-CoV-2 dipende dal legame delle proteine virali S con i recettori cellulari e dall'attivazione delle proteine virali da parte delle proteasi delle cellule ospite.</p> <p>Pertanto i fattori che possono avere un effetto sull'endocitosi mediata da clatrina (processo in parte regolato dal rimodellamento dei microtubuli) potrebbero potenzialmente ridurre l'infezione virale delle cellule. Pertanto la colchicina può esercitare effetti anti-infiammatori e anti-virali diretti tra i pazienti infetti da SARS-CoV-2.</p>
Obiettivi dello studio	<p>Valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di edoxaban e/o colchicina nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 gestiti in ambiente extra ospedaliero in merito al numero di decessi, ricoveri ospedalieri, eventi trombotici vascolari maggiori o grado di clearance di SARS-CoV-2 attraverso RT-PCR</p>
Disegno dello studio	<p>Studio clinico no profit, multicentrico, randomizzato, fattoriale 2x2 in pazienti positivi a SARS-CoV-2 gestiti in ambiente extra ospedaliero</p>
Criteri di inclusione	<p>Pazienti ≥ 18 anni con sintomi compatibili con infezione attiva da Coronavirus e diagnosi di laboratorio (attraverso RT-PCR) di SARS-COV-2 gestiti a domicilio o in ambiente extra ospedaliero</p>
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento clinicamente rilevante, inclusa cirrosi con ipertensione portale (classe C Child-Pugh) • Lesione o condizione considerata un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Può includere ulcerazione gastrointestinale corrente o recente, presenza di neoplasia maligna ad alto rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee note o sospette, malformazioni aterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali • Ipertensione severa non controllata • Trattamento in corso o in programma con anticoagulanti per via parenterale o orale • Amputazione dell'arto inferiore sopra il ginocchio unilaterale o bilaterale • Incapacità ad assumere farmaci per via orale o incapacità/indisponibilità ad essere sottoposti alle procedure previste dallo studio • Aver ricevuto o ricevere un farmaco sperimentale o utilizzare un dispositivo medico sperimentale entro 30 giorni prima dell'inizio del previsto trattamento • Donne in gravidanza o in allattamento o che pianificano una gravidanza durante lo studio <p>Le donne (e gli uomini solo per il gruppo della colchicina) in età fertile che non stanno utilizzando un metodo anticoncezionale adeguato (come metodo anticoncezionale adeguato si raccomanda la contraccezione orale; se la contraccezione orale non è fattibile, entrambi i partners dovrebbero usare un adeguato metodo contraccettivo a barriera)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessità di una doppia terapia anti-piastrinica composta da aspirina e da un inibitore orale P2Y12 • Malattia infiammatoria intestinale o diarrea cronica o malattia neuromuscolare • Clearance della creatinina < 15 ml/min • Impiego previsto di idrossiclorochina • Partecipazione ad un altro studio clinico • Soggetti non in grado di comprendere i requisiti dello studio o di fornire il consenso informato
Consenso informato	<p>I pazienti idonei ad essere arruolati possono fornire il consenso e essere randomizzati in qualsiasi momento entro i 7 giorni dalla prima diagnosi di infezione da SARS-CoV-2</p>

Randomizzazione	La randomizzazione viene eseguita entro 7 giorni dalla prima diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. I pazienti saranno randomizzati a edoxaban o non edoxaban e a colchicina o non colchicina. La randomizzazione è stratificata per centro e in base al sesso.
Edoxaban	Edoxaban 60 mg/die o 30 mg/die in pazienti con CrCl \leq 50 ml/min, peso corporeo \leq 60 kg, concomitante prescrizione di ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, dalla randomizzazione fino all'ultima visita di follow up prevista al giorno 25 (+/- 3)
Colchicina	Colchicina per os 0.5 mg x 2/die per i primi 3 giorni dalla randomizzazione seguita dalla dose di 0.5 mg/die fino alla visita di follow up al giorno 14 (+/- 3). Il trattamento con colchicina 0.5mg/die può essere continuato fino al giorno 25 (+/- 3). Se il valore della CrCl è compreso tra 15-30 ml/min il dosaggio di carico e di mantenimento sarà di 0.5 mg/die.
Trattamenti concomitanti	In accordo con la terapia standard locale. Se farmaci inibitori P-gp come ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo devono essere somministrati, la dose di edoxaban raccomandata è di 30 mg una volta al die. Se farmaci inibitori P-gp e/o inibitori del CYP3A4 (come eritromicina e claritromicina) la prescrizione di colchicina sarà interrotta.
Trattamento e follow-up	I pazienti sono trattati in accordo con il regime randomizzato fino ad un massimo di 28 giorni dalla randomizzazione. Il follow-up clinico è previsto a 14 (+/- 3) e 25 (+/- 3) giorni dalla randomizzazione. Il follow up telefonico è previsto a 7 (+/- 3) e a 21 (+/- 3) giorni dalla randomizzazione.
Endpoint primari	Questo studio clinico ha due endpoint primari, uno per ogni randomizzazione, come segue: <ul style="list-style-type: none"> - Edoxaban versus nessun trattamento attivo <p>Endpoint composito di trombosi venosa profonda asintomatica prossimale, trombosi venosa profonda sintomatica distale o prossimale, embolia polmonare sintomatica o trombosi, infarto miocardico, ictus ischemico, embolia sistemica del sistema nervoso non centrale o morte a 25 (+/- 3) giorni dalla randomizzazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colchicina versus nessun trattamento attivo <p>Clearance di SARS-CoV-2 valutata attraverso RT-PCR o assenza di morte o ospedalizzazione a 14 (+/- 3) dalla randomizzazione</p>
Endpoint secondari	Gli endpoint secondari sono: <ul style="list-style-type: none"> - Componenti individuali di ciascun endpoint primario composito - Necessità di ventilazione non-invasiva o invasiva - Necessità di ossigenoterapia - Andamento della temperatura corporea - Necessità di analgesici inclusi FANS e/o paracetamolo - Necessità di ricovero ospedaliero e totali giorni di degenza ospedaliera - Qualsiasi combinazione degli endpoints soprariportati - Ogni componente dell'Endpoint primario così come gli endpoints compositi prespecificati al momento della risoluzione di tutti i SAEs - Impatto di entrambi gli interventi sui biomarkers della coagulazione e infiammatori tra cui IL-6, CRP, D-Dimero, sCD40L, fibrinogeno, attività del Fattore X e Fattore XI - Analisi elettrocardiografica del tratto QT e dei cambiamenti elettrocardiografici associati a mio-pericardite - Livelli di Troponina Hs -Sanguinamenti BARC 2,3 o 5 e sanguinamenti ISTH maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti

Sinossi CONVINCe Versione 2.0 del 31 Agosto 2020

Ipotesi statistiche	<p>Lo studio è stato progettato per testare le seguenti ipotesi:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Il trattamento con edoxaban è superiore a nessun trattamento attivo in termini compositi di eventi trombotici vascolari maggiori (MVTE) o morte2) Il trattamento con colchicina è superiore a nessun trattamento attivo in termini di grado di clearance di SARS-CoV-2 attraverso RT-PCR o assenza di morte o ospedalizzazione <p>Queste ipotesi vengono testate in modo indipendente.</p> <p>Le occorrenze degli endpoint primari vengono valutate come incidenza cumulativa tra la randomizzazione e l'ultima visita di follow-up secondo il metodo Kaplan-Meier.</p>
Dimensioni del campione	<p>Saranno reclutati in totale 420 pazienti sulla base delle seguenti considerazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">- 204 pazienti per gruppo forniranno 80% di potere di stabilire la superiorità di edoxaban rispetto all'assenza di somministrazione di edoxaban in merito all'endpoint composito di trombosi venosa profonda asintomatica prossimale, trombosi venosa profonda sintomatica distale o prossimale, embolia polmonare sintomatica/trombosi o tutte le cause di morte a 25 (+/- 3) giorni dalla randomizzazione nella popolazione mITT assumendo un tasso di eventi dell'8% e del 2% nel gruppo senza edoxaban e con edoxaban, con un errore alpha del 5%- 167 pazienti per gruppo forniranno 80% di potere di stabilire la superiorità della colchicina rispetto all'assenza di somministrazione di colchicina in merito alla clearance di SARS-CoV-2 valutata attraverso RT-PCR o assenza di morte o ospedalizzazione a 14 (+/- 3) dalla randomizzazione nella popolazione mITT assumendo un tasso di eventi del 50% e del 35% nel gruppo senza colchicina e con colchicina con un errore alpha del 5%
Centri Partecipanti	Saranno coinvolti fino a 30 Centri in Italia, Svizzera, Belgio e Spagna
Durata dello studio	<p>Periodi di arruolamento previsto: approssimativamente 6 mesi</p> <p>Durata prevista per ogni paziente: 25 (+/- 3) giorni</p>

FLOW CHART

Day 0: diagnosi di infezione da SARS-COV-2	V1:	V2	V3	V4	V5
	<i>Entro 7 giorni</i>	<i>7±3 giorni post randomizzazione</i>	<i>14±3 giorni post randomizzazione</i>	<i>21±3 giorni post randomizzazione</i>	<i>25±3 giorni post randomizzazione</i>
Tipo di Contatto	Visita e Lettera*	Contatto Telefonico	Visita e Lettera*	Contatto Telefonico	Visita e Lettera*
Criteri di inclusione/esclusione	X				
Consenso informato	X				
Esame Obiettivo	X		X		X
Storia Medica	X	X	X	X	X
Randomizzazione	X				
Elettrocardiogramma a 12 derivazioni	X**		X**		X**
Terapia Farmacologica	X	X	X	X	X
Eventi avversi seri	X	X	X	X	X
Ecografia venosa bilaterale degli arti inferiori					X
RT-PCR per SARS-COV-2			X		X
Prelievo di sangue presso laboratorio locale	X***(*)		X***		X***
Prelievo di plasma e siero per biobanking	X		X		X

*) Verrà inviata una lettera contenente i dettagli del regime farmacologico randomizzato al paziente e al Medico Curante al fine di assicurare la corretta adesione terapeutica e per informare il proprio medico sul risultato del test ripetuto per la ricerca di SARS CoV 2.

**) Da eseguirsi solo nei centri in cui è pratica clinica

***) Troponina e altri biomarkers in accordo con la pratica clinica locale

***(*) Test di gravidanza urinario per la gonadotropina corionica umana (hCG) in tutte le donne in età fertile