

Allegato 1. SINOSSI

PROPOSTA STUDIO COVID-19

Versione 2- 07.01.2021

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: A Randomized Clinical Trial of Nafamostat: A Potent Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Inhibitor for the Treatment of Covid-19. Acronimo (RACONA)
SPONSOR/PROMOTORE: Dipartimento Medicina (DIMED) Università di Padova
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Gian Paolo ROSSI
CENTRO COORDINATORE: Dipartimento Medicina (DIMED) Università di Padova
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE E LORO RUOLO: <ul style="list-style-type: none">- UOC Medicina d'Urgenza, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedale Università di Padova. Ruolo: Centro coordinatore, analisi e interpretazione dei dati;- Unità COVID-19 UOC Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedale Università di Padova; Ruolo: arruolamento dei pazienti;- Unità COVID-19 UOC Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedale Università di Padova; Ruolo: arruolamento dei pazienti;- Unità COVID-19 UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedale Università di Padova; Ruolo: arruolamento dei pazienti;- Center for Novel and Exploratory Clinical Trials (Y-NEXT), Yokohama City University, Yokohama, Japan. 3rd Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan. Ruolo: consultazione; il centro ha notevole expertise nell'uso di nafamostat e sarà di supporto ai centri coinvolti nell'arruolamento.- University of Zurich and Andreas Gruntzig Foundation, Zurich, Switzerland. Ruolo: consultazione; expertise nell'analisi dei dati relativi alla (dis)funzione endoteliale e al sistema renina-angiotensina.- Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardioraccolari e Sanità Pubblica, Università di Padova. Ruolo: consultazione; contributo al disegno dello studio, al calcolo della dimensione del campione, algoritmo di randomizzazione e esecuzione delle interim analisi.
FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO <p>In vitro gli inibitori di TMPRSS2 si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'ingresso di SARS-CoV nelle cellule. Il più potente inibitore di TMPRSS2 noto, nafamostat, è approvato per l'uso clinico come anticoagulante e come agente anti-pancreatite in Giappone, e dall'EMA per il trattamento della fibrosi cistica per la sua azione mucolitica che riduce le infezioni respiratorie.</p> <p>Pertanto, considerato che i pazienti affetti da Covid-19 presentano attivazione della cascata coagulativa, fenomeni embolici polmonari e sovra infezioni batteriche, nafamostat potrebbe essere estremamente utile non solo nel prevenire l'infezione ma anche nel limitare l'interessamento polmonare di questi pazienti (valutato mediante imaging) e l'evoluzione verso la multiorgan failure (valutata mediante SOFA score). Un altro inibitore di TMPRSS2, il camostat,</p>

anch'esso proposto nel trattamento dei pazienti affetti da Covid-19, sembra invece essere controindicato a causa dell'effetto antifibrinolitico/pro coagulante.

Questo studio si propone di testare quest'ipotesi. Il farmaco sarà fornito dalla Kyoso Mirai Pharma a titolo gratuito.

TIPO DI STUDIO

Studio di fase 3 randomizzato in doppio cieco a randomizzazione stratificata a blocchi su pazienti adulti ospedalizzati affetti da Covid-19. I pazienti saranno assegnati in modo gruppo-sequenziale, a nafamostat mesilato o placebo (somministrati per infusione continua endovenosa per 7 giorni), in aggiunta alla terapia abituale. Si tratta di uno studio di superiorità rispetto al placebo.

POPOLAZIONE IN STUDIO

Viene qui fornita solo una breve descrizione delle caratteristiche della popolazione che sarà reclutata per lo studio comprendente solo i criteri di inclusione/esclusione più rilevanti. Per ogni dettaglio si rimanda al protocollo dettagliato.

Criteri d'inclusione: Saranno inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi che rispettino i seguenti criteri: Ospedalizzati, Covid-19 positivi, di età compresa fra > 18 anni; Firma del Modulo del Consenso Informato; Temperatura corporea > 37.3 °C; Criteri di ossigenazione (qualsiasi dei seguenti): i) Saturazione di ossigeno $\leq 94\%$ in Aria Ambiente; ii) Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg ma > 100 mmHg, se il paziente è in ossigeno-terapia; iii) Rapporto $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ se non è disponibile emogas arterioso. Frequenza respiratoria ≥ 25 atti/min.

Criteri d'esclusione: (menzionati solo i più rilevanti). Controindicazioni cliniche e/o biochimiche ovvie al trattamento e/o impossibilità a completare lo studio.

INTERVENTO

Nafamostat mesilato n= 128 pazienti.

Lo studio è disegnato come trial evento-guidato (event-driven), a gruppi-sequenziali, e bracci paralleli, con 2 analisi ad interim senza controllo formale per la futilità. Poiché la divergenza tra i casi ad andamento clinico non-fatale e fatale inizia in media dopo 7-10 giorni, si stima che il tempo mediano necessario a rilevare eventuali differenze tra gruppo nafamostat e gruppo placebo si verificherà in tale ambito temporale assumendo un hazard ratio tra trattamenti pari a 0.70¹².

CONTROLLO

Placebo 128 pazienti.

TERAPIE CONCOMITANTI:

Il farmaco attivo e il placebo saranno somministrati in aggiunta alla terapia in atto

ESITI

Endpoint primario

L'obiettivo primario dello studio è individuare una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario definito come il tempo intercorrente tra randomizzazione e miglioramento clinico di almeno due punti su una scala ordinale a 7 categorie, oppure la dimissione vivo

dall'ospedale, oppure la morte, considerando per il censoring l'evento che si verificherà per primo.

Questo outcome è già stato usato in uno studio precedente su pazienti affetti da Covid-19 ed è raccomandato dal gruppo di esperti del WHO R&D Blueprint.

Endpoint secondari

A) Clinici

- Variazioni del rapporto PaO₂/FiO₂ nel tempo.
- Variazioni dello score Sequential Organ Failure assessment (SOFA) nel tempo.
- Durata dell'ospedalizzazione nei sopravvissuti.
- Numero di pazienti che necessitano di ventilazione meccanica e durata della ventilazione meccanica.
- Proporzioni di pazienti che sviluppano aritmia, o infarto del miocardio, o altra malattia cardiovascolare non presente al baseline.

B) Laboratoristici

Variazioni dei seguenti biomarcatori nel tempo:

- PT-INR, aPTT, fibrinogen, D-dimer, Fibrinogen Degradation products (FDP), attività dei fattori XII, X, VII e II
- Livelli plasmatici circolanti di angiotensina (angiotensina 1-8, angiotensina 1-7, angiotensina 1-5), e di attività di angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) e angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2),
- Concentrazione di renina diretta e aldosterone plasmatico,
- Interleuchina 6 (IL-6), Soluble tumor necrosis factor receptor type II (sTNFrII)
- Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1)
- Tumor necrosis factor- α (TNF- α),
- Recettore solubile per prodotti di glicazione avanzata (sRAGE) e Surfactant Protein-D (marker di danno polmonare)
- Frammento C-terminale di endotelina-1 e fattore di Von Willebrand (vWF) (marker endoteliali)
- Conta linfocitaria e neutrofila, Emoglobina, conta di globuli rossi e piastrine
- Ferritina sierica, lattato-deidrogenasi, AST, ALT
- Proteina C-reattiva e procalcitonina, Troponina I cardiaca ad alta sensibilità
- Urea, creatininemia, eGFR (CDK-Epi),
- Livelli sierici di Na⁺ e K⁺, Escrezione urinaria su urine delle 24 ore di Na⁺ e K⁺
- Misurazione del titolo di RNA virale nel tempo e area sotto la curva (AUC) del titolo di RNA virale.
- Variazioni dei valori di IgM e IgG specifiche per le proteine di SARS-Cov-2 (es proteina S) durante la settimana di trattamento con nafamostat o placebo, e successivamente sino a 24 mesi. Ciò consentirà di ottenere informazioni cruciali circa gli effetti del trattamento sullo sviluppo (o meno) di immunità protettiva.

Endpoint di sicurezza

- Eventi avversi (fatali e non fatali) comparsi durante il trattamento,
- Interruzione prematura del trattamento a causa di eventi avversi,
- Iperpotassiemia definita come livelli di potassio sierico (K⁺) > 5.5 mEq/L
- Eventi emorragici