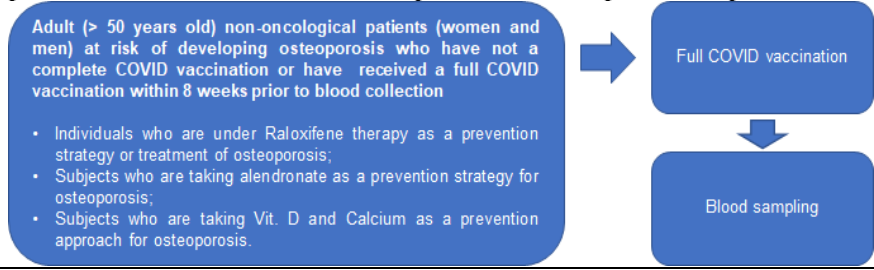


Titolo	Studio prospettico per valutare gli effetti della terapia con Raloxifene sull'immunità SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione per COVID-19 (RALOXIVAXI)
Titolo abbreviato	RALOXIVAXI
Numero di Protocollo	RLX0121
Numero EudraCT	2021-002476-39
Centri del progetto:	Studio monocentrico. Unità Operativa Complessa Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
Fase della sperimentazione	Fase IV
Background and Razionale:	Nel dicembre 2019 un nuovo coronavirus, denominato SARS-CoV-2, ha dato inizio alla pandemia di malattia respiratoria denominata COVID-19. I vaccini finora approvati utilizzano l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) contenente istruzioni per sintetizzare la proteina Spike del virus, necessaria per l'ingresso nelle cellule. La proteina Spike è un importante determinante antigenico in grado di attivare il sistema immunitario innescando così una risposta in grado di contrastare l'ingresso di SARS-CoV-2 in caso di esposizione al virus. Svariati studi e osservazioni cliniche mostrano come gli ormoni sessuali sembrino essere coinvolti nel modulare il rischio di infezione e lo sviluppo della malattia COVID-19. Un recente studio sulla popolazione oncologica femminile indica una ridotta prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti affette da cancro di origine ormonale sottoposte a terapia SERM (Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni) rispetto ad altre terapie antiestrogeniche. Tra le loro funzioni, gli estrogeni sono implicati nella regolazione dell'infiammazione e nella risposta immunitaria innata e adattativa. Inoltre, il Raloxifene è stato visto essere in grado di modulare la risposta immunitaria sulle cellule immunitarie e non immunitarie, inibendo non solo l'infezione virale ma anche modulando una serie di effetti indotti dalla proteina spike. Sulla base di questi dati abbiamo avanzato l'ipotesi che i farmaci modulatori degli estrogeni possano migliorare la risposta immunitaria ai vaccini, proteggendo così i soggetti dall'insorgenza di sintomatologia grave. Verificare da un punto di vista clinico questa ipotesi predisponendo uno studio prospettico, risulta fondamentale per valutare l'inizio della risposta immunitaria ai vaccini e l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali comuni dei vaccini SARS-CoV-2 in soggetti che sono trattati con SERM o altri farmaci comunemente usati per trattare o prevenire l'osteoporosi.
Obiettivi	L'obiettivo generale dello studio è validare l'ipotesi che il trattamento con Raloxifene sia in grado di potenziare l'immunità SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione. Lo studio sarà condotto su pazienti non oncologici di sesso femminile (di età superiore ai 50 anni). I partecipanti allo studio saranno classificati in 4 coorti in base al trattamento in corso per l'osteoporosi e al trattamento preventivo (non è prevista la randomizzazione):: GRUPPO 0: soggetti che non ricevono alcun trattamento terapeutico o preventivo per l'osteoporosi. GRUPPO 1: Pazienti che ricevono vitamina D e calcio come integratori per prevenzione o trattamento dell'osteoporosi. GRUPPO 2: Pazienti in trattamento con alendronato. GRUPPO 3: Pazienti che ricevono Raloxifene per trattamento o prevenzione dell'osteoporosi.

	<p>Obiettivi dello studio</p> <p>L'obiettivo principale dello studio è verificare se il trattamento con Raloxifene è in grado di stimolare l'immunizzazione contro Sars-CoV-2 rispetto ad altri trattamenti / strategie di prevenzione dell'osteoporosi.</p> <p>L'obiettivo secondario è valutare se il Raloxifene è in grado di aumentare l'efficacia del vaccino anti-SARS-CoV-2 confrontando il numero di casi di infezione nei diversi gruppi dopo la vaccinazione</p>
Disegno dello studio e metodologia	<p>Questo trial è uno studio prospettico. Il Raloxifene è un farmaco utilizzato per prevenzione o trattamento di osteoporosi in donne post-menopausa e in uomini.</p> 
Numero di partecipanti:	<p>La dimensione effettiva del campione all'interno di ciascun gruppo dipenderà dalla prevalenza dei trattamenti per l'osteoporosi nella popolazione che riceverà il vaccino COVID-19. Per questo motivo e dato l'obiettivo dello studio, il calcolo della dimensione del campione all'interno di ciascun gruppo non si basa sul test di ipotesi ma sulla precisione della stima dell'endpoint primario.</p>
Criteri in inclusione/esclusione	<p>I partecipanti devono soddisfare i seguenti criteri.</p> <p>Criterio di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donne di età > 50 anni • Pazienti sottoposti a terapia con Raloxifene come strategia di prevenzione o trattamento dell'osteoporosi O • Soggetti che assumono alendronato come strategia di prevenzione per l'osteoporosi O • Soggetti che assumono Vit. D e Calcio come approccio di prevenzione per l'osteoporosi O • Soggetti che non ricevono alcun trattamento come strategia di prevenzione o trattamento per l'osteoporosi <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • che hanno ricevuto la prima dose di una vaccinazione COVID o che hanno ricevuto la vaccinazione completa entro 8 settimane prima del primo prelievo di sangue pianificato. Tutti i vaccini COVID approvati sono accettati. <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soggetti che sono SARS-CoV-2 positivi • Soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione COVID completa più di 8 settimane prima del primo prelievo di sangue pianificato • Stato immunosoppressivo o immunodeficiente, inclusa l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), asplenia e infezioni gravi ricorrenti • Soggetti che hanno ricevuto immunosoppressori sistemici o farmaci immunomodificanti per > 14 giorni in totale entro 6 mesi prima del primo prelievo di sangue pianificato (per corticosteroidi ≥ 20 milligrammi (mg) / giorno di prednisone equivalente) • Soggetti che hanno ricevuto immunoglobuline sistemiche o emoderivati entro 3 mesi prima del primo prelievo di sangue pianificato • Soggetti che hanno ricevuto chemioterapia, radioterapia o hanno subito un intervento chirurgico per cancro negli ultimi 5 anni.

Endpoints:	<p>Endpoint dello studio</p> <p><u>Endpoint primario:</u> quantificazione dei livelli di anticorpi neutralizzanti specifico per SARS-CoV-2 (nAb) e anticorpi specifici legante la proteina S (bAb) nel siero del paziente e misurazione delle GMT (media geometrica dei titoli) e GMFR (aumento della piega media geometrica) nei diversi punti temporali</p> <p><u>Endpoint secondario:</u> percentuale di partecipanti che risultata positiva per Sars-CoV-2 nel periodo dalla vaccinazione COVID completa alla fine dello studio (settimana 16 dopo la vaccinazione completa) nei diversi gruppi</p>
Prodotto di studio / intervento/Controllo:	Nessun farmaco verrà somministrato. Lo studio arruolerà soggetti che stanno già ricevendo Raloxifene, Alendronato, Vit. D + Calcio, o nessuna terapia come strategia di prevenzione o trattamento per l'osteoporosi.
Durata del progetto, programma:	<p>La durata dello studio per partecipante sarà di circa 16 settimane (giorno di arruolamento seguito dal completamento della vaccinazione - se necessario - e poi valutazioni mensili fino alla 16° settimana).</p> <p>Lo studio dovrebbe durare circa 6 mesi dal primo arruolamento al completamento dell'ultimo prelievo di sangue.</p>
Project assessments, procedures:	<p>I partecipanti allo studio saranno classificati in 4 coorti in base al tipo di trattamento / terapia di prevenzione dell'osteoporosi.</p> <p><u>Indagini prima dell'iscrizione alla sperimentazione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Esame obiettivo e anamnesi - Tampone nasofaringeo (NPS) per escludere la positività al Sars-CoV-2. <p><u>Indagini durante il processo:</u></p> <p>Per tutti e quattro i gruppi, il primo prelievo di sangue verrà eseguito il giorno della dose che completa il vaccino (per i soggetti arruolati prima del completamento del vaccino) o 8 settimane dopo il completamento del vaccino (per i soggetti arruolati dopo la vaccinazione completa).</p> <p>In tutti i soggetti, 8 ml del campione di sangue saranno raccolti in una provetta EDTA per l'analisi dell'anticorpo neutralizzante SARS-CoV-2 (nAb) e dell'anticorpo legante specifico per la proteina S (bAb) e dei loro GMT e GMFR. Come indagine di routine verranno eseguiti anche esami ematologici completi. Ad ogni prelievo di sangue verrà eseguito un test rapido del tampone per valutare la negatività SARS-CoV-2 in pazienti asintomatici. (I pazienti sintomatici sono soggetti alle normative vigenti).</p> <p>I pazienti verranno campionati e secondo la Tabella 1 del Protocollo.</p>
Programma dello studio:	<p>Mese Anno del primo partecipante (pianificato): giugno 2021</p> <p>Mese Anno di uscita dell'ultimo partecipante (pianificato): novembre 2021</p>

Statistica	<p>Le caratteristiche di base saranno descritte mediante misure statistiche riassuntive standard.</p> <p>All'interno di ciascuna coorte verrà calcolato l'intervallo di confidenza bilaterale del 95% basato sulla distribuzione del test t per i livelli di anticorpo neutralizzante specifico per SARS-CoV-2 (nAb) e anticorpo legante specifico per la proteina S (bAb).</p> <p>Non sono previsti confronti formali tra le armi, ma verrà eseguita la seguente analisi a scopo descrittivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La differenza della variazione media di nAb e bAb dal basale tra i quattro gruppi sarà analizzata mediante il test t di Student o metodi non parametrici analoghi. Verrà presa in considerazione l'ANOVA per fornire stime della differenza dopo l'aggiustamento per i fattori di base. Questo approccio sarà utilizzato anche per tutti gli altri confronti che richiedono l'analisi di dati continui. - Al termine dello studio, le differenze nella proporzione dei partecipanti risultati positivi per Sars-CoV-2 dal periodo dalla vaccinazione completa saranno analizzate mediante il test chi quadrato di Mantel-Haenszel e riassunte con l'odds ratio con intervalli di confidenza appropriati (95 % CI). Questo approccio sarà utilizzato anche per tutti gli altri confronti che richiedono l'analisi di dati categoriali. - La differenza tra il tempo all'evento (tempo alla positività al COVID-19) sarà riassunta con il rapporto di rischio, le statistiche mediane e medie limitate con un appropriato CI del 95%.
Altre considerazioni metodologiche:	Poiché si tratta di uno studio “proof of concept”, non verrà effettuato alcun test di ipotesi statistica formale.
Rischio-beneficio:	Il rischio clinico è correlato alle procedure di prelievo dei campioni di sangue. I partecipanti al progetto beneficeranno di uno screening mensile per positività a SARS-CoV-2. Gli inconvenienti per i pazienti sono rappresentati dai prelievi di sangue ripetuti (max x4) (per un totale di 24 ml di sangue).