

## SINOSSI FREEDOM COVID V1.6EU 10AGO2020

<b>Obiettivi</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Determinare l'efficacia di enoxaparina e apixaban nei pazienti ricoverati in ospedale (ma non ancora intubati) con COVID-19 confermata</li><li>2. Determinare la sicurezza di enoxaparina e apixaban nei pazienti ricoverati in ospedale (ma non ancora intubati) con COVID-19 confermata</li></ol>
<b>Design dello studio</b>	Studio comparativo prospettico, multicentrico, in aperto, randomizzato e controllato sulla sicurezza e l'efficacia
<b>Durata dello studio</b>	La durata dello studio è circa 18 mesi, include ~15 mesi di periodo dell'arruolamento dei pazienti e i 3 mesi di follow-up.

<p><b>Popolazione target (criteri di inclusione ed esclusione)</b></p>	<p><b>Criteri di inclusione</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ricovero in ospedale nelle precedenti 24 ore per COVID-19 confermata (in base alla positività del test della PCR o dell'antigene di SARS-CoV-2) o per sospetto di COVID-19 in base a 3 criteri (tutti e 3 devono essere presenti nei casi sospetti):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Febbre superiore a 38 °C</li> <li>b. Saturazione dell'ossigeno <math>\leq 94</math></li> <li>c. Marker di laboratorio anormale (almeno 1)                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. d-dimero <math>\geq 1,0</math> <math>\mu\text{g/ml}</math></li> <li>ii. CRP <math>&gt; 2</math> <math>\text{mg/l}</math></li> <li>iii. Ferritina <math>&gt; 300</math> <math>\mu\text{g/l}</math></li> <li>iv. Linfopenia <math>&lt; 1500</math> cellule/<math>\text{m}^3</math></li> </ol> </li> </ol> </li> <li>2. Il paziente o il tutore legale devono aver fornito il consenso informato scritto</li> </ol> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Età <math>&lt; 18</math> anni</li> <li>2. Ventilazione meccanica al momento del ricovero o elevata probabilità della necessità di una ventilazione meccanica invasiva entro 24 ore dal ricovero</li> <li>3. Durata prevista del ricovero in ospedale <math>\leq 72</math> ore</li> <li>4. Trattamento con dose terapeutica di UFH o LMWH, antagonisti della vitamina K o NOAC entro sette giorni</li> <li>5. Emorragie attive</li> <li>6. Fattori di rischio per emorragie, inclusi:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. chirurgia intracranica o ictus nei precedenti 3 mesi</li> <li>b. anamnesi di malformazione arterovenosa intracerebrale</li> <li>c. aneurisma cerebrale o masse nel sistema nervoso centrale</li> <li>d. tumore maligno intracranico</li> <li>e. anamnesi di emorragie intracraniche</li> <li>f. anamnesi di diatesi emorragiche (ad es., emofilia)</li> </ol> </li> </ol>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>g. anamnesi di emorragie gastrointestinali nei precedenti 3 mesi</li> <li>h. trombolisi nei precedenti 7 giorni</li> <li>i. presenza di un catetere epidurale o spinale</li> <li>j. intervento chirurgico maggiore nei precedenti 14 giorni</li> <li>k. ipertensione non controllata (sBP &gt; 200 mmHg o dBP &gt; 120 mmHg)</li> <li>l. altre controindicazioni agli anticoagulanti indicate dal medico</li> <li>m. conta piastrinica &lt;50 x10<sup>9</sup>/l, INR &gt; 2,0 o aPTT al basale &gt; 50 secondi</li> <li>n. Emoglobina &lt; 80 g/l (per minimizzare la probabilità della necessità di una trasfusione di eritrociti in caso di potenziale emorragia)</li> <li>o. trattamento in corso con antitrombotici o agenti antiplastrinici, inclusi senza limitarsi a ticagrelor, prasugrel e aspirina &gt; 100 mg farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es., ibuprofene, naprossene, ecc.) a causa dell'aumento del rischio di emorragie, tranne nel caso in cui tali agenti possano essere interrotti in modo permanente (sono permessi l'aspirina ≤ 100 mg e il clopidogrel ≤ 75 mg)</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Endocardite batterica acuta o subacuta</li> <li>8. Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o altra allergia all'eparina inclusa l'ipersensibilità</li> <li>9. Pazienti con condizioni clinica non correlata alla COVID-19 per i quali l'aspettativa di vita è inferiore a 6 mesi</li> <li>10. Gravidanza (prima dell'arruolamento le donne potenzialmente fertili devono avere un risultato negativo del test di gravidanza)</li> <li>11. Arruolamento attivo in altri studi correlati all'anticoagulazione</li> <li>12. I pazienti hanno una patologia renale terminale (ESKD) e sono in dialisi cronica</li> <li>13. Il paziente appartiene alla popolazione vulnerabile: a seconda del giudizio dello sperimentatore, il paziente non è in grado di fornire il consenso informato per motivi di incapacità, immaturità, circostanze personali avverse o mancanza di autonomia. Queste persone possono includere: soggetti con invalidità mentale, persone in case di riposo, bambini, persone in condizioni economiche fragili, persone in situazioni di emergenza, persone senzatetto, nomadi, rifugiati e altre persone che non sono in grado di fornire il consenso informato. Le popolazioni vulnerabili possono inoltre includere persone appartenenti a un gruppo con struttura gerarchica come studenti universitari, personale subordinato di ospedali e laboratori, dipendenti dello sponsor, membri delle forze armate e persone detenute in carcere. Nota: I pazienti che non sono in grado di dare il consenso informato a causa della loro malattia acuta possono partecipare alla sperimentazione se il consenso è fornito da un rappresentante legalmente autorizzato.</li> </ol>
--	--

<b>Bracci di confronto e trattamento (randomizzazione 1:1)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enoxaparina profilattica (40 mg SC QD; 30 mg SC QD per CrCl &lt; 30 ml /min)</li> <li>2. Enoxaparina a dose piena (1 mg/kg SC Q12h; 1 mg/kg SC QD per CrCl &lt;30 ml /min)</li> <li>3. Apixaban (5 mg Q12h; 2,5 mg Q12h per pazienti con almeno due di tre di età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg o s. creatinina ≥ 1,5 mg/dl)</li> </ol>
<b>Endpoint primari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Efficacia:</b> l'esito di efficacia primaria è il periodo di tempo fino al tasso del primo evento entro 30 giorni dalla randomizzazione del composito di mortalità da tutte le cause, intubazione che richiede ventilazione meccanica, tromboembolia sistemica (inclusi embolia polmonare) confermati mediante imaging o che richiedano un intervento chirurgico OPPURE ictus ischemico confermato mediante imaging</li> <li>● <b>Sicurezza:</b> l'endpoint primario dell'esito relativo alla sicurezza è il tasso ambulatoriale di emorragie BARC 3 o 5 (binario)</li> </ul>
<b>Endpoint Secondari (ciascun endpoint viene valutato 30 giorni e 90 giorni dopo la randomizzazione)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infarto miocardico (in base alla 4° definizione universale, tipi 1, 2 e 3)</li> <li>2. Trombosi venosa profonda con conferma mediante imaging</li> <li>3. Intubazione e ventilazione meccanica</li> <li>4. Morte da tutte le cause</li> <li>5. Morte da causa specifica</li> <li>6. Ictus confermato mediante imaging o autopsia (tutti, ischemici ed emorragici)</li> <li>7. Embolia polmonare confermata mediante imaging o autopsia</li> <li>8. Tromboembolia sistemica confermata mediante imaging o che richiede intervento chirurgico</li> <li>9. Giorni senza supporto degli organi</li> <li>10. Totale dei giorni in terapia intensiva</li> <li>11. Totale dei giorni non in terapia intensiva</li> <li>12. Necessità di ventilazione meccanica non invasiva o di catetere nasale a flusso elevato</li> <li>13. Giorni senza ventilatore (giorni di vita senza il supporto del ventilatore meccanico)</li> <li>14. Totale dei giorni in ospedale</li> <li>15. Giorni non in ospedale (giorni di vita al di fuori dell'ospedale valutati nei 90 giorni dopo la randomizzazione)</li> <li>16. Emorragie BARC 2, 3 o 5</li> <li>17. Trombocitopenia indotta da eparina confermata in laboratorio (HIT)</li> </ol>
<b>Dimensione del campione</b>	<p>Lo studio è progettato per l'arruolamento di 1200 pazienti in ciascuno dei 3 bracci per un totale di 3600 pazienti</p>

<b>Durata del trattamento</b>	Dalla randomizzazione per l'intera durata del ricovero in ospedale (fino alla dimissione dall'ospedale)
<b>Durata della partecipazione</b>	Per tutti i 90 giorni dopo la randomizzazione

TABELLA 1. Programma di follow-up dei pazienti

Indagini	Pre-trattamento (basale)*	Giorno 4							Dimissione	Peggior valore durante il ricovero in ospedale fino alla dimissione
Finestre		+/- 3 giorni					+/- 3 giorni	+/- 7 giorni		
Test PCR per SARS-CoV2	x									
Consenso informato	x									
Randomizzazione	x									
Anamnesi medica	x									
Farmaci concomitanti	x						x			
Peso	x									
Parametri vitali documentati (SpO2 e FiO2, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, frequenza respiratoria,	x	x	x		x		x			