

## SINOSI

<b>Titolo dello studio</b>	Efficacia comparativa delle strategie terapeutiche per il trattamento domiciliare precoce di pazienti con COVID-19 lieve o moderata sulla riduzione del rischio di peggioramento della malattia: Uno studio multistadio multi-braccio adattivo randomizzato a grappolo
<b>Fase dello Studio</b>	III
<b>Identificativo del protocollo di studio</b>	ETC Study
<b>Pazienti eleggibili</b>	Pazienti (i) età compresa tra 35 e 80 anni (ii) diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 accertata mediante diagnostica molecolare, (iii) malattia lieve o moderata che non richiedono ospedalizzazione, (iv) quadro clinico compatibile con il trattamento con paracetamolo ed eparina a basso dosaggio e che non richiede trattamento immediato con steroidi
<b>Obiettivo dello studio</b>	<p><b>Obiettivo primario</b>            Identificare lo schema terapeutico dei pazienti paucisintomatici con infezione da SARS-CoV-2 trattati a domicilio più idoneo a ridurre il rischio di progressione della malattia verso l'insufficienza respiratoria</p> <p><b>Obiettivi secondari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare la frequenza delle ospedalizzazioni nei 3 bracci di trattamento</li> <li>• Valutare la frequenza di pazienti positivi al tampone naso-faringeo alla fine del trattamento sperimentale nei 3 bracci di trattamento</li> <li>• Confrontare sicurezza e tollerabilità associate agli schemi terapeutici proposti in pazienti con infezione da SARS-Cov-2 paucisintomatici trattati a domicilio, per i pazienti con trattamento eparinico, valutare l'insorgenza di disordini vascolari</li> </ul>
<b>Endpoints</b>	<p><b>Endpoint primario</b>            Percentuale di pazienti che a 10 giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale) presenta sintomi e segni di malattia peggiorati rispetto a quelli registrati al basale, ovvero che transitano da malattia lieve a moderata o severa o critica, oppure da malattia moderata a severa o critica</p> <p><b>Endpoint secondari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentuale di pazienti ospedalizzati entro 10 giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale) nei 3 bracci di trattamento</li> <li>• Percentuale di pazienti positivi al tampone naso-faringeo a 10 (<math>\pm 2</math>) giorni dall'inizio del trattamento</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventi avversi correlati ai trattamenti di grado 2-5 (eventi correlati moderati, severi, molto severi e decessi), eventi avversi seri o interruzioni del trattamento dovute a tossicità nei 3 bracci di trattamento (sicurezza e tollerabilità)</li> </ul>
<b>Numero dei MMG partecipanti</b>	30
<b>Numero dei pazienti</b>	Tra 270 e 810
<b>Paesi</b>	Italia
<b>Background e razionale dello studio</b>	<p>La problematica gestione dell'epidemia in corso, ha fatto emergere i limiti dell'attuale paradigma assistenziale troppo centrato su una prospettiva specialistica e sul ricorso all'assistenza ospedaliera. Un approccio che definisca i criteri della presa in carico domiciliare/territoriale del paziente affetto da patologia da SARS-Cov-2, possibilmente nello stadio precoce dell'infezione (stadio I, Early Infection) e delle sue manifestazioni cliniche (Fase II, Pulmonary Phase), e l'uso appropriato delle terapie disponibili, unitamente all'uso degli strumenti più innovativi per la gestione domiciliare dei pazienti (ad esempio attraverso app per il loro monitoraggio remoto), ha l'obiettivo di ridurre la possibilità che l'infezione evolva verso un decorso clinico severo (e quindi alleggerire il carico dei pronto soccorso, ospedali, e terapie intensive), consentire il più rapido contenimento dell'epidemia, a ridurre i costi a carico del SSN.</p> <p>Rimane tuttavia una sostanziale incertezza sulle terapie più appropriate per il trattamento degli stadi precoci dell'infezione. Gli studi in corso, oltretutto, si concentrano prevalentemente sui pazienti ospedalizzati e i trattamenti sottoposti a verifica sperimentale di efficacia non sono prescrivibili dal Medico di Medicina Generale (MMG). D'altro canto, sebbene siano state pubblicate ampie e promettenti rassegne non sistematiche sul trattamento con eparina [Buijser, 2020], azitromicina [Echeverría-Esna, 2020] e celecoxib [Baghaki, 2020], non sono attualmente disponibili evidenze sperimentali sull'efficacia di terapie farmacologiche più utilizzate nella pratica clinica delle cure domiciliari, e sul loro uso combinato, per la riduzione del rischio di ospedalizzazione.</p> <p>Le attuali linee guida AIFA per il setting di pazienti paucisintomatici con malattia lieve o moderata, consigliano la sola terapia sintomatica con paracetamolo.</p> <p>L'obiettivo dello studio ETC è provare che altre terapie, potenzialmente somministrabili nel setting in oggetto, possano avere un outcome migliore rispetto al solo paracetamolo.</p>

	<p>Enoxaparina è infatti utilizzata anche nella fase precoce della malattia come profilassi del tromboembolismo venoso e, oltre alla funzione anticoagulante, ha rivelato altri meccanismi rilevanti per il trattamento delle manifestazioni cliniche associate alla COVID-19.</p> <p>I farmaci antinfiammatori della classe COXIB agiscono principalmente limitando la sovra-espressione di COX-2, enzima implicato nella produzione di molecole pro-infiammatorie, così da limitare la sovrapproduzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie, che sembrano avere un ruolo centrale nella genesi della alterata reazione immunitaria che si osserva nelle forme gravi di COVID-19. Questi farmaci possono rappresentare una opzione di trattamento per l'infezione da SARS-CoV-2 (Prasher et al., Drug Dev Res. Jan 2021).</p> <p>Il celecoxib essendo un inibitore selettivo di COX-2, può rivestire un ruolo centrale nelle infezioni virali e per i suoi potenziali effetti sulla patogenesi dell'infezione può essere validamente riconosciuto come terapia di profilassi nel setting domiciliare dei paucisintomatici.</p> <p>Considerata la mancanza di trattamenti definitivi e la variabilità del decorso della malattia, l'utilizzo di inibitori di COX2, come Celecoxib, potrebbe rappresentare un valore aggiunto alle attuali strategie di trattamento e le sue proprietà dovrebbero essere esaminate in clinical trial controllati (Baghaki et al. December 2020).</p> <p>Parteciperanno al progetto ETC 30 medici di medicina generale (MMG) afferenti all'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) di Cremona e all'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) Val Padana, che già condividono, nell'ambito della routine clinica, procedure gestionali. Ne deriva che la realizzazione del progetto ETC potrà contare su procedure standardizzate e condivise nella gestione dei pazienti nella pratica clinica dei MMG, includendo la rapidità con cui gli accertamenti diagnostici verranno effettuati e i risultati condivisi con paziente e medico.</p>
<b>Criteri di Inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Età compresa tra 35 e 80 anni</li> <li>2. Infezione confermata da SARS-CoV-2, (si accetta evidenza di infezione ottenuta con tampone precedente la firma del consenso).</li> <li>3. Pazienti con sintomatologia lieve/moderata (vedere Allegato 3 del protocollo per le definizioni), con almeno febbre e/o manifestazioni dolorose come mal di testa, dolori muscolari, mal di gola a cui possono aggiungersi vomito e/o diarrea</li> <li>4. Firma del consenso informato</li> <li>5. Per le pazienti di sesso femminile: dichiarazione di stato menopausale o assenza di gravidanza</li> </ol>

<b>Criteri di Esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Età inferiore 35 anni (compiuti)</li> <li>2. Età superiore a 80 anni (anche se non compiuti)</li> <li>3. Quadro clinico che richiede terapia steroidea</li> <li>4. Necessità di ventilazione meccanica</li> <li>5. Gravidanza e allattamento</li> <li>6. Presenza di gravi scompensi elettrolitici</li> <li>7. Storia di aritmie cardiache ventricolari</li> <li>8. Insufficienza renale nota (CcCl &lt;30 mL/min o paziente in CCRT, emodialisi o dialisi peritoneale)</li> <li>9. Malattia oncologica, emato-oncologica, ematologica e/o epatica</li> <li>10. Malattia retinica, o perdita dell'udito</li> <li>11. Malattia mentale</li> <li>12. Disturbi della pelle (inclusi rash cutaneo, dermatite, psoriasi)</li> <li>13. Pazienti già in trattamento con anticoagulanti</li> <li>14. Pazienti ad elevato rischio tromboembolico venoso secondo il Padua score, già in profilassi con eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata</li> <li>15. Pazienti con indicazioni al trattamento con anticoagulanti orali</li> <li>16. Pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)</li> <li>17. Pazienti in trattamento con antivirali</li> <li>18. Pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali con azione diretta su citochine</li> <li>19. Pazienti in trattamento con cloroquina/idrossicloroquina</li> <li>20. Intolleranza ai farmaci in studio</li> <li>21. Terapia immunosoppressiva in corso o nell'ultimo mese.</li> <li>22. Pazienti con grave insufficienza epatocellulare</li> <li>23. Pazienti affetti da colite ulcerosa o da morbo di Crohn</li> <li>24. Pazienti con aumentato rischio emorragico:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie emorragiche congenite e acquisite</li> <li>• Piastrinopenia (&lt;25.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Emorragia in atto</li> <li>• Precedente piastrinopenia da eparina</li> </ul> </li> <li>25. Donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi</li> <li>26. Partecipazione ad altri studi clinici interventistici o osservazionali</li> </ol>
<b>Disegno dello Studio</b>	Adattivo, multi-braccio, multi-stadio, randomizzato a grappolo
<b>Prodotti sperimentali</b>	Paracetamolo, Enoxaparina, Celecoxib

<b>Trattamento</b>	<p><b>Braccio C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni</li> </ul> <p><b>Braccio T1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni</li> <li>• Enoxaparina:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMI&lt;30: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni</li> <li>○ BMI≥30: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Braccio T2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni</li> <li>• Enoxaparina:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMI&lt;30: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni</li> <li>○ BMI≥30: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni</li> </ul> </li> <li>• Celecoxib - 200 mg die; per 7 giorni</li> </ul>
<b>Analisi statistica</b>	<p>Lo studio prevede due analisi ad interim finalizzate a interrompere in anticipo un braccio per futilità o per efficacia. Ad ogni analisi ad interim, saranno calcolate le statistiche test basate su tutti i pazienti valutati fino a quel momento e finalizzate a valutare l'effetto di ogni (rimanente) trattamento sperimentale rispetto al controllo. Queste statistiche test saranno utilizzate per selezionare quali trattamenti dovranno essere continuati e quali invece saranno da interrompere. Un braccio sarà interrotto o perché le evidenze raccolte fino a quel momento indicano che è improbabile che il trattamento sia superiore al controllo (stop per futilità) o perché le evidenze accumulate sono già sufficienti per dichiararne la superiorità (stop per efficacia).</p>
<b>Timeline dello studio</b>	<p>Periodo di arruolamento: 4 mesi indicativamente          Periodo di trattamento: 10 giorni dal giorno 0 (baseline)          Visita di sicurezza: 5 giorni dall'ultimo giorno di trattamento          Tempo per 3 analisi dei dati: 3 settimane          Study report: 1 mese          Durata totale dello studio dal primo paziente arruolato: 6 mesi circa</p>