

Comparative efficacy of therapeutic strategies for at home early treatment of mild or moderate COVID-19 patients on the reduction of the risk of disease worsening:

A multi-stage multi-arm adaptive randomized cluster trial (Early Treatment of CoVID-19 infection – The ETC study)

Vincenzo Bagnardi¹, Giuseppe Banfi², Gianmario Brunelli³, Marco Bussini⁴, Rosario Canino⁵, Amelia Filippelli^{6,7}, Salvatore Mannino⁸, Paola Mosa⁹, Angelo Pan¹⁰, Pasquale Pagliano^{6,11}, Federica Pezzetti¹², Francesco Scaglione^{13,14}, Carmine Sellitto^{3,4}, Samin Sedghi Zadeh¹⁵, Giovanni Corrao^{1,7}, Sophie Testa¹⁶

¹ Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università di Milano-Bicocca

² Direttore Scientifico, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Regione Lombardia

³ Direttore Dipartimento Cure Primarie, Agenzia Tutela della Salute Valpadana, Regione Lombardia

⁴ Medico Medicina Generale, Cremona

⁵ Direttore Sanitario, ASST Cremona, Regione Lombardia

⁶ Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria “Scuola Medica Salernitana”

⁷ Centro di Ricerca Interuniversitario Healthcare Research & Pharmacoepidemiology

⁸ Direttore Generale, Agenzia Tutela della Salute Valpadana, Regione Lombardia

⁹ Direttore Socio-Sanitario, ASST Cremona, Regione Lombardia

¹⁰ Direttore dell'Unità Operativa di Malattie Infettive Ospedale di Cremona- ASST Cremona, Regione Lombardia

¹¹ Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio e Luigi D'Aragona, Salerno

¹² Dirigente Medico di Direzione Medica Ospedale di Cremona- ASST Cremona, Regione Lombardia

¹³ Dipartimento Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

¹⁴ Direttore della struttura complessa Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, Ospedale Niguarda, Regione Lombardia

¹⁵ Direzione Medica Ospedale di Cremona- ASST Cremona, Regione Lombardia

¹⁶ Direttore Medico UO Complessa Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche-Centro Emostasi e Trombosi dell'ASST Cremona

ID DEL PROTOCOLLO:	ETC Study
VERSIONE DEL PROTOCOLLO:	2.03.0
DATA DELLA VERSIONE:	08 gennaio, 2021 <u>19 febbraio 2021</u>
NUMERO EUDRACT:	2020-005890-29
PROMOTORE:	Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)

CONFIDENZIALE

Questo documento contiene informazioni riservate appartenenti al Promotore. Salvo quanto diversamente concordato per iscritto, accettando o rivedendo questi materiali, l'utente accetta di mantenere tali informazioni riservate e di non divulgarle ad altri (tranne dove richiesto dalla legge applicabile), né di utilizzarle per scopi non autorizzati. In caso di violazione effettiva o sospetta di tale obbligo, il Promotore deve essere tempestivamente informato.

ID del Protocollo: ETC Study
Numero e data della versione: ~~23.0-1908 gennaio~~ febbraio, 2021
Numero EudraCT: 2020-005890-29
Promotore: Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)



APPROVAZIONI DEL PROTOCOLLO

PROMOTORE

Dr. Paolo Primiero
Presidente
Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)

Firma

~~08 gennaio 2021~~ Data 19 febbraio 2021

SCIENTIFIC LEAD

Dr. Angelo Pan
Direttore U.O. Malattie Infettive
Ospedale di Cremona - ASST Cremona

Firma

19 febbraio 2021 ~~08 gennaio 2021~~ Data

STATISTICO

Prof. Vincenzo Bagnardi
Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi,
Università di Milano-Bicocca

Firma

19 febbraio 2021 ~~08 gennaio 2021~~ Data

SINOSI

Titolo dello studio	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
Fase dello Studio	III
Identificativo del protocollo di studio	ETC Study
Pazienti eleggibili	Pazienti (i) età compresa tra 35 e 75 <u>80</u> 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
Obiettivo dello studio	<p>Obiettivo primario 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>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la frequenza delle ospedalizzazioni nei 3 bracci di trattamento • Valutare la frequenza di pazienti positivi al tampone naso-faringeo alla fine del trattamento sperimentale nei 3 bracci di trattamento • Confrontare sicurezza e tollerabilità associate agli schemi terapeutici proposti in pazienti con infezione da SARS-Cov-2 paucisintomatici trattati a domicilio, <u>per i pazienti con trattamento eparinico, valutare l'insorgenza di disordini vascolari</u>
Endpoints	<p>Endpoint primario 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>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti ospedalizzati entro 10 giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale) nei 3 bracci di trattamento • Percentuale di pazienti positivi al tampone naso-faringeo a 10 (± 2) giorni dall'inizio del trattamento

	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
Numero dei MMG partecipanti	30
Numero dei pazienti	Tra 270 e 810
Paesi	Italia
Background e razionale dello studio	<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] 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><u>Le attuali linee guida AIFA per il setting di pazienti paucisintomatici con malattia lieve o moderata, consigliano la sola terapia sintomatica con paracetamolo.</u></p> <p><u>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.</u></p> <p><u>Enoxaparina è infatti utilizzata anche nella fase precoce della malattia come profilassi del tromboembolismo venoso e, oltre alla funzione</u></p>

	<p><u>anticoagulante, ha rivelato altri meccanismi rilevanti per il trattamento delle manifestazioni cliniche associate alla COVID-19.</u></p> <p><u>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).</u></p> <p><u>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.</u></p> <p><u>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).</u></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>
<p>Criteri di Inclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Età compresa tra 35 e 8075 anni 2. Infezione confermata da COVID-19SARS-CoV-2 (<u>Allegato 1</u>), (si accetta evidenza di infezione ottenuta con tampone precedente la firma del consenso) 3. Sintomatologia lieve/moderata (Allegato 3) <u>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</u> 4. Firma del consenso informato 5. Per le pazienti di sesso femminile: dichiarazione di stato menopausale o assenza di gravidanza
<p>Criteri di Esclusione</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Età inferiore 35 anni (compiuti) 2. Età superiore a 8075 anni (anche se non compiuti) 3. Quadro clinico che richiede terapia steroidea

	<p>4. Necessità di ventilazione meccanica 5. Gravidanza e allattamento 6. Presenza di gravi scompensi elettrolitici 7. Storia di aritmie cardiache ventricolari 8. Insufficienza renale nota (CrCl <30 mL/min o paziente in CCRT, emodialisi o dialisi peritoneale) 9. Malattia oncologica, emato-oncologica, ematologica e/o epatica 10. Malattia retinica, o perdita dell'udito 11. Malattia mentale 12. Disturbi della pelle (inclusi rash cutaneo, dermatite, psoriasi) 13. <u>Pazienti già in trattamento anticoagulante</u> 13-14. <u>Pazienti ad elevato rischio tromboembolico venoso secondo il Padua score (Allegato7) già in profilassi e che necessiterebbero di trattamento con eparinae ad alto/basso peso molecolare o eparina non frazionata altri anticoagulanti assunti per via parenterale in base al Padua Score</u> 14-15. <u>Pazienti con indicazioni al trattamento con anticoagulanti orali</u> 15-16. <u>Pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)</u> 16-17. <u>Pazienti in trattamento con antivirali</u> 17-18. <u>Pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali con azione diretta su citochine</u> 18-19. <u>Pazienti in trattamento con cloroquina/idrossicloroquina</u> 19-20. <u>Intolleranza ai farmaci in studio</u> 20-21. <u>Terapia immunosoppressiva in corso o nell'ultimo mese.</u> 21-22. <u>Pazienti con grave insufficienza epatocellulare</u> 22-23. <u>Pazienti affetti da colite ulcerosa o da morbo di Crohn</u> 23-24. <u>Pazienti con aumentato rischio emorragico*</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattie emorragiche congenite e acquisite • Piastrinopenia (<25.000/mm³) • Emorragia in atto • Precedente piastrinopenia da eparina <p>24-25. <u>Donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi</u> 25-26. <u>Partecipazione ad altri studi clinici interventistici e/o osservazionali</u></p>
Disegno dello Studio	Adattivo, multi-braccio, multi-stadio, randomizzato a grappolo
Prodotti sperimentali	Paracetamolo, Enoxaparina, Celecoxib
Trattamento	<p>Braccio C —</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni <p>Braccio T1 —</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni • Enoxaparina: <ul style="list-style-type: none"> ○ BMI<30: fino a 70 kg: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni ○ BMI≥30 oltre i 70 kg: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni <p>Braccio T2—</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo - 1000 mg/bid-tid per 5 giorni • Enoxaparina: <ul style="list-style-type: none"> ○ BMI<30 fino a 70 kg: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni ○ BMI≥30 oltre i 70 kg: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni • Celecoxib - 200 mg die; per 5-7 giorni
<p>Analisi statistica</p>	<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>
<p>Timeline dello studio</p>	<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>

INDICE

APPROVAZIONI DEL PROTOCOLLO	2
SINOSI	3
INDICE	8
1 PREAMBOLO	10
2 RAZIONALE	12
3 OBIETTIVI ED ENDPOINT	14
3.1 OBIETTIVO PRIMARIO	14
3.2 OBIETTIVI SECONDARI	14
3.3 ENDPOINT PRIMARIO	14
3.4 ENDPOINT SECONDARI.....	14
4 POPOLAZIONE IN STUDIO	15
4.1 DEFINIZIONE DI CASO	15
4.2 CRITERI DI INCLUSIONE	15
4.3 CRITERI DI ESCLUSIONE	15
5 TRATTAMENTI IN STUDIO E SCHEMI TERAPEUTICI A CONFRONTO	17
6 TERAPIE CONCOMITANTI	18
7 ESITI IN STUDIO	19
7.1 ESITO PRINCIPALE	19
7.2 ESITI SECONDARI	19
8 DISEGNO DELLO STUDIO: CONSIDERAZIONI GENERALI	20
9 DISEGNO DELLO STUDIO: PROCEDURE SPECIFICHE	21
10 CONSIDERAZIONI SULLA DIMENSIONE CAMPIONARIA E SULL'ANALISI STATISTICA	22
10.1 IPOTESI DI STUDIO	22
10.2 REGOLE DECISIONALI DEL DISEGNO MULTI-STAGE MULTI-ARM	22
10.3 ADATTAMENTO ALLA RANDOMIZZAZIONE A CLUSTER	22
10.4 NUMEROSITÀ CAMPIONARIA RICHIESTA	23
11 IMPEGNO RICHIESTO AI MMG PARTECIPANTI	25
12 DURATA DELLO STUDIO	26
13 GESTIONE EVENTI AVVERSI	27
13.1 DEFINIZIONI (D. Lgs. 211/2003, ART. 2 E SUCCESSIVE INTEGRAZIONI)	27
13.2 REGISTRAZIONE E VALUTAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI	27
13.3 VALUTAZIONE DEL RAPPORTO DI CAUSALITÀ.....	28
13.4 VALUTAZIONE DELL'INTENSITÀ DEGLI EVENTI AVVERSI	28
13.5 CONTROLLI DI SAFETY PER I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ENOXAPARINA.....	29
14 ASPETTI ETICI ED ORGANIZZATIVI	30
14.1 RACCOLTA E GESTIONE DEI DATI	30
14.2 PROTEZIONE DEI PARTECIPANTI E RISERVATEZZA DEI DATI PERSONALI	30
14.3 GESTIONE DEL CONSENSO INFORMATO	31

14.4	COMPLIANCE AI PRINCIPI ETICI E REGOLATORI	32
	BIBLIOGRAFIA.....	33
	ALLEGATO 1 - DEFINIZIONI DI CASO SOSPETTO, PROBABILE E CONFERMATO	34
	ALLEGATO 2 - SEGNI/SINTOMI TIPICI DELL'INFEZIONE DA SARS COV2	35
	ALLEGATO 3 - GRAVITÀ INFEZIONE DA SARS-COV-2.....	36
	ALLEGATO 4 - RAZIONALE A SOSTEGNO DELL'USO DI PARACETAMOLO, ENOXAPARINA E CELECOXIB	37
	ALLEGATO 5 - SCHEDA RACCOLTA DATI (CASE REPORT FORM, CRF)	40
	ALLEGATO 6 - FLOW-CHART	47
	ALLEGATO 7 - VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO VENOSO	48

1 Preambolo

Il modello della presa in carico dei cittadini affetti da patologie croniche e/o in condizioni di fragilità si basa su alcuni principi/paradigmi quali:

- il riconoscimento dei bisogni del singolo cittadino, che dovrebbe essere visto come una peculiare entità con le sue caratteristiche biologiche (*precision medicine* [Nassar et al., 2020]), sociali, economiche, non solo quelle cliniche (*personalized healthcare* [Chawla & Davis, 2013]), unitamente alle sue aspettative e preferenze;
- la qualità dei servizi erogati ma soprattutto la loro integrazione, finalizzata ad assicurare che il sistema sia in grado di rispondere in modo appropriato e tempestivo ai bisogni del singolo cittadino; si passa cioè da una prospettiva specialistica, molto rigida e settoriale, a un modello incentrato sul paziente e le sue esigenze (*patient-centered healthcare* [Carrera & Ormond, 2015]);
- la misura del valore delle cure (*value-based healthcare* [Porter, 2010]) definito intorno al paziente; dal momento che il valore non dipende dagli input bensì dai risultati, il valore in sanità si misura in base agli esiti, non dal volume dei servizi erogati: ciò comporta che la sfida consiste nello spostare il focus dal volume al valore, definendo quest'ultimo intorno al paziente.

L'attuale emergenza pandemica ha messo ancor più in evidenza la necessità che i sistemi sanitari accelerino la messa in opera di questo processo, che comunque era già in atto. La complessità che l'attuale emergenza ha fatto emergere è legata alla difficoltà di far convivere:

- (i) la risposta tempestiva ai bisogni acuti (con prevalente focus sui pazienti anziani, polimorbidi e in politerapia),
- (ii) la risposta appropriata ai bisogni dei pazienti affetti da patologie croniche (oltretutto a maggior rischio di manifestazioni cliniche severe dell'infezione da SARS-CoV-2 ~~Covid-19~~),
- (iii) l'incentivazione, per quanto possibile, di modelli assistenziali basati sulle cure domiciliari,

in un contesto nel quale le nostre conoscenze sono ancora troppo immature per formulare robuste linee guida.

Sulla base di queste considerazioni, l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) di Cremona, l'Agenzia Tutela della Salute (ATS) Valpadana, e le tre cooperative di medicina territoriale che operano nel territorio, hanno messo a punto un piano che, in accordo con le considerazioni generali sopra sintetizzate, mira a razionalizzare la "Gestione del paziente territoriale Covid-19 nel corretto setting assistenziale".

In termini specifici, lo studio ETC è rivolto ad identificare i percorsi di cura domiciliari dei pazienti con manifestazioni lievi e moderate di infezione accertata da Covid-19, che offrono maggiori evidenze di efficacia nella riduzione del rischio di aggravamento delle manifestazioni cliniche della malattia e di ospedalizzazione;

In termini generali, il setting nel quale il progetto ETC si muove, deve essere inteso come innestato in un contesto di adozione del modello di presa in carico, con particolare focus sulla integrazione funzionale tra servizi territoriali ed ospedalieri, e con il chiaro ed esplicito obiettivo

di massimizzare la risposta ai bisogni dei cittadini, riducendo nel contempo ospedalizzazioni e costi a carico del SSN.

Infine, la collaborazione tra Medici di Medicina Generale, sostenuti dalle cooperative alle quali afferiscono, operatori di sanità pubblica afferenti all'ASST di Cremona e l'ATS Valpadana, e un team multidisciplinare di esperti in discipline cliniche, farmacologiche e statistiche, afferenti a tre Università, rappresenta un esempio virtuoso del comune impegno nel mettere al servizio del cittadino e dei suoi bisogni l'azione sinergica di decisori, medici e ricercatori, nel generare evidenze robuste mettendole al servizio delle azioni strategiche di sistema.

2 Razionale

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.

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] 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.

Le attuali linee guida AIFA per il setting di pazienti paucisintomatici con malattia lieve o moderata, consigliano la sola terapia sintomatica con paracetamolo.

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.

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.

I farmaci antinfiammatori della classe degli inibitori della ciclo-ossigenasi (COXIB) agiscono principalmente limitando la sovra-espressione di COX-2 così da limitare la sovrapproduzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie che sembrano avere un ruolo centrale nella genesi della alterata reazione immunitaria osservata 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). Dati preliminari su una piccola casistica mostrano una riduzione non significativa dell'evoluzione della malattia nei pazienti trattati con inibitori di COX-2 (Ong et al., Clin Transl Imm 2020).

Il celecoxib essendo un inibitore selettivo di COX-2, enzima implicato nella produzione di molecole pro-infiammatorie, 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.

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).

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

ID del Protocollo: ETC Study
Numero e data della versione: ~~23.0~~– ~~1908~~ ~~gennaio~~~~febbraio~~, 2021
Numero EudraCT: 2020-005890-29
Promotore: Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)



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.

3 Obiettivi ed Endpoint

3.1 Obiettivo primario

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.

3.2 Obiettivi secondari

- Valutare la frequenza delle ospedalizzazioni nei 3 bracci di trattamento.
- Valutare la frequenza di pazienti positivi al tampone naso-faringeo alla fine del trattamento sperimentale nei 3 bracci di trattamento
- 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.

3.3 Endpoint primario

- Percentuale di pazienti che a 5 e 10 (± 2) 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 (cfr. [Allegato 3](#)).

3.4 Endpoint secondari

- Percentuale di pazienti ospedalizzati a 5 e a 10 (± 2) giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale) nei 3 bracci di trattamento
- Percentuale di pazienti positivi al tampone naso-faringeo a 10 (± 2) giorni dall'inizio del trattamento
- 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).

4 Popolazione in studio

4.1 Definizione di caso

Pazienti (i) età compresa tra 35 e ~~75-80~~ anni, (ii) con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 accertata mediante diagnostica molecolare, (iii) con malattia lieve o moderata che non richiedono ospedalizzazione. Per l'inquadramento del paziente si faccia riferimento alle definizioni adottate di caso sospetto, probabile e confermato ([Allegato 1](#)), dei segni/sintomi tipici da infezione COVID-19 ([Allegato 2](#)) e della gravità dell'infezione ([Allegato 3](#)).

4.2 Criteri di inclusione

1. Età compresa tra 35 e ~~80~~75 anni
2. Infezione confermata da ~~SARS-CoV-2~~~~COVID-19~~ ([Allegato 1](#)), (si accetta evidenza di infezione ottenuta con tampone precedente la firma del consenso)
3. ~~Sintomatologia lieve/moderata Allegato 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
4. Firma del consenso informato
5. Per le pazienti di sesso femminile: dichiarazione di stato menopausale o assenza di gravidanza

4.3 Criteri di esclusione

1. Età inferiore 35 anni (compiuti)
2. Età superiore a ~~78~~05 anni (anche se non compiuti)
3. Quadro clinico che richiede terapia steroidea
4. Necessità di ventilazione meccanica
5. Gravidanza e allattamento
6. Presenza di gravi scompensi elettrolitici
7. Storia di aritmie cardiache ventricolari
8. Insufficienza renale nota (CrCl <30 mL/min o paziente in CCRT, emodialisi o dialisi peritoneale)
9. Malattia oncologica, emato-oncologica, ematologica e/o epatica
10. Malattia retinica, o perdita dell'udito
11. Malattia mentale
12. Disturbi della pelle (inclusi *rash* cutaneo, dermatite, psoriasi)
13. Pazienti già in trattamento anticoagulante
- ~~13-14.~~ -Pazienti ad elevato rischio tromboembolico venoso secondo il Padua score (Allegato 7) già in profilassi con eparinae ad alto/basso peso molecolare o eparina non frazionata altri anticoagulanti assunti per via parenterale in base al Padua Score Allegato 7
- ~~14-15.~~ Pazienti con indicazioni al trattamento con anticoagulanti orali
- ~~15-16.~~ Pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- ~~16-17.~~ Pazienti in trattamento con antivirali
- ~~17-18.~~ Pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali con azione diretta su citochine

- ~~18-19.~~ Pazienti in trattamento con cloroquina/idrossicloroquina
- ~~19-20.~~ Intolleranza ai farmaci in studio
- ~~20-21.~~ Terapia immunosoppressiva in corso o nell'ultimo mese
- ~~21-22.~~ Pazienti con grave insufficienza epatocellulare
- ~~22-23.~~ Pazienti affetti da colite ulcerosa o da morbo di Crohn
- ~~23-24.~~ Pazienti con aumentato rischio emorragico:
 - Malattie emorragiche congenite e acquisite
 - Piastrinopenia (<25.000/mm³)
 - Emorragia in atto
 - Precedente piastrinopenia da eparina
- ~~24-25.~~ Donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi
- ~~25-26.~~ Partecipazione ad altri studi clinici interventistici e/o osservazionali

5 Trattamenti in studio e schemi terapeutici a confronto

Gli schemi terapeutici posti a confronto sono i seguenti:

Braccio C	Paracetamolo Dosaggio e schema terapeutico: dosaggio 1000 mg/bid-tid per 5 giorni
Braccio T₁	Paracetamolo Dosaggio e schema terapeutico: dosaggio 1000 mg/bid-tid per 5 giorni Enoxaparina Dosaggio e schema terapeutico: <ul style="list-style-type: none">• fino a 70 kg BMI < 30: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni• BMI ≥ 30 oltre i 70 kg: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni
Braccio T₂	Paracetamolo Dosaggio e schema terapeutico: dosaggio 1000 mg/bid-tid per 5 giorni Enoxaparina Dosaggio e schema terapeutico: <ul style="list-style-type: none">• BMI < 30 fino a 70 kg: 4000 UI /die s.c. per 10 giorni• BMI ≥ 30 oltre i 70 kg: 6000 UI /die s.c. per 10 giorni Celecoxib Dosaggio e schema terapeutico: 200 mg die; per 5-7 giorni

Nell'[Allegato 4](#) è riportato il razionale a sostegno dell'uso di questi farmaci nel trattamento dei pazienti con infezione da ~~SARS-CoV-2~~ ~~COVID-19~~.

Nuovi trattamenti potranno essere aggiunti se dovessero emergere evidenze scientifiche circa altri regimi terapeutici promettenti prima della chiusura dello studio.

6 Terapie concomitanti

Ammesse: tutte le terapie di mantenimento che il paziente arruolato assume prima dell'inizio dello studio e quelle indicate per la gestione degli eventi avversi correlati (previa verifica delle possibili interazioni con uno o più farmaci in studio secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci sperimentali somministrati ai pazienti in studio).

Non ammesse: tutte le terapie non consentite riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci sperimentali somministrati ai pazienti in studio.

7 Esiti in studio

7.1 Esito principale

Dopo dieci giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale) il paziente presenta sintomi e segni di malattia peggiorati rispetto a quelli registrati al basale, ovvero transita da malattia lieve a moderata o severa o critica, oppure da malattia moderata a severa o critica (cfr. [Allegato 3](#))¹.

7.2 Esiti secondari

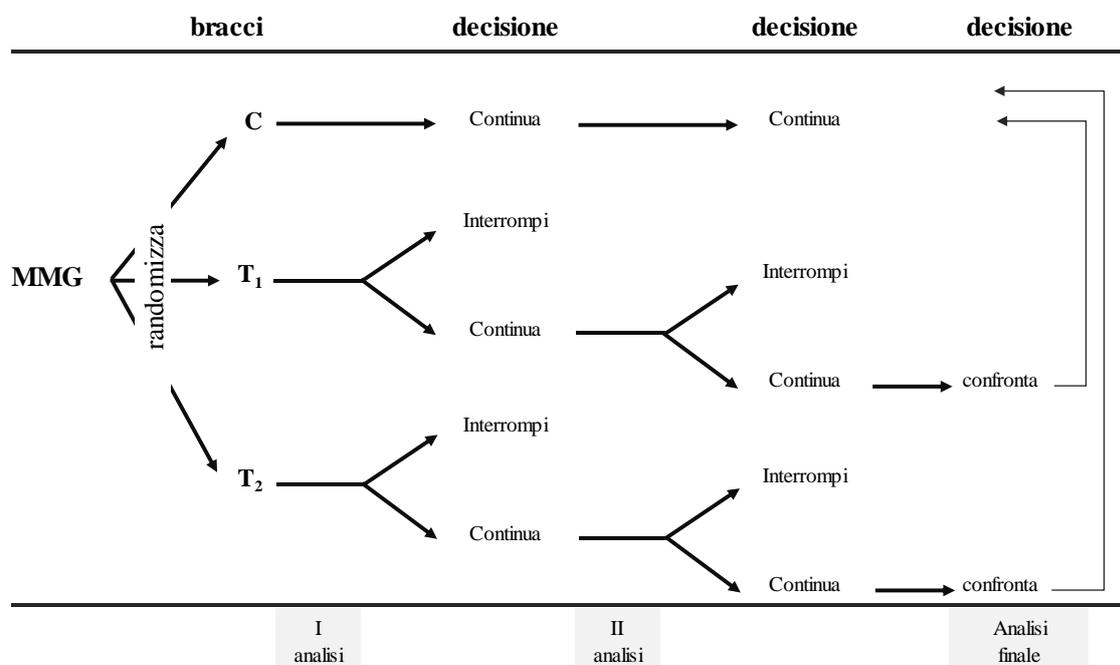
- Il paziente viene ospedalizzato entro dieci giorni dall'inizio della terapia farmacologica (basale).
- Il paziente è positivo al tampone naso-faringeo a 10 giorni (± 2) dall'inizio del trattamento.
- Il paziente presenta eventi avversi correlati seri e/o che determinano l'interruzione del trattamento e/o di grado 2-5.

¹ Idealmente, l'esito in studio dovrebbe essere rappresentato dal ricovero ospedaliero. Tuttavia, il continuo modificarsi della disponibilità di posti letto rende tale criterio variabile nel tempo. Quindi, poiché la classificazione dei pazienti rispetto alla severità della malattia è ben codificata (cfr. allegato 3), e poiché i pazienti entrano nello studio per (al basale sono caratterizzati da) malattia lieve o moderata, si ritiene che il peggioramento dei segni/sintomi possa rappresentare un end-point più oggettivo e stabile nel tempo. Il ricovero ospedaliero è comunque considerato come esito secondario

8 Disegno dello studio: considerazioni generali

Il disegno dello studio risponde a due esigenze. La prima, l'assegnazione casuale di ogni paziente incluso nel setting della assistenza primaria è oggettivamente complessa e spesso impraticabile. Ciò ha suggerito di ricorrere a un disegno a cluster randomizzati in cui i MMG che aderiscono allo studio vengono assegnati casualmente a uno dei 3 schemi terapeutici in studio, e ad ogni medico viene chiesto di includere un certo numero di pazienti (si veda "Considerazioni sulla dimensione campionaria" per le indicazioni sulla numerosità dei pazienti che ogni medico dovrà includere) che tratterà con il dosaggio e schema terapeutico a lui assegnato.

La seconda, riguarda la necessità di un approccio flessibile che consenta modifiche nel corso dello studio al fine di velocizzare e ottimizzare il processo. I nuovi approcci rappresentati dagli studi adattivi prevedono la possibilità di modificare uno o più aspetti dello studio sulla base di una serie pre-pianificata di analisi ad interim durante lo studio. Nello specifico del trial ETC è stato scelto un disegno adattivo multi-braccio multi-stadio (*multi-arm multi-stage design*), [MAMS, Magirr et al, 2012] articolato come qui di seguito illustrato.



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).

Per il braccio di controllo e per ogni braccio sperimentale rimanente, saranno reclutati ulteriori pazienti fino alla successiva analisi ad interim o fino al raggiungimento della dimensione campionaria finale.

9 Disegno dello studio: procedure specifiche

Ogni medico partecipante includerà nello studio i pazienti che consecutivamente giungeranno alla sua osservazione e che risponderanno ai criteri di eleggibilità (si veda Par. 4, “Popolazione in studio” per le indicazioni sui pazienti che ogni medico dovrà includere, nello specifico il Par 4.2 “Criteri di inclusione”, il Par. 4.3 “Criteri di esclusione”, ed il Par. 10, “Considerazioni sulla dimensione campionaria” per le indicazioni sulla numerosità dei pazienti che ogni medico dovrà includere).

Durante lo screening, ai pazienti sottoposti a tampone naso-faringeo (per l’indagine diagnostica molecolare dell’infezione da SARS-CoV-2) con esito positivo (ovvero ai pazienti classificabili come “caso confermato” secondo l’[Allegato 1](#)) che presentano le caratteristiche che suggeriscono l’inclusione nello studio, il medico illustrerà nel dettaglio le finalità ed i rischi dello studio, e ottenuto il consenso alla partecipazione, procederà a:

- (i) compilazione della scheda per la raccolta di alcune informazioni, anamnestiche e cliniche ([Allegato 5](#));
- (ii) la prescrizione dei farmaci previsti dallo schema terapeutico al quale quel medico è assegnato, dando le opportune indicazioni di dosaggio e posologia al paziente e/o al suo caregiver.

Ogni paziente sarà sottoposto a valutazioni periodiche (come minimo al 3°, 5° e 10° giorno dall’inizio del trattamento) durante le quali il medico aggiornerà la scheda di quel paziente ([Allegato 5](#)). Al 10° giorno dall’inizio del trattamento il paziente verrà sottoposto a un secondo tampone naso-faringeo. Durante il follow-up, fino a 5 giorni dall’ultima somministrazione dei farmaci sperimentali, oltre alla evoluzione della sintomatologia, verranno registrate informazioni sugli eventi avversi correlati ai farmaci, da registrare nella scheda “Eventi Avversi” ([Allegato 5](#)) e necessità di ricovero del paziente eventualmente occorsi.

Dopo 10 giorni dall’inizio del trattamento dell’ultimo paziente incluso da quel medico, le schede di tutti i pazienti registrate nel sistema elettronico di raccolta dati eClinical (sviluppato da Clinical Research Technology in compliance ai requisiti FDA CFR 21 parte 11 sui record e firma elettronica) verranno verificate e trasferite allo statistico dello studio per effettuare la prima analisi ad interim.

Alla prima analisi ad interim effettuata sui primi 270 pazienti trattati, può verificarsi una delle seguenti tre situazioni mutualmente esclusive:

1. Ambedue gli schemi T₁ e T₂ vengono interrotti. In tal caso lo studio deve considerarsi terminato (le conclusioni dipendono dai motivi di interruzione).
2. Uno dei due schemi T₁ o T₂ vengono interrotti. In tal caso lo studio continuerà con lo schema terapeutico rimasto e gli stessi medici assegnati precedentemente a quello schema arruoleranno ciascuno altri 9 pazienti.
3. Nessuno dei due schemi viene interrotto. In tal caso lo studio continuerà con tutti gli schemi terapeutici e gli stessi medici assegnati precedentemente a quegli schemi arruoleranno ciascuno altri 9 pazienti.

Nel caso in cui si verifichi la seconda o la terza situazione, lo studio procederà con il reclutamento del numero previsto di pazienti (in totale altri 90 per ogni braccio di trattamento non discontinuato) e con il loro follow-up con le modalità sopra descritte. La seconda analisi ad interim consentirà di nuovo di decidere quali trattamenti interrompere e quali continuare ed eventualmente di proseguire lo studio con il reclutamento dell’ultimo contingente di pazienti (90 pazienti per ogni braccio di trattamento non discontinuato) fino all’analisi finale.

10 Considerazioni sulla dimensione campionaria e sull'analisi statistica

Le considerazioni sulla numerosità campionaria si basano sugli assunti e metodi qui di seguito riportati.

10.1 Ipotesi di studio

- La percentuale di pazienti che sperimenta l'esito principale nel gruppo di controllo è pari al 25% ($P_C=25\%$);
- Effetto atteso per almeno uno dei due trattamenti sperimentali: riduzione della percentuale di pazienti che sperimenta l'esito principale dal 25% al 14% (equivale a una differenza di -11%, esprimibile anche con un odds ratio – OR – associato al trattamento pari a 0.5).

10.2 Regole decisionali del disegno multi-stage multi-arm

- La statistica test utilizzata per prendere le decisioni alle analisi ad interim e all'analisi finale sarà il rapporto tra il logaritmo naturale dell'OR e il suo errore standard, che, sotto l'ipotesi di riduzione pari a 0 (ipotesi nulla), è distribuita come una Z (z-test).
- L'errore globale di primo tipo tollerato è pari a 0.05 (una coda).
- Sotto l'ipotesi alternativa, meno favorevole, che solo uno dei due trattamenti sperimentali sia realmente efficace (es: $OR_{T2 \text{ vs. } C} = 0.5$, $OR_{T1 \text{ vs. } C} = 1$), si definisce la numerosità campionaria associata a una potenza dell'80% di rifiutare l'ipotesi nulla globale di assenza di efficacia per tutti e due i trattamenti ($OR_{T2 \text{ vs. } C} = 1$, $OR_{T1 \text{ vs. } C} = 1$).
- I valori dei limiti inferiori per futilità e superiori per efficacia sono calcolati secondo l'approccio "triangolare" proposto da Whitehead (1997). Tale approccio, pur richiedendo una numerosità campionaria massima più elevata rispetto ad altri approcci proposti in letteratura (limiti di O'Brian e Fleming o limiti di Pocock), permette di avere una numerosità campionaria attesa più bassa [Wason et al., 2012] in quanto meno conservativo nelle analisi ad interim (in altre parole, è più probabile che lo studio venga interrotto in anticipo per futilità o superiorità).

10.3 Adattamento alla randomizzazione a cluster

Poiché il disegno dello studio prevede la randomizzazione dei medici, non dei pazienti, e poiché è plausibile che la risposta di due pazienti assistiti da uno stesso medico sia tra loro più simile rispetto a quella di due pazienti assistiti da differenti medici (soprattutto se i pazienti fanno parte dello stesso nucleo familiare), è necessario tenere conto della correlazione entro medici, misurata da ρ (indice di correlazione intraclasse).

È inoltre necessario tenere conto del numero atteso di pazienti arruolati per ogni medico (\bar{m}) e della sua variabilità, misurata dal coefficiente di variazione CV.

La numerosità campionaria prevista sulla base delle considerazioni e delle regole decisionali sopra riportate, calcolata assumendo l'indipendenza delle osservazioni, deve essere aumentata di un fattore di inflazione, conosciuto come design effect (DE) (Eldridge et al, 2006), pari a $DE = 1 + [(CV^2 + 1)\bar{m} - 1]\rho$

Ipotizzando: (i) che ogni medico recluti in media 9 pazienti in ogni fase dello studio e che il coefficiente di variabilità sia pari a 0.5, e (ii) l'indice di correlazione intraclasse sia pari al massimo a 0.03 [Adams et al, 2004], il fattore di inflazione della numerosità campionaria sarà pari a 1.31.

10.4 Numerosità campionaria richiesta

Prima parte:

Sulla base di queste considerazioni, lo studio è pianificato in modo che:

- (i) 30 MMG partecipino allo studio;
- (ii) ognuno di essi venga assegnato casualmente a uno dei tre schemi terapeutici (10 medici per ogni schema);
- (iii) ogni medico includa in media 9 pazienti nella prima fase.

In tal modo, si prevede che 270 pazienti (90 per braccio) siano inclusi nella prima analisi ad interim. Il limite della statistica test per sospendere un braccio sperimentale:

- (i) per futilità è 0 (equivale a un p-value a una coda per la statistica z maggiore di 0.5);
- (ii) per efficacia è 2.435 (statistica z, p-value a una coda <0.0074).

In media, ci aspettiamo che:

- (i) con una differenza tra il numero di pazienti che sperimenta l'esito principale nel braccio sperimentale e in quello di controllo minore o uguale a 0 (es. 22 peggioramenti nel gruppo sperimentale e 22 nel gruppo di controllo), il braccio sperimentale possa essere chiuso per futilità;
- (ii) con una differenza tra ospedalizzazioni nel braccio di controllo e in quello sperimentale maggiore o uguale a 13 (es 9 peggioramenti nel braccio sperimentale e 22 nel braccio di controllo) il braccio sperimentale possa essere interrotto per efficacia.

Seconda parte:

Nel successivo step, qualora compatibile con i risultati del primo (ovvero se almeno uno tra T_1 o T_2 richieda di continuare l'osservazione), sono richiesti altri 90 pazienti per braccio. Di questi, quelli assegnati al gruppo di controllo saranno reclutati dai 10 medici già assegnati al primo step al dosaggio e schema terapeutico C. Nel caso un trattamento tra T_1 o T_2 venga interrotto nella prima analisi ad interim, i rimanenti 90 pazienti saranno reclutati dagli stessi 10 medici già assegnati al dosaggio e schema terapeutico rimasto (e in tal caso 10 medici usciranno dallo studio). Se né T_1 e T_2 vengono interrotti nella prima analisi ad interim, i rimanenti 180 pazienti saranno reclutati dagli stessi 10 + 10 medici che già erano stati assegnati agli schemi terapeutici in studio (e in tal caso tutti i medici rimarranno nello studio).

In tal modo, si prevede che 180 o 270 pazienti siano inclusi nella seconda analisi ad interim. Il limite della statistica test per sospendere un braccio sperimentale:

- (i) per futilità è 1.291 (statistica z, p-value a una coda >0.10);
- (ii) per efficacia è 2.152 (statistica z, p-value a una coda <0.0157).

In media, ci aspettiamo che con una differenza tra numero di pazienti che sperimenta l'esito principale nel braccio di controllo e in quello sperimentale:

- (i) inferiore o uguale a 10 (es. 35 peggioramenti nel gruppo sperimentale e 45 nel gruppo di controllo), il braccio sperimentale possa essere chiuso per futilità;

- (ii) maggiore o uguale a 17 (es. 28 peggioramenti nel braccio sperimentale e 45 nel braccio di controllo) il braccio potrà essere interrotto per efficacia.

Terza parte:

Nel successivo step, qualora compatibile con i risultati del secondo, sono di nuovo richiesti 90 pazienti per braccio, la cui inclusione segue lo stesso principio già descritto nella descrizione del primo step.

Nel caso che, anche dopo la seconda analisi ad interim, non si giunga a una interruzione dello studio per efficacia per uno o entrambi i trattamenti, e nessuno dei trattamenti venga sospeso per futilità, sarà necessario reclutare altri 90 pazienti per braccio per l'analisi finale.

In queste condizioni, lo studio prevede il reclutamento di un numero totale di pazienti compreso tra 270 e 810.

Il limite della statistica test per dichiarare un braccio di trattamento efficace nell'analisi finale è 2.109 (statistica z, p-value a una coda <0.0175). In media, ci aspettiamo che con una differenza tra numero di pazienti che sperimenta l'esito principale nel braccio di controllo e in quello sperimentale maggiore o uguale a 20 (es 47 peggioramenti nel braccio sperimentale e 67 nel braccio di controllo), il braccio sperimentale possa essere dichiarato superiore rispetto al braccio di controllo.

Qualora ci fossero deviazioni rispetto alla numerosità campionaria prevista nelle analisi ad interim, o qualora si dovesse interrompere un trattamento per ragioni di sicurezza, si procederà ad aggiustare le regole decisionali e le dimensioni campionarie, secondo il metodo proposto da Magirr et al. [2014].

Il calcolo della numerosità campionaria per questo studio è stato effettuato utilizzando il pacchetto R MAMS di Jaki et al. [2019]

La numerosità totale attesa mediana, calcolato con uno studio di simulazione basato su 10,000 trial simulati sotto l'ipotesi che uno solo dei due trattamenti sperimentali sia efficace, è di **540 pazienti**.

Le analisi statistiche secondarie saranno effettuate in sottogruppi di pazienti stratificati per caratteristiche demografiche e/o cliniche (età, gravità dell'infezione all'ingresso nello studio).

11 Impegno richiesto ai MMG partecipanti

Ad ognuno dei 10 MMG “casualmente” assegnati al Braccio C sarà richiesto il reclutamento dei soli 9 pazienti iniziali se i tre bracci sperimentali dovessero essere interrotti alla prima analisi ad interim, di ulteriori 9 pazienti se la prima analisi ad interim richiedesse il proseguimento del reclutamento dei pazienti assegnati ad almeno uno dei tre bracci sperimentali, ed infine di ulteriori 9 pazienti se anche la seconda analisi ad interim richiedesse il proseguimento del reclutamento per almeno uno dei tre bracci sperimentali.

Ad ognuno dei 20 MMG “casualmente” assegnati a uno dei due Bracci sperimentali (T_1 o T_2) sarà richiesto il reclutamento dei soli 9 pazienti iniziali se la prima analisi ad interim richiedesse l'interruzione del reclutamento dei pazienti assegnati a quel braccio sperimentale, di ulteriori 9 pazienti se la prima analisi ad interim richiedesse il proseguimento del reclutamento dei pazienti assegnati a quel braccio sperimentale, ed infine di ulteriori 9 pazienti se anche la seconda analisi ad interim richiedesse il proseguimento del reclutamento.

Ne deriva che, a seconda dei risultati intermedi ogni medico contribuirà allo studio con il reclutamento di un numero di pazienti compreso tra 9 e 27.

12 Durata dello studio

Ipotizzando che ogni MMG venga attivato nel mese successivo all'autorizzazione dello studio, che riesca a reclutare in media 6 pazienti al mese, considerando che ogni paziente sarà seguito in media per 15 giorni dall'inizio del trattamento, considerando i tempi delle analisi ad interim (1 settimana ad analisi), lo studio avrà una durata di circa 6 mesi dal reclutamento del primo paziente.

13 Gestione Eventi Avversi

13.1 Definizioni (D. Lgs. 211/2003, art. 2 e successive integrazioni)

Evento avverso (AE)

Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto nella sperimentazione clinica cui è stato somministrato uno dei medicinali sperimentali, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

Reazione avversa (ADR)

Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata ad uno dei medicinali sperimentali, a prescindere dalla dose somministrata (n.b. nesso di causalità).

Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR)

Un Evento Avverso Serio (SAE) o una Reazione Avversa Seria (SAR) è considerato qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, corrisponde ad uno o più dei seguenti criteri:

- ha esito fatale,
- mette in pericolo la vita del soggetto,
- richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso,
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata,
- comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.
- costituisce un evento medico importante.

Reazione avversa inattesa

Una reazione avversa non prevedibile in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio quelle riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)).

13.2 Registrazione e valutazione degli eventi avversi

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) costituisce il documento di riferimento per il Medico di Medicina Generale (dora in poi il Medico) per i farmaci di questo studio.

Per ogni evento avverso osservato il Medico ha il compito di:

- valutare l'intensità dell'Evento Avverso e il rapporto di causalità tra l'IMP e/o la terapia concomitante e l'Evento Avverso;
- registrare tutti gli eventi avversi correlati ai farmaci in studio nella scheda di raccolta dati (CRF)
- in caso di eventi avversi seri, fornire la descrizione dettagliata al promotore dello studio entro 24 ore registrando i dati nell'apposita SAE Form da inviare via email all'indirizzo pvg@cr-technology.com o via fax al numero 089 7724155.

13.3 Valutazione del rapporto di causalità

Tutti gli eventi avversi per i quali, a giudizio del Medico o del Promotore della sperimentazione clinica, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità con uno degli IMP sono da considerarsi reazioni avverse.

La correlazione con il farmaco in sperimentazione si dice:

Certa. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il dechallenge e ricomparire con il rechallenge.

Probabile. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il dechallenge. Non è necessario il rechallenge perché la reazione avversa rientri in questa definizione.

Possibile. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. Non è necessario avere informazioni sull'effetto del dechallenge.

Improbabile. Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco che rende improbabile una connessione causale o in cui altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

Tutti gli eventi con correlazione certa, probabile e possibile vanno registrati nella CRF per questo studio, a prescindere dal grado di intensità.

13.4 Valutazione dell'intensità degli eventi avversi

L'intensità o gravità o severità (da non confondere con serietà) di un evento avverso si esprime in *Gradi*, strutturati secondo una scala da 1 a 5, con una descrizione clinica univoca della severità di ogni EA basato sulle seguenti linee guida generali:

Grado 1 Lieve; asintomatico o lievi sintomi; solo osservazione clinica o diagnostica; non è indicato un intervento specifico

Grado 2 Moderato; indicato intervento minimo, locale o non invasivo; evento che comporta una limitazione delle attività della vita quotidiana età-correlate.

Grado 3 Grave o significativo dal punto di vista clinico, ma non immediatamente pericoloso per la vita; indicata l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero; invalidante; limitativo delle azioni di vita quotidiana relative alla cura della persona.

Grado 4 Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente.

Grado 5 Morte correlata all'Evento Avverso.

13.5 Controlli di safety per i pazienti in trattamento con enoxaparina

È necessario effettuare un controllo dell'emocromo tra la quarta e la settima giornata di terapia al fine di escludere la presenza di piastrinopenia da eparina.

In caso di calo delle piastrine superiore al 50% si raccomanda di eseguire le indagini necessarie a identificarne la causa e ad escludere la piastrinopenia da eparina: in tali casi si raccomanda di contattare un centro di riferimento di emostasi e trombosi o di ematologia.

14 Aspetti etici ed organizzativi

14.1 Raccolta e gestione dei dati

I dati dello studio saranno raccolti dai medici attraverso l'utilizzo di una scheda raccolta dati in formato elettronico (eCRF) realizzata in accordo ai principi di Good Clinical Practice (GCP) e ai requisiti di legge in materia di sicurezza dei dati.

Per l'accesso alla eCRF saranno fornite una User ID e una password (strettamente personali) ai Medici di Medicina Generale autorizzati alla registrazione dei dati clinici.

Un codice identificativo sarà attribuito in maniera automatica dal software ad ogni paziente inserito nello studio. Tale codice sarà univoco nell'identificazione del paziente e sarà l'unico modo in cui il paziente verrà identificato nell'ambito dello studio.

Il Medico deve garantire il completamento tempestivo della eCRF. I dati riportati in eCRF derivano dai documenti sorgente raccolti dal medico, devono essere registrati in modo completo, consistente e accurato. Ogni dato mancante in eCRF deve essere giustificato. Il sistema tiene traccia di tutte le operazioni che vengono eseguite in eCRF, e di chi le esegue, attraverso l'elaborazione di una audit trail. Il Medico deve mantenere i documenti del trial come specificato in Documenti Essenziali per la Conduzione di uno Studio Clinico (ICH Sezione 8) e come richiesto dai regolamenti e linee guida applicabili. I documenti essenziali (sia cartacei che elettronici) devono essere mantenuti per un periodo non inferiore ai 25 anni dal completamento del trial, a meno che il Promotore non richieda che tale periodo venga esteso in linea con leggi, regolamenti e/o linee guida applicabili.

Il Medico deve consentire al Promotore e a personale rappresentativo autorizzato la revisione della documentazione clinica raccolta per i pazienti che partecipano allo studio, questo allo scopo di garantire che lo studio sia condotto secondo i criteri di qualità previsti e per valutarne la sicurezza e i progressi. La documentazione clinica in questione rappresenta i documenti sorgente, ossia tutti i documenti originali (es. referti, risultati clinici, osservazioni) che sono necessari per la ricostruzione e valutazione dello studio clinico.

14.2 Protezione dei partecipanti e riservatezza dei dati personali

Il Medico deve assicurare la privacy dei pazienti che non dovranno essere identificati attraverso nome e cognome in nessun documento che verrà sottomesso al Promotore. Il paziente verrà identificato solo attraverso un codice composto da lettere e numeri generato automaticamente dal software dello studio come descritto nella sezione 13.1 *Raccolta e Gestione Dati*. L'identità dei pazienti sarà mantenuta riservata anche in caso di pubblicazione dello studio o di presentazione dello studio a congressi scientifici. Tutte le informazioni riguardanti i pazienti saranno coperte dalla massima riservatezza in osservanza della legge comunitaria (GDPR, Regolamento UE 27/04/2016 n. 2016/679) ed italiana (Codice in materia di protezione dei dati personali, alle Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 - 19 dicembre 2018, allegato A5 al Codice, e alle Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica, allegato n. 5 al Provvedimento recante le prescrizioni relative al

trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, del 5 giugno 2019.

14.3 Gestione del consenso informato

Tutti i soggetti saranno informati degli scopi dello studio, della sua natura dello studio e dell'assenza di procedure diagnostiche e terapeutiche diverse dalla pratica clinica corrente, della volontarietà alla partecipazione e della possibilità di rifiutare l'ulteriore partecipazione allo studio in ogni momento senza che questo pregiudichi le cure successive. L'osservazione verrà pertanto sospesa in caso di ritiro del consenso da parte del soggetto. Tutti i soggetti saranno informati della confidenzialità dei dati personali, e del fatto che questi dati potranno essere sottoposti a revisione, per motivi legati allo studio, da parte di individui autorizzati diversi dal medico. Il soggetto prenderà visione del foglio informativo descrittivo delle caratteristiche dello studio, della nota informativa sulla protezione dei dati personali e potrà esprimere la volontà di aderire allo studio firmando il modulo di consenso al trattamento. Il modulo di consenso informato scritto sarà firmato e datato personalmente dal soggetto. Verrà ottenuto il consenso informato al trattamento dei dati personali per tutti i soggetti prima della loro registrazione nel database dello studio, in conformità con le normative nazionali e locali.

Come da comunicato AIFA “Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (Aggiornamento del 17 settembre 2020), in accordo alla sezione “Deroghe alla modalità di ottenimento del Consenso Informato”, stante la situazione di emergenza attuale, ove non possibile con le modalità consuete, le seguenti procedure alternative per l’ottenimento del consenso del paziente alla partecipazione allo studio saranno possibili per questo studio:

- contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o
- sistemi elettronici validati

L’attuazione di tali procedure alternative non esenta dall’ottenimento del consenso scritto non appena la situazione lo permetta, alla prima occasione in cui il soggetto si presenti al centro. L’opportunità di ottenere il consenso dai soggetti sarà sempre privilegiata rispetto alle altre soluzioni, anche nei casi di soggetti che si trovano in condizioni di isolamento, per i quali si può far uso di telecamere o di fotografie della documentazione prese attraverso le barriere di isolamento trasparenti. Nel caso in cui non sia possibile ottenere un consenso informato firmato per iscritto dal paziente ai sensi dell’art. 3, comma 1, lettera d) del D.Lgs. 211/2003, è accettato un temporaneo consenso in forma verbale. In tali casi è necessaria la presenza di un testimone imparziale che attesti l’avvenuta somministrazione del consenso e apponga data e firma sul documento di consenso informato presso il sito. È compito del Medico attestare la modalità di selezione del testimone imparziale. Restano, in ogni caso, ferme le norme in relazione alla disciplina sul trattamento dei dati personali, con particolare riferimento all’acquisizione del consenso al trattamento degli stessi effettuato nell’ambito della sperimentazione clinica. Secondo il principio di responsabilizzazione, i titolari del trattamento dei dati sono tenuti ad individuare misure idonee e comprovare l’avvenuta acquisizione di un valido consenso al trattamento dei dati personali, ad esempio tramite la registrazione vocale del consenso telefonico o la conservazione della mail.

14.4 Compliance ai principi etici e regolatori

Lo studio sarà condotto in conformità con le linee guida internazionali ICH GCP -Procedure di Buona Pratica Clinica-, la normativa locale vigente (includendo la Direttiva Europea 2001/20/EC) e secondo i principi etici identificati dalla Dichiarazione di Helsinki.

Lo studio clinico è preliminarmente valutato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvato, previa valutazione, dall'Autorità Competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale Comitato Etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, degli studi osservazionali sui farmaci e dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19 che esprime il parere nazionale, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA. Valutazione del rischio

Nel contesto della conoscenza cumulativa del paracetamolo, dell'enoxaparina e del celecoxib rispetto al profilo di sicurezza, e del potenziale di tali farmaci nel mitigare il rischio di peggioramento dei sintomi e segni della malattia associati all'infezione da SARS-CoV-2 e nel ridurre le ospedalizzazioni, e nel contesto dell'elevata necessità insoddisfatta di identificare la migliore combinazione di farmaci che possa rallentare la progressione dell'infezione dei pazienti con malattia lieve o moderata, il rapporto rischi / benefici per questo studio è valutato dal Promotore come favorevole alla conduzione dello studio.

Bibliografia

- Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ. (2004). Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis. *J Clin Epidemiol* 2004;57:785-94
- Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghan B, Yavuz E. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;101:29–32
- Buijser B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020;59:102969
- Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, DOI: 10.1080/14787210.2020.1813024
- Eldridge, S. M., Ashby, D., & Kerry, S. (2006). Sample size for cluster randomized trials: effect of coefficient of variation of cluster size and analysis method. *International Journal of Epidemiology*, 35(5), 1292-1300.
- Jaki, T. F., Pallmann, P. S., & Magirr, D. (2019). The R package MAMS for designing multi-arm multi-stage clinical trials. *Journal of Statistical Software*, 88(4).
- Magirr, D., Jaki, T., & Whitehead, J. (2012). A generalized Dunnett test for multi-arm multi-stage clinical studies with treatment selection. *Biometrika*, 99(2), 494-501.
- Magirr, D., Stallard, N., & Jaki, T. (2014). Flexible sequential designs for multi-arm clinical trials. *Statistics in Medicine*, 33(19), 3269-3279.
- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., ... & Lau, D. P. L. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Wason, J. M., & Jaki, T. (2012). Optimal design of multi-arm multi-stage trials. *Statistics in medicine*, 31(30), 4269-4279.
- Whitehead J (1997). *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*. John Wiley & Sons, Chichester.
- [Ning Tang \(2020\) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia https://doi.org/10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)
- [Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghan B, Yavuz E. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. Int J Infect Dis. 2020 Dec;101:29-32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1466. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33007455; PMCID: PMC7525269.](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1466)
- [Prasher P, Sharma M, Gunupuru R. Targeting cyclooxygenase enzyme for the adjuvant COVID-19 therapy. Drug Dev Res. 2021 Jan 25. doi: 10.1002/ddr.21794. Epub ahead of print. PMID: 33496060.](https://doi.org/10.1002/ddr.21794)
- [Ong SWX, Tan WYT, Chan YH, Fong SW, Renia L, Ng LF, Leo YS, Lye DC, Young BE. Safety and potential efficacy of cyclooxygenase-2 inhibitors in coronavirus disease 2019. Clin Transl Immunology. 2020 Jul 26;9\(7\):e1159. doi: 10.1002/cti2.1159. PMID: 32728438; PMCID: PMC7382954.](https://doi.org/10.1002/cti2.1159)

Allegato 1 - Definizioni di caso sospetto, probabile e confermato

Caso sospetto

- Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria), senza altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica e storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

- Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

oppure

- Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria –es. tosse, difficoltà respiratoria) e che richieda il ricovero ospedaliero (SARI) e senza altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica. Nell'ambito dell'assistenza primaria o nel pronto soccorso ospedaliero, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale.

Caso probabile

- Un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i laboratori di riferimento regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

Caso confermato

- Un caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata presso un laboratorio di riferimento nazionale o regionale di riferimento, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

Allegato 2 - Segni/sintomi tipici dell'a-infezione da SARS CoV2COVID-19

- Febbre (segnalare il valore massimo raggiunto)
- Dispnea da sforzo
- Dispnea a riposo (se almeno una delle tre seguenti)
 - Difficoltà alla respirazione quando parla, si sposta da una stanza all'altra o quando mangia
 - Difficoltà alla respirazione quando è sdraiato o seduto
 - Difficoltà a svolgere le comuni attività domestiche a causa della mancanza di respiro
- Tosse
- Malessere
- Confusione mentale (di nuova insorgenza)
- Diarrea o Nausea e/o vomito
- Dolori muscolari o Dolore toracico
- Cefalea (in paziente che non ne soffre abitualmente)
- Dolore addominale
- Respiro sibilante
- Faringodinia
- Mialgie
- Artromialgie (in pazienti che non ne soffrono abitualmente)
- Disgeusia
- Anosmia
- Rinite
- Emoftoe

Fonte: file:///C:/Users/corrao/AppData/Local/Temp/2020-11-19-Regione-Lombardia-Deliberazione-XI-3876-Gestione-integrata-Ospedale-Territorio-per-lassistenza-ai-pazienti-da-Covid-19-o-sospetti.pdf

Allegato 3 - Gravità infezione da ~~COVID-19~~ SARS-CoV-2

Infezione asintomatica o presintomatica: pazienti con diagnostica positiva in assenza di sintomi coerenti con COVID -19;

Malattia lieve: pazienti che hanno uno qualunque dei sintomi comuni a tutte le forme di ILI (Influenza Like Illness) o specifici del COVID -19, come **febbre**, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, **dolore muscolare**, nausea, **vomito**, **diarrea**, perdita del gusto e dell'olfatto ma senza fiato corto, dispnea o evidenza strumentale di coinvolgimento polmonare interstiziale;

Malattia moderata: pazienti con evidenza clinica e/o radiologica di infezione delle basse vie respiratorie, ma con saturazione O₂ in aria ambiente $\geq 94\%$;

Malattia severa: pazienti con tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 30 atti/minuto), saturazione O₂ $< 94\%$ in aria ambiente, rapporto della pressione parziale di ossigeno alla frazione di ossigeno inspirata (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg, o infiltrati polmonari $> 50\%$.

Malattia critica: pazienti con insufficienza respiratoria, shock settico, e/o disfunzione multiorgano.

Fonte: <https://www.nih.gov/coronavirus>

<https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-presentation/#:~:text=Moderate%20COVID%2D19%20illness%20is,with%20moderate%20disease%20is%20recommended.>

Allegato 4 - Razionale a sostegno dell'uso di Paracetamolo, Enoxaparina e Celecoxib

Paracetamolo

Il paracetamolo è somministrato come antipiretico per il trattamento sintomatico di affezioni febbrili e come analgesico per manifestazioni dolorose di media entità come cefalee, nevralgie, mialgie. Nell'adulto la posologia abituale è di una compressa da 1 g, da ripetere dopo un intervallo di 6-8 ore. In caso di dolore più intenso, è possibile ripetere la somministrazione dopo un intervallo di almeno 4 ore. Non bisogna superare i 3 g di paracetamolo al giorno, rispettando pertanto un intervallo di almeno 4 ore tra le somministrazioni.¹ L'EMA suggerisce di prendere in considerazione tutti i FANS, e anche il paracetamolo, nell'impostazione di una terapia antinfiammatoria o antipiretica, precisando che la maggior parte delle linee guida europee propone il paracetamolo come prima scelta per il trattamento della febbre o del dolore nel paziente affetto da COVID-19; anche la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* ha consigliato ai pazienti di assumere il paracetamolo per controllare la sintomatologia da COVID-19, a meno che il paracetamolo non sia controindicato.² Questo è in linea con le indicazioni fornite dal *National Health Service* inglese che ha consigliato ai pazienti con una diagnosi confermata di COVID-19 di utilizzare paracetamolo piuttosto che FANS.³ Allo stesso modo di EMA e FDA, l'OMS, pur in assenza di evidenze scientifiche recenti, raccomanda l'uso di paracetamolo in alternativa a ibuprofene in caso di infezione da SARS-CoV-2.⁴ Le Agenzie Regolatorie hanno precisato che, come già riportato nelle schede tecniche di molti FANS, i loro effetti antinfiammatori possono mascherare i sintomi di un'infezione in peggioramento. Inoltre, l'attività antipiretica esercitata da alcuni FANS e dal paracetamolo per controllare la febbre potrebbe contrastare gli effetti di un'alta temperatura corporea, probabilmente utile a ridurre la capacità replicativa dei patogeni.⁵ WHO, FDA ed EMA hanno tutte affermato la necessità di approfondimenti sulla presunta efficacia del paracetamolo attraverso studi adeguati.^{2,5,6} Allo stato attuale, tuttavia, la maggior parte dei pazienti e dei medici di medicina generale, nella reale pratica clinica, riconosce al paracetamolo un ruolo fondamentale nel controllo della febbre, pertanto il farmaco è il più utilizzato nella terapia domiciliare.

Bibliografia a supporto

1. Paracetamolo RCP.

Available at: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=026608>

2. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. *EMA/136850/2020*

3. Powis S. Message for all clinical staff: anti-inflammatory medications [online]. Available: <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103001>

4. Cheng M. Health Agencies: no evidence ibuprofen worsens coronavirus - The New York Times. <https://www.nytimes.com/aponline/2020/03/20/science/ap-eu-sci-virus-outb....>

5. EMA advice on the use of NSAIDs for COVID-19. 2020.;DOI:10.1016/S2213.

6. Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patie...>

Enoxaparina

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono anticoagulanti utilizzati nella profilassi del tromboembolismo venoso e nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta. Enoxaparina è indicata nella profilassi del tromboembolismo venoso ad una dose di 40 mg (4.000 UI) al giorno per via sottocutanea per almeno 6-14 giorni¹. Nella fase iniziale, l'infezione si manifesta con uno stato di malessere generale, febbre e tosse, corrispondente all'iniziale replicazione del SARS-CoV-2 all'interno della cellula ospite. Le EBPM possono essere utilizzate in questa fase della malattia come profilassi del tromboembolismo venoso e, oltre alla funzione anticoagulante, hanno rivelato altri meccanismi rilevanti per il trattamento delle manifestazioni cliniche associate alla COVID-19². Le EBPM possono neutralizzare chemochine infiammatorie, come CXCL-1 e IL-8 che svolgono un ruolo chiave nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS); possono neutralizzare gli istoni citotossici extracellulari e interferire con il traffico dei leucociti³. In condizioni infiammatorie, le EBPM inibiscono la sintesi di citochine quali TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-8 tramite interferenza con l'attività di NF- κ B⁴. Le EBPM hanno un effetto inibitorio su eparanasi, enzima che media la distruzione dell'endotelio, in particolare degradando il glicocalice, e del quale è stata dimostrata un'aumentata attività nel plasma dei pazienti affetti da COVID-19⁵. Inoltre, le EBPM possono anche interferire con la via della bradichinina, che sembra sovraespressa nella COVID-19 a causa del consumo dell'enzima ACE-2 durante l'ingresso del virus nella cellula ospite. Embolia e trombosi microvascolare intrapolmonare sono state riscontrate in indagini autoptiche di pazienti affetti da COVID-19⁶. In uno studio retrospettivo cinese i pazienti in terapia con una dose da profilassi di eparina hanno mostrato una sopravvivenza significativamente più alta rispetto a quelli

che non la assumevano. In questa analisi, in 449 pazienti gravi affetti da COVID-19, 94 soggetti erano in terapia con EBPM (40-60 mg di enoxaparina/die) e 5 con eparina non frazionata (10000-15000 U/die). Tali terapie anticoagulanti hanno ridotto significativamente la mortalità nei pazienti con punteggio SIC (Coagulopatia Indotta da Sepsis) ≥ 4 , ma non in quelli con punteggio SIC < 4 . Il trattamento con eparina sembra essere associato a una prognosi migliore nei pazienti gravi affetti da COVID-19 con coagulopatia⁷.

Bibliografia a supporto

1. Enoxaparina RCP:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

2. Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020 Sep;59:102969. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102969. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853989; PMCID: PMC7445140.

3 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.[21] Bar-Ner M, Eldor A, Wasserman L, et al.

4. Frevert CW, Kinsella MG, Vathanaprida C, et al. Binding of Interleukin-8 to Heparan Sulfate and Chondroitin Sulfate in Lung Tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28(4):464–72.

5. Bar-Ner M, Eldor A, Wasserman L, et al. Inhibition of heparanase-mediated degradation of extracellular matrix heparan sulfate by non-anticoagulant heparin species. *Blood* 1987;70(2):551–7

6. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020;477(3):359-372.

7. Coppola A, Lombardi M, Tassoni MI, et al. COVID-19, thromboembolic risk and thromboprophylaxis: learning lessons from the bedside, awaiting evidence. *Blood Transfus*. 2020;18(3):226-229. doi:10.2450/2020.0113-20

Celecoxib

Celecoxib è un inibitore selettivo di COX-2, enzima implicato nella produzione di molecole pro-infiammatorie, con un ruolo centrale nelle infezioni virali e nella regolazione dei livelli di espressione di molte proteine sieriche¹. Celecoxib è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante ad un dosaggio di 200 mg/die, sebbene sia possibile raddoppiare la dose in caso di persistenza del dolore². Secondo evidenze computazionali, celecoxib sarebbe in grado di legarsi alla proteasi 3CL-pro di SARS-COV-2, essenziale per la replicazione virale³. Celecoxib riduce i livelli di molecole come TNF- α , G-CSF e IL-6 senza aumento significativo dei titoli virali nel lavaggio broncoalveolare in studi in vivo sull'infezione da influenza A⁴. L'iper-induzione della COX2 e l'aumento dei livelli di TNF- α e delle altre citochine pro-infiammatorie sono stati dimostrati in pazienti fatalmente colpiti da H5N1⁵. Inoltre, celecoxib inibisce la MAP chinasi p38, coinvolta nella risposta infiammatoria⁶. La fibrosi polmonare interstiziale è uno dei tratti distintivi della COVID-19 e celecoxib ha rivelato potenziali effetti anti-fibrotici tramite inibizione di TGF- β e della fosforilazione mediata da FoxO1⁷. Celecoxib è un farmaco facilmente reperibile per i pazienti a domicilio e potrebbe essere utilizzato dal paziente paucisintomatico affetto da COVID-19 per i suoi potenziali effetti sulla patogenesi dell'infezione.

Bibliografia a supporto

1 Liu L, Li R, Pan Y, Chen J, Li Y, Wu J, et al. High-throughput screen of protein expression levels induced by cyclooxygenase-2 during influenza A virus infection. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):1081–5

2 Celebrex RCP. Available at:<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=026608>

3 Gimeno A, Mestres-Truyol J, Ojeda-Montes MJ, et al. Prediction of Novel Inhibitors of the Main Protease (M-pro) of SARS-CoV-2 through Consensus Docking and Drug Reposition. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3793. Published 2020 May 27. doi:10.3390/ijms21113793

4 Carey MA, Bradbury JA, Reboloso YD, Graves JP, Zeldin DC, Germolec DR. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PLoS One* 2010;5(7):e11610.

5 Lee SM, Cheung C-Y, Nicholls JM, Hui KP, Leung CY, Uiprasertkul M, et al. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. *J Infect Dis* 2008;198(4):525–35.

6 da Silva GMS, Lima LM, Fraga CA, Sant'Anna CM, Barreiro EJ. The molecular basis for coxib inhibition of p38 α MAP kinase. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15(15):3506–9.

7 Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghan B, Yavuz E. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *Int J*

ID del Protocollo: ETC Study
Numero e data della versione: 23.0- ~~1908~~ ~~gennaio~~ ~~febbraio~~, 2021
Numero EudraCT: 2020-005890-29
Promotore: Fondazione Ricerca Traslazionale (FoRT)



Infect Dis. 2020 Sep 30;101:29-32. doi: 10.1016/j.jid.2020.09.1466. Epub ahead of print. PMID: 33007455;
PMCID: PMC7525269

Allegato 5 - Scheda Raccolta dati (Case Report Form, CRF)

Basale: Data g m a

Anno di nascita*

a

Anni compiuti

Sesso uomo donna

Anamnesi patologica e terapeutica

- Malattie Polmonari: BPCO / asma / altro, specifica _____
- Malattie cardiache: pregressa sindrome coronarica acuta / pregressa cardiopatia ischemica / pregresso ictus / aritmie / QT lungo / altro specifica _____
- Malattie renali: specifica _____
- Malattie sistema immunitario: specifica _____
- Malattie oncologiche: specifica _____
- Malattia retinica, o perdita dell'udito specifica _____
- Malattia mentale specifica _____
- Disturbi della pelle (inclusi rash cutaneo, dermatite, psoriasi) specifica _____
- Malattie metaboliche: specifica _____
- Gravidanza: mese _____
- Terapia antibiotica: specifica _____
- Isolamento sociale: vive solo / senza fissa dimora
- Non autosufficiente: specifica _____
- Assunzione di farmaci che provocano allungamento QT: specifica _____

Te

Terapie Concomitanti: specifica _____

Accertamento diagnostico

<input type="checkbox"/> Tampone faringeo	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<input type="checkbox"/> Altro accertamento (specifica _____)	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>	Esito _____

Segni attuali

Pressione arteriosa sistemica (mmHg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza cardiaca (bpm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza respiratoria (rpm)	<input type="text"/> <input type="text"/>
Sat O ₂ riposo	<input type="text"/> <input type="text"/> %

Sintomatologia attuale

<input type="checkbox"/> Febbre	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Disgeusia
<input type="checkbox"/> Catarro	<input type="checkbox"/> Congiuntivite	<input type="checkbox"/> Vomito	<input type="checkbox"/> Anosmia
<input type="checkbox"/> Tosse secca	<input type="checkbox"/> Dolori muscolari	<input type="checkbox"/> Anoressia	
<input type="checkbox"/> Mal di gola	<input type="checkbox"/> Astenia		
<input type="checkbox"/> Dispnea			
<input type="checkbox"/> Altro, specifica _____			

Gravità infezione ~~COVID-19~~ da SARS-CoV-2

<input type="checkbox"/> Malattia lieve	uno qualunque dei sintomi comuni a tutte le forme di ILI, o specifici del COVID -19, ma senza fiato corto, dispnea o evidenza strumentale di coinvolgimento polmonare interstiziale
<input type="checkbox"/> Malattia moderata	evidenza clinica e/o radiologica di infezione delle basse vie respiratorie, ma con saturazione O ₂ in aria ambiente $\geq 94\%$;

Tre/cinque giorni dopo basale: Data g m a

Accertamento diagnostico

Altro accertamento (specifica _____)
Data g m Esito _____

Segni attuali

Pressione arteriosa sistemica (mmHg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza cardiaca (bpm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza respiratoria (rpm)	<input type="text"/> <input type="text"/>
Sat O ₂ riposo	<input type="text"/> <input type="text"/> %

Sintomatologia attuale

<input type="checkbox"/> Febbre	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Disgeusia
<input type="checkbox"/> Catarro	<input type="checkbox"/> Congiuntivite	<input type="checkbox"/> Vomito	<input type="checkbox"/> Anosmia
<input type="checkbox"/> Tosse secca	<input type="checkbox"/> Dolori muscolari	<input type="checkbox"/> Anoressia	
<input type="checkbox"/> Mal di gola	<input type="checkbox"/> Astenia		
<input type="checkbox"/> Dispnea			
<input type="checkbox"/> Altro, specifica	_____		

Gravità infezione ~~COVID-19~~ da SARS-CoV-2

<input type="checkbox"/> Assenza di sintomi	
<input type="checkbox"/> Malattia lieve	uno qualunque dei sintomi comuni a tutte le forme di ILI, o specifici del COVID -19, ma senza fiato corto, dispnea o evidenza strumentale di coinvolgimento interstiziale
<input type="checkbox"/> Malattia moderata	evidenza clinica e/o radiologica di infezione delle basse vie respiratorie, ma con saturazione O ₂ in aria ambiente $\geq 94\%$;
<input type="checkbox"/> Malattia critica	insufficienza respiratoria, shock settico, disfunzione multiorgano
<input type="checkbox"/> Decesso	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>

Indicazioni

Altra terapia farmacologica oltre a quella programmata _____

Altra terapia non farmacologica; specifica _____

Ricovero urgente; motivazione _____

Segnalazione eventi avversi

Terapie concomitanti

Dieci giorni (± 2) dopo basale: Data g m a

Accertamento diagnostico

<input type="checkbox"/> Tampone faringeo	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
<input type="checkbox"/> Altro accertamento (specifica _____)	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>	Esito _____

Segni attuali

Pressione arteriosa sistemica(mmHg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza cardiaca (bpm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frequenza respiratoria (rpm)	<input type="text"/> <input type="text"/>
Sat O ₂ riposo	<input type="text"/> <input type="text"/> %

Sintomatologia attuale

<input type="checkbox"/> Febbre	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Disgeusia
<input type="checkbox"/> Catarro	<input type="checkbox"/> Congiuntivite	<input type="checkbox"/> Vomito	<input type="checkbox"/> Anosmia
<input type="checkbox"/> Tosse secca	<input type="checkbox"/> Dolori muscolari	<input type="checkbox"/> Anoressia	
<input type="checkbox"/> Mal di gola	<input type="checkbox"/> Astenia		
<input type="checkbox"/> Dispnea			
<input type="checkbox"/> Altro, specifica _____			

Gravità infezione ~~COVID-19~~ da SARS-CoV-2

<input type="checkbox"/> Assenza di sintomi	
<input type="checkbox"/> Malattia lieve	uno qualunque dei sintomi comuni a tutte le forme di ILI, o specifici del COVID -19, ma senza fiato corto, dispnea o evidenza strumentale di coinvolgimento interstiziale
<input type="checkbox"/> Malattia moderata	evidenza clinica e/o radiologica di infezione delle basse vie respiratorie, ma con saturazione O ₂ in aria ambiente $\geq 94\%$;
<input type="checkbox"/> Malattia critica	insufficienza respiratoria, shock settico, disfunzione multiorgano
<input type="checkbox"/> Decesso	Data g <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/>

Indicazioni

Altra terapia farmacologica oltre a quella programmata _____

Altra terapia non farmacologica; specifica _____

Ricovero urgente; motivazione _____

Segnalazione eventi avversi (eventualità di segnalazione)

Terapie concomitanti

Quindici giorni (± 2) dopo basale: Data g m a

Visita di sicurezza 5 (± 2) giorni dall'ultimo trattamento

Segnalazione eventi avversi

Allegato 6 - Flow-chart

Procedura*	Screening Dal Giorno -7 a -1	Baseline Giorno 0	Giorno 3	Giorno 5	Giorno 10	Visita di sicurezza 5 (\pm 2) giorni dall'ultimo trattamento
Consenso informato	X					
<u>Valutazione del rischio tromboembolico venoso</u>	<u>X</u>					
Storia medica	X					
Sintomatologia	X	X	X	X	X	
Valutazione della gravità dell'infezione	X	X	X	X	X	
Evidenza di infezione da SARS-CoV-2**	X					
Pressione arteriosa sistemica	X	X	X	X	X	
Frequenza cardiaca (bpm)	X	X	X	X	X	
Frequenza respiratoria (rpm)	X	X	X	X	X	
Saturazione O2 a riposo	X	X	X	X	X	
Valutazione dell'eleggibilità		X				
Assegnazione del trattamento		X				
Emocromo + <u>creatininemia</u>			X***			
Tampone naso-faringeo					X	
Trattamento assegnato secondo schema terapeutico assegnato			X			
Raccolta eventi avversi correlati		X	X	X	X	X
Terapie Concomitanti	X	X	X	X	X	

* Stante la situazione di emergenza attuale, ove non possibile con le modalità consuete, l'esecuzione delle procedure riportate saranno possibili anche attraverso:

- contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o
- sistemi elettronici validati
- altro, concordato con il Promotore, nel rispetto delle normative europee ed italiane sulla protezione dei dati.

** Accettabile evidenza di infezione ottenuta con tampone precedente la firma del consenso.

*** Per i pazienti che ricevono enoxaparina, è necessario effettuare un controllo dell'emocromo e creatininemia tra la quarta e la settima giornata di terapia al fine di escludere la presenza di piastrinopenia da eparina.

In caso di calo delle piastrine superiore al 50% si raccomanda di eseguire le indagini necessarie a identificarne la causa e ad escludere la piastrinopenia da eparina: in tali casi si raccomanda di contattare un centro di riferimento di emostasi e trombosi o di ematologia.

Allegato 7 - Valutazione del rischio tromboembolico venoso

Padua Prediction Score

<u>FATTORI DI RISCHIO</u>	<u>PUNTEGGIO</u>
<u>Cancro in fase attiva*</u>	<u>3</u>
<u>Pregresso TEV (tromboembolismo venoso)**</u>	<u>3</u>
<u>Mobilità ridotta***</u>	<u>3</u>
<u>Conosciuta condizione trombofilica****</u>	<u>3</u>
<u>Recente (<1 mese) trauma e/o chirurgia</u>	<u>2</u>
<u>Età >70 anni</u>	<u>1</u>
<u>Scompenso cardiaco NYHA III/IV e/o insufficienza respiratoria</u>	<u>1</u>
<u>IMA o ictus ischemico</u>	<u>1</u>
<u>Infezione acuta e/o malattia reumatica</u>	<u>1</u>
<u>Obesità (BMI >30)</u>	<u>1</u>
<u>Trattamento ormonale in corso</u>	<u>1</u>

* metastasi locali o distanti e/o CT o RT effettuata negli ultimi 6 mesi

** escluse le trombosi venose superficiali

*** allettamento o possibilità di accedere solo al bagno (sia per le limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni

**** difetti di AT, Proteina C o S, FV Leiden, Variante protrombinica 20210, LAC/APA-

Note:

- Punteggio ≥ 4 = alto rischio TEV
- Punteggio < 4 = basso rischio TEV

La profilassi è indicata nei pazienti con punteggio pari o superiore a 4