

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Titolo dello studio:	Studio di fase 3, randomizzato volto a valutare la sicurezza e l'attività antivirale di Remdesivir (GS-5734™) in partecipanti affetti da COVID-19 grave
-----------------------------	---

Numero IND:	147753
Numero EudraCT:	2020-000841-15
Identificativo Clinical Trials.gov:	Non disponibile

Centri dello studio previsti:	Fino a 50 centri a livello globale, principalmente in Asia
--------------------------------------	--

Obiettivi:	<p>Lo scopo di questo studio è quello di fornire remdesivir (RDV) a partecipanti affetti da COVID-19 grave.</p> <p>L'obiettivo primario dello studio è il seguente:</p> <ul style="list-style-type: none">• Valutare l'efficacia di 2 regimi di RDV in termini di normalizzazione della temperatura e saturazione di ossigeno fino al Giorno 14 <p>L'obiettivo secondario del presente studio è il seguente:</p> <ul style="list-style-type: none">• Valutare la sicurezza e la tollerabilità di RDV
-------------------	--

Disegno dello studio:	<p>Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico, della terapia con RDV in partecipanti adulti affetti da COVID-19 grave.</p> <p>Circa 400 partecipanti che soddisfano tutti i criteri di eleggibilità possono essere randomizzati con un rapporto 1:1 a uno dei seguenti bracci di trattamento:</p> <p>Braccio di trattamento 1: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione endovenosa (EV) di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei Giorni 2, 3, 4 e 5</p> <p>Braccio di trattamento 2: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione EV di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei Giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10</p>
Numero di soggetti previsto:	Circa 400
Popolazione target:	Adulti affetti COVID-19 grave

Durata del trattamento:	La durata del trattamento con RDV sarà di un massimo di 10 giorni
Diagnosi:	Partecipanti adulti affetti da COVID-19 confermato mediante reazione a catena della polimerasi (<i>Polymerase Chain Reaction</i> , [PCR]) che soddisfano i seguenti criteri.
Criteri di inclusione	<p>La partecipazione a questo studio è subordinata alla soddisfazione da parte dei soggetti di tutti i seguenti criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Disponibilità e capacità di fornire il consenso informato per iscritto prima dell'esecuzione delle procedure dello studio2) Età ≥ 18 anni3) Infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante test della PCR ≤ 4 giorni precedenti la randomizzazione4) Attuale ricovero ospedaliero con febbre definita come temperatura ascellare $\geq 36,6$ °C, orale $\geq 37,2$ °C, rettale $\geq 37,8$ °C5) Saturazione dell'ossigeno (SpO₂) in aria ambiente $\leq 94\%$ allo Screening6) Evidenza radiografica di infiltrati polmonari7) Uomini e donne in età fertile che abbiano rapporti eterosessuali devono acconsentire all'utilizzo di uno o più metodi contraccettivi specificati nel protocollo.
Criteri di esclusione	<p>I soggetti che soddisfano uno <i>qualsiasi</i> dei seguenti criteri di esclusione non devono essere arruolati in questo studio:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Partecipazione a qualsiasi altra sperimentazione clinica di un trattamento sperimentale per COVID-192) Trattamento concomitante con altri agenti con effettiva o possibile attività antivirale ad azione diretta contro SARS-CoV-2 proibito < 24 ore prima della dose del farmaco sperimentale

- 3) Evidenza di insufficienza multiorgano
- 4) Necessità di ventilazione meccanica allo Screening
- 5) Alanina aminotransferasi (ALT) o a aspartato aminotransferasi (AST) > 5× il limite superiore della norma (*Upper Limit of Normal*, [ULN])
- 6) Clearance della creatinina < 50 ml/min
- 7) Test di gravidanza positivo
- 8) Donne durante l'allattamento al seno
- 9) Ipersensibilità nota verso il farmaco sperimentale, i metaboliti o l'eccipiente della formulazione

Procedure/
frequenza dello studio:

Allo Screening dopo che il/la partecipante avrà fornito il consenso informato saranno documentati dati demografici, caratteristiche al Basale, anamnesi medica e farmaci concomitanti. Saranno registrati i segni vitali, tra cui temperatura, frequenza respiratoria e SpO₂. Saranno eseguite procedure radiografiche di diagnostica per immagini qualora non siano già disponibili. Sarà eseguito il test per SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction*, [PCR]); non è necessario ripetere il test qualora sia stato eseguito nei 4 giorni precedenti.

Qualora i risultati di laboratorio di sicurezza dal giorno dello Screening non siano già disponibili, saranno eseguiti test di laboratorio, tra cui alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST), nonché clearance della creatinina, secondo la prassi locale.

Dopo le procedure di Screening, i partecipanti eleggibili saranno randomizzati a 1 dei 2 bracci di trattamento in rapporto 1:1 per ricevere:

Braccio di trattamento 1: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione endovenosa (EV) di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei Giorni 2, 3, 4 e 5

Braccio di trattamento 2: proseguimento della terapia standard di cura unitamente alla somministrazione EV di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg EV nei Giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10

La data di randomizzazione sarà considerata come Giorno 1 e tutti i partecipanti randomizzati a ricevere RDV devono ricevere la dose iniziale il Giorno 1.

Nei Giorni da 1 a 14 dello studio o alla dimissione, a seconda di quale evento si verifichi prima, saranno misurati i segni vitali, tra cui lo stato respiratorio e saranno documentati gli eventi avversi (*Adverse Events*, [AE]) e i farmaci concomitanti. I test di laboratorio saranno eseguiti in conformità alla prassi dello standard di cura (*Standard of Care*, [SOC]) e i risultati inerenti a conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, creatinina sierica, clearance della creatinina, glucosio, bilirubina totale, ALT, AST e qualsiasi test per SARS-CoV-2 saranno segnalati allo Sponsor.

Inoltre, anche se non eseguite come standard di cura, saranno eseguiti i test inerenti a conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, creatinina sierica, clearance della creatinina, glucosio, bilirubina totale, ALT e AST nei Giorni 1, 3, 5, 8, 10 e 14 o alla dimissione, a seconda di quale evento si verifichi prima.

Le valutazioni della farmacocinetica (*Pharmacokinetics*, [PK]) possono essere condotte localmente presso i centri selezionati. Presso i centri partecipanti saranno raccolti campioni sparsi per la PK il Giorno 2 (a fine infusione), il Giorno 4 (pre-dose e a fine infusione) e il Giorno 7 (pre-dose e a fine infusione). Fino a 20 partecipanti (10 per braccio) possono essere sottoposti al prelievo di campioni per la PK intensiva il Giorno 1 e il Giorno 5 (Braccio di trattamento 1) o il Giorno 10 (Braccio di trattamento 2). Tutti i campioni di sangue per le valutazioni della PK saranno prelevati dal braccio opposto rispetto a quello utilizzato per la somministrazione di RDV.

**Prodotto sperimentale,
dose e modalità di
somministrazione:**

Remdesivir (GS-5734) 100 mg per soluzione iniettabile per somministrazione EV

**Terapia di riferimento,
dose e modalità di
somministrazione:**

Nessuno

Criteri di valutazione:

Sicurezza:

Incidenza di AE emersi durante il trattamento e valori anormali di laboratorio clinici emersi durante il trattamento

Efficacia:

La percentuale di partecipanti in ciascun braccio con normalizzazione della febbre e della saturazione di

ossigeno [criteri per la normalizzazione: febbre;
temperatura ascellare < 36,6 °C, orale < 37,2 °C e rettale
< 37,8 °C e SpO₂ > 94%, sostenute per almeno 24 ore] fino
al Giorno 14

Metodi statistici:

Le percentuali di partecipanti nella Serie di analisi completa, con una normalizzazione dei livelli di febbre e saturazione di ossigeno fino al Giorno 14 saranno confrontate tra i 2 bracci mediante un test del chi quadrato e saranno fornite le stime puntuali delle differenze di trattamento e i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Gli AE emergenti dal trattamento e i valori anormali di laboratorio saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive ed elencati per soggetto.

Le concentrazioni plasmatiche e i parametri della PK per RDV e il metabolita GS-441524 possono essere elencati e riassunti utilizzando statistiche descrittive per braccio.

Dimensione del campione:

Un totale di circa 400 partecipanti sarà randomizzato in rapporto 1:1 a 2 bracci (200 partecipanti per braccio)

Una dimensione del campione di 400 partecipanti (200 partecipanti in ciascun braccio) raggiunge circa l'85% di potenza per rilevare una differenza del 15% tra il braccio di trattamento di 5 giorni e il braccio di trattamento di 10 giorni, ipotizzando un tasso di risposta del 45% nel braccio di trattamento di 5 giorni e del 60% nel braccio di trattamento di 10 giorni. Il test statistico utilizzato è un test del chi quadrato con un livello di significatività bilaterale pari a 0,05.

Lo studio sarà condotto in conformità alle linee guida di Buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, [GCP]), anche per quanto concerne l'archiviazione dei documenti essenziali.

Tabella delle procedure dello studio

	Screening	Basale / Giorno 1 ^b	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorni 6 e 7	Giorno 8	Giorno 9	Giorno 10	Giorni 11, 12 e 13	Giorno 14	Giorno 28 ^c Follow-up
Consenso informato per iscritto	X												
Anamnesi	X												
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Altezza	X												
Segni vitali ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Analisi di laboratorio per lo studio	X	X		X		X		X		X		X	
Stato respiratorio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scala ordinale		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test di gravidanza	X											X	
Valutazioni della PK ^d		X	X		X	X	X			X			
Dosaggio di RDV per il Braccio 1		X	X	X	X	X							
Dosaggio di RDV per il Braccio 2		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Eventi avversi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

- a Include battito cardiaco, frequenza respiratoria, temperatura, pressione sanguigna, SpO₂ a riposo e peso corporeo. Peso corporeo registrato allo Screening e al Giorno 1 e altrimenti, se disponibile.
- b Le valutazioni non devono essere ripetute se eseguite lo stesso giorno delle procedure di Screening; la raccolta di dati diversi dagli eventi avversi deve terminare il Giorno 14 o alla dimissione, a seconda di quale evento si verifichi prima.
- c Le valutazioni del Giorno 28 sono eseguite se la visita viene condotta di persona. La revisione degli AE, della scala ordinale e dei farmaci concomitanti viene completata solo se la visita è condotta telefonicamente.
- d Valutazioni della PK sparse o intensive (facoltative per soggetti/centri che partecipano a questa parte dello studio) al Giorno 1, 2, 4, 5, 7 e 10.