

SINOSI 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 moderato rispetto al trattamento standard di cura
Numero IND:	147753
Numero EudraCT:	2020-000842-32
Identificativo Clinical Trials.gov:	Non disponibile
Centri dello studio previsti:	Fino a 50 centri a livello mondiale, principalmente in Asia
Obiettivi:	<p>Lo scopo del presente studio è fornire remdesivir (RDV) a partecipanti affetti da COVID-19 moderato.</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 rispetto allo standard di cura (standard of care, SOC) in relazione alla percentuale di partecipanti dimessi il Giorno 14 o prima <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 rispetto al SOC
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 moderato.</p> <p>Circa 600 partecipanti che soddisfano tutti i criteri di eleggibilità possono essere randomizzati con un rapporto 1:1:1 in uno dei seguenti gruppi di trattamento:</p> <p>Gruppo di trattamento 1: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione per via endovenosa (EV) di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei Giorni 2, 3, 4 e 5</p> <p>Gruppo di trattamento 2: prosecuzione della terapia SOC insieme alla somministrazione per via EV di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei Giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10</p> <p>Gruppo di trattamento 3: prosecuzione della terapia SOC</p>

Numero di soggetti previsto:	Circa 600
Popolazione target:	Adulti affetti da COVID-19 moderato
Durata del trattamento:	Il trattamento con RDV avrà una durata massima di 10 giorni
Diagnosi	Partecipanti adulti affetti da COVID-19 confermato mediante reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, 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 scritto prima di eseguire le procedure dello studio2) Età ≥ 18 anni3) Infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante PCR ≤ 4 giorni prima della randomizzazione4) Soggetto attualmente ricoverato in ospedale con febbre definita da una temperatura ascellare $\geq 36,6$ °C, orale $\geq 37,2$ °C, rettale $\geq 37,8$ °C5) SpO₂ > 94% in aria ambiente allo screening6) Evidenza radiografica di infiltrati polmonari7) Uomini e donne in età fertile, che hanno rapporti eterosessuali, devono acconsentire all'utilizzo del/dei metodo/i di contraccezione specificato/i 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 una qualsiasi altra sperimentazione clinica di un trattamento con agente sperimentale per COVID-192) Trattamento concomitante con altri agenti con effettiva o possibile attività antivirale ad azione diretta contro SARS-CoV-2 è proibito < 24 ore prima della dose di farmaco dello studio3) Necessità di ventilazione meccanica allo screening4) Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 5× il limite superiore alla norma (ULN)

- 5) Clearance della creatinina < 50 ml/min
- 6) Test di gravidanza positivo
- 7) Donna che allatta al seno
- 8) Ipersensibilità nota al farmaco dello studio, ai metaboliti o all'eccipiente della formulazione

Procedure dello studio/
frequenza:

Allo screening, dopo che il partecipante ha fornito il consenso informato, saranno documentati i dati demografici e le caratteristiche al basale, l'anamnesi medica e i farmaci concomitanti. Saranno registrati i parametri vitali inclusi temperatura, frequenza respiratoria e SpO₂. Saranno eseguite procedure radiografiche di diagnostica per immagini nel caso non siano già disponibili. Sarà eseguito il test per SARS-CoV-2 mediante PCR; nel caso in cui questo test sia stato eseguito nei 4 giorni precedenti, non sarà necessario ripetere il test.

Se i risultati di laboratorio sulla sicurezza dal giorno dello screening non sono disponibili, saranno effettuati test di laboratorio inclusi quelli per l'ALT e l'AST, nonché per la clearance della creatinina secondo la prassi locale.

Dopo le procedure di screening, i partecipanti idonei saranno randomizzati in 1 dei 3 gruppi di trattamento con un rapporto 1:1:1 per ricevere:

Gruppo di trattamento 1: prosecuzione della terapia SOC insieme a somministrazione per via EV di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei Giorni 2, 3, 4 e 5

Gruppo di trattamento 2: prosecuzione della terapia SOC insieme a somministrazione per via EV di RDV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV 100 mg per via EV nei Giorni 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10

Gruppo di trattamento 3: prosecuzione della terapia SOC

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

Dal Giorno 1 al Giorno 14 dello studio o alla dimissione, a seconda di quale evento si verifichi prima, saranno misurati i segni vitali, incluso 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 della terapia SOC con i risultati di conta dei globuli bianchi, emoglobina, piastrine, creatinina, clearance della creatinina, glucosio, bilirubina totale, ALT e AST, e qualsiasi test per SARS-CoV-2 che saranno riportati allo sponsor.

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

Le valutazioni della farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) possono essere condotte presso centri selezionati in un sottogruppo di partecipanti arruolati nei gruppi di trattamento 1 e 2. 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). A un massimo di 20 partecipanti (10/braccio) possono essere raccolti campioni per la PK intensiva il Giorno 1 dello studio, il Giorno 5 (gruppo di trattamento 1) o il Giorno 10 (gruppo 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) per iniezione, 100 mg, per somministrazione EV

Terapia di riferimento, dose e modalità di somministrazione:

Trattamento con SOC in base alla prassi locale

Criteri di valutazione:

Sicurezza:	Incidenza degli AE emergenti dal trattamento e dei valori clinici anormali di laboratorio emergenti dal trattamento
Efficacia:	La percentuale di partecipanti che sono dimessi entro il Giorno 14

Metodi statistici:

La percentuale di partecipanti nel set completo di analisi che sono dimessi il Giorno 14 o prima, sarà confrontata tra ciascun braccio con RDV e il braccio con SOC usando un test del chi quadrato. 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 la statistica descrittiva ed elencati per soggetto.

Le concentrazioni plasmatiche e i parametri della PK per RDV, e il metabolita di GS-441524 possono essere elencati e riassunti utilizzando la statistica descrittiva per braccio.

Dimensione del campione:

Un totale di circa 600 partecipanti sarà randomizzato in un rapporto 1:1:1 in 3 bracci (200 partecipanti per braccio).

Una dimensione del campione di 200 partecipanti in ciascun braccio, raggiunge una potenza di circa l'89% per rilevare una differenza del 15% tra il braccio con SOC e un braccio con RDV ipotizzando un tasso di risposta del 60% nel braccio con SOC e del 75% nel braccio con RDV, e un livello alfa bilaterale di 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 scritto	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
Test di laboratorio dello studio	X	X		X		X		X		X		X	
Stato respiratorio	X	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 del RDV per il Braccio 1		X	X	X	X	X							
Dosaggio del 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 il giorno dello screening e il Giorno 1, in caso contrario, se disponibile.
- b Le valutazioni non devono essere ripetute se eseguite lo stesso giorno delle procedure di screening; la raccolta di dati diversa da quella degli eventi avversi, deve concludersi il Giorno 14 o alla dimissione, a seconda di quale evento si verifichi prima.
- c Le valutazioni del Giorno 28 sono completate se la visita è condotta di persona. Se la visita viene effettuata per telefono, si effettua solo la revisione degli eventi avversi e dei farmaci concomitanti .
- d Le valutazioni della PK (sparsa o intensiva) (facoltativa per i soggetti/centri che partecipano a questa parte dello studio) al Giorno 1, 2, 4, 5, 7 e 10.