

Sinossi del protocollo di studio

Titolo dello studio:	Studio di Fase 2/3, randomizzato, in aperto, a 3 gruppi paralleli, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di somministrazioni endovenose di emapalumab, un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma (anti-IFN γ), e di anakinra, un antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1), a confronto con terapia standard, nel ridurre l'iper-infiammazione e il distress respiratorio in pazienti con infezione da SARS-CoV-2
Numero protocollo:	Sobi.IMMUNO-101
Promotore	Swedish Orphan Biovitrum AB, Stockholm, Sweden
Centri partecipanti	Studio multicentrico condotto in 3-5 centri
Fase dello studio:	Fase 2/3
RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>Sulla base dei dati piú recenti pubblicati sull'esperienza in Cina, e dei dati resi disponibili da diversi ospedali italiani responsabili per il trattamento di questi pazienti, uno dei piú importanti fattori prognostici negativi in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è rappresentato dall'iper-infiammazione causata dalla tempesta citochinica a seguito di una risposta esagerata del sistema immunitario alla presenza del virus. I criteri di inclusione per l'iper-infiammazione proposti in questo protocollo si basano sull'analisi di dati di laboratorio in pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Questo criterio identifica con un elevato grado di sensibilità (>90%) pazienti che richiedono l'ammissione in terapia intensiva. Ciò rappresenta il razionale per testare farmaci che hanno come target la riduzione della tempesta citochinica.</p> <p>Il protocollo è proposto per affrontare l'emergenza medica attuale, data la gravità della malattia e il numero estremamente elevato di pazienti affetti. L'obiettivo dello studio è quello di studiare nuovi approcci terapeutici per ridurre il numero di pazienti che richiedono la ventilazione assistita, e per dare una risposta all'esigenza di limitare il piú possibile il numero di accessi alla terapia intensiva e potenzialmente ridurre la mortalità.</p>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	
Obiettivo principale:	L'obiettivo principale di questo studio è la valutazione degli effetti di emapalumab e anakinra sulla iper-inflamazione e la funzione polmonare in pazienti con infezione da SARS-CoV-2.
Obiettivi secondari:	L'obiettivo secondario di questo studio è la valutazione della sicurezza e della tollerabilità di somministrazioni endovenose di emapalumab e anakinra in pazienti con infezione da SARS-CoV-2.
Obiettivi esplorativi:	Un obiettivo esplorativo di questo studio è, per quanto possibile, la valutazione degli effetti di emapalumab e anakinra su CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R e altri specifici biomarkers rilevanti per l'iperinfiammazione.
ENDPOINT DELLO STUDIO	
Endpoint primario:	L'endpoint primario di efficacia è rappresentato dalla percentuale di successo del
Confidenziale	

Endpoint secondari di efficacia:	<p>treatmento, definita come la percentuale di pazienti che, entro il Giorno 15, non necessitano di:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ventilazione assistita oppure• Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).• Tempo alla ventilazione assistita.• Variazione del punteggio MEWS rispetto al basale.• Variazione della saturazione di O₂ rispetto al basale.• Variazione del rapporto PaO₂/FiO₂ rispetto al basale.• Variazioni dei parametri di emogasanalisi rispetto al basale.• Variazioni del fabbisogno di ossigeno rispetto al basale.• Miglioramento delle alterazioni riscontrate alla TAC ad alta risoluzione del torace.• Variazione dei parametri di iperinflamazione (misurati ogni 3 giorni) durante il trattamento fino al Giorno 15 rispetto al basale:<ul style="list-style-type: none">• Ferritina• LDH• D-dimeri• Variazione di altri rilevanti parametri di laboratorio (misurati ogni 3 giorni) durante il trattamento fino al Giorno 15 rispetto al basale:<ul style="list-style-type: none">• Globuli bianchi, inclusa la formula leucocitaria• Globuli rossi• Emoglobina• Piastrine• Fibrinogeno• Complemento C3/C4• Tempo di protrombina• Troponine cardiache• Parametri di funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina totale)• Proteina C-reattiva• Creatinina• Sopravvivenza.• Tempo alla dimissione dall'ospedale.
Altri endpoint secondari	<p>Gli endpoint di sicurezza e tollerabilità di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventi avversi seri (SAEs) durante il trattamento che siano fatali o mettano in pericolo la vita.• Eventi avversi che causino l'interruzione anticipata del farmaco in studio.• Reazioni anafilattiche o anafilattoidi.• Eventi avversi di interesse durante il trattamento:<ul style="list-style-type: none">• Pazienti che ricevono emapalumab: <i>i</i>) infezioni causate da agenti patogeni potenzialmente favoriti dalla neutralizzazione di IFN-γ, ad esempio micobatteri, salmonella, shigella, herpes zoster e istoplasma capsulato, e <i>ii</i>) reazioni gravi correlate alla infusione del farmaco.• Pazienti che ricevono anakinra: neutropenia grave.

- Alterazioni di parametri di laboratorio durante il trattamento.

Endpoint esplorativi: Variazioni di CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R e altri specifici biomarkers rilevanti per l'iper-infiammazione rispetto al basale.

DISEGNO E PROCEDURE DELLO STUDIO

Disegno dello studio: Questo è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a 3 gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di emapalumab e anakinra nel ridurre l'iperinfiammazione e le difficoltà respiratorie in pazienti adulti con infezione documentata da SARS-CoV-2.

Lo studio consiste di un periodo di screening, un periodo di trattamento di 2 settimane e un periodo di follow-up di 8 settimane.

Il periodo di trattamento di 2 settimane è in aperto. I pazienti sono randomizzati al trattamento con emapalumab, anakinra e terapia standard sulla base di una randomizzazione 1:1:1. Emapalumab sarà somministrato per via endovenosa ogni 3 giorni per un totale di 5 infusioni (Giorni 1, 4, 7, 10, 13). Anakinra sarà somministrato in 4 somministrazioni endovenose al giorno per 15 giorni (da Giorno 1 al Giorno 15). L'endpoint primario sarà valutato al Giorno 15.

Le modalità di preparazione e somministrazione dei farmaci in studio sono descritte successivamente.

Un follow-up sarà effettuato 4 e 8 settimane dopo la conclusione del trattamento (Settimana 6 e 10) tramite visita clinica o contatto telefonico.

La durata per ogni paziente non sarà superiore a 10 settimane. La fine dello studio è definita come ultima visita/contacto telefonico per l'ultimo paziente.

Il disegno dello studio prevede un numero totale di 54 pazienti e consiste di 2 fasi. Al termine della Fase 1, le percentuali di successo del trattamento in ciascuno dei due gruppi emapalumab o anakinra verranno confrontate con quelle ottenute con la terapia standard. Lo studio potrà essere interrotto per ciascuno dei due trattamenti sia per futilità o per dimostrata efficacia.

Una commissione per la revisione dei dati, composta da esperti in rianimazione, infiammazione e malattie infettive, sarà coinvolta nella supervisione dello studio e nell'interpretazione dei risultati.

Nei pazienti che dovessero andare incontro ad aggravamento delle condizioni cliniche, indipendentemente dal fatto che il paziente stia ricevendo la terapia standard o uno dei farmaci sperimentali, lo Sperimentatore può decidere in totale libertà di introdurre qualsiasi farmaco ritenuto necessario per quel dato paziente come "rescue therapy".

Numero dei soggetti in studio: Lo studio includerà un totale di 54 pazienti, 18 per gruppo secondo una randomizzazione 1:1:1

Criteri di inclusione:

1. Firma del consenso informato da parte del paziente, o del/i tutore/i legale/i, se applicabile.
2. Diagnosi documentata di infezione da SARS-CoV-2, secondo quanto previsto dalla routine ospedaliera.
3. Età > 30 e < 80 anni al momento dello screening.
4. Presenza di difficoltà respiratorie, definite come:
 - a. Rapporto PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg e >200 mm Hg **oppure**
 - b. Frequenza respiratoria ≥30 atti respiratori/min **oppure**
 - c. Saturazione di O₂ < 93% in aria ambiente a riposo.

Nota: Pazienti che richiedono supporto con casco CPAP possono

Confidenziale

Sinossi Versione 3.0 Finale 20 Marzo 2020

essere inclusi nello studio.

5. Presenza di iper-infiammazione definita come:
 - a. Conta linfocitaria < 1000 cellule/ μ L, **piú**
 - b. Due dei 3 criteri seguenti:
 - i. Ferritina > 500ng/mL
 - ii. LDH > 300 U/L
 - iii. D-Dimeri > 1000 ng/mL
-

Criteri di esclusione:

1. Pazienti in ventilazione assistita o con punteggio MEWS >4 con evidenza di difficoltà respiratorie di grado moderato o piú gravi (secondo le definizioni di Berlino, in particolare rapporto PaO₂/FiO₂ >100, ma \leq 200 mm Hg) o insufficienza respiratoria severa o evidenza di rapido deterioramento (difficoltà respiratoria che richieda ventilazione assistita o shock o presenza di una insufficienza d'organo concomitante che richieda il trasferimento in Terapia Intensiva).
Nota: esclusivamente ai fini della valutazione della elegibilità del paziente, la temperatura corporea non dovrà essere considerata nel calcolo del punteggio totale MEWS dato che la presenza di febbre caratterizza l'infezione da SARS-CoV-2.
 2. Compromissione della funzionalità cardiaca, definita come insufficienza cardiaca mal controllata, come ad esempio quella di classe II NYHA (lieve) o piú grave, angina instabile, infarto miocardico nei 12 mesi precedenti lo screening, aritmie sopraventricolari e ventricolari che richiedano un trattamento.
 3. Insufficienza renale grave (stima della velocità di filtrazione glomerulare \leq 30mL / min / 1.73 m²) o in terapia di sostituzione renale continua, emodialisi, o dialisi peritoneale.
 4. Ipertensione non controllata (pressione sistolica > 180mmHg, o diastolica > 110mmHg, da seduto).
 5. Somministrazione di plama di pazienti convalescenti per una infezione da SARS-CoV-2.
 6. Sospetto clinico di tubercolosi latente.
 7. Reazioni pregresse di ipersensibilità o allergia a componenti dei farmaci in studio.
 8. Gravidanza.
 9. Presenza di una patologia concomitante che rappresenta un pericolo per la vita o di ogni altra condizione clinica per cui, secondo il parere dello sperimentatore, il paziente non sia elegibile.
 10. Partecipazione ad un altro studio interventistico, o assunzione di altri farmaci sperimentali nei 3 mesi precedenti lo screening (o per meno di 5 emivite), nel caso in cui lo sperimentatore ritenga che ciò possa interferire con gli obiettivi dello studio.
 11. Impossibilità ad aderire alle procedure dello studio.
-

Calendario delle visite e valutazioni da effettuare:

I parametri clinici e di laboratorio da raccogliere ad ogni visita sono presentate in Appendice 1, Calendario delle visite. Ciò include anche informazioni sui dati demografici, l'anamnesi e i farmaci assunti in precedenza. Tutte le valutazioni indicate vengono effettuate presso il centro.

Confidenziale

Sinossi Versione 3.0 Finale 20 Marzo 2020

Farmaci in studio; dose, modalità e durata delle somministrazioni:

I pazienti saranno randomizzati ad uno dei farmaci in studio secondo lo schema di randomizzazione in tabella.

Gruppo	Farmaco in studio	Somministrazione	Dose	Schema di dosaggio
A	Emapalumab	endovena	Giorno 1: 6 mg/kg Giorni 4, 7, 10, 13: 3 mg/kg	Ogni 3 giorni per un totale di 5 infusioni
B	Anakinra	endovena	Giorni 1-15: 400 mg/day totali, in 4 dosi refratte ogni 6 ore	4 volte al giorno per 15 giorni
C	N/A	N/A	N/A	N/A

Modalità di conservazione del farmaco in studio:

Emapalumab deve essere conservato tra 2 e 8°C in un'area protetta al centro.
Anakinra deve essere conservato tra 2 e 8 °C in un'area protetta al centro.
Ulteriori istruzioni riguardo alle modalità di conservazione dei farmaci in studio, emapalumab e anakinra, sono contenute nei rispettivi manuali dei due farmaci sperimentali.

Preparazione e somministrazione di Emapalumab:

Emapalumab deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 1 -2 ore a seconda del volume da infondere.
La dose iniziale è di 6 mg/kg, seguita da 4 infusioni alla dose di 3 mg/kg ogni 3 giorni, cioè ai Giorni 4, 7, 10 e 13.
La soluzione per l'infusione di mapalumab deve essere preparata dal Farmacista (o suo delegato, qualificato e specificamente autorizzato).
La dose totale da somministrare ad ogni infusione viene calcolata sulla base del peso del paziente misurato allo screening.
Istruzioni dettagliate per la preparazione della infusione di emapalumab, incluse le modalità di diluizione e le modalità di somministrazione, sono contenute nel manuale del farmaco sperimentale.
L'infusione di emapalumab verrà effettuata tramite pompa infusione, includendo un filtro di 0.2 µm nella linea endovenosa.
E' consigliabile mantenere una linea endovenosa centrale in situ per facilitare la somministrazione del farmaco.
Emapalumab non deve essere somministrato con altri farmaci nella stessa linea endovenosa, dal momento che non sono disponibile dati di compatibilità tra emapalumab e altri farmaci o conservanti. Se la stessa linea endovenosa viene utilizzata successivamente per altri farmaci, la linea deve essere lavata con una soluzione fisiologica prima e dopo la infusione di emapalumab.

Preparazione e somministrazione di Anakinra:

Anakinra deve essere somministrato per infusione endovenosa alla dose di 400 mg/die, in 4 dosi refratte di 100 mg ogni 6 ore.
La durata del trattamento è di 15 giorni, cioè dal Giorno 1 al Giorno 15.
Prima della somministrazione, l'intero contenuto della siringa monouso pre-riempita (anakinra 100 mg) deve essere diluita in 100 mL di soluzione fisiologica. L'infusione di anakinra deve essere effettuata immediatamente dopo la preparazione con una durata di 60 minuti.
Istruzioni dettagliate per la preparazione dell'infusione di anakinra sono contenute nel manuale del farmaco sperimentale.

Confidenziale

Sinossi Versione 3.0 Finale 20 Marzo 2020

Terapia di base:

Tutti i pazienti in studio dovranno ricevere metilprednisolone (mPDN) come terapia di base. Se il paziente non è in trattamento con mPDN, il trattamento deve essere iniziato al Giorno 1 secondo lo schema in tabella. Se il paziente è già in trattamento con glucocorticoidi, indipendentemente dal tipo e dalla dose che riceve, dovrà iniziare mPDN dal Giorno 1 secondo lo schema in tabella.

Giorno	Dose e schema di dosaggio
Giorno 1-5	20 mg metilprednisolone 3 volte al giorno, cioè 60 mg/die
Giorno 6-10	10 mg metilprednisolone 3 volte al giorno, cioè 30 mg/die
Giorno 11-14	5 mg metilprednisolone 3 volte al giorno, cioè 15 mg/die

Terapie concomitanti:

La somministrazione di farmaci inibitori della IL-6 (ad esempio tocilizumab), altri inibitori della IL-1 (ad esempio canakinumab), inibitori del TNF, inibitori della Janus chinasi (JAK) e idrossiclorochina **non** è permessa.

Nel caso in cui uno di questi farmaci sia introdotto su decisione dello Sperimentatore, ad esempio come “rescue therapy” a causa dell’aggravamento delle condizioni cliniche del paziente, il paziente dovrà essere ritirato dallo studio.

Trattamenti antimicrobici e ad uso profilattico possono essere somministrati in modo illimitato.

Sono permessi analgesici, trasfusioni ematiche, infusione di soluzioni elettrolitiche e glucosate, nutrizione parenterale, supporto inotropico, antibiotici, antimicotici, antivirali, ultrafiltrazione o emodialisi, come pure ogni altra terapia di supporto.

Calcolo della dimensione del campione:

Lo studio includerà 54 pazienti in totale, 18 per Gruppo secondo una randomizzazione 1:1:1.

La stima della dimensione del campione è basata sulle seguenti ipotesi:

- Un livello di significatività complessiva per la dimostrazione di efficacia di 0.097 a una coda (9.7%) e una potenza del 74% per ognuno dei confronti, assumendo che le reali percentuali di successo siano 50% per la terapia standard e 80% per emapalumab o anakinra.
- Lo studio viene condotto in due fasi, ciascuna con lo stesso numero di pazienti randomizzati per gruppo.
- C’è la possibilità che lo studio venga interrotto al termine della fase 1 per quanto riguarda emapalumab o anakinra (o entrambi) sia per futilità o per efficacia.
- I criteri di futilità al termine della fase 1 sono vincolanti.

In particolare:

- Il trattamento con emapalumab o anakinra (o entrambi) verrà interrotto per futilità al termine della fase 1 se il valore p a una coda in favore di emapalumab o anakinra è > 0.690 .
- Il trattamento con emapalumab o anakinra (o entrambi) verrà interrotto per efficacia al termine della fase 1 se il valore p a una coda in favore di emapalumab o anakinra è < 0.025 .

Se lo studio continua, al termine della fase 2 si concluderà per l’efficacia di emapalumab e/o anakinra se il valore p a una coda in favore di emapalumab o anakinra è < 0.159 .

Metodi statistici:

Per l’analisi dell’endpoint primario, ciascuno dei confronti tra emapalumab o

Confidenziale

anakinra verso la terapia standard, sia al termine della fase 1 che della fase 2, verrà effettuato con il test di Fisher, confrontando la proporzione di successi del trattamento. Oltre al calcolo del valore p, verranno presentati gli intervalli di confidenza unilaterali.

L'analisi del tempo alla ventilazione assistita, il tempo di sopravvivenza e il tempo alla dimissione verrà effettuata tramite curve Kaplan-Meier per ciascuno dei 3 gruppi di trattamento, e tramite confronto basato sul test logrank. Il rapporto di rischio verrà stimato utilizzando il modello di Cox, insieme agli intervalli di confidenza bilaterali al 90%.

Le variazioni del punteggio MEWS dal basale al Giorno 15 saranno analizzate tramite analisi della covarianza (ANCOVA) con il gruppo di trattamento come fattore fisso e il punteggio basale MEWS come covariata. Verranno presentate le differenze fra medie LS, con gli intervalli di confidenza bilaterali al 90% e i valori p per i vari confronti.

Appendice 1 Calendario delle visite

	SCREENING	PERIODO DI TRATTAMENTO						PERIODO DI FOLLOW-UP	
	Fino a 72h prima della Visita 1	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7/ TC	Visita 8/ TC
		Giorni di studio						Settimana di studio	
		1 (Basale)	4	7	10	13	15 ± 1 giorno	6 ± 5 giorni	10 ± 5 giorni
Consenso informato	X								
Criteri di elegibilità	X	X ¹							
Informazione del paziente ²	X								
Esame fisico obiettivo ³	X								
Valutazione dei segni vitali ⁴	X	X	X	X	X	X	X		
ECG	X						X		
TAC del torace ad alta definizione	X ⁵						X		
Valutazioni di laboratorio (locale) ⁶	X ⁵	X	X	X	X	X	X		
Test urinario di gravidanza ⁷	X						X		
Randomizzazione		X							
Somministrazione del farmaco in studio ⁸		X-----X							
Terapie concomitanti inclusa la terapia di base ⁹		X	X	X	X	X	X		
Funzione polmonare ¹⁰		X	X	X	X	X	X		
PaO ₂ /FiO ₂	X						X		
SpO ₂ a riposo (3 volte al giorno)		X	X	X	X	X	X		
Emogasanalisi		X	X	X	X	X	X		
Supplemento di ossigeno		X	X	X	X	X	X		
Punteggio MEWS		X					X		
Sopravvivenza								X	X
Tempo alla dimissione								X	X
Eventi avversi ¹¹		X	X	X	X	X	X		
Biomarcatori ¹²		X	X	X	X	X	X		

Abbreviazioni: CPAP, ossigeno a pressione positiva; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana ; FiO₂, frazione di ossigeno inspirato; HR TAC, tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione; MEWS, modified early warning system; PaO₂, pressione arteriosa parziale di ossigeno; SpO₂, saturazione periferica capillare di ossigeno

Durante il periodo di trattamento (dal Giorno 1 a Giorno 15), le valutazioni cliniche e di laboratorio dovrebbero essere effettuate preferenzialmente prima della somministrazione del farmaco sperimentale.

¹ Prima della somministrazione del farmaco.

² Include la demografia, l'anamnesi medica e chirurgica e i trattamenti precedenti e in corso.

³ Include la misurazione di peso e altezza.

⁴ Temperatura corporea, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno.

⁵ I risultati della TAC e dei test di laboratorio già disponibili al momento del consenso informato sono validi per confermare l'eleggibilità del paziente, se effettuati entro 72 ore.

⁶ Ferritina, LDH, D-dimeri. Globuli bianchi con formula leucocitaria, globuli rossi, emoglobina, piastrine, fibrinogeno, complemento C3/C4, tempo di protrombina, troponine cardiache, AST, ALT, bilirubina totale, proteina C-reattiva e creatinina.

⁷ Solo per donne in età fertile.

⁸ Emapalumab viene somministrato una volta al giorno ai Giorni 1, 4, 7, 10 e 13. Anakinra viene somministrato 4 volte al giorno ogni giorno per 15 giorni, cioè dal Giorno 1 al Giorno 15.

⁹ Per dettagli, consulta la sinossi.

¹⁰ Necessità di ventilazione assistita o ECMO.

¹¹ Incidenza, rapporto di causalità ed esito di eventi avversi seri durante il trattamento che siano fatali o pericolosi per la vita, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi al farmaco in studio, eventi avversi che causano l'interruzione anticipata del trattamento e eventi avversi di interesse.

¹² CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R. Da valutare se possibile.