

SINOSSI DEL PROTOCOLLO DI STUDIO	
Titolo dello studio	STUDIO DI FASE 2/3 IN APERTO, RANDOMIZZATO, A DUE GRUPPI PARALLELI MULTICENTRICO PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DELLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI PAMREVLUMAB, IN CONFRONTO ALLA GESTIONE CLINICA STANDARD, IN PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19.
Numero EudraCT	2020-001472-14
Versione e data	Versione 3, 28 Aprile 2020
Numero di protocollo	FibroCov-01 / FGCL-3019-IST-014
Promotore	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Sperimentatore principale	Prof. Luca Richeldi
Tipologia di studio	Studio di fase 2/3, iniziato da sperimentatore.
Obiettivo primario	Valutare l'effetto di pamrevlumab su parametri clinicamente rilevanti in pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19.
Obiettivi secondari ed esploratori	Valutare sicurezza e tollerabilità della somministrazione endovenosa di pamrevlumab in pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19. Valutare l'effetto della somministrazione endovenosa di pamrevlumab sulle sequele fibrosanti polmonari a medio-lungo termine in pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19.
Endpoint primario	Proporzione di pazienti non in ventilazione assistita al giorno ≤ 15 .

Endpoint secondari	<ul style="list-style-type: none"> - Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ come variabile categorica (lieve $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$; moderato $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$; grave $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). - Per i pazienti già in ventilazione assistita alla randomizzazione, numero di giorni in ventilazione assistita dopo la randomizzazione. - Per i pazienti non in ventilazione assistita alla randomizzazione, il numero di giorni liberi da ventilatore. - Rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ come variabile continua. - Valore di SpO_2 corretta per FiO_2 a riposo. - Variazione nella necessità di ossigenoterapia. - Variazione quantitativa delle lesioni alla TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) al giorno 14 e alla settimana 12 rispetto all'arruolamento. - Tempo alla dimissione. - Tempo alla morte per tutte le cause fino a 28 giorni. - Proporzione pazienti dimessi dalla terapia intensiva e vivi entro 28 giorni. - Proporzione pazienti vivi a 28 giorni.
Popolazione in studio	<p>Sono arruolabili nello studio pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19, di età ≥ 18 e ≤ 80 anni con polmonite interstiziale (sulla base di HRCT del torace) e insufficienza respiratoria definita come rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 100 \leq 300 \text{ mmHg}$.</p> <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ventilazione meccanica invasiva al momento dello screening; -Stato di gravidanza; -Incapacità di fornire il consenso allo studio; -Pregresse ipersensibilità/allergie all'uso di anticorpi monoclonali.
Disegno dello studio	<p>Randomizzato, in aperto, a 2 gruppi paralleli. Lo studio consiste di una fase di screening, una fase di trattamento e una fase di follow-up.</p> <p>Lo studio arruolerà pazienti che sono stati ospedalizzati e che non sono in ventilazione meccanica invasiva. Il periodo di trattamento è senza termine prestabilito e i pazienti verranno randomizzati al trattamento con pamrevlumab o alla gestione clinica standard con un rapporto 1:1 sulla base di una lista di randomizzazione precedentemente generata.</p>
Durata e dose del trattamento	<p>Pamrevlumab verrà somministrato per via endovenosa alla dose di 30 mg/kg, ai giorni 1, 7 e 14. Il giorno 1 è definito come il giorno della randomizzazione, che deve anche</p>

	<p>prevedere la somministrazione della prima dose del farmaco per i pazienti nel gruppo di trattamento attivo.</p> <p>In un sottogruppo di pazienti e sulla base della valutazione dello Sperimentatore, il trattamento potrà essere proseguito ogni 3 settimane dopo il giorno 14, fino ad un massimo di 11 settimane.</p> <p>Il periodo di trattamento per un singolo paziente non potrà superare le 11 settimane. La fine dello studio coinciderà con l'ultima visita (eventualmente telefonica) di follow-up dell'ultimo paziente.</p> <p>Tutti i pazienti arruolati nello studio riceveranno la terapia standard in accordo con la pratica clinica corrente.</p>
Valutazioni statistiche	<p>Lo studio arruolerà 68 pazienti. In un primo stadio saranno arruolati 50 pazienti e l'arruolamento continuerà dopo valutazione dei risultati dello stadio 1.</p> <p>Il numero di pazienti è basato su un disegno a due stadi di Simon per il gruppo trattato con pamrevlumab. Per una valutazione di futilità dello stadio 1, verrà utilizzata una definizione per responder.</p>