

Novartis Research and Development

ACZ885/Canakinumab

Sinossi del protocollo dello studio CACZ885D2310

Studio di fase 3°, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di canakinumab sulla sindrome di rilascio delle citochine in pazienti con polmonite indotta da COVID-19 (CAN-COVID)

Tipo di documento: Sinossi del Protocollo

Numero EUDRACT: 2020-001370-30

Versione: 00.00

Protocollo: Protocollo originale datato 10 aprile 2020

Rilasciato il: 11 Aprile 2020

Property of Novartis

Confidential

May not be used, divulged, published, or otherwise disclosed
without the consent of Novartis

Indice

Indice	2
1 Titolo	3
2 Titolo breve	3
3 Sponsor e fase di sviluppo clinico	3
4 Ambito dello studio	3
5 Tipo di studio.....	3
6 Scopo e razionale.....	3
7 Obiettivi	4
7.1 Obiettivi primari	4
7.2 Obietivi secondari	4
8 Disegno dello Studio	5
9 Popolazione	5
9.1 Criteri di inclusion	5
9.2 Criteri di esclusione	6
10 Trattamento.....	6
10.1 Terapia sperimentale e di riferimento	6
11 Valutazioni	7
11.1 Valutazioni d'efficacia.....	7
11.2 Valutazioni farmacocinetiche	7
11.3 Valutazioni principali di sicurezza	7
11.4 Altre valutazioni	7
12 Analisi dei dati.....	8
13 Parole chiave	9
14 Tabella delle valutazioni.....	9

1 Titolo

Studio di fase 3°, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di canakinumab sulla sindrome di rilascio delle citochine in pazienti con polmonite indotta da COVID-19 (CAN-COVID)

2 Titolo breve

Studio di efficacia e sicurezza di canakinumab nel trattamento della CRS in soggetti con polmonite indotta da COVID-19.

3 Sponsor e fase di sviluppo clinico

Novartis

Fase III

4 Ambito dello studio

Farmaco

5 Tipo di studio

Interventistico

6 Scopo e razionale

La malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19) è una pandemia globale (Gorbalenya et al 2020, WHO 2020) che ha visto il suo esordio a Wuhan (Cina) come infezioni inspiegabili delle vie respiratorie.

A partire dal 28 marzo 2020, la malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19) è stata confermata in 629.355 persone in tutto il mondo, con un tasso di mortalità approssimativa del 3,7%, rispetto a un tasso di mortalità inferiore all'1% per l'influenza (Mehta et al 2020).

COVID-19 è causato dalla sindrome respiratoria acuta grave (ARDS) da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) appartenente alla famiglia dei coronavirus (Ahn et al 2019, Gorbalenya et al 2020, WHO 2020), virus a RNA a filamento positivo.

I pazienti infetti da SARS-CoV-2 presentano una vasta gamma di gravità clinica che varia da asintomatica a grave forma di polmonite interstiziale, che può progredire verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e / o insufficienza multiorgano (MOF) e morte. I sintomi clinici dei pazienti con COVID-19 comprendono febbre, tosse, affaticamento, perdita dell'olfatto e mancanza di respiro entro 2-14 giorni dopo l'esposizione.

Le evidenze finora accumulate suggeriscono che la polmonite e l'ARDS siano dovute alla Sindrome da Rilascio di Citochine (CRS). La lesione polmonare profonda, in particolare quella delle cellule epiteliali alveolari di tipo II che esprimono il recettore dell'entrata virale, ACE2, ha il potenziale per attivare piattaforme di rilevamento del patogeno intracellulare chiamate inflammasomi (Xu et al 2020, Zhao et al 2020, Chen et al 2019). Gli inflammasomi attivati

Sinossi 060220

iniziano la scissione di pro-IL-1 β in IL-1 β attiva, con conseguente risposta pro-infiammatoria robusta con attivazione e conseguente reclutamento di neutrofili e macrofagi con il normale ruolo fisiologico di controllo delle infezioni virali. Inoltre, è stato segnalato che i pazienti COVID-19 gravi mostrano livelli circolanti aumentati di IL-1 β e IL-6 che sembrano influenzare negativamente il numero di cellule T mentre aumenta anche l'espressione dell'inibitore del checkpoint della morte programmata 1 (PD-1) su cellule T (Diao et al 2020, Zheng et al 2020). Al contrario, i pazienti non gravi che guariscono mostrano una riduzione di IL-6, IL-10 e interferone- γ in circolazione, suggerendo la risoluzione dell'infiammazione e il reclutamento di cellule B secernenti anticorpi, cellule TFH e cellule T CD4+ e CD8+ attivate, insieme a anticorpi IgM e IgG SARS-CoV-2, nel sangue del paziente prima della risoluzione dei sintomi (Thevarajan et al 2020).

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina-1 β (IL-1 β) isotipo IgG1 / k, commercializzato e in corso di sviluppo per il trattamento di malattie infiammatorie e oncologiche indotte da IL-1 β . Legandosi specificamente all'IL-1 β umana, canakinumab blocca l'interazione dell'IL-1 β con il recettore dell'IL-1 (IL-1R), portando all'inibizione dei suoi target a valle, prevenendo così l'attivazione del gene indotto dall'IL-1 β e la produzione di mediatori infiammatori a valle come IL-6 e proteina C-reattiva (CRP).

Attualmente, non esiste esperienza clinica con canakinumab nel trattamento dell'infezione da CRS, polmonite o SARS-CoV-2. Tuttavia, la terapia con canakinumab potrebbe essere presa in considerazione nella CRS indotta da SARS-CoV-2 data la profilazione delle citochine di pazienti con COVID-19 grave che include livelli elevati di interleuchina (IL) -2, IL-7, IL-6, IL-1, fattore stimolante le colonie di granulociti, proteina inducibile interferone- γ 10, proteina 1 chemoattrattante dei monociti, proteina infiammatoria 1- α dei macrofagi, fattore-necrosi tumorale α e altre citochine pro-infiammatorie, suggerendo che canakinumab potrebbe migliorare il decorso dei pazienti (Mehta et al 2020; Zhou et al 2020).

Scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza di canakinumab nel trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) in pazienti con polmonite indotta da COVID-19.

7 Obiettivi

7.1 Obiettivi primari

Dimostrare il beneficio di canakinumab + SOC (Standard of Care) nell'aumentare la possibilità di sopravvivenza senza mai richiedere una ventilazione meccanica invasiva nei pazienti con polmonite indotta da COVID-19 e CRS

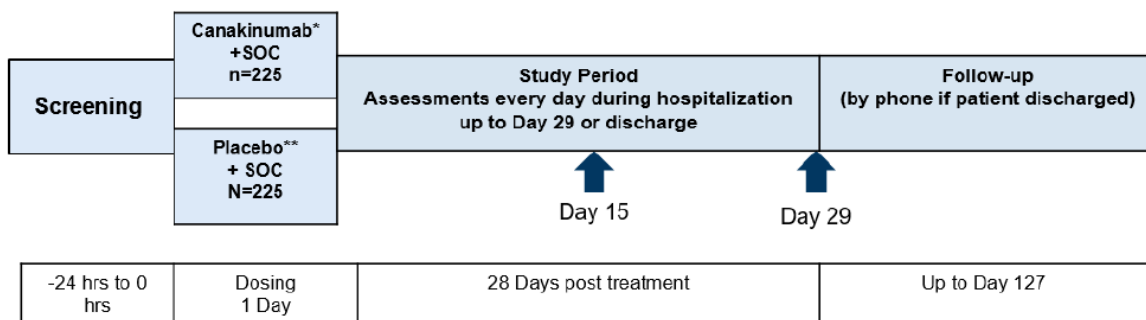
7.2 Obietivi secondari

- Dimostrare il beneficio di canakinumab nel ridurre in 4 settimane il tasso di mortalità casuale (CFR) nei pazienti con polmonite indotta da COVID-19 e CRS indipendentemente da altri interventi clinici successivi;
- Valutare il cambiamento rispetto al basale nelle misurazioni sierologiche cliniche correlate alla CRS nei pazienti con polmonite COVID-19;

- Valutare la sicurezza di canakinumab nei pazienti con polmonite indotta da COVID-19 e CRS.

8 Disegno dello Studio

Questo è uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di canakinumab in pazienti con polmonite indotta da COVID-19 e CRS. Lo studio arruolerà pazienti in canakinumab o placebo, oltre allo standard di cura per pratica locale, che può includere un trattamento anti-virale, corticosteroidi e / o cure di supporto. La durata totale della sperimentazione sarà di 126 giorni dopo la dose di canakinumab o placebo. La sicurezza sarà attentamente monitorata con un DMC (Data Monitoring Committee) Novartis interno durante lo studio.



Study Treatment:

*Canakinumab 450 mg for body weight 40-<60 kg, 600 mg for 60-80 kg or 750 mg for >80 kg) in 250 mL of 5% dextrose infused IV over 2 hours

** 250 mL of 5% dextrose infused IV over 2 hours

9 Popolazione

Saranno randomizzati circa 450 soggetti con diagnosi di polmonite indotta da COVID-19 e CRS con un rapporto 1:1 tra canakinumab o placebo

9.1 Criteri di inclusion

1. Uomini o donne
2. Adulti (≥ 18 anni)
3. Peso corporeo ≥ 40 kg
4. Il consenso informato deve essere ottenuto prima della partecipazione allo studio
5. Paziente con diagnosi clinica di SARS-CoV-2 virus mediante PCR o altre metodologie diagnostiche approvate, misurate nei 7 giorni precedenti la randomizzazione

6. Paziente ospedalizzato con polmonite indotta da COVID-19 evidenziata mediante Rx-toracico o CT scan (immagine acquisita nei 5 giorni precedenti la randomizzazione)
7. $SpO_2 \leq 93\%$ in aria ambiente, o pressione parziale di ossigeno arteriale (PaO_2)/frazione di ossigeno inspirata (FiO_2) $< 300\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0,133\text{kPa}$) (la formula deve essere corretta per località con altitudine sopra i 1000m)
8. Proteina C-reattiva (CRP) $\geq 20\text{mg/L}$ o ferritina $\geq 600\mu\text{g/L}$.

9.2 Criteri di esclusione

1. Storia di ipersensibilità a canakinumab o a farmaci biologici
2. Paziente intubato o in ventilazione meccanica (invasiva) al momento della randomizzazione
3. Trattamento con farmaci immunomodulatori o immunosoppressori, incluso ma non limitato a tocilizumab, inibitori del TNF e agenti anti-IL17 entro 5 emivite o 30 giorni (a seconda di quale sia il periodo più lungo) prima della randomizzazione, ad eccezione di anakinra che è escluso entro 5 emivite solamente. *Nota: sono ammessi immunomodulatori (topici o inalatori) per asma, dermatite atopica e corticosteroidi (qualsiasi via di somministrazione)*
4. Infezione batterica, fungina, virale o parassitaria attiva sospetta o non trattata, ad eccezione di COVID-19
5. Neutropenia con $ANC < 1000/\text{mm}^3$
6. Qualsiasi condizione medica grave o anomalia dei test clinici di laboratorio che, a giudizio dello sperimentatore, precluda la partecipazione sicura del paziente e il completamento dello studio
7. Secondo il parere dello sperimentatore, la progressione verso la morte è imminente e molto probabile entro le prossime 24 ore, indipendentemente dalla tipologia di trattamento
8. Paziente attualmente partecipante a qualsiasi altra sperimentazione clinica.

10 Trattamento

10.1 Terapia sperimentale e di riferimento

Braccio 1: canakinumab 450mg per un peso corporeo tra 40 e 60kg, 600mg per 60-80kg o 750mg per peso $> 80\text{kg}$ in 250ml di soluzione di destrosio al 5% per infusione per 2 ore.

Braccio 2: 250ml di soluzione di destrosio al 5% per infusione per 2 ore

L'infusione di canakinumab o di placebo sarà preparata e oscurata da un farmacista in aperto o persona designata dello staff di ricerca.

I pazienti saranno randomizzati a canakinumab o placebo come descritto sopra. Inoltre, tutti i pazienti riceveranno SOC per pratica locale per il trattamento della polmonite indotta da

COVID-19. La SOC può includere un trattamento antivirale, corticosteroidi e / o cure di supporto.

11 Valutazioni

11.1 Valutazioni d'efficacia

Sarà valutata la scala ordinale dell'OMS a 9 punti sullo stato clinico su base giornaliera al basale e dopo il trattamento in studio durante il ricovero, nonché nei giorni 15, 29, 57 e 127.

Grado ASTCT CRS valutato su base giornaliera al basale e dopo il trattamento in studio durante il ricovero in ospedale, nonché nei giorni 15, 29, 57 e 127.

11.2 Valutazioni farmacocinetiche

Campioni di IL-1 β totale saranno ottenuti al basale e con campionamento farmacocinetico (PK).

I campioni di farmacocinetica saranno ottenuti alla fine dell'infusione (EOI) e nei giorni 7, 15 e 29, se ricoverati in ospedale, e / o il giorno della dimissione.

11.3 Valutazioni principali di sicurezza

Monitoraggio degli eventi avversi, esami fisici e monitoraggio dei valori di sicurezza di laboratorio.

11.4 Altre valutazioni

Saranno inoltre valutate le esigenze del paziente in termini di ossigeno supplementare, degenza in terapia intensiva (ICU), supporto d'organo (ad es. ECMO), ventilazione invasiva e non invasiva.

La sicurezza standard e le valutazioni di laboratorio saranno eseguite durante la degenza ospedaliera e visite ambulatoriali dopo dimissione dall'ospedale (Vedi Tabella di valutazione).

Inoltre verranno valutati i biomarcatori per CRS/infiammazione sistemica, quali:

- CRP
- Ferritina
- Marcatori solubili di infiammazione, ad es. IL-6, IL-1 β , IL-1RA, TNF, IL-10, IL-18, sIL-2R
- Individuazione di saggi sulla piattaforma proteomica o di eventuali saggi pertinenti per comprendere meglio la patologia COVID-19 e le opzioni terapeutiche.

Valutazioni opzionali di farmacogenomica.

Valutazioni aggiuntive di laboratorio:

- Conta dei neutrofili totali
- Monociti
- Linfociti
- Lattato deidrogenasi
- Livelli di D-dimero.

12 Analisi dei dati

Un aumento assoluto della sopravvivenza del 15% senza mai richiedere una ventilazione meccanica invasiva è considerato un beneficio clinicamente significativo. Per lo studio è prevista una dimensione totale del campione di 450 con rapporto di randomizzazione 1: 1, che dovrebbe garantire almeno l'89% di potenza per l'analisi primaria.

Condizionato al rigetto dell'ipotesi nulla dell'analisi primaria e se il reale tasso di mortalità per caso a 4 settimane per il braccio di controllo non è inferiore al 15%, ci sarà almeno il 70% di potenza per dimostrarlo se canakinumab porta a un 50% riduzione relativa del rischio di morte.

L'analisi primaria verrà eseguita dopo che tutti i pazienti avranno completato la valutazione del 29 ° giorno o interromperanno lo studio prima del 29 ° giorno. L'analisi finale avverrà dopo che tutti i pazienti avranno completato lo studio. L'analisi primaria segue una strategia di trattamento per stimare la differenza e il rapporto di probabilità tra i tassi di risposta di canakinumab e i bracci di controllo.

La verifica dell'ipotesi sarà eseguita in base al rapporto di probabilità stimato utilizzando un modello di regressione logistica con trattamento in studio, regione e stato clinico al basale come covariate. L'errore di tipo I su due lati verrà controllato a 0,05.

L'endpoint secondario chiave del tasso di mortalità a 4 settimane (CFR) verrà confrontato tra i due bracci di trattamento utilizzando un modello di regressione logistica con trattamento in studio, regione e stato clinico al basale come covariate. Utilizzando una procedura di test gerarchico per il controllo degli errori di tipo I a 2 code a 0,05, il test di ipotesi dell'analisi secondaria chiave verrà eseguito se e solo se l'ipotesi nulla dell'analisi primaria viene respinta.

Altre analisi secondarie includeranno riassunti descrittivi senza controllo di un'ipotesi.

I metodi per l'analisi esplorativa da includere nella CSR saranno dettagliati nel piano di analisi statistica.

Saranno prodotti dei riassunti di sicurezza per il regolare monitoraggio della sicurezza DMC.

13 Parole chiave

Polmonite da Covid-19, SARS-CoV-2, canakinumab

14 Tabella delle valutazioni

Table 8-1 Assessment and Procedures Schedule (Baseline to 18-week safety follow up)¹³

Visit Day	-1 (0-24 hrs prior to dose) ¹	1	2	Every day during hospitalization until Day 29 or discharge (whichever is earlier)	15 ²	29 or Day of Discharge ²	Day 57 ² (±7 days)	127 ² (±7 days)/ End of Study
Informed consent (including optional genetic ICF) ³	x							
Inclusion/Exclusion criteria	x	x ⁴						
Demographics / medical history	x							
SARS-CoV-2 virus testing (local labs)	x ⁸	Record all testing, if obtained						
SARS-CoV-2 nasopharyngeal samples (central lab)	x					x		
Vital signs: Heart rate, Respiratory rate, Oxygen saturation (on room air) or PaO ₂ /FiO ₂ , Systolic/diastolic blood pressure, Body temperature ⁵	x	x ⁴	x	x	x	x		
Height, weight	x							
Physical exam ⁶		s ⁴	s		s	s	s	
Clinical status evaluation with 9-point ordinal scale (e.g. oxygen requirement, invasive/non-invasive mechanical ventilation, additional organ support)		x ⁴	x	x	x	x	x	x
Hematology (local labs)	x		x	x (every other day e.g., Days 3, 5, 7, etc.)	x	x	x	
Clinical chemistry, CRP, ferritin, d-dimer (local labs)	x		x	x (every other day e.g., Days 3, 5, 7, etc.)	x	x	x	
Pregnancy test ⁷ (local labs)	s					s	s	s
Chest x-ray or CT scan ⁸	x	Record all pulmonary imaging if obtained						
ECG (local)	s		s			s		
Adverse events	x	x ⁴	x	x	x	x	x	x
Prior/concomitant medications/non-drug therapy (i.e. oxygen)	x	x ⁴	x	x	x	x	x	x

Visit Day	-1 (0-24 hrs prior to dose) ¹	1	2	Every day during hospitalization until Day 29 or discharge (whichever is earlier)	15 ²	29 or Day of Discharge ²	Day 57 ² (±7 days)	127 ² (±7 days)/ End of Study
Randomization		x						
Study drug administration		x ⁹						
Days from onset of symptoms to study treatment		x ⁴						
Additional outcomes: • In hospital stay • In ICU stay • Use of supplemental oxygen • Use of non-invasive mechanical ventilation (e.g. CPAP or BiPAP) • Use of invasive mechanical ventilation • Use of additional organ support – pressors, RRT, ECMO • Time intubated		x ⁴	x	x	x	x	x	x
Hypotension and hypoxia grading ¹⁰		x ⁴	x	x	x	x	x	x
Blood collection for PK, SARS-CoV-2 virus, and biomarkers including IL-1β (serum and plasma) (central lab)	x ¹¹	x (pre ¹¹ and end of infusion)		x (Day 7)	x	x		
Optional DNA collection (central lab) ¹²		x						

X = assessment to be recorded in the clinical database or received electronically from a vendor

S = assessment to be recorded in the source documentation only.

1. After informed consent is obtained, baseline measurements should be collected between 0 to 24 hours prior to canakinumab/placebo dose, unless otherwise specified.

2. If patient is discharged prior to Day 29, then all assessments listed for Day 29 should be conducted on the Day of Discharge. Visits at Days 15, 29, 57 and 127 should be conducted via phone for patients who were discharged prior to the visit (+/- 3 days). These phone visits should only collect Clinical status evaluation with 9-point ordinal scale, Adverse events, Concomitant medications, Additional outcomes and Hypotension and hypoxia grading; whereas vital signs, physical exam, laboratory tests (including pregnancy test), and blood collection for PK, SARS-CoV-2 and biomarkers will not be conducted. If the patient remains hospitalized, however, all assessments noted in the table should be conducted on the visit day noted.

3. Informed consent must be signed (within 0-48 hours prior to randomization) and prior to any study-related procedures, unless otherwise noted or previously conducted during hospitalization.

Visit Day	-1 (0-24 hrs prior to dose) ¹	1	2	Every day during hospitalization until Day 29 or discharge (whichever is earlier)	15 ²	29 or Day of Discharge ²	Day 57 ² (±7 days)	127 ² (±7 days)/ End of Study
<p>4. All baseline (Visit Day 1) assessments must have been conducted prior to dosing with canakinumab (except Days from onset of symptoms to study treatment and PK sampling).</p> <p>5. Vitals signs should be recorded at a consistent time once each day for a patient (i.e. morning, afternoon or evening) and upon significant clinical changes. Respiratory rate and oxygen saturation only if not on mechanical ventilation, or PaO₂/FIO₂, if arterial blood gas is measured. After Day 1, if patient is receiving supplemental oxygen (not on invasive ventilation), then oxygen flow rate and/or FIO₂ and oxygen saturation to be collected.</p> <p>6. A complete physical examination will be performed for baseline, for remaining time points; targeted physical examination, per investigator discretion, and may be performed.</p> <p>7. Pregnancy test: only for females of childbearing potential, serum pregnancy test (serum hCG) will be performed at baseline visit. Urine or serum pregnancy test to be performed at other visits, if hospitalized.</p> <p>8. Results confirming positive SARS-CoV-2 virus by PCR or by other approved diagnostic methodology available <u>within 7 days</u> and chest x-ray or CT scan <u>within 5 days</u> prior to randomization may be used for eligibility.</p> <p>9. Canakinumab may be dosed immediately after obtaining all baseline measurements and confirming eligibility.</p> <p>10. Hypotension and hypoxia grading to be performed as per Appendix 2</p> <p>11. Baseline blood collection for PK and biomarkers may be taken either on Day -1 or Day 1 (not both) prior to study drug administration.</p> <p>12. Genetic research ICF must be obtained before optional DNA sampling. This optional sample can be collected anytime on Day 1 or thereafter.</p> <p>13. Unscheduled visits are permitted after discharge, as needed.</p>								