



Title:

A randomized, double blind, placebo-**CO**nrolled trial of **M**avrilimuma**B**
for **A**cute respiratory failure due **T**o **COVID-19** pneumonia
with hyper-inflammation: the **COMBAT-19** trial

Study code: COMBAT-19
Protocol Version: 3.1 01/05/2020

Data: 01/05/2020

Promotore: IRCCS Ospedale San Raffaele – Milano
Prof. Lorenzo Dagna

Contro coordinatore: IRCCS Ospedale San Raffaele – Milano
PI Prof. Lorenzo Dagna

Centri partecipanti: IRCCS Policlinico San Donato – San
Donato Milanese
PI Dr. Lorenzia Ferraris

IRCCS Ospedale Galeazzi – Milano
PI Dr. Paolo Perazzo

CONTATTI

Promotore

Prof Lorenzo Dagna

Prof. Lorenzo DAGNA
Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy
and Rare Diseases (UnIRAR)
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 60
20132 Milano, Italy
Ph +39 02 26434683
Fax +39 02 26432230
E-mail: dagna.lorenzo@univr.it

Comitato estensore:

Prof. Lorenzo Dagna
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Milano, Italy

Dr. Giacomo De Luca
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Milano, Italy

Prof. Giovanni Landoni
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Milano, Italy

Prof. Bruce C. Trapnell
Children's Hospital and University Hospital Medical
Centers
Cincinnati, OH

Dr. John F. Paolini
Kiniksa Pharmaceuticals
Lexington, MA

PAGINA FIRME

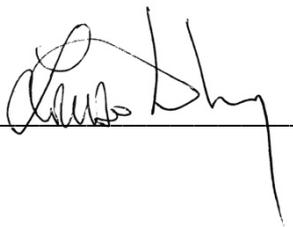
Codice protocollo: COMBAT-19

Versione: 3.1

Titolo: *A randomized, double blind, placebo-**C**ontrolled trial of **M**avrilimuma**B** for Acute respiratory failure due **T**o **COVID-19** pneumonia with hyper-inflammation: the **COMBAT-19** trial*

Titolo in italiano: *Studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo con mavrilimumab per trattare l'insufficienza respiratoria acuta nella polmonite COVID-19 con iperinfiammazione: lo studio COMBAT-19*

Firma dello Sperimentatore Principale _____



Data: 01 05 2020

1. Sinossi del protocollo

Titolo	<i>Studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo con mavrilimumab per trattare l'insufficienza respiratoria acuta nella polmonite COVID-19 con iperinfiammazione: lo studio COMBAT-19</i>
Versione	v. 3.1; 01/05/2020
Prodotto	KPL-301 - mavrilimumab
Numero EudraCT	2020-001795-15
ClinicalTrials.gov	<i>Non disponibile al momento</i>
Codice di protocollo	COMBAT-19
Titolo breve	<i>Mavrilimumab nella polmonite COVID-19 con iperinfiammazione</i>
Promotore	IRCCS Ospedale San Raffaele – Milano
Centro coordinatore	IRCCS Ospedale San Raffaele – Milano
Fase	II
Tipo di investigazione	Farmaco
Tipo di studio	Interventistico
Scopo dello studio e razionale	<p>Valutare l'efficacia e la sicurezza di mavrilimumab rispetto a placebo, in aggiunta alla terapia standard, nel trattamento della polmonite COVID-19 correlata.</p> <p>Secondo i dati aggiornati al 14 aprile 2020, una diagnosi di COVID-19 è stata confermata in oltre 1.8 milioni di persone in tutto il mondo. Il tasso di mortalità è stato riportato essere di circa il 3.7%, quasi 4 volte superiore rispetto a quello dell'influenza. Un trattamento efficace è pertanto urgentemente necessario.</p> <p>I dati raccolti in queste settimane suggeriscono che i pazienti con polmonite grave da COVID-19 presentano una sindrome da tempesta di citochine, cioè una risposta infiammatoria incontrollata, con conseguente produzione elevata di citochine e chemochine.</p> <p>GM-CSF è una citochina con una doppia azione: da una parte è un ormone critico a livello polmonare, dall'altra ha importanti proprietà pro-infiammatorie che possono amplificare l'infiammazione tissutale.</p> <p>I macrofagi stimolati da GM-CSF producono citochine pro-infiammatorie, tra cui fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina (IL)-1, IL-6, IL-23 e IL-12. Inoltre, l'attivazione del</p>

	<p>recettore GM-CSF innesca la stimolazione di molteplici vie di segnalazione a valle. Lo stesso GM-CSF può essere indotto da citochine infiammatorie e, a sua volta, aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie, funzionando così come un amplificatore infiammatorio <i>feed-forward</i>. Recenti osservazioni cliniche preliminari su 13 pazienti trattati nell'Istituto promotore suggeriscono che il blocco del <i>pathway</i> di GM-CSF con mavrilimumab è potenzialmente un trattamento efficace e ben tollerato per la polmonite COVID-19.</p>
<p>Obiettivo primario</p>	<p>Valutare l'effetto di mavrilimumab rispetto a placebo, in aggiunta alla terapia standard, nel ridurre la dipendenza dalla supplementazione di ossigeno in pazienti con polmonite COVID-19 e segni di iper-infiammazione sistemica.</p>
<p>Obiettivi secondari</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare gli outcomes clinici in pazienti con polmonite COVID-19 e segni di iper-infiammazione sistemica, utilizzando la scala a 7 punti (<i>7-point ordinal scale</i>): <ul style="list-style-type: none"> - Tempo necessario per il passaggio dal peggior stato clinico raggiunto ad almeno un livello migliore nella scala a 7 punti - Durata dell'ospedalizzazione (in giorni) - Necessità di ricovero in terapia intensiva - Incidenza e durata di ventilazione meccanica durante lo studio • Valutare il tempo necessario per la risoluzione della febbre, se presente al baseline • Valutare il miglioramento del rapporto PaO₂/FiO₂ • Dimostrare il potenziale beneficio di mavrilimumab nel ridurre la mortalità a 28 giorni in pazienti con polmonite COVID-19 e iper-infiammazione sistemica, indipendentemente da altri interventi clinici successivi • Valutare la prognosi intra-ospedaliera dei pazienti con polmonite COVID-19 e iper-infiammazione sistemica • Valutare la progressione dell'insufficienza respiratoria • Valutare l'efficacia clinica di mavrilimumab rispetto a placebo in relazione alla severità clinica (ad esempio, coorte 'lieve' rispetto a coorte 'moderata') • Valutare la proporzione di pazienti necessitanti terapia di salvataggio durante il periodo di 28 giorni

	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare la modifica dei parametri di laboratorio durante il follow-up • Valutare eventuali cambiamenti nelle misurazioni sierologiche correlate all'infezione da SARS-CoV-2 e alla terapia con mavrilimumab (ad esempio, anticorpi anti-farmaco) • Valutare i cambiamenti nel <i>National Early Warning Score 2</i> (NEWS2): <ul style="list-style-type: none"> - Cambiamento rispetto al <i>baseline</i> ai giorni 3, 5, 7, 9, 11, 14, 28; - Tempo necessario per il miglioramento clinico, definito come un NEWS2 <i>score</i> di 2 o meno - mantenuto per almeno 24 ore – o la dimissione (a seconda di quale avviene prima) • Valutare i cambiamenti nei reperti radiologici nei pazienti che sono stati sottoposti a una rivalutazione radiologica, confrontando coloro che sono stati trattati con mavrilimumab rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo • Valutare la sicurezza di mavrilimumab nei pazienti con polmonite COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> - Numero di partecipanti con effetti avversi correlati al trattamento, eventi avversi gravi, modifiche nei parametri di laboratorio e nei segni vitali clinicamente significanti
<p>Disegno del protocollo</p>	<p>Questo studio è un trial prospettico di fase II, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di mavrilimumab in pazienti ospedalizzati con insufficienza respiratoria acuta che richiedono l'integrazione di ossigeno nella polmonite COVID-19 e uno stato iper-infiammatorio. Lo studio arruolerà pazienti a ricevere mavrilimumab o placebo, in aggiunta alla terapia standard attuata secondo pratica clinica locale, che può includere -ma non è limitata a- trattamento anti-virale, idrossiclorochina, corticosteroidi a basso dosaggio (≤ 15 mg di prednisone o equivalente) e/o terapia di supporto. La durata totale della sperimentazione sarà di 12 settimane dopo la dose iniziale di mavrilimumab o placebo. La sicurezza sarà attentamente monitorata da un comitato esterno di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) ad intervalli regolari durante lo studio.</p>
<p>Popolazione di studio</p>	<p>Approssimativamente 50 pazienti con diagnosi di polmonite COVID-19 e iper-infiammazione saranno randomizzati a mavrilimumab o a placebo in un rapporto 1: 1</p>

Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none">• Adulti (≥ 18 anni)• Firma del consenso informato da parte di un paziente capace di dare il proprio consenso, o, in caso non sia in grado, da parte di un suo rappresentante legale o altra persona autorizzata, in accordo con le linee guida locali• Pazienti con diagnosi di infezione da virus SARS-CoV-2 mediante PCR o altra metodologia diagnostica approvata• Pazienti ricoverati in ospedale con segni di polmonite COVID-19 in radiografia o TC del torace• Pazienti con necessità di supplementazione di ossigeno (ovvero con una $SpO_2 \leq 92\%$ in aria ambiente) e un rapporto $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg• Pazienti con valori di lattato deidrogenasi (LDH) $>$ i valori di normalità e almeno uno dei seguenti parametri: temperatura corporea $>38.0^\circ C$; incremento dei livelli di proteina C reattiva (PCR) ≥ 10 volte il limite superiore (60 mg/l); incremento dei livelli di ferritina ≥ 2.5 volte il limite superiore (1000 $\mu g/L$)
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none">• Insorgenza dei sintomi di polmonite COVID-19 (es. dispnea/ insufficienza respiratoria) da più di 14 giorni• Ventilazione meccanica al momento della randomizzazione• Rapporto $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg• Infezione sistemica non controllata (diversa da COVID-19)• Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco sperimentale• Conta totale dei neutrofilii $<1500 / mm^3$• Cirrosi epatica scompensata (Child-Pugh C)• Storia di infezione cronica non guarita da HCV o HBV• Tuberculosis attiva o storia di tuberculosis non trattata in modo adeguato; tuberculosis extrapolmonare nota o sospettata• Scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA 3 o 4)• Qualsiasi uso precedente (entro i periodi definiti di seguito) o concomitante di terapie immunosoppressive, incluse (ma non limitate) a:<ul style="list-style-type: none">- Anti-IL-6, antagonisti del recettore dell'IL-6, inibitori della Janus chinasi (JAKi), negli ultimi 30 giorni o con in programma di riceverli durante il periodo di studio;- Agenti con azione anti-CD20, senza evidenza di recupero di linfociti B al basale;

	<ul style="list-style-type: none"> - Anakinra entro 1 settimana dal basale; canakinumab entro 8 settimane dalla basale; abatacept entro 8 settimane dal basale; - Inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) entro 2-8 settimane (etanercept entro 2 settimane; infliximab, certolizumab, golimumab o adalimumab entro 8 settimane), o dopo che sono trascorse almeno 5 emivite, a seconda di quale sia il periodo più lungo; - Agenti alchilanti, inclusa ciclofosfamide (CYC) entro 6 mesi dal basale; - Ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA), micofenolato mofetile (MMF), leflunomide, metotrexato entro 4 settimane dal basale <ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza o allattamento • Qualsiasi grave condizione medica o anomalia dei test clinici di laboratorio che, a giudizio dello sperimentatore, precluda la partecipazione sicura del paziente e il completamento dello studio • Secondo il parere dello sperimentatore, imminente e molto probabile progressione verso la morte entro le successive 24 ore, indipendentemente dalla fornitura di trattamenti • Concomitante partecipazione a qualsiasi altro processo sperimentale interventistico
<p>Trattamento in studio</p>	<p>Braccio 1: Mavrilimumab 6 mg/kg ev infuso approssimativamente in 1 ora</p> <p>Braccio 2: Placebo di pari aspetto e forma farmaceutica infuso approssimativamente in 1 ora</p> <p>Le infusioni di Mavrilimumab o placebo verranno preparate e rese <i>blind</i> da un farmacista o altro membro dello staff <i>unblinded</i>.</p> <p>I pazienti verranno randomizzati in base a raggruppamenti di età (<50; 50-69; > 70) e stato respiratorio (PaO₂/FiO₂ 200-300 o 100-199 mmHg) alla randomizzazione.</p>
<p>Trattamento di interesse</p>	<p>Mavrilimumab o placebo, randomizzati, come descritto sopra.</p> <p>In aggiunta, tutti i pazienti riceveranno la terapia standard secondo pratica locale per la polmonite COVID-19. La terapia standard potrà includere – ma non sarà limitata a – farmaci anti-virali, corticosteroidi a basse dosi (≤ 15 mg di prednisone, o equivalente) e/o idrossiclorochina o cloroquina e/o terapia di supporto.</p>

Trattamenti di salvataggio	Nei pazienti in peggioramento, è consentito il trattamento con trattamenti sperimentali per COVID-19 (quali a titolo d'esempio antimicrobici, interferone beta o siero convalescente), se approvato dal Promotore. Prestare particolare attenzione quando si considera un trattamento di salvataggio con farmaci biologici o piccole molecole DMARD/immunosoppressori, a causa del rischio di una potenziale immunosoppressione grave se somministrati in associazione con il farmaco sperimentale. I corticosteroidi sistemici (basso o alto dosaggio per giudizio medico) possono essere usati come farmaci di salvataggio.
Valutazione di efficacia	La scala a 7 punti dello status clinic adottata dall'OMS verrà valutata quotidianamente durante l'ospedalizzazione a partire dal baseline, così come ai giorni 7, 14, e 28 Lo score NEWS2 verrà valutato quotidianamente durante l'ospedalizzazione a partire dal baseline, così come ai giorni 7, 14, e 28.
Valutazioni di sicurezza	Monitoraggio degli eventi avversi, esame obiettivo, e monitoraggio dei valori di laboratorio.
Altre valutazioni	Valutazioni standard di sicurezza e di laboratorio (ematologia e chimica clinica) saranno eseguite durante la degenza ospedaliera e le visite ambulatoriali dopo la dimissione dall'ospedale (si veda come riferimento la Tabella 1 del protocollo contenente il Programma delle valutazioni e delle procedure). Inoltre, saranno determinati i seguenti biomarcatori: <ul style="list-style-type: none">• Proteina C reattiva• Ferritina sierica• D-Dimero• IL-6 (se disponibile)
Stima della numerosità del campione e disegno statistico	Verranno arruolati fino a circa 50 soggetti. L'analisi di efficacia si baserà sulla popolazione valutabile che comprende tutti i soggetti che hanno ricevuto il trattamento con mavrilimumab. Ulteriori soggetti potranno essere trattati previo accordo reciproco tra il Promotore e il Produttore del farmaco.
Monitoraggio della sicurezza	Per garantire la sorveglianza della sicurezza dei pazienti arruolati nello studio, il comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati (Data Safety Monitoring Board, DSMB) in collaborazione con il comitato promotore effettuerà una valutazione di monitoraggio in cieco dopo ogni incremento di 10 pazienti valutabili che abbiano

	raggiunto 14 giorni di follow-up dalla somministrazione del farmaco.
Tempistiche e fine dello studio	Il periodo di follow-up secondo il protocollo è di 3 mesi per ciascun paziente arruolato. La fine dello studio, compresa l'analisi statistica e la stesura del rapporto finale, è prevista a 1 mese dall'ultimo follow-up dell'ultimo paziente arruolato. Lo studio verrà eseguito in circa 3 mesi, a partire dal primo paziente arruolato.
Parole chiave	COVID-19, insufficienza respiratoria acuta, mavrilimumab, SARS-CoV-2