

SINOSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO:	STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO PER VALUTARE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA POLMONITE GRAVE DA COVID-19
NUMERO DI PROTOCOLLO:	WA42380
NUMERO DI VERSIONE:	1
NUMERO EUDRACT:	2020-001154-22
NUMERO IND:	148225
NUMERO IND:	Da determinare
FARMACO IN ESAME:	Tocilizumab (RO4877533)
FASE:	Fase III
INDICAZIONE:	Polmonite grave da COVID-19
SPONSOR:	F. Hoffmann-La Roche Ltd

Obiettivi ed endpoint

Questo studio valuterà l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di tocilizumab (TCZ) rispetto a un placebo corrispondente in combinazione con lo standard di cura (standard of care, SOC) in pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19. Gli obiettivi specifici per lo studio e i corrispondenti endpoint sono descritti di seguito.

Questo studio valuterà l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di TCZ rispetto a un placebo corrispondente in combinazione con SOC in pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19. Gli obiettivi specifici per lo studio e i corrispondenti endpoint sono descritti di seguito.

Obiettivi di efficacia

Obiettivo di efficacia primario

L'obiettivo di efficacia primario per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base del seguente endpoint:

- Stato clinico valutato usando una scala ordinale a 7 categorie al Giorno 28

Obiettivo di efficacia secondario

L'obiettivo di efficacia secondario per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base dei seguenti endpoint:

- Tempo di miglioramento clinico (TTCI) definito come un National Early Warning Score 2 (NEWS2) pari a ≤ 2 mantenuto per 24 ore
- Tempo di miglioramento di almeno 2 categorie rispetto al basale su una scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico

- Incidenza della ventilazione meccanica
- Giorni senza supporto ventilatorio al Giorno 28
- Giorni liberi da insufficienza d'organo al Giorno 28
- Incidenza della degenza nell'unità di terapia intensiva (UTI)
- Durata della degenza in UTI
- Tempo al fallimento del trattamento clinico, definito come il tempo a decesso, ventilazione meccanica, ricovero in UTI, o ritiro (a seconda di quale evento si verifichi prima)
- Tasso di mortalità nei Giorni 7, 14, 21, 28, e 60
- Tempo alla dimissione dall'ospedale o "pronto per le dimissioni" (come evidenziato da temperatura corporea e frequenza respiratoria normali e da saturazione stabile dell'ossigeno nell'aria ambiente o $\leq 2L$ di ossigeno supplementare)
- Durata della somministrazione di ossigeno supplementare

Obiettivo di efficacia esplorativo

L'obiettivo di efficacia esplorativo per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base dei seguenti endpoint:

- Incidenza dell'uso del vasopressore
- Durata dell'uso del vasopressore
- Incidenza di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)
- Durata della ECMO

Obiettivo di sicurezza

L'obiettivo di sicurezza per questo studio è valutare la sicurezza di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base dei seguenti endpoint:

- Incidenza e gravità degli eventi avversi, con gravità determinata in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) del National Cancer Institute (NCI) v5.0
- Carica virale del COVID-19 (SARS-CoV-2) nel tempo come da campioni prelevati tramite tampone nasofaringeo e lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage* [BAL]) (se pertinente)
- Tempo alla reazione a catena della polimerasi inversa (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction* [RT-PCR]) che mostra la negatività del virus
- La proporzione di pazienti con qualsiasi tipo di infezione post-trattamento
- Variazione rispetto al basale nei risultati dei test clinici di laboratorio mirati

Obiettivo farmacodinamico

L'obiettivo farmacodinamico di questo studio è quello di caratterizzare gli effetti farmacodinamici di TCZ nei pazienti con polmonite da COVID-19 tramite misurazioni longitudinali dei seguenti analiti rispetto al basale

- Concentrazioni sieriche di IL-6, sIL-6R, ferritina, e CRP in time point specifici

Obiettivo farmacocinetico

L'obiettivo farmacocinetico di questo studio è quello di caratterizzare il profilo farmacocinetico di TCZ nei pazienti con polmonite da COVID-19 sulla base del seguente endpoint:

- Concentrazione sierica di TCZ in time point specifici

Obiettivo relativo ai biomarcatori

L'obiettivo esplorativo relativo ai biomarcatori per questo studio consiste nell'identificare e/o valutare i biomarcatori che possano essere predittivi della risposta a TCZ (ovvero, biomarcatori predittivi), che possano fungere da surrogati di efficacia precoci, possano essere associati alla progressione a uno stato di malattia più grave (ovvero, biomarcatori prognostici), possano essere associati alla suscettibilità allo sviluppo di eventi avversi o possano portare a un miglioramento nel monitoraggio o nello studio degli eventi avversi (ovvero, biomarcatori di sicurezza), possano fornire ulteriore evidenza dell'attività farmacologica di TCZ (ovvero, biomarcatori farmacodinamici) e migliorare la nostra conoscenza e comprensione della patogenesi della malattia e della sicurezza del farmaco sulla base del seguente endpoint:

- Valutazioni dei singoli biomarcatori in relazione a efficacia, sicurezza, esposizione e in campioni ematici e tissutali

DISEGNO DELLO STUDIO

Descrizione dello studio

Panoramica del disegno dello studio

Questo è uno studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di TCZ in combinazione con SOC rispetto al placebo corrispondente in combinazione con SOC in pazienti adulti ricoverati con polmonite grave da COVID-19. Lo Sponsor intende arruolare circa 330 pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di polmonite da COVID-19 e che soddisfano i criteri di ingresso nei centri a livello globale.

I pazienti devono avere almeno 18 anni di età con infezione da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS, inclusa una PCR positiva di qualsiasi campione (ad es. vie respiratorie, sangue, urine, feci, altro fluido corporeo). Al momento dell'arruolamento i pazienti devono avere un tasso di $SpO_2 \leq 93\%$ o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) nonostante siano sottoposti a SOC, che può includere trattamento antivirale, steroidi a basso dosaggio e cure di supporto.

I pazienti nei quali, secondo il parere del medico curante, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dai trattamenti forniti, saranno esclusi dallo studio. I pazienti con tubercolosi (TB) attiva o con sospetto di infezione batterica, micotica, virale o altro tipo di infezione attiva (oltre a COVID-19) saranno esclusi dallo studio.

I pazienti saranno randomizzati non appena possibile dopo lo screening secondo un rapporto 2:1 per ricevere il trattamento in cieco rispettivamente con TCZ o con un placebo corrispondente. Il trattamento dello studio deve essere somministrato in combinazione con SOC. La randomizzazione sarà stratificata per regione geografica (Nord America, Europa, e altri) e ventilazione meccanica (sì, no).

I pazienti assegnati al braccio con TCZ riceveranno un'infusione di TCZ da 8 mg/kg, con una dose massima di 800 mg, mentre i pazienti assegnati al braccio con placebo riceveranno un'infusione di placebo, entrambi in aggiunta a SOC.

Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano (come confermato da febbre prolungata o da un peggioramento di almeno una categoria nella scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico), è possibile somministrare una infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale.

I pazienti che non soddisfano i criteri per la partecipazione a questo studio (mancato superamento dello screening) possono essere ritenuti idonei per un nuovo screening (per un totale di 2 screening per partecipante) a discrezione dello sperimentatore. I pazienti non sono tenuti a firmare un'altra volta il modulo di consenso se vengono nuovamente sottoposti a screening entro 7 giorni dalla firma del primo modulo di consenso.

Le valutazioni dello studio da effettuare includono quanto segue: esame obiettivo, segni vitali, saturazione di ossigeno, valutazione dello stato di coscienza, presenza e assenza di un supporto respiratorio, eventi avversi, terapie concomitanti, test clinici di laboratorio, e tamponi nasofaringei.

Dopo il Giorno 28

I pazienti saranno sottoposti a follow-up per un totale di 60 giorni dopo la prima dose del farmaco dello studio.

Per i pazienti che vengono dimessi tra il Giorno 28 e il completamento dello studio, le visite possono essere condotte per telefono.

Durante lo studio, la terapia standard di supporto sarà somministrata in base alla pratica clinica.

Numero di pazienti

Questo studio mira ad arruolare circa 330 pazienti ricoverati in ospedale con polmonite grave da COVID-19.

Popolazione target

Criteri di inclusione

Per accedere allo studio, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

- Modulo di consenso informato firmato da qualsiasi paziente in grado di fornire il consenso o, quando il paziente non è in grado di fornire il consenso, dal suo rappresentante legale
- Età ≥ 18 anni alla data della firma del modulo di consenso informato
- Capacità di attenersi al protocollo dello studio, secondo il parere dello sperimentatore
- I ricoverati con polmonite da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS (inclusa una PCR positiva per qualsiasi campione; ad es., vie respiratorie, sangue, urine, feci, altri fluidi corporei) ed evidenziata da radiografia del torace o TAC
- $SpO_2 \leq 93\%$ o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg
- Per le donne in età fertile: consenso all'astinenza (evitare rapporti eterosessuali) o all'uso di un metodo contraccettivo, come definito di seguito:

Le donne devono astenersi da rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi con un tasso di fallimento $<1\%$ all'anno durante il periodo di trattamento e per i 28 giorni successivi alla dose finale di TCZ.

Una donna è considerata potenzialmente fertile se ha già avuto il primo ciclo mestruale, non ha raggiunto il periodo post-menopausa (≥ 12 mesi continui di amenorrea con nessun'altra causa identificata diversa dalla menopausa) e non è permanentemente sterile a causa di un intervento chirurgico (ovvero, asportazione di ovaie, tube di Falloppio e/o utero) o altra causa, come stabilito dallo sperimentatore (ad es. agenesia mülleriana). La definizione di età fertile potrebbe essere adattata a scopo di allineamento con le linee guida o i requisiti locali.

Esempi di metodi contraccettivi con un tasso di insuccesso annuo $<1\%$ includono legatura bilaterale delle tube, sterilizzazione maschile, contraccezione ormonale che inibisce l'ovulazione, dispositivi intrauterini a rilascio ormonale e dispositivi intrauterini in rame.

L'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e abituale della paziente. L'astinenza periodica (per es., metodi del calendario, dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulatorio) e il coito interrotto non sono metodi contraccettivi adeguati. Se richiesto dalle linee guida locali o dalle normative vigenti, i metodi di contraccezione adeguati e riconosciuti a livello locale e le informazioni sull'affidabilità dell'astinenza saranno descritti nel Modulo di consenso informato locale.

- Per gli uomini: consenso a praticare l'astinenza (astensione da rapporti eterosessuali) o a utilizzare un preservativo e consenso ad astenersi dalla donazione di sperma, come specificato di seguito:

Se hanno una compagna in età fertile o in stato di gravidanza, gli uomini devono praticare l'astinenza o utilizzare il preservativo durante il periodo di trattamento e nei 28 giorni successivi all'ultima dose di TCZ per evitare l'esposizione dell'embrione. Gli uomini devono astenersi dalla donazione di sperma durante questo stesso periodo.

L'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e abituale del paziente. L'astinenza periodica (per es., metodi del calendario, dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulatorio) e il coito interrotto non sono metodi adeguati per prevenire l'esposizione al farmaco. Se richiesto dalle linee guida locali o dalle normative vigenti, le informazioni sull'affidabilità dell'astinenza saranno descritti nel Modulo di consenso informato locale.

Criteri di esclusione

Saranno esclusi dall'ingresso nello studio i pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri:

- Gravi reazioni allergiche note a TCZ o ad altri anticorpi monoclonali
- Infezione da TBC attiva
- Sospetta infezione batterica, micotica, virale o altra infezione attiva (oltre a COVID-19)
- In base al giudizio dello sperimentatore, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dalla fornitura di trattamenti
- Aver ricevuto farmaci antirigetto per via orale o farmaci immunomodulatori (compreso TCZ) negli ultimi 6 mesi
- Partecipare ad altri studi clinici del farmaco (la partecipazione alle sperimentazioni antivirali del COVID-19 può essere consentita se approvata dal responsabile del monitoraggio medico)
- ALT o AST > 10 x ULN rilevato entro 24 ore allo screening o al basale (secondo i range di riferimento del laboratorio locale)
- ANC <1000/ μ L allo screening e al basale (secondo i range di riferimento del laboratorio locale)
- Conta piastrinica <50.000/ μ L allo screening e al basale (secondo i range di riferimento del laboratorio locale)
- Donne in stato di gravidanza o allattamento o test di gravidanza positivo in un esame obiettivo pre-dose
- Trattamento con un farmaco sperimentale entro 5 emivite o 30 giorni (a seconda di quale sia più lungo) dalla randomizzazione (gli antivirali sperimentali contro il COVID-19 sperimentali possono essere consentiti dopo consultazione con il responsabile del monitoraggio medico)
- Qualsiasi condizione medica grave o anomalia dei test clinici di laboratorio che, a giudizio dello sperimentatore, precluda la sicura partecipazione del paziente e il completamento dello studio

Fine dello studio

La conclusione di questo studio è definita come la data in cui viene visitato l'ultimo paziente, si effettua l'ultima visita (*Last Patient Last Visit* [LPLV]), o la data in cui si riceve dall'ultimo paziente l'ultimo punto dati richiesto per l'ultimo follow-up, a seconda di quale evento si verifichi più tardi. Si prevede che la fine dello studio avrà luogo all'incirca 2 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Inoltre, lo Sponsor potrà decidere di interrompere lo studio in qualsiasi momento.

Durata dello studio

Si prevede che lo studio avrà una durata totale, dallo screening del primo paziente alla fine dello studio, di circa 10 mesi.

Prodotti medicinali sperimentali

Prodotto in esame (farmaco sperimentale)

I pazienti assegnati al braccio attivo riceveranno una o due dosi di tocilizumab (TCZ) tramite infusione endovenosa a una dose di 8 mg/kg per via endovenosa fino a un massimo di 800 mg per dose.

Prodotto di confronto

I pazienti assegnati al braccio di confronto riceveranno una o due dosi di placebo per via endovenosa.

Metodi statistici

Analisi primaria

L'obiettivo di efficacia primario per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ più standard di cura rispetto a placebo in aggiunta allo standard di cura utilizzando il seguente endpoint:

- Stato clinico valutato usando una scala ordinale a 7 categorie al Giorno 28

La valutazione dello stato del paziente utilizzando una scala ordinale sarà registrata al basale e ogni mattina (tra le 8 e mezzogiorno) durante il ricovero in ospedale. Le categorie della scala ordinale sono le seguenti:

1. Dimesso (o "pronto per le dimissioni", come evidenziato dalla temperatura corporea e frequenza respiratoria normali e dalla saturazione stabile dell'ossigeno nell'aria ambiente o \leq con 2L di ossigeno supplementare)
2. Reparto ospedaliero non UTI (o "pronto per essere spostato nel reparto ospedaliero") che non richiede ossigeno supplementare
3. Reparto ospedaliero non UTI (o "pronto per essere spostato nel reparto ospedaliero") che richiede ossigeno supplementare
4. Reparto ospedaliero UTI o non-UTI che richiede ventilazione non invasiva oppure ossigeno ad alto flusso
5. UTI, che richiede intubazione e ventilazione meccanica
6. UTI, che richiede il ricorso all'ECMO o alla ventilazione meccanica e ulteriore supporto d'organo (ad es. vasopressori, terapia renale sostitutiva)
7. Decesso

Lo stato clinico secondo la scala ordinale a 7 categorie sarà confrontato fra il gruppo con TCZ e il gruppo con placebo al giorno 28, utilizzando un modello di proporzionalità degli indici di propensione (odds) sulla base dei fattori di stratificazione alla randomizzazione nel modello (regione [Nord America, Europa, Altro] e ventilazione meccanica [sì, no]) e stato al basale. Saranno presentati l'odds ratio, il valore p e l'intervallo di confidenza al 95%.

Ulteriori dettagli delle analisi dell'endpoint primario saranno inclusi nel SAP.

Sarà valutato l'assunto di proporzionalità degli odds e se non regge, si potrebbe utilizzare il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato per confrontare i gruppi di trattamento.

Per i pazienti che si ritirano prima del giorno 28, si utilizzerà nell'analisi la loro ultima categoria ordinale post basale prima del ritiro. Eventuali altre regole sulla gestione dei dati mancanti per l'endpoint primario saranno specificate nel SAP.

Determinazione della dimensione del campione

La dimensione stimata del campione è stata determinata sulla base di un'analisi del tempo all'evento per l'endpoint secondario di miglioramento dello stato clinico come definito di seguito. Si prevede che questa dimensione del campione sia sufficiente per l'endpoint primario di

confronto dello stato clinico basato sulla stessa scala ordinale a 7 categorie al giorno 28 utilizzando un modello di proporzionalità degli odds.

La dimensione del campione mITT totale di 330 con una randomizzazione 2:1 di pazienti trattati con TCZ rispetto al placebo fornisce una potenza di circa l'80% utilizzando un test del chi quadrato Logrank per rilevare una differenza di 2 giorni tra gruppi di trattamento nel Tempo a miglioramento dello Stato clinico ordinale valutato utilizzando una scala ordinale a 7 categorie (ad es. almeno un miglioramento di 2 categorie rispetto al basale) secondo le seguenti ipotesi: il tempo mediano al miglioramento nel gruppo con TCZ è di 5 giorni, con follow-up di 28 giorni e usando un alfa unidirezionale al 2,5%. Si prevede che la minima differenza rilevabile sia di circa 1,3 giorni (32 ore) con la stessa ipotesi di TCZ.

Analisi ad interim

Saranno effettuati fino a quattro controlli ad interim per l'efficacia (inclusa l'analisi finale) sui dati con tasso di mortalità a 28 giorni (endpoint secondario) valutati per l'analisi di efficacia ad interim. I controlli ad interim avranno luogo dopo l'arruolamento di circa 75, 150, 225, e 330 pazienti, ma tutti sono soggetti a variazioni in base all'arruolamento.

La prima analisi ad interim di efficacia sarà condotta quando circa 75 pazienti (50 TCZ e 25 placebo) hanno raggiunto il punto temporale del follow-up di 28 giorni e sarà basata sul tasso di mortalità a 28 giorni (endpoint secondario). Se i risultati di una delle analisi ad interim soddisfa i criteri pre-specificati per l'efficacia, l'ulteriore arruolamento nel braccio con placebo sarà interrotto e tutti i pazienti arruolati riceveranno TCZ in aperto. A questo punto sarà dichiarata l'efficacia.

Se esiste la possibilità che l'ulteriore arruolamento nel braccio placebo venga interrotto per l'efficacia positiva risultante dall'analisi ad interim, si controllerà il tasso di errore di tipo I per garantire il mantenimento della validità statistica. Nello specifico, sarà applicata la funzione d'uso α Lan-DeMets che si avvicina al limite di interruzione di O'Brien-Fleming per determinare il valore critico per la sospensione dell'analisi ad interim per efficacia positiva (DeMets and Lan, 1994). Le analisi ad interim per l'efficacia utilizzeranno il test esatto di Fisher per stabilire la differenza nelle proporzioni e una funzione d'uso alfa di O'Brien-Fleming. I limiti di efficacia per i punteggi z dei quattro controlli sono 4.33, 2.96, 2.36 e 2.01.

Ulteriori criteri per raccomandare che lo studio venga interrotto per efficacia positiva potrebbero essere aggiunti al SAP ad interim. Il valore critico per l'analisi finale sarà regolato di conseguenza per mantenere il tasso di errore complessivo di tipo I specificato nel protocollo, secondo la metodologia standard di Lan-DeMets.

Il team di gestione dello studio rimarrà in cieco, a meno che i risultati soddisfino i criteri di efficacia. Le analisi di efficacia ad interim saranno effettuate da un programmatore statistico indipendente dal team di gestione dello studio e saranno esaminate da un Comitato per il monitoraggio dei dati (*Data Monitoring Committee*, DMC).

I dettagli statistici completi delle analisi ad interim pianificate, insieme al rationale e alla tempistica, saranno documentati in un piano di analisi statistica ad interim, che sarà reso disponibile alle autorità sanitarie pertinenti prima dei dati sinottici per la prima analisi ad interim.

Un Comitato per il monitoraggio dei dati valuterà anche la sicurezza secondo le politiche e le procedure descritte in dettaglio nel documento del DMC. I controlli regolari della sicurezza avranno inizio dopo che circa 15 pazienti (10 TCZ, 5 placebo) sono stati arruolati e hanno raggiunto un follow-up di 28 giorni. I criteri di interruzione anticipata basati su una convincente efficacia o uno squilibrio negli eventi avversi saranno descritti in dettaglio nel documento del DMC. Anche le analisi di sicurezza ad interim saranno condotte da un programmatore statistico indipendente dal team di gestione dello studio e saranno esaminate dal DMC. Le interazioni tra il DMC e lo Sponsor saranno condotte come specificato nel documento del DMC.

Il Comitato per il monitoraggio dei dati potrebbe inizialmente essere composto da rappresentanti dello Sponsor non coinvolti in nessun aspetto operativo dello studio prima di passare a un comitato per il monitoraggio dei dati completamente indipendente (independent Data Monitoring Committee, iDMC) quando fattibile.