

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo del Protocollo:

Studio randomizzato, in aperto, di Fase II sull'efficacia e la sicurezza di Acalabrutinib in associazione alle migliori terapie di supporto rispetto alle sole migliori terapie di supporto in soggetti ricoverati con COVID-19.

Razionale:

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) è una nuova malattia pandemica causata dalla sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La maggior parte dei casi COVID-19 (~80%) sono malattie respiratorie lievi. Tuttavia, alcuni richiedono il ricovero in ospedale (principalmente a causa della polmonite) e possono progredire rapidamente in gravi lesioni polmonari acute e sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) ([Huang 2020](#); [Wu 2020](#); [Zhou 2020](#)), associate ad alta mortalità. Si ipotizza che una tempesta di citochine indotte dal virus o "risposta iperimmune" sia il maggior meccanismo patogenetico delle ARDS in questi pazienti attraverso la modulazione dei macrofagi polmonari, delle cellule dendritiche ([Channappanavar 2016](#); [Huang 2005](#); [Wong 2004](#); [Yoshikawa 2009](#)) e/o dei neutrofili ([Herold 2015](#)). I mediatori infiammatori presunti includono interleuchine (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, fattore di necrosi tumorale α (TNF α) e proteina chemiotattica 1 dei monociti MCP-1 ([Chen 2020](#); [Herold 2015](#), [Yoshikawa 2009](#)).

La Tirosina Chinasi di Bruton (Btk) è una proteina chinasi non recettoriale della famiglia Tec, espressa nelle cellule B, cellule mieloidi, osteoclasti, mastociti e piastrine. La funzione di Btk nei percorsi di segnalazione attivati dal coinvolgimento del recettore delle cellule B è stata ben stabilita ([Buggy 2012](#)). Btk è anche coinvolta nei seguenti processi biologici: trasduzione del segnale del recettore Fc gamma nelle cellule mieloidi, degranulazione dei mastociti, differenziazione degli osteoclasti, e trasduzione del segnale attraverso i recettori Toll-like (TLRs) nei macrofagi e nei neutrofili. L'inibizione di Btk è associata ad una riduzione delle citochine proinfiammatorie in pazienti con neoplasie ematologiche.

Acalabrutinib è un inibitore covalente di Btk con una maggiore selettività e migliori proprietà fisico-chimiche rispetto a ibrutinib ed altri inibitori Btk attualmente in fase di sviluppo. Acalabrutinib è attualmente approvato negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti con linfoma a cellule mantellari o leucemia linfatica cronica /linfoma linfocitico a piccole cellule [Scheda informativa Calquence®]. I pazienti con neoplasie ematologiche trattati con acalabrutinib hanno mostrato riduzioni statisticamente significative delle seguenti citochine: TNF α (p<0.001), IL-10 (p<0.001), e MCP-1

($p < 0.01$) (Byrd 2016) e IL-6 ($p < 0.05$) (dati in archivio). La riduzione di queste citochine immunomodulanti nei pazienti con COVID-19 può mitigare la risposta fisiopatologica che porta alle morbidità più gravi e mortalità associate all'infezione virale. Finora, i dati che riportavano risultati clinici sull'uso degli inibitori di Btk per COVID-19 sono stati incoraggianti ma aneddotici e limitati alle serie di casi (Treon 2020).

Lo scopo di questo studio di Fase 2 è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia preliminare dell'aggiunta di acalabrutinib alla migliore terapia di supporto (BSC) per soggetti con sintomi COVID-19 potenzialmente letali.

Obiettivi e Endpoints:

Obiettivo primario	Endpoints/Variabili primarie:
L'obiettivo generale dello studio è valutare l'efficacia dell'aggiunta di acalabrutinib a BSC per il trattamento di COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di pazienti in vita e liberi da insufficienza respiratoria al Giorno 14 <p>Ai fini del presente studio, l'insufficienza respiratoria è definita in base all'utilizzo di risorse di una delle seguenti modalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intubazione endotracheale e ventilazione assistita Ossigeno per via nasale erogato tramite cannula ad alto flusso (riscaldato, umidificato, ossigeno erogato tramite cannula nasale rinforzata a portate > 20 L/min con frazione di ossigeno erogato $\geq 0,5$) Ventilazione a pressione positiva non invasiva o pressione positiva continua delle vie aeree Ossigenazione extracorporea della membrana
Obiettivo Secondario di efficacia	Endpoint/Variabili di efficacia:
Valutare l'efficacia dell'aggiunta di acalabrutinib a BSC per il trattamento di COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di soggetti in vita e liberi da insufficienza respiratoria (come da definizione precedente) al Giorno 28 Variazione percentuale dei valori di proteina C-reattiva rispetto al basale

	<p>(CRP; intervalli di tempo: basale, giorni 3, 5, 7, 10, 14, 28)</p> <ul style="list-style-type: none">• Cambiamento dei valori di Ferritina rispetto al basale (intervalli di tempo: basale, giorni 3, 5, 7, 10, 14, 28)• Variazione della conta assoluta dei linfociti rispetto al basale (intervalli di tempo: basale, giorni 3, 5, 7, 10, 14, 28)• Mortalità per tutte le cause al giorno 90• Percentuale dei soggetti in vita e dimessi dalla terapia intensiva (ICU) al Giorno 14 e al Giorno 28• Tempo intercorso tra la randomizzazione e il primo episodio di insufficienza respiratoria o morte durante lo studio (fino a 28 giorni dopo la randomizzazione) per qualsiasi causa• Numero di giorni in vita e liberi da insufficienza respiratoria a 28 giorni dopo la randomizzazione.• Numero di giorni con insufficienza respiratoria dalla randomizzazione a 28 giorni dopo la randomizzazione• Numero di giorni di ricovero dalla randomizzazione a 28 giorni dopo la randomizzazione• Numero di giorni trascorsi in terapia intensiva (durata della permanenza) dalla randomizzazione a 90 giorni dopo la randomizzazione• Numero di giorni in vita al di fuori dell'ospedale dalla randomizzazione a 28 giorni dopo la randomizzazione
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> Numero di giorni in vita al di fuori dell'ospedale dalla randomizzazione a 90 giorni dopo la randomizzazione Variazione relativa dell'indice di ossigenazione rispetto al basale (PaO₂ / FiO₂) al giorno 5
Obiettivo di	Endpoint/ Variabile di sicurezza
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la sicurezza di acalabrutinib nei soggetti con COVID-19 quando somministrato con BSC 	<ul style="list-style-type: none"> Tipo, frequenza, gravità e correlazione con il trattamento in studio di eventuali eventi avversi (TEAE) o anomalie degli esami di laboratorio, eventi avversi seri (SAE) o eventi avversi (AEs) che portano alla sospensione del trattamento in studio
Obiettivo di Farmacocinetica (PK)	Endpoint/Variabile di PK:
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la PK di acalabrutinib e il suo metabolita attivo in soggetti con COVID-19 quando somministrato con BSC 	<ul style="list-style-type: none"> Massima concentrazione di Acalabrutinib osservata (C_{max}), tempo per raggiungere C_{max} (t_{max}), emivita (t_{1/2}), AUC_{0-time} e i suoi metaboliti attivi, ACP-5862 C_{max} e altri parametri di farmacocinetica (es. CL/F o Vdss/F) ove appropriato
Obiettivi esplorativi:	Endpoints/Variabili esplorative:
<ul style="list-style-type: none"> Valutare i cambiamenti nelle citochine/chemochine infiammatorie associate a COVID-19 SARS-CoV-2 e sierologia quantitative Effetti farmacodinamici di acalabrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> Modifica, rispetto al baseline, di citochine/chemochine come INF-γ, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, ecc. Modifica dei livelli e della sierologia del SARS-CoV-2 rispetto al basale Occupazione BTK rispetto al pre-dose Analisi correlativa con effetti del trattamento per determinare se eventuali biomarcatori possono prevedere la risposta, nonché qualsiasi correlazione ai livelli di esposizione al farmaco

Disegno dello studio:

Questo è uno studio multicentrico, randomizzato, di fase 2, in aperto, che valuta l'efficacia di acalabrutinib in associazione a BSC rispetto alle BSC in pazienti ospedalizzati con COVID-19.

I soggetti saranno randomizzati (1:1) per ricevere uno dei 2 seguenti trattamenti:

- **Braccio 1:** Acalabrutinib 100 mg 2 volte al giorno (bid) x 10 giorni + BSC (n=70)
- **Braccio 2:** BSC (n=70)

Per lo scopo di questo studio, la scelta della BSC è a discrezione dello sperimentatore e secondo le linee guida dell'ospedale. Tuttavia, riferirsi alla Sezione 5.2 e nella Sezione 6.5.3 per le terapie concomitanti proibite o da usare limitatamente. I soggetti saranno randomizzati sulla base dei seguenti fattori di stratificazione, che sono considerati fattori prognostici per scarso risultato:

- Età (≥ 65 verso < 65 anni)
- Comorbidità (presenti verso assenti). "Presenti" si intende che abbia almeno una delle seguenti comorbidità:
 - Malattie cardiovascolari definite sia come insufficienza cardiaca di classe New York Heart Association ≥ 2 o ipertensione che richiede trattamento
 - Diabete mellito che richiede trattamento
 - Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva o asma che richiede trattamento
 - Presenza di tumore solido attivo o neoplasie ematologiche

I criteri di inclusione/esclusione dello studio sono forniti nella [sezione 5](#). Le valutazioni sono fornite nella [tabella 1](#).

Periodo di studio

La data stimata del primo paziente arruolato è il Q2 2020.

La data stimata dell'ultimo paziente completato è il Q3 2020.

Numero di Soggetti:

Il numero totale di soggetti randomizzati in questo studio è 140.

Trattamenti e Durata del Trattamento:

Acalabrutinib 100 mg 2 volte al giorno sarà somministrato per un massimo di 10 giorni (il trattamento oltre 10 giorni non è permesso). In tutti i bracci, la BSC sarà somministrata a discrezione dello Sperimentatore e delle linee guida dell'ospedale. I soggetti in cui si è verificata insufficienza respiratoria prima del completamento del periodo massimo di trattamento potranno continuare il trattamento con acalabrutinib fino al raggiungimento del periodo massimo consentito, in accordo al giudizio dell'Investigatore.

I soggetti che non possono più ingerire pillole, come quelli con sondino nasogastrico o enterale utilizzati per la ventilazione meccanica, non potranno continuare il trattamento con acalabrutinib.

Non è consentito un ulteriore trattamento con acalabrutinib.

Comitato di monitoraggio dei dati indipendente:

Sarà istituito un Comitato interno di Monitoraggio dei Dati (iDMC), indipendente dal gruppo di studio dello sponsor, per consentire l'identificazione precoce dei segnali di sicurezza nello studio, ridurre al minimo il rischio per i soggetti durante lo studio e formulare raccomandazioni in merito al futuro svolgimento di questo studio in conformità con il documento iDMC (consultare la Sezione 4.4 per ulteriori dettagli).

Metodi statistici

In generale, i dati continui saranno riassunti usando statistiche descrittive (numero di osservazioni, media, deviazione standard, mediana, 25 ° e 75 ° percentile, minimo e massimo). Frequenze e percentuali verranno utilizzate per riepilogare i dati categorici (discreti).

Per i soggetti randomizzati ai bracci 1 o 2, l'efficacia sarà riassunta per la popolazione intent-to-treat (ITT), definita come tutti i soggetti randomizzati, da analizzare in base al braccio a cui sono assegnati in modo casuale, seguendo il Principio di "intent-to-treat". Per ogni braccio verrà calcolata una stima dell'obiettivo primario, la percentuale di soggetti in vita e liberi da arresto respiratorio al giorno 14 e il suo intervallo di confidenza al 95% (IC, usando il metodo Blyth-Still-Casella). Il test di Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 stratificato per età (≥ 65 vs < 65 anni) e per comorbidità (presente vs assente) verrà utilizzato per confrontare la percentuale di soggetti in vita e liberi da insufficienza respiratoria al Giorno 14 tra i due bracci di trattamento. Verrà eseguita anche un'analisi non stratificata. Infine, la differenza nella percentuale di soggetti in vita e liberi da insufficienza respiratoria al giorno 14 sarà fornita anche con Intervallo di Confidenza al 95%.

La sicurezza sarà riassunta per la popolazione trattata (popolazione di sicurezza) e si baserà sul trattamento effettivamente ricevuto. In questo studio il trattamento è acalabrutinib + BSC o BSC da solo. Se un soggetto riceve almeno una dose di acalabrutinib, il soggetto è considerato trattato con acalabrutinib indipendentemente dal braccio in cui il soggetto è stato randomizzato. Le valutazioni della sicurezza consisteranno nel monitoraggio e nella registrazione di AE, SAE e AE che determinano l'interruzione del trattamento in studio; misurazioni dei valori di ematologia, chimica clinica e di altre variabili di laboratorio specificate nel protocollo; misurazione dei segni vitali specificati dal protocollo; e altri test specificati che sono considerati critici dal protocollo per la valutazione della sicurezza del trattamento in studio.

Fare riferimento alla [Section 9](#) per ulteriori dettagli.