

## INC424

Sinossi del protocollo dello studio CINC424J12301 (INCB 18424-368)

**Studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza d'impiego di ruxolitinib in pazienti con COVID-19 associato a tempesta citochinica (RUXCOVID)**

Tipo di documento:	Sinossi del protocollo
Versione	01.00
Basato su:	<i>Protocollo emendato, Versione 01, datata del 20-05-2020</i>
Rilasciato il:	27-05-2020

**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 .....	3
7.1 Obiettivo primario.....	3
7.2 Obiettivi secondari .....	3
8 Disegno dello Studio.....	4
9 Popolazione.....	4
9.1 Criteri di inclusione.....	5
9.2 Criteri di esclusione.....	5
10 Trattamento .....	7
10.1 Trattamento in studio .....	7
10.2 Trattamento sperimentale.....	7
10.3 Terapie non consentite .....	7
11 Valutazioni.....	7
11.1 Valutazioni d'efficacia .....	7
11.2 Valutazioni principali di sicurezza.....	7
11.3 Altre valutazioni.....	8
12 Analisi dei dati .....	8
13 Parole chiave .....	8

## **1 Titolo**

Studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza d'impiego di ruxolitinib in pazienti con COVID-19 associato a tempesta citochinica (RUXCOVID)

## **2 Titolo breve**

RUXCOVID

## **3 Sponsor e fase di sviluppo clinico**

Novartis

Fase III

## **4 Ambito dello studio**

Farmacologico

## **5 Tipo di studio**

Interventistico

## **6 Scopo e razionale**

Non vi sono trattamenti approvati per la polmonite da COVID-19. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza d'impiego di ruxolitinib nel trattamento di pazienti con polmonite da COVID-19.

## **7 Obiettivi**

### **7.1 Obiettivo primario**

Valutare l'efficacia (misurata dall'endpoint composito della percentuale di pazienti deceduti, sviluppo di insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica o necessità di ricovero in terapia intensiva) di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC, per il trattamento di COVID-19 entro il Giorno 29.

### **7.2 Obiettivi secondari**

- Valutare l'efficacia (misurata dallo stato clinico del paziente utilizzando una scala ordinale a nove punti) di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC, per il trattamento di COVID-19.
- Valutare l'efficacia di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC sugli esiti dei pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale.

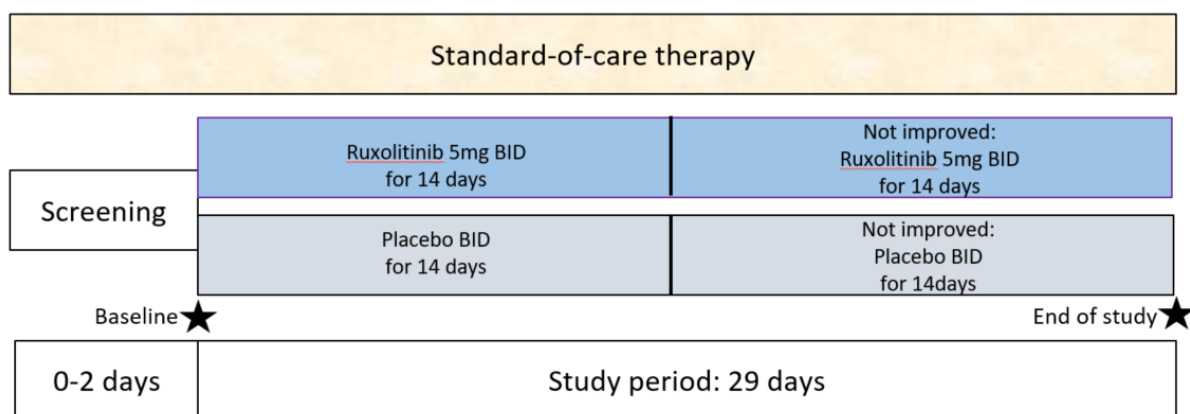
Sinossi060220

- Valutare l'efficacia di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC sulla variazione del punteggio "National Early Warning Score (NEWS2)" in pazienti con COVID-19.
- Valutare l'efficacia di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC sulla variazione del rapporto  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  nei pazienti con COVID-19.
- Valutare l'efficacia di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC in una percentuale di pazienti senza ossigenoterapia (definita da saturazione di ossigeno  $\geq 94\%$  in aria ambiente) in pazienti con COVID-19.
- Valutare la sicurezza d'impiego di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + terapia SoC nel trattamento di pazienti con COVID-19.

## 8 Disegno dello Studio

Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, della durata di 29 giorni, multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza d'impiego di ruxolitinib + terapia standard (SoC) in confronto a placebo + SoC, in pazienti di età  $\geq 12$  anni con polmonite da COVID-19.

### *Disegno dello studio*



Nota: Se un paziente dovesse essere intubato durante il Periodo dello Studio, il trattamento in studio potrebbe essere somministrato per sondino nasogastrico (vedi Sezione 6.1.1. per le direttive).

## 9 Popolazione

Approssimativamente 402 pazienti di entrambi i sessi, di età uguale o superiore a 12 anni con polmonite da COVID-19.

## 9.1 Criteri di inclusione

I partecipanti eleggibili all'inclusione in questo studio devono soddisfare tutti i seguenti criteri:

1. Il paziente o il rappresentante legale devono fornire il consenso informato prima dell'esecuzione di qualsiasi valutazione in studio. Nei soggetti di età inferiore a 18 anni, il consenso informato dovrà essere fornito dai genitori/tutore insieme al modulo di assenso, come appropriato in base all'età del soggetto.
2. Soggetti di entrambi i generi, di età  $\geq 12$  anni (o di età  $\geq$  il limite inferiore consentito dalle autorità regolatorie e/o approvato dai Comitati Etici).
3. Pazienti con infezione da coronavirus (SARS-CoV-2) confermata dalla reazione a catena della polimerasi (PCR) o altro test rapido, eseguito su campioni delle vie respiratorie, prima della randomizzazione.
4. I pazienti sono al momento ricoverati in ospedale o saranno ricoverati in ospedale prima della randomizzazione.
5. Pazienti che soddisfano **almeno uno** dei criteri di seguito:
  - Infiltrati polmonari (radiografia del torace o TAC del torace);
  - Frequenza respiratoria  $\geq 30$ /min;
  - Necessità di ossigenoterapia;
  - Saturazione di ossigeno  $\leq 94\%$  in aria ambiente;
  - Pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso ( $\text{PaO}_2$ )/frazione inspiratoria d'ossigeno ( $\text{FiO}_2$ )  $< 300$  mmHg (1 mmHg = 0.133kPa) (devono essere utilizzate formule di correzione per le regioni con altitudine elevata: superiore a 1000 metri)

## 9.2 Criteri di esclusione

I partecipanti che soddisfano **uno** dei criteri seguenti **non** sono eleggibili per l'inclusione in questo studio:

1. Anamnesi positiva per ipersensibilità a qualsiasi farmaco o metabolita di classi farmacologiche simili a ruxolitinib.
2. Presenza di funzionalità renale gravemente compromessa, definita dalla presenza di creatininemia  $> 2$  mg/dL ( $> 176,8$   $\mu\text{mol/L}$ ) o presenza di clearance della creatinina stimata  $< 30$  ml/min misurata o calcolata dall'equazione di Cockcroft Gault o calcolata mediante l'equazione di Schwartz aggiornata, al letto del paziente.
3. Infezione batterica, micotica, virale o altra infezione in fase attiva, sospettata, non controllata (oltre a COVID-19).
4. Infezione tubercolare in fase attiva, attuale o pregressa.
5. Anamnesi positiva per leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).
6. Pazienti attualmente intubati o intubati nel periodo compreso tra lo screening e la randomizzazione.

7. Pazienti in terapia intensiva al momento della randomizzazione.
8. Pazienti in terapia con farmaci antirigetto, immunosoppressivi o immunomodulatori (per esempio tocilizumab, ruxolitinib, canakinumab, sarilumab, anakinra).
9. Pazienti intubati o in terapia intensiva per malattia COVID-19 prima dello screening.
10. Partecipazione a qualsiasi altro studio clinico sperimentale o interventistico.
11. Pazienti che non riescono a deglutire le compresse alla randomizzazione.
12. ALT  $\geq 5 \times$  ULN evidenziato allo screening (in base ai range di riferimento del laboratorio locale).
13. Pazienti con evidenza di cirrosi epatica (Child da A a C).
14. ANC  $< 1000/\mu\text{L}$  allo screening.
15. Conta piastrinica  $< 50.000/\mu\text{L}$  allo screening.
16. Donne in gravidanza o allattamento.
17. Donne di età  $\geq 12$  anni e  $< 18$  anni potenzialmente fertili (per esempio mestruate) che non acconsentono a praticare astinenza dai rapporti sessuali o, se sessualmente attive, non acconsentono utilizzare un metodo contraccettivo di efficacia elevata, come definito di seguito, per l'intera durata dello studio e per un periodo fino a 30 giorni dopo la sospensione del trattamento

#### OPPURE

Donne di età  $\geq 18$  anni e potenzialmente fertili, definite come tutte le donne che fisiologicamente possono iniziare una gravidanza, a meno che non utilizzino metodi contraccettivi di efficacia elevata, come definiti di seguito, per l'intera durata dello studio e per un periodo fino a 30 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Metodi contraccettivi di efficacia elevata comprendono:

- Astinenza completa dai rapporti sessuali, se questa è coerente con lo stile di vita preferito e usuale della paziente. L'astinenza periodica (secondo calendario, ovulazione, sintotermica o post-ovulazione) e il coitus interruptus non sono metodi di contraccezione accettabili.
- Sterilizzazione femminile (rimozione chirurgica bilaterale delle ovaie con o senza isterectomia), isterectomia totale o legatura delle tube almeno 6 settimane prima dell'assunzione del trattamento in studio. Nel caso della sola ovariectomia lo stato riproduttivo della donna deve essere confermato dal follow up del livello ormonale.
- Sterilizzazione maschile (almeno 6 mesi prima dello screening). Per le pazienti donne in studio il partner vasectomizzato deve essere l'unico partner.
- Impiego di contraccezione ormonale per via orale, iniezione o impianto o posizionamento di dispositivi intrauterini (IUD) o sistemi intrauterini (IUS) o altre forme di contraccezione ormonale che abbiano un'efficacia comparabile (tasso di insuccesso  $< 1\%$ ), ad esempio anello ormonale vaginale o contraccezione ormonale transdermica. Nel

caso di contraccettazione orale le donne devono aver assunto dosi stabili dello stesso contraccettivo ormonale per via orale per un minimo di 3 mesi prima dello screening.

Le donne sono considerate in post-menopausa e quindi non potenzialmente fertili se hanno avuto 12 mesi di amenorrea fisiologica (spontanea) con un profilo clinico adeguato (ad esempio età appropriata, anamnesi positiva per sintomi vasomotori) o sono state sottoposte a ovariectomia bilaterale (con o senza isterectomia), isterectomia totale o a legatura delle tube almeno sei settimane prima. Nel caso della sola ovariectomia le donne sono considerate non potenzialmente fertili solo se lo stato riproduttivo viene confermato da un follow up dei livelli ormonali.

## **10      Trattamento**

### **10.1      Trattamento in studio**

Ruxolitinib compresse da 5 mg b.i.d. o placebo corrispondente per 14 giorni con possibile estensione del trattamento a 28 giorni.

### **10.2      Trattamento sperimentale**

Ruxolitinib compresse da 5 mg

### **10.3      Terapie non consentite**

I farmaci seguenti non sono consentiti fino alla sospensione del trattamento:

- Impiego concomitante di un altro inibitore di JAK
- Aspirina a dosi > 150 mg/die
- Fluconazolo > 200 mg giornalieri

Per ulteriori informazioni consultare l'Investigator Brochure.

## **11      Valutazioni**

### **11.1      Valutazioni d'efficacia**

- Status clinico utilizzando la scala ordinale a 9 categorie
- Segni vitali e saturazione di ossigeno
- National Early Warning Score (NEWS2)
- Esiti dei pazienti ricoverati in ospedale
- Necessità di supporto ventilatorio

### **11.2      Valutazioni principali di sicurezza**

- Monitoraggio degli eventi avversi, esami obiettivi, monitoraggio dei marcatori di laboratorio nel sangue, ECG.

### **11.3 Altre valutazioni**

- Ferritina, CRP, d-dimero, procalcitonina
- IL-6 nei centri dove fattibile

## **12 Analisi dei dati**

L'endpoint primario sarà analizzato utilizzando il set randomizzato. Le probabilità dell'insuccesso clinico saranno analizzate mediante un modello di regressione logistica con il gruppo di trattamento, il Paese, l'età e il genere come covariate. Saranno presentate le stime del rapporto delle probabilità, dei valori di p e degli intervalli di confidenza al 95%.

## **13 Parole chiave**

Polmonite da COVID-19, SARS-COV-2, ruxolitinib