

SINOSI DEL PROTOCOLLO

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Titolo dello studio: Studio in aperto di Fase 2/3 a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, e l'efficacia di remdesivir (GS-5734™) in partecipanti dalla nascita a < 18 anni di età affetti da COVID-19

Numero IND: 147753

Numero EudraCT: 2020-001803-17

Identificativo

Clinical Trials.gov: Non disponibile

Centri dello studio previsti: Circa 30 centri a livello globale

Obiettivi:

Gli obiettivi primari dello studio sono i seguenti:

- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di remdesivir (RDV; GS-5734™) in partecipanti affetti da COVID-19 confermata in laboratorio di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni
- Valutare la farmacocinetica (Pharmacokinetics, PK) di RDV in partecipanti affetti da COVID-19 confermata in laboratorio di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni

Gli obiettivi secondari di questo studio sono i seguenti:

- Valutare l'efficacia di RDV in partecipanti affetti da COVID-19 confermata in laboratorio di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni
 - Determinare l'attività antivirale di RDV in partecipanti affetti da COVID-19 confermata in laboratorio di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni
 - Variazioni rispetto al basale nell'uso dell'ossigenazione
 - Variazioni rispetto al basale nell'utilizzo della ventilazione meccanica o dell'ossigenazione extracorporea a membrana (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)
 - Valutare il miglioramento clinico utilizzando la scala del punteggio di allarme precoce pediatrico (Pediatric Early Warning Score,
-

PEWS) in partecipanti affetti da COVID-19 confermata in laboratorio di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni

- Determinare le esposizioni alla solfobutiletere-beta-ciclodestrina sodica (sulfobutylether β -cyclodextrin sodium, SBECD) (ove possibile)
- Fornire dati sull'utilizzo di farmaci diversi da RDV per il trattamento di COVID-19

Gli obiettivi esplorativi di questo studio sono i seguenti:

- Determinare qualsiasi correlazione tra la riduzione della diffusione virale e la tempistica e l'ampiezza della risposta alle immunoglobuline
 - Monitoraggio della resistenza tramite sequenziamento virale
-

Disegno dello studio:

Si tratta di uno studio in aperto di Fase 2/3 a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la PK e l'efficacia di RDV in partecipanti pediatrici dalla nascita a < 18 anni di età affetti da infezione da COVID-19 confermata in laboratorio.

Circa 52 partecipanti di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni saranno arruolati come descritto nella tabella di seguito.

Coorte	Descrizione
1	da ≥ 12 anni a < 18 anni e peso ≥ 40 kg
2	da ≥ 28 giorni a < 18 anni e peso da ≥ 20 kg a < 40 kg
3	da ≥ 28 giorni a < 18 anni e peso da ≥ 12 kg a < 20 kg
4	da ≥ 28 giorni a < 18 anni e peso da ≥ 3 kg a < 12 kg
5	da ≥ 14 giorni a < 28 giorni di età, età gestazionale (gestational age, GA) > 37 settimane e peso allo screening $\geq 2,5$ kg
6	da 0 giorni a < 14 giorni di età, età gestazionale > 37 settimane e peso alla nascita $\geq 2,5$ kg
7	da 0 giorni a < 56 giorni di età, età gestazionale ≤ 37 settimane e peso alla nascita $\geq 1,5$ kg

Partecipanti pediatrici da ≥ 28 giorni a < 18 anni di età

Le Coorti 1-4 (n=12 per ogni Coorte) saranno arruolate in un braccio singolo di RDV:

- Coorte 1: Peso ≥ 40 kg. RDV in infusione endovenosa (EV) 200 mg il Giorno 1, seguito da RDV EV 100 mg al giorno per un massimo di 10 giorni.
- Coorti 2-4: Peso da 3 kg a < 40 kg: RDV EV 5 mg/kg il Giorno 1, seguito da RDV EV 2,5 mg/kg al giorno per un massimo di 10 giorni.

Partecipanti neonati a termine da 0 giorni a < 28 giorni di età

Le Coorti 5 e 6 (n = 4 per la Coorte 5) saranno arruolate in un braccio singolo di RDV:

- Coorte 5: peso $\geq 2,5$ kg e GA > 37 settimane: RDV EV 5 mg/kg il Giorno 1, seguito da RDV EV 2,5 mg/kg al giorno per un massimo di 10 giorni.
- Coorte 6: peso alla nascita $\geq 2,5$ kg e GA > 37 settimane: dose da determinare. La durata è di un massimo di 10 giorni.

Neonati pretermine e lattanti da 0 giorni a < 56 giorni di età

- Coorte 7: peso alla nascita $\geq 1,5$ kg e GA ≤ 37 settimane: dose da determinare. La durata è di un massimo di 10 giorni.

Le Coorti 1-5 saranno arruolate in parallelo. I partecipanti nelle Coorti 6 e 7 saranno arruolati solo una volta che le esposizioni a RDV siano state valutate dalla Coorte 5 e che sia stata determinata una dose. Non è previsto che venga arruolato un numero minimo di partecipanti nelle Coorti 6 e 7 a causa della rarità di tali partecipanti.

Numero di
partecipanti
programmato:

circa 52 partecipanti

Popolazione
target:

Partecipanti pediatrici di età compresa tra 0 giorni e < 18 anni affetti da COVID-19 confermata in laboratorio che sono ricoverati

Durata del
trattamento:

I partecipanti saranno trattati per un massimo di 10 giorni. Per quelli che evidenziano un miglioramento clinico si può valutare un periodo di trattamento più breve.

Diagnosi:

Partecipanti affetti da COVID-19 confermata mediante reazione a catena della polimerasi (Polymerase Chain Reaction, PCR) tramite un test convalidato presso un laboratorio locale che soddisfano i seguenti criteri:

Criteri di
inclusione

la partecipazione a questo studio è subordinata alla soddisfazione da parte dei partecipanti di tutti i seguenti criteri di inclusione:

- 1) Soggetti disposti e in grado di fornire l'assenso o un genitore o tutore legale disposto e in grado di fornire il consenso informato scritto prima di eseguire le procedure dello studio.
- 2) Età < 18 anni, che soddisfano uno dei seguenti criteri di peso.
 - a) Coorte 1: da ≥ 12 anni a < 18 anni di età e peso allo screening ≥ 40 kg
 - b) Coorti 2-4: da ≥ 28 giorni a < 18 anni di età e peso allo screening da ≥ 3 kg a < 40 kg
 - c) Coorte 5: da ≥ 14 giorni a < 28 giorni di età, età gestazionale > 37 settimane e peso allo screening $\geq 2,5$ kg
 - d) Coorte 6: da 0 giorni a < 14 giorni di età, età gestazionale > 37 settimane e peso alla nascita $\geq 2,5$ kg
 - e) Coorte 7: da 0 giorni a < 56 giorni di età, età gestazionale ≤ 37 settimane e peso alla nascita $\geq 1,5$ kg
- 3) Infezione da SARS-CoV-2 confermata da PCR

4) Ricoverati in ospedale e che richiedono cure mediche per COVID-19

Criteri di esclusione

I partecipanti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri di esclusione non devono essere arruolati in questo studio:

- 1) Trattamento concomitante con altri agenti con effettiva o possibile attività antivirale diretta contro SARS-CoV-2 < 24 ore prima della dose del farmaco sperimentale
- 2) Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 5 × il limite superiore della norma (Upper Limit of Normal, ULN)
- 3) Velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) < 30 ml/min utilizzando la formula di Schwartz per i partecipanti ≥ 1 anno di età
- 4) Creatinina superiore alle soglie della tabella riportata di seguito per < 1 anno di età

Età gestazionale	Età cronologica	Cut-off del valore di creatinina in mg/dl
24-27 settimane	0-28 giorni	≥ 1,6
28-29 settimane	0-14 giorni	≥ 1,1
30-32 settimane	0-7 giorni	≥ 1,0
	da ≥ 7 giorni a 1 mese	≥ 0,8*
	≥ 1-2 mesi	≥ 0,6*
	da ≥ 2 mesi a < 1 anno	≥ 0,5*
≥ 32 settimane	0-2 giorni	≥ 1,0*
	≥ 2-7 giorni	≥ 0,8*
	da ≥ 7 giorni a 2 mesi	≥ 0,6*
	da ≥ 2 mesi a < 1 anno	≥ 0,5*

*I valori di creatinina superano il 97,5° percentile {Vieux 2010} o il limite superiore {Colantonio 2012} della creatinina per l'età

† Valori critici di creatinina sierica per i neonati pretermine {Bruehl 2013, Kastl 2017}

5) Se < 28 giorni di età, qualsiasi anomalia renale congenita maggiore

6) Se < 24 ore di età, indice di Apgar < 5 a 10 minuti

7) Ipersensibilità nota verso il farmaco sperimentale, i metaboliti o l'eccipiente della formulazione

Procedure/
frequenza dello
studio:

Lo screening deve essere completato entro 2 giorni dalla visita del Giorno 1.

In occasione della visita di screening e di tutte le successive visite dello studio (o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale evento si verifichi prima) verranno eseguite analisi di laboratorio (ematologia, ematochimica, marcatori infiammatori, analisi delle urine e test di routine della coagulazione), registrazione di segni vitali (frequenza cardiaca, temperatura, pressione sanguigna [pressione arteriosa media, se disponibile, sistolica e diastolica], frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno), esami obiettivi completi o mirati ai sintomi. Dei campioni nasofaringei e orofaringei (combinati) e un tampone rettale o fecale saranno raccolti nei Giorni 1, 3, 5, 7 e 10 (se fattibile) per i test PCR per SARS-CoV-2 e possibile sequenziamento virale. Saranno raccolti anche degli aspirati dal tubo endotracheale se il partecipante è intubato. Se il partecipante viene dimesso prima del Giorno 10, i campioni per PCR per SARS-CoV-2 possono essere prelevati dal personale dello studio assegnato presso il domicilio del partecipante o in regime ambulatoriale nei giorni assegnati sopra indicati, se fattibile. Il siero per SARS-CoV-2 IgG, IgM, IgA e i campioni per sierologia saranno prelevati in occasione dello screening, il Giorno 5, il Giorno 10 (se fattibile) e alla visita di Follow-up (≥ 12 kg) del Giorno 30.

L'assegnazione del punteggio clinico mediante la Scala di miglioramento PEWS e la Scala ordinale sarà effettuata in occasione dello screening e ogni giorno per tutta la durata della somministrazione.

La visita di follow-up del Giorno 30, in regime ambulatoriale o di ricovero ospedaliero in base alle condizioni cliniche, includerà segni vitali, esame obiettivo completo o mirato ai sintomi e valutazione dei test ematochimici di laboratorio.

Gli eventi avversi e i farmaci concomitanti saranno valutati dallo Screening fino alla visita di follow-up del Giorno 30.

Valutazioni farmacocinetiche

Quanti più momenti definiti specificati per la PK devono essere ottenuti da ciascun partecipante per quanto fattibile.

Coorti 1-4 (12 partecipanti per ogni Coorte):

- Giorno 2: a fine infusione e 4 ore (± 30 minuti) dopo la fine dell'infusione
- Giorno 3: prima dell'infusione e 2 ore (± 15 minuti) dopo la fine dell'infusione
- Giorno 5: a metà infusione e 6 ore (± 60 minuti) dopo la fine dell'infusione (facoltativo)

Coorti 5 (minimo 4 partecipanti), 6, 7 (tutti quelli disponibili), Giorno 2 o Giorno 3:

- Giorno 2: a fine infusione e 4 ore (± 30 minuti) dopo la fine dell'infusione
- Giorno 3: prima dell'infusione e 2 ore (± 15 minuti) dopo la fine dell'infusione

Tutti i campioni di sangue per le valutazioni della PK saranno prelevati dal braccio opposto o da un punto anatomico separato rispetto a quello utilizzato per somministrare RDV.

Prodotto sperimentale, dose e modalità di somministrazione:

Coorte 1: Dose di RDV EV 200 mg il Giorno 1, seguita da RDV EV 100 mg al giorno per un massimo di 10 giorni

Coorti 2-5: RDV EV 5 mg/kg il Giorno 1, seguito da RDV EV 2,5 mg/kg al giorno per un massimo di 10 giorni

Coorti 6-7: Dose da determinare

Terapia di riferimento, dose e modalità di somministrazione:

Nessuno

Criteri di valutazione:

Sicurezza:

- Incidenza degli eventi avversi (EA) emergenti dal trattamento e valori clinici anomali di laboratorio
- Concentrazioni di bilirubina nei partecipanti < 14 giorni
- Proporzioni di partecipanti con uso concomitante di farmaci diversi da RDV per il trattamento di COVID-19

Efficacia:

Gli endpoint di efficacia sono

- Necessità di ossigeno e ventilazione meccanica
- Punteggio clinico su Scala ordinale a 7 punti

- Tempo (giorni) alla dimissione dall'ospedale
- Giorni al primo risultato negativo alla PCR confermato, dove per "confermato" si intendono 2 risultati negativi alla PCR consecutivi
- Variazione rispetto al basale nel carico virale di SARS-CoV-2 fino al Giorno 10 o fino al primo risultato negativo alla PCR confermato (a seconda di quale evento si verifichi prima)
- Miglioramento clinico basato sul punteggio della Scala di miglioramento PEWS

Farmacocinetica:

- PK valutata mediante concentrazioni plasmatiche
- Concentrazioni plasmatiche di SBECD (ove possibile)

Metodi statistici:

Gli EA emergenti dal trattamento e i valori anormali di laboratorio saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive ed elencati per partecipante.

Gli endpoint di efficacia saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive ed elencati per partecipante.

Le concentrazioni plasmatiche per RDV e i metaboliti saranno elencati e riassunti utilizzando statistiche descrittive.

Dimensione del campione:

Il confronto tra dodici (12) partecipanti di ogni Coorte (Coorti 1-4) rispetto a 25 partecipanti adulti sani dello studio GS-US-399-5505 fornirà una potenza > 99% per concludere l'equivalenza dell'esposizione a RDV AUC_{tau} nei partecipanti adolescenti e bambini rispetto ai partecipanti adulti sani, ipotizzando che il rapporto delle medie geometriche previsto sia 1, il limite di equivalenza sia compreso tra il 70% e il 143%, due test unilaterali siano effettuati ognuno a un livello alfa di 0,05 e la deviazione standard tra i soggetti (scala dei logaritmi naturali) di RDV AUC_{tau} sia 0,18 ng·h/ml.

Lo studio sarà condotto in conformità alle linee guida di Buona pratica clinica, anche per quanto concerne l'archiviazione dei documenti essenziali.

Tabella delle procedure dello studio

	Screening	Periodo di somministrazione ^b										Periodo di follow-up
		Basale/ Giorno 1 ^a	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorno 6	Giorno 7	Giorno 8	Giorno 9	Giorno 10	Giorno 30 (± 5 giorni)
Assenso/consenso del genitore o tutore legale ^a	X											
Criteri di inclusione/esclusione	X											
Anamnesi medica incentrata	X											
Documentazione della conferma di SARS-CoV-2 mediante PCR	X											
ECG	X											
Esame obiettivo completo o mirato ai sintomi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso corporeo ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Altezza/lunghezza	X											X ^d
Circonferenza cranica e indice di Apgar a 10 min se < 24 ore di età	X											X ^d
Peso alla nascita ed età gestazionale se < 56 giorni	X											
Segni vitali (frequenza cardiaca, temperatura, pressione sanguigna [MAP se disponibile, sistolica e diastolica], frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Documentazione dello stato respiratorio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Se disponibile, registrare l'impressione radiografica del torace (o altra diagnostica per immagini) ma non è obbligatoria da eseguire altrimenti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

	Screening	Periodo di somministrazione ^b										Periodo di follow-up
		Basale/ Giorno 1 ^a	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorno 6	Giorno 7	Giorno 8	Giorno 9	Giorno 10	Giorno 30 (± 5 giorni)
Valutazione dello Stadio di Tanner se ≥ 6 anni di età		X										
Ematologia, ematochimica, analisi delle urine	X		X			X			X		X	X ^e
Test di routine della coagulazione (soltanto nei Giorni 5 e 10 per le Coorti 5-6 e soltanto il Giorno 10 per la Coorte 7)	X		X			X			X		X	
Marcatori infiammatori (D-dimero, ferritina, qCRP, procaltitonina e IL-6)	X		X			X			X		X	
ESR Se ≥ 3 kg (soltanto Coorti 1-4)	X		X			X			X		X	
Pannello della bilirubina neonatale per tutti i neonati < 14 giorni e per qualsiasi neonato che presenta itterizia	X										X	
Sierologia per SARS-CoV-2 se ≥ 12 kg (IgG, IgM e IgA) ^f	X					X					X	X
Test di gravidanza (urina/siero)	X											
Campioni nasofaringei e orofaringei (combinati), tampone rettale o fecale e aspirati dall'ET (se intubati) per i test PCR per SARS-CoV-2 e possibile sequenziamento virale ^f		X		X		X		X			X	
Scala di miglioramento del punteggio di allarme precoce pediatrico ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Scala ordinale	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Valutazioni plasmatiche per la PK ^h			X	X		X						
Somministrazione di RDV EV		X ⁱ	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	

	Screening	Periodo di somministrazione ^b										Periodo di follow-up
		Basale/ Giorno 1 ^a	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorno 6	Giorno 7	Giorno 8	Giorno 9	Giorno 10	Giorno 30 (± 5 giorni)
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventi avversi ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CoV = coronavirus; ECG = elettrocardiogramma; ET = tubo endotracheale; Ig = immunoglobulina; EV = per via endovenosa; MAP = pressione arteriosa media; PCR = proteina C reattiva; PK = farmacocinetica; RDV = remdesivir (GS-5734™); SARS = sindrome respiratoria acuta grave.

- a Se le visite di Screening e del Giorno 1 hanno luogo entro 24 ore, si dovranno completare soltanto le seguenti procedure: valutazione dello Stadio di Tanner e campioni per i test PCR per SARS-CoV-2 e sequenziamento virale.
- b Le seguenti valutazioni devono essere completate nei Giorni 2-10 o fino alla dimissione, a seconda di quale evento si verifica prima.
- c Dopo lo screening, il peso corporeo è facoltativo se > 28 giorni di età all'arruolamento ma va rilevato per tutti i partecipanti il Giorno 30.
- d Registrare la lunghezza e la circonferenza cranica se < 28 giorni all'arruolamento.
- e Soltanto pannello metabolico completo (ematochimica 14).
- f Se il partecipante viene dimesso prima del Giorno 10, nel giorno della dimissione vanno esaminati la sierologia per SARS-CoV-2 e i campioni/tamponi SARS-CoV-2. In seguito, questi campioni possono essere prelevati da personale dello studio assegnato presso il domicilio del partecipante o in regime ambulatoriale nei giorni assegnati sopra indicati.
- g Se un partecipante utilizza il respiratore, si dovrà assegnare un punteggio pari a 3 nella categoria respiratoria.
- h Vedere la Sezione 6.7 per i momenti definiti per la PK. Per le Coorti 1-4, il Giorno 5 è facoltativo; per le Coorti 5-7, le valutazioni della PK saranno prelevate il Giorno 2 o il Giorno 3.
- i Somministrazione EV il Giorno 1 di RDV EV 200 mg (Coorte 1), RDV EV 5 mg/kg (Coorti 2-5) o dose da determinare di RDV (Coorti 6-7).
- j Somministrazione EV ogni giorno fino al Giorno 10 di RDV EV 100 mg (Coorte 1), RDV EV 2,5 mg/kg (Coorti 2-5) o dose da determinare di RDV (Coorti 6-7).
- k Tutti i partecipanti che presentano una sindrome infiammatoria multisistemica in età pediatrica (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C; <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>) dovranno essere monitorati e trattati come indicato dal quadro clinico.