

SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo dello studio	Opaganib, un inibitore della sfingosina chinasi-2 (SK2) nella polmonite da COVID-19: studio di fase 2/3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adulti ricoverati con polmonite positiva al SARS-CoV-2 grave
Numero di protocollo	ABC-201
Sponsor	RedHill Biopharma Ltd.
Prodotto sperimentale	Opaganib (ABC294640)
Opaganib	Opaganib [3-(4-clorofenil)-adamantano-1-acido carbossilico (piridin-4-ilmetil)ammide, sale cloridrato] è un inibitore orale selettivo dell'enzima sfingosina chinasi-2 (SK2) (French, 2010). SK2 è un bersaglio molecolare innovativo grazie al suo ruolo cruciale nel metabolismo degli sfingolipidi, di cui è nota l'attività regolatoria di numerose funzioni cellulari, quali il complesso di replicazione-trascrizione (RTC) dei virus a RNA a filamento singolo+.
Razionale-Preclinica	<p>Opaganib è un prodotto sperimentale alle prime fasi di sviluppo clinico con proprietà antivirali mirate ai virus a RNA, quali i coronavirus, con inibizione della replica virale, combinate agli effetti antinfiammatori dettagliati di seguito.</p> <p>Opaganib è stato studiato nei modelli preclinici della patologia virale a RNA, dell'infiammazione e del cancro (consultare il Dossier per lo sperimentatore). L'inibizione dell'enzima sfingosina chinasi-2 (SK2) con opaganib ha dimostrato una riduzione dei titoli virali del virus dell'influenza in un sistema di modello in vitro (con un pozzetto EC50 entro le concentrazioni accettabili di opaganib negli esseri umani, in base alla sperimentazione sugli esseri umani di fase 1), oltre a una sopravvivenza superiore in uno studio preclinico su topi affetti dall'influenza che ricevono opaganib una volta al giorno per due giorni. Opaganib ha anche dimostrato un sostanziale effetto inibitorio in modo dipendente dalla dose in un'analisi dell'inibizione basata sulle cellule di Ebola con inibizione quasi completa dell'infezione cellulare di Ebola con le stesse concentrazioni accettabili di opaganib negli esseri umani. L'inattivazione mirata del SK2 ha inoltre inibito la replicazione del virus dell'epatite C e ridotto sostanzialmente il virus della chikungunya in cellule HepG2 infette. L'effetto preclinico sul virus della chikungunya è particolarmente rilevante, considerato che contiene altresì un genoma RNA a singolo filamento a senso positivo come il SARS-CoV-2 e altri</p>

	<p>corona virus. Nell'infezione virale da chikungunya, il SK2 ha mostrato di essere reclutato al complesso di trascrizione della replicazione virale dalla proteina virale Nsp3 e la sua inibizione riduce sostanzialmente la replicazione virale.</p> <p>Opaganib ha anche mostrato di inibire le risposte infiammatorie dell'ospite in vitro e in vivo bloccando la fosforilazione della sfingosina alla sfingosina-1-fosfato (S1P), prevenendo gli effetti pro-infiammatori di S1P in un numero di modelli patologici oltre che in un modello di radioprotezione. Opaganib ha mostrato una riduzione dei livelli IL-6, dell'espressione TLR4, dell'attivazione NF-κB e dell'attivazione TNFα-indotta della produzione di citochina/chemochina pro-infiammatoria NFκB (TNFα, IL-1β e CXCL-10); una riduzione dell'infiltrazione del tessuto neutrofilo e monocita/ macrofago; il blocco dell'infiltrazione di cellule T CD4+ e produzione IFNγ; l'annullamento dell'espressione TNFα-indotta delle proteine di adesione e il blocco della PGE2 TNFα-indotta (come misura dell'attività COX-2).</p> <p>In un modello in vivo di polmonite <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, opaganib ha mostrato di ridurre le concentrazioni di TNF-alfa e IL-6 nel liquido di lavaggio bronchioloalveolare a livelli di controllo quasi non infetti.</p> <p>La decisione di arruolare pazienti in questo studio e, in alcuni casi, aggiungere opaganib agli altri medicinali sperimentali avverrà a discrezione del medico dello studio, in base all'azione farmacologica, ai dati esistenti e alla forma di dosaggio descritti in questo protocollo. È opportuno rilevare che nei pazienti che non sono in grado di ingoiare le capsule, opaganib sotto forma di sospensione potrebbe essere somministrato attraverso una sonda nasogastrica (la somministrazione della sospensione di opaganib attraverso una sonda nasogastrica non ha alterato in modo sostanziale la biodisponibilità di opaganib dopo un'alimentazione nasogastrica in uno studio su un volontario sano).</p>
Razionale - Studi clinici a oggi	<p>Ad oggi, sono state completate tre sperimentazioni cliniche con opaganib: uno studio di Fase 1 sugli effetti degli alimenti e della via di somministrazione in volontari sani, uno studio di Fase 1b in pazienti con tumore solido avanzato e uno studio di Fase 1b/2 in pazienti con mieloma multiplo avanzato. Al momento sono in corso altri due studi: uno studio di Fase 2 in pazienti affetti da colangiocarcinoma e uno studio di Fase 2 in pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione. Nel maggio 2020, la FDA degli Stati Uniti ha approvato uno studio clinico di Fase 2a per valutare opaganib in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 da moderata a grave confermata.</p> <p>Sulla base degli studi di Fase 1b, è stato determinato che la dose di 500 mg di opaganib ogni 12 ore è la massima dose sicura e tollerabile nel trattamento dei pazienti oncologici. Negli studi COVID-19 sarà usata questa stessa dose.</p>

	<p>È opportuno rilevare che la dose e la durata (esposizione) proposta per i pazienti COVID-19 è notevolmente più breve rispetto a quella usata nei pazienti oncologici, cui opaganib è stato somministrato ogni giorno per un massimo di 2 anni.</p>
<p>Esperienza nell'uso compassionevole e nell'infezione da COVID-19</p>	<p>Ad oggi, sono stati trattati con opaganib ad uso compassionevole 7 pazienti con infezioni da COVID-19 in forma grave. Pur non essendo controllati, questi risultati forniscono importanti dati clinici nel contesto dell'uso compassionevole.</p> <p>Un paziente ha registrato un miglioramento 36 ore dopo l'inizio del trattamento passando ad aria ambiente ed è stato dimesso dall'ospedale. Altri cinque pazienti sono stati trattati con opaganib per un massimo di 14 giorni. Tutti i pazienti hanno evidenziato un miglioramento clinico e sono stati dimessi dall'ospedale. I pazienti trattati con opaganib nel programma di uso compassionevole non hanno registrato una progressione tale da richiedere intubazione e ventilazione meccanica.</p> <p>I pazienti in terapia con opaganib ad uso compassionevole sono stati comparati con un corrispondente gruppo caso-controllo di 18 pazienti. I pazienti trattati con opaganib hanno registrato un miglioramento più rapido in termini di conta linfocitaria, PCR diminuita e riduzione del tempo allo svezzamento da ossigeno ad alti flussi. Per quanto riguarda i 18 controlli corrispondenti, 6 hanno richiesto intubazione e ventilazione meccanica.</p> <p>Un paziente ha iniziato il trattamento con idrossiclorochina, azitromicina e opaganib entro 24 ore e ha manifestato sindrome diarroica richiedente l'interruzione di tutti e tre i farmaci. Questo è stato l'unico evento avverso considerato almeno teoricamente correlato a opaganib.</p>
<p>Considerazioni sullo standard di cura</p>	<p>A oggi, solo 2 terapie medicinali hanno ricevuto l'autorizzazione all'uso in caso di emergenza come standard di cura a livello mondiale. Si tratta della clorochina/idrossiclorochina/meflochina e di remdesivir. Con l'uscita di nuovi dati per l'idrossiclorochina per il rischio-beneficio nel COVID-19, l'autorizzazione all'uso in caso di emergenza è stata ritirata in alcuni paesi, pertanto, considerando l'evoluzione dell'approvazione e/o la guida per il trattamento del COVID-19, per questo protocollo, lo standard di cura sarà definito dagli schemi di trattamento raccomandati secondo la gravità della malattia in base ai documenti guida e diagnostici locali come le Raccomandazioni metodiche temporanee: profilassi, diagnostica e trattamento dell'infezione da nuovo Coronavirus (COVID-19) (Appendice 10); la Commissione UE, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), e la rete dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA), e via via aggiornati all'ultima versione delle raccomandazioni.</p>

	Tutti gli altri trattamenti saranno considerati sperimentali, in attesa di valutazione e di possibile approvazione futura. L'utilizzo concomitante dello standard di cura e/o di trattamenti sperimentali nei pazienti arruolati in questo studio sarà guidato dai criteri di inclusione/esclusione, i farmaci proibiti e i farmaci precauzionali come descritto nel protocollo e a discrezione del medico dello studio.
Giustificazione per Opaganib, Popolazione, Disegno dello studio, Principale	<p>La popolazione da arruolare in questo studio avrà un'infezione da COVID-19 grave, sarà ricoverata in ospedale e richiederà supporto di ossigeno per trattare l'ipossiemia, con o senza aumento del lavoro respiratorio. L'effetto di opaganib, come farmaco antivirale e antinfiammatorio, se efficace, potrebbe fornire il beneficio più misurabile a questo stadio clinico di gravità.</p> <p>Poiché l'obiettivo primario della terapia con opaganib è migliorare e/o stabilizzare lo stato clinico del paziente, l'analisi primaria si basa sulla proporzione di pazienti che mostrano un deterioramento clinico e una progressione tale da richiedere ventilazione invasiva (intubazione e ventilazione meccanica). Questo esito sarà considerato un fallimento del trattamento. Anche i pazienti che decedono prima del Giorno 14 saranno considerati come pazienti che hanno ottenuto un fallimento del trattamento. L'endpoint primario è coerente con la Sinossi della sperimentazione terapeutica del nuovo Coronavirus COVID-19 nell'ambito del progetto R&D Blueprint dell'OMS e corrisponde al raggiungimento del Punteggio 6, 7 o 8 sulla Scala ordinale dell'OMS per il miglioramento clinico.</p> <p>La durata del trattamento è pari a 14 giorni, in linea con i regimi terapeutici antivirali per il COVID-19, quali remdesivir.</p>
Obiettivo primario	Valutare la proporzione di pazienti richiedenti intubazione e ventilazione meccanica entro il Giorno 14
Obiettivi secondari	<ol style="list-style-type: none"> 1) Valutare la variazione sulla scala ordinale di miglioramento clinico dell'OMS 2) Valutare il tempo all'intubazione e alla ventilazione meccanica 3) Valutare il tempo a ossigeno a bassi flussi attraverso cannula nasale, p.es. da ossigeno ad alti flussi attraverso cannula nasale, o CPAP, se l'ossigeno ad alti flussi non è un'opzione disponibile 4) Valutare la proporzione di pazienti che non richiedono più supporto di ossigeno per almeno 24 ore entro il Giorno 14 5) Valutare il fabbisogno totale di ossigeno (area sotto la curva) usando il flusso di supporto di ossigeno giornaliero (L/min) per 14 giorni (dal Giorno 1 al Giorno 14)

	<p>6) Valutare il tempo a due tamponi negativi consecutivi per SARS-CoV-2 mediante PCR</p> <p>7) Valutare la proporzione di pazienti con due tamponi negativi consecutivi per SARS-CoV-2 mediante PCR al Giorno 14</p> <p>8) Valutare la proporzione di pazienti, con almeno una misurazione di febbre al basale (definita come temperatura >38,0 C [100,4 F]), afebrili (ossia con temperatura <37,2 C [99 F]) al Giorno 14</p> <p>9) Valutare la mortalità a 30 giorni dal basale</p>
Obiettivi esplorativi	Valutare la variazione nei marcatori sistemici di infiammazione (D-dimero, troponina cardiaca, proteina C-reattiva [CRP], lattato deidrogenasi [LDH] e ferritina) nel periodo di trattamento di 14 giorni
Obiettivi di sicurezza	Valutare la sicurezza e la tollerabilità di opaganib somministrato per via orale alla dose di 500 mg ogni 12 ore, per un massimo di 14 giorni, in pazienti con polmonite COVID-19 grave
Popolazione dello studio	La popolazione dello studio sarà costituita da pazienti cui è stata diagnosticata infezione da COVID-19 grave in base ai criteri di idoneità da allineare con l'attuale guida diagnostica specifica per regione.. Nello specifico, pazienti con almeno polmonite secondaria a SARS-CoV-2 ed evidenza radiografica di polmonite all'esame radiografico standard o TAC, e che richiedono supporto di ossigeno ad alti flussi attraverso cannula nasale o CPAP, se l'ossigeno ad alti flussi non è un'opzione disponibile. I pazienti devono essere ospedalizzati almeno durante lo screening e al basale (Giorno 1).
Disegno e descrizione dello studio	<p>Si tratta di uno studio di Fase 2/3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a bracci paralleli e controllato con placebo con un disegno adattivo che utilizzerà una valutazione di futilità. Si prevede che lo studio sarà condotto in Italia, altri paesi dell'UE, in Russia, Brasile, Messico e negli Stati Uniti presso circa 40 centri clinici.</p> <p>Una volta fornito il consenso informato, i pazienti entrano in una fase di screening della durata non superiore a 3 giorni volta a determinare l'idoneità. Saranno randomizzati circa 270 pazienti idonei, i quali riceveranno opaganib in combinazione con lo standard di cura o il corrispondente placebo in combinazione con lo standard di cura, con un rapporto di randomizzazione 1:1. Le assegnazioni ai trattamenti rimarranno in cieco per il paziente, lo sperimentatore e il personale dell'ospedale, come pure per lo sponsor. Considerando l'evoluzione dell'approvazione e/o la guida per il trattamento del</p>

	<p>COVID-19, per questo protocollo, lo standard di cura sarà definito dagli schemi di trattamento raccomandati secondo la gravità della malattia in base ai documenti guida e diagnostici locali come le Raccomandazioni metodiche temporanee: profilassi, diagnostica e trattamento dell'infezione da nuovo Coronavirus (COVID-19) (Appendice 10); la Commissione UE, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), la rete dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) e l'FDA, e via via aggiornati all'ultima versione delle raccomandazioni.</p> <p>I partecipanti allo studio riceveranno opaganib 2 capsule da 250 mg (500 mg) ogni 12 ore, o un placebo corrispondente, in combinazione con lo standard di cura (farmacologica come definito in precedenza e/o di supporto) in ogni istituzione coinvolta. Il farmaco in studio sarà somministrato ogni giorno per 14 giorni (dal Giorno 1 al Giorno 14).</p> <p>Tutti i partecipanti saranno sottoposti a follow-up per un massimo di 28 giorni dall'assunzione dell'ultima dose del farmaco in studio, che potrà avvenire al Giorno 14 oppure dopo interruzione anticipata del farmaco in studio, sulla base della decisione del medico o del paziente.</p>
Strategia di randomizzazione	<p>Poiché i trattamenti inclusi negli schemi di trattamento raccomandati secondo la gravità della malattia potrebbero differire, in base ai documenti guida e diagnostici locali come le Raccomandazioni metodiche temporanee: profilassi, diagnostica e trattamento dell'infezione da nuovo Coronavirus (COVID-19) (Appendice 10); la Commissione UE, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), la rete dei Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) e l'FDA, lo standard di cura somministrato ai pazienti potrebbe variare a seconda dell'istituzione. Al fine di assicurare il bilanciamento dei regimi di trattamento standard in entrambi i bracci di trattamento, la randomizzazione sarà determinata a livello di ogni singolo centro.</p>
Analisi ad interim adattiva di futilità	<p>Sarà condotta un'analisi ad interim di futilità, in cieco, una volta che circa 100 soggetti (approssimativamente 50 in ciascun gruppo) siano stati valutati per l'endpoint primario per determinare la probabilità di rigettare l'ipotesi nulla di inefficacia e se sia futile continuare lo studio. I criteri saranno determinati in modo prospettico e documentati nella versione finale del Piano di analisi statistica (SAP) prima dell'analisi ad interim.</p>
Comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati	<p>Un comitato esterno di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) si riunirà per sovrintendere alla sicurezza dello studio al fine di assicurare la sicurezza dei partecipanti alla sperimentazione. Gli incontri del DSMB per esaminare i dati sulla sicurezza, saranno pianificati dopo che il 25%, il 50% e il 75% o quando circa 70, 135 e 200 pazienti randomizzati, rispettivamente, avranno raggiunto il Giorno 7 e quindi il Giorno 14. Il DSMB sarà anche responsabile di trasmettere</p>

	<p>allo sponsor i risultati dell'analisi di futilità condotta da uno statista indipendente non in cieco (futile/non futile).</p> <p>Le linee programmatiche del DSMB saranno fornite come documento separato.</p>
Stratificazione	<p>I pazienti saranno stratificati sulla base della rispondenza a tre o più parametri clinici di alto rischio per gli outcome COVID-19 al basale (sì o no).</p> <p>I parametri sono i seguenti: 1) età allo screening, ≥ 60 anni, (sì o no); 2) sesso maschile, (sì o no); 3) HbA1c allo screening, $\geq 6,5$ (sì o no); 4) ipossiemia senza un proporzionato aumento del lavoro respiratorio (definita come aumento della frequenza respiratoria, flaring nasale e/o aumento dell'uso dei muscoli respiratori compreso il diaframma [sì o no]; ; 5) malattia polmonare cronica sottostante conosciuta (sì o no); 6) malattia cardiovascolare o ipertensione conosciuta (sì o no); 7) BMI $\geq 28,0$ kg/m² (sì o no); 8) malattia renale conosciuta (sì o no).</p>
Trattamento e somministrazione	<p>Opaganib 500 mg ogni 12 ore o corrispondente placebo</p> <p>Opaganib o placebo sotto forma di sospensione potrebbe essere somministrato attraverso sonda nasogastrica.</p>
Durata dello studio	<p>Si prevede un periodo di reclutamento di 4 mesi.</p> <p>La durata massima della partecipazione allo studio sarà di 45 giorni (articolati in non oltre 3 giorni di screening, un massimo di 14 giorni di trattamento in doppio cieco e 28 giorni di follow-up dopo l'interruzione del farmaco in studio).</p>
Criteri di idoneità	<p>Inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Soggetti adulti di sesso maschile o femminile di età ≥ 18 e ≤ 80 anni 2. Infezione COVID-19 accertata mediante analisi RT-PCR di un campione faringeo (nasofaringeo od orofaringeo) E polmonite definita come opacità radiografiche all'esame radiografico standard o TAC 3. Al basale, il paziente richiede supporto di ossigeno ad alti flussi, o CPAP, se l'ossigeno ad alto flusso non è un'opzione disponibile 4. Il paziente utilizza opportuni metodi contraccettivi durante lo studio e 3 mesi dopo l'ultima dose di farmaco in studio

	<p>5. Il paziente o rappresentante legale, ha firmato un consenso informato scritto approvato dall'IRB/Comitato Etico</p> <p>Esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi comorbidità che, a giudizio dello sperimentatore, possa incrementare il rischio del trattamento. 2. Necessità di intubazione e ventilazione meccanica 3. Saturazione di ossigeno $\geq 95\%$ in aria ambiente 4. Qualsiasi condizione respiratoria preesistente richiedente ossigenoterapia domiciliare intermittente o continua prima dell'ospedalizzazione 5. Improbabilità che il paziente, secondo il giudizio clinico dello sperimentatore, sopravviva >72 ore 6. Donne in gravidanza (test su siero o urina positivo nei 3 giorni precedenti la randomizzazione) o che allattano 7. Indisponibilità o incapacità di rispettare le procedure richieste dal presente protocollo. 8. Intervallo QT corretto (QTc) all'elettrocardiogramma (ECG) >470 ms per soggetti di sesso femminile o >450 ms per soggetti di sesso maschile, calcolato usando la formula di Fridericia (QTcF) 9. AST (SGOT) o ALT (SGPT) $> 2,5x$ il limite superiore della norma (ULN) 10. Bilirubina totale $>1,5x$ ULN (salvo nel caso in cui l'aumento della bilirubina sia dovuto alla sindrome di Gilbert) 11. Creatinina sierica $>2,0 X$ ULN 12. Conta assoluta dei neutrofili <1000 cellule/mm³ 13. Conta piastrinica <75.000/mm³ 14. Emoglobina $<8,0$ g/dL 15. Assunzione in corso di farmaci substrati sensibili di CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 e che presentano un indice terapeutico ristretto 16. Assunzione in corso di farmaci che sono forti induttori o inibitori di CYP2D6 e CYP3A4 17. Assunzione in corso di warfarin, apixaban, argatroban o rivaroxaban a causa di interazione farmacologica basata sul metabolismo CYP450
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>18. Abuso corrente di sostanze o alcol</p> <p>19. Partecipazione in corso a uno studio clinico di valutazione di trattamenti farmacologici, inclusi studi di antivirali</p>
Numero di soggetti	Sarà effettuato lo screening di un massimo di circa 300 soggetti allo scopo di randomizzarne approssimativamente 270.
Numero di centri di sperimentazione	Un massimo di circa 40 centri ospedalieri partecipanti
Screening/Valutazioni al basale	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato firmato dal paziente o rappresentante legale • Determinazione dell'idoneità • Anamnesi completa (inclusa l'insorgenza dei sintomi COVID-19) • Valutazione medica concomitante • Esame basale dei sistemi • Esame obiettivo • Parametri vitali (temperatura, pressione sanguigna, battito cardiaco, frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno mediante pulsossimetro) • Peso, in caso di paziente in grado di deambulare • Fabbisogno di ossigeno (L/min) • FiO2 (stima) • Elettrocardiogramma a 12 derivazioni • TAC o radiografia standard del torace • Tampone nasofaringeo od orofaringeo per test PCR SARS-CoV-2 • Chimica sierica • CRP, D-dimero, LDH, ferritina, troponina cardiaca • HbA1c

	<ul style="list-style-type: none"> • CBC con differenziale • Analisi delle urine • Test di gravidanza su siero o urina (per donne in età fertile) nei 3 giorni precedenti il trattamento
Valutazioni dello studio	<p>Nell'ambito dello standard di cura, si provvederà a monitorare e documentare ogni giorno quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmaci concomitanti • Eventi avversi • Esame obiettivo intermedio • Parametri vitali (temperatura, pressione sanguigna, battito cardiaco, frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno mediante pulsossimetro) • Impostazione della portata di ossigeno (L/min) • FiO2 (stimata o conosciuta, se il paziente è ventilato) <p>Nell'ambito dello standard di cura e ogni qualvolta possibile si provvederà a monitorare, con una minore frequenza, quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per i pazienti sottoposti a trattamento concomitante con cloroquina/idrossicloroquina/mefloquina, elettrocardiogramma a 12 derivazioni (se consentito dalle linee guida dell'ospedale per il trattamento nel COVID-19) circa 3 ore dopo la prima somministrazione del farmaco in studio al Giorno 1, in qualsiasi momento nei Giorni 2 e 4, quindi di nuovo alla fine del trattamento (al Giorno 14 o all'interruzione anticipata del farmaco in studio). Se i pazienti sono sottoposti a monitoraggio strumentale (inclusi telemetria o monitor Holter), gli sperimentatori sono incoraggiati a raccogliere i dati relativi all'intervallo QT • Tampone virale nasofaringeo od orofaringeo per test PCR SARS-CoV-2 ogni 3 giorni • Chimica sierica una volta alla settimana • CRP sierica, D-dimero, LDH, ferritina, troponina cardiaca una volta alla settimana • CBC con differenziale una volta alla settimana • Radiografia standard del torace o TAC in base alla decisione del medico

Endpoint dello studio	<p>Primario</p> <p>Percentuale di pazienti richiedenti intubazione e ventilazione meccanica entro il Giorno 14</p> <p>Secondari</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Percentuale di pazienti con un miglioramento di ≥ 2 categorie in base alla scala ordinale di miglioramento clinico dell'OMS 2) Tempo all'intubazione e alla ventilazione meccanica 3) Tempo a ossigeno a bassi flussi attraverso cannula nasale, p.es. da ossigeno ad alti flussi attraverso cannula nasale, o CPAP, se l'ossigeno ad alti flussi non è un'opzione disponibile 4) Percentuale di pazienti che non ricevono più supporto di ossigeno per almeno 24 ore entro il Giorno 14 5) Fabbisogno totale di ossigeno (area sotto la curva) usando il flusso di supporto di ossigeno giornaliero (L/min) per 14 giorni (dal Giorno 1 al Giorno 14) 6) Tempo a due tamponi negativi consecutivi per SARS-CoV-2 mediante PCR, a distanza di almeno 24 ore 7) Percentuale di pazienti con almeno due tamponi negativi consecutivi per SARS-CoV-2 mediante PCR al Giorno 14 8) Percentuale di pazienti, con almeno una misurazione di febbre al basale (definita come temperatura $>38,0$ C [$100,4$ F]), afebrili (ossia con temperatura $<37,2$ C [99 F]) al Giorno 14 9) Mortalità per qualsiasi causa al Giorno 30 dopo il basale <p>Esplorativi</p> <p>Variazione media nei marcatori sistemici di infiammazione (D-dimero, troponina cardiaca, proteina C-reattiva [CRP], procalcitonina [PCT], lattato deidrogenasi [LDH] e ferritina) dal basale al Giorno 14</p> <p>Sicurezza</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tassi di incidenza di tutti gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) e SAE
------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>2) Valutazione dei parametri vitali</p> <p>3) Valutazione dei parametri di laboratorio (chimici ed ematologici)</p> <p>4) Valutazione degli elettrocardiogrammi (ECG)</p>
Farmaci proibiti durante lo studio	<p>I seguenti farmaci sono proibiti durante lo studio, incluso il periodo di follow-up di 28 giorni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmaci substrati sensibili del CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 e che presentano un indice terapeutico ristretto • Farmaci che sono forti induttori o inibitori del CYP2D6 e 3A4 • Warfarin, apixaban, argatroban e rivaroxaban, a causa di interazione farmacologica basata sul metabolismo del CYP450
Eventi avversi di interesse speciale	<p>Opaganib può causare tossicità neuropsichiatrica che potrebbe essere dovuta all'aumento delle ceramidi.</p> <p>In uno studio di Fase 1 sugli effetti degli alimenti in un paziente volontario, si è riscontrata una riduzione di queste tossicità dopo l'assunzione di un pasto da leggero a moderato prima di ciascuna somministrazione della dose e ciò probabilmente era dovuto a un ritardo dell'assorbimento e a un Cmax ridotto.</p> <p>Ad oggi gli eventi neuropsichiatrici segnalati negli studi clinici includono: allucinazioni, ansia, insonnia, letargia, agitazione, angoscia e disartria.</p> <p>Questi eventi avversi neuropsichiatrici si sono verificati a frequenze superiori alla dose massima somministrata, che è al di sopra della dose selezionata (migliore dose tollerata) per gli studi clinici presenti e futuri.</p>
Regole per l'interruzione	<p>In qualsiasi momento durante lo studio, i partecipanti interromperanno il farmaco in studio qualora si determini la presenza di uno qualsiasi dei seguenti effetti avversi (utilizzando i Criteri di valutazione in base alla Terminologia comune NCI per gli eventi avversi revisionata [CTCAE v.5.0])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi evento avverso neuropsichiatrico di grado 3 di gravità • Allucinazioni di qualsiasi gravità (qualsiasi grado) • Nausea di grado 3 di gravità • Vomito di grado 3 di gravità • Aumento della creatinina di grado 2 di gravità

Dimensioni stimate del campione	<p>Si prevede di arruolare circa 270 pazienti idonei nella fase di trattamento in doppio cieco, i quali riceveranno opaganib in combinazione con lo standard di cura (n=135) o il corrispondente placebo in combinazione con lo standard di cura (n=135). Il calcolo delle dimensioni del campione ha mirato a conferire potenza allo studio in riferimento all'endpoint primario di efficacia delle percentuali di pazienti richiedenti intubazione e ventilazione meccanica al Giorno 14. È stata ipotizzata una percentuale di ventilazione meccanica al Giorno 14 nel braccio di controllo pari al 25% e che opaganib sia destinato a fornire una riduzione assoluta del 15% di tale percentuale, a una percentuale di ventilazione meccanica del 10%. Un totale di 270 soggetti raggiunge una potenza del 90% per rilevare la differenza ipotizzata nella percentuale di ventilazione meccanica, usando il test del chi quadrato, con un livello di significatività bilaterale $\alpha=0,05$.</p>
Metodi statistici	<p>L'analisi primaria si baserà su una variabile di fallimento composta (Sì/No), indicante se un soggetto abbia richiesto intubazione e ventilazione meccanica o sia deceduto entro il Giorno 14 dello studio.</p> <p>Il raro caso di un outcome clinico sconosciuto (paziente perso al follow-up) sarà anch'esso conteggiato come fallimento del trattamento ai fini dell'analisi primaria. L'eventualità che un paziente inizi una nuova terapia sperimentale per COVID-19 entro 14 giorni sarà anch'essa considerata - in sede di analisi primaria - come fallimento del trattamento.</p> <p>Il numero e le percentuali di soggetti con un evento di fallimento saranno calcolati per gruppo di trattamento. Per ogni proporzione, sarà costruito un intervallo di confidenza del 95%. Un test di Cochran Mantel-Haenszel (CMH) comparerà la percentuale di fallimento tra i due gruppi utilizzando i fattori di stratificazione dello studio adottati per la randomizzazione e la stima della differenza di rischio corrispondente sarà presentata con un intervallo di confidenza del 95%. Gli intervalli di confidenza esatti saranno usati come necessario.</p> <p>Il livello di significatività per questo test sarà bilaterale del 5%. Nel caso di un numero di eventi ridotto (inferiore a 5 eventi in qualsiasi braccio dello studio), sarà utilizzato il test esatto di Fisher.</p> <p>Il numero e la percentuale di ciascuno dei tipi di fallimento (intubazione e ventilazione meccanica) saranno descritti per gruppo.</p> <p>L'analisi primaria sarà basata sulla popolazione Intent-to-Treat modificata (mITT), che consiste di tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno una dose del farmaco in studio.</p>