

Sinossi del protocollo I4V-MC-KHAA

Titolo dello studio:

Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli su Baricitinib in pazienti con infezione da COVID-19.

Razionale:

Baricitinib, una terapia approvata per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) da moderatamente a gravemente attiva in soggetti adulti, è stato proposto come potenziale trattamento per i pazienti con COVID-19. Il meccanismo d'azione avanzato nel quadro della COVID-19 comprende la riduzione dell'infiammazione mediata dalle citochine e la potenziale attività antivirale.

Non esistono, attualmente, terapie approvate per il trattamento dell'infezione da coronavirus. La gestione terapeutica della COVID-19 prevede una terapia di supporto e l'insufficienza respiratoria da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) rappresenta la principale causa di mortalità. La causa all'origine dell'ARDS è uno stato iperinflammatorio caratterizzato da una sovraregolazione di numerose citochine. Baricitinib, un inibitore di JAK1 e JAK2 somministrato per via orale, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica per questa condizione, grazie alla sua potenziale capacità di inibire l'attivazione di numerose citochine coinvolte nell'ARDS associata alla COVID-19 (McInnes et al. 2019). Nell'ambito di uno studio di fase II randomizzato, controllato verso placebo condotto su baricitinib in pazienti con AR, il trattamento con una dose di farmaco da 4 mg ha prodotto una riduzione dei livelli sierici di IL-6 alla settimana 12, rispetto al basale (dati in archivio). I potenti effetti anti-infiammatori di baricitinib trovano riscontro anche nella riduzione dei livelli sierici di IFN- γ , IP-10, GM-CSF e MCP-1 in pazienti pediatrici con infiammazione cronica dipendente da steroidi, con la conseguente possibilità di sospendere o ridurre gli steroidi (Sanchez et al. 2018).

È stato di recente ipotizzato (Richardson et al. 2020) e dimostrato (dati non clinici in archivio) che, oltre ad avere effetti inibitori sulle citochine, baricitinib è anche un potente inibitore delle chinasi associate a intorpidimento (NAK), tra cui AAK1, GAK e BIKE. Queste proteine svolgono un ruolo fondamentale nella cellula epiteliale ospite, contribuendo alla propagazione dei virus, incluso il SARS-CoV-2, che fanno affidamento sulla proteina scaffolding nota come proteina attivatrice 2 (AP2). L'inibizione delle proteine NAK che attivano la proteina scaffolding AP2, essenziale per l'ingresso e la propagazione del virus, potrebbe essere un approccio terapeutico alla gestione della COVID-19.

Il razionale alla base del trattamento in studio, effettuato per un massimo di 14 giorni, si basa sulla comparsa di efficacia nota nella popolazione con AR, pari a 1 settimana (Olumiant, Riassunto delle caratteristiche del prodotto), e sulla durata prevista del trattamento necessario per un'infezione acuta come la COVID-19. Di recente, sono stati pubblicati i dati relativi a una serie di casi in cui si descrive un ciclo di trattamento di 14 giorni con baricitinib in pazienti con COVID-19 da lieve a moderata (Cantini et al. 2020).

Baricitinib viene somministrato per via orale una volta al giorno. Avendo un'emivita breve (circa 12 ore nei pazienti con AR), il trattamento può essere interrotto o sospeso in caso di necessità. Il

farmaco presenta poche interazioni farmacologiche (dovute alla bassa attività inibitoria di CYP), perciò può essere somministrato in concomitanza con le terapie di base. Baricitinib possiede un profilo di sicurezza consolidato, basato sui dati emersi dagli studi clinici e sui dati di sorveglianza post-marketing nei pazienti con AR.

Questo profilo, unitamente all'osservazione che baricitinib è un potente inibitore di AAK1/BIKE/GAK con un profilo anti-citochine noto, fornisce il razionale necessario a studiare il farmaco nell'ambito di uno studio clinico controllato e randomizzato in pazienti affetti da COVID-19.

Obiettivi ed endpoint

Obiettivi	Endpoint
Primari	
Valutare gli effetti di 4 mg di baricitinib una volta al giorno (QD), rispetto al placebo, sulla progressione della malattia nei pazienti con infezione da COVID-19	La proporzione dei pazienti che muoiono o necessitano di ventilazione non invasiva/ad alto flusso di ossigeno o di ventilazione meccanica invasiva (inclusa l'ossigenazione extracorporea per membrana, ECMO) al giorno 28.
Secondari chiave	
Valutazione degli effetti della dose giornaliera (QD) di 4 mg di baricitinib rispetto al placebo sugli outcome clinici dei pazienti con infezione da COVID-19	Proporzione di pazienti con un miglioramento di almeno 1 punto della NIAID-OS o dimessi guariti dall'ospedale il giorno 4, il giorno 7, il giorno 10, il giorno 14
	Numero di giorni senza ventilazione (dal giorno 1 al giorno 28)
	Tempo alla ripresa (NIAID-OS) (dal giorno 1 al giorno 28)
	Miglioramento globale della NIAID-OS, valutato il giorno 4, il giorno 7, il giorno 10, il giorno 14
	Durata del ricovero ospedaliero (dal giorno 1 al giorno 28)
	Proporzione di pazienti con una variazione della saturazione di ossigeno da <94% a ≥94% dal basale al giorno 4, al giorno 7, al giorno 10, al giorno 14
	Mortalità per qualsiasi causa (dal giorno 1 al giorno 28)

Disegno complessivo

Lo studio I4V-MC-KHAA (KHAA) è un trial clinico multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una dose di baricitinib da 4 mg, somministrata una volta al giorno (QD). L'endpoint primario è la valutazione della proporzione dei pazienti che necessitano di ventilazione non invasiva/ad alto flusso di ossigeno o di ventilazione meccanica invasiva (inclusa l'ossigenazione extracorporea per membrana, ECMO) al giorno 28.

La durata dello studio sarà di circa 42 giorni, suddivisi in 3 periodi:

Screening: il giorno 1 prima della somministrazione

Periodo di trattamento: il trattamento verrà somministrato per un massimo di 14 giorni, o fino al giorno della dimissione ospedaliera, in base all'evento che si verifica per primo; seguirà una valutazione del trattamento il giorno 28

Follow-up: a partire dalla valutazione del trattamento fino ad almeno 28 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio.

Dichiarazione divulgativa: periodo di trattamento a 2 bracci paralleli, in cieco per partecipanti e sperimentatori.

Numero di partecipanti: saranno randomizzati all'incirca 400 pazienti.

Gruppi di trattamento:

Al basale, i partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno di due gruppi di trattamento:

Circa 200 partecipanti riceveranno baricitinib, e

Circa 200 partecipanti riceveranno il placebo.

Entrambi i gruppi di trattamento riceveranno la terapia di base in accordo alla prassi clinica locale per la gestione della COVID-19.

Comitato di monitoraggio dei dati: sì