

Sinossi del Protocollo

Efficacia e sicurezza di hzVSF-v13 somministrato per via endovenosa in pazienti affetti da polmonite da COVID-19: studio *proof of concept* di fase II, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato verso placebo

Codice del Protocollo: hzVSF_v13-0006

Codice EudraCT: 2020-003614-13

Sponsor: ImmuneMed Inc.

Basato su: Protocollo originale versione v1.0 datato 28 luglio 2020

Versione: 1.0

Data: 31 luglio 2020

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Efficacia e sicurezza di hzVSF-v13 somministrato per via endovenosa in pazienti affetti da polmonite da COVID-19: studio <i>proof of concept</i> di fase II, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato verso placebo
Identificativi del Protocollo	Codice del Protocollo: hzVSF_v13-0006 Codice EudraCT: 2020-003614-13
Descrizione dello Studio	<p>Si tratta di uno studio di fase II, <i>proof of concept</i>, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato verso placebo + terapia standard (<i>Standard Of Care</i> - SOC). I pazienti devono avere almeno 18 anni di età, con polmonite da COVID-19 da moderata a severa confermata in base ai criteri WHO (<i>World Health Organization</i>) compresa un'analisi RT-PCR (<i>Real- Time Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction</i>) positiva per qualsiasi campione. Al momento dell'arruolamento, i pazienti devono essere in trattamento con terapia standard (SOC) in base alla pratica locale e alle linee guida delle autorità locali.</p> <p>A seguito dell'ottenimento del consenso in formato, lo sperimentatore o i suoi collaboratori revisioneranno i trattamenti e i criteri di eleggibilità. I pazienti eleggibili saranno randomizzati e inizieranno il trattamento lo stesso giorno dello screening o fino a due giorni dopo il completamento delle procedure di screening. La randomizzazione sarà stratificata per pazienti in terapia intensiva (<i>Intensive Care Unit</i> – ICU) e pazienti non in ICU.</p> <p>I pazienti saranno assegnati in modo casuale (rapporto 1:1:1) ad uno dei tre gruppi di trattamento seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg hzVSF-v13 IV + SOC • 200 mg hzVSF-v13 IV + SOC • Placebo (salina) IV + SOC <p>I pazienti saranno seguiti fino a guarigione completa (per un massimo di 60 giorni). Per i pazienti che vengono dimessi tra il completamento del trattamento e il Giorno 28 (tempistica per la valutazione principale di efficacia), la visita del Giorno 28 potrà essere condotta telefonicamente. L'ultima visita sarà effettuata il Giorno 60 e potrà essere condotta telefonicamente per i pazienti dimessi.</p> <p>I pazienti che interrompono anticipatamente il trattamento saranno sottoposti a follow-up per lo stato di sopravvivenza e per gli eventi avversi che si manifestino fino a 30 giorni dopo la dose finale del trattamento in studio.</p>
Obiettivi	<ul style="list-style-type: none"> • Studiare in modo preliminare la sicurezza e l'efficacia di due dosi di hzVSF-v13 + SOC vs. placebo + SOC per il trattamento della polmonite da COVID-19. • Caratterizzare gli effetti farmacodinamici delle dosi di hzVSF-v13.
Endpoint	<p>Endpoint di sicurezza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza e severità degli eventi avversi in base ai criteri NCI CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v5.0. • Variazione rispetto al basale dei segni vitali e dei risultati delle analisi di laboratorio clinico.

	<p>Endpoint di efficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuccesso clinico al Giorno 28, definito come uno qualsiasi dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> ○ Decesso ○ Insufficienza respiratoria (il paziente è intubato) ○ Il paziente è in ICU • Miglioramento clinico, definito come una riduzione di almeno 2 punti sulla scala ordinale WHO: <ol style="list-style-type: none"> 0. Non infetto: nessuna evidenza clinica o virologica di infezione 1. Deambulazione: nessuna limitazione di attività 2. Deambulazione: limitazione di attività 3. Ricoverato con malattia lieve: nessuna ossigenoterapia 4. Ricoverato con malattia lieve: ossigeno somministrato tramite maschera o cannule nasali 5. Ricoverato con malattia severa: ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso 6. Ricoverato con malattia severa: intubazione e ventilazione meccanica 7. Ricoverato con malattia severa: ventilazione + supporto aggiuntivo d'organo: vasopressori, terapia renale sostitutiva, ossigenazione a membrana extracorporea (<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>) 8. Decesso • Tempo al miglioramento clinico, definito come il tempo dalla randomizzazione al miglioramento clinico come descritto precedentemente. • Tasso di sopravvivenza complessiva (<i>rate of overall survival</i>) al Giorno 28 e al Giorno 60. • Tasso cumulativo di mortalità ai Giorni, 7, 14, 21, 28 e 60. • Tempo alla dimissione o al momento in cui il paziente è "pronto per la dimissione" (ovvero, temperatura corporea e frequenza respiratoria normali e saturazione di ossigeno stabile in aria ambiente o con ossigeno supplementare $\leq 2L$). • Giorni liberi da ventilazione al Giorno 28. • Giorni liberi da insufficienza d'organo al Giorno 28. • Durata dell'ossigeno supplementare. • <i>Clearance</i> virale per SARS-CoV-2 nel tempo tramite campioni da tampone nasofaringeo e lavaggio broncoalveolare (<i>Bronchoalveolar Lavage – BAL</i>) (se disponibile). <p>Endpoint di farmacodinamica</p> <p>Livelli di TNF-α (<i>Tumor Necrosis Factor</i> – fattore di necrosi tumorale) sierico, interleuchina (IL)-1β, IL-6 e proteina C-reattiva (<i>C-Reactive Protein</i> – CRP) al basale e a tempi specifici dopo l'inizio del trattamento in studio. Se disponibili, le stesse valutazioni devono essere effettuate sui campioni di BAL.</p>
Popolazione in Studio	<p>La popolazione in studio consisterà di pazienti adulti con polmonite da COVID-19 da moderata a severa in base ai criteri WHO.</p> <p>Criteri di inclusione</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consenso informato scritto per qualsiasi paziente in grado di dare il consenso, oppure, nel caso in cui il paziente non sia in grado di farlo, consenso da parte del suo rappresentante legale/autorizzato. Nota: in conformità alla linea guida sulla gestione degli studi clinici durante la pandemia da coronavirus (<i>"Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic version 3 28/04/2020"</i>) dell'Agenzia Europea del Farmaco (<i>European Medicines Agency – EMA</i>), se non è possibile ottenere il consenso scritto da parte del partecipante allo studio (ad esempio a causa dell'isolamento fisico dovuto all'infezione da COVID-19), il consenso può essere dato verbalmente dal partecipante allo studio in presenza di un testimone imparziale. 2. Età uguale o superiore a 18 anni. 3. Paziente attualmente in regime di ricovero. 4. Diagnosi di polmonite da COVID-19 compreso un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2 su qualsiasi campione e coinvolgimento polmonare confermato tramite diagnostica per immagini del torace (radiografia o TAC). 5. Paziente in grado di aderire al protocollo di studio. 6. Le pazienti di sesso femminile devono essere in fase di post-menopausa (24 mesi di amenorrea), chirurgicamente sterili o devono acconsentire all'utilizzo di un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata dello studio e fino ad un massimo di 120 giorni dopo l'interruzione del trattamento. La contraccezione efficace comprende una terapia ormonale consolidata o un dispositivo intrauterino per le donne, e l'utilizzo di un contraccettivo di barriera (ad es. diaframma o preservativo) con spermicida. <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con nota o sospetta ipersensibilità a hzVSF-v13 o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti. 2. Tubercolosi in fase attiva o sospetta infezione batterica, micotica, virale o altra infezione attiva (oltre a COVID-19). 3. Farmaci anti-rigetto o immunomodulanti nei 3 mesi precedenti. 4. Conta assoluta dei neutrofili (<i>Absolute Neutrophil Count – ANC</i>) <1000/μL allo screening. 5. Conta piastrinica < 50,000/μL allo screening. 6. ALT o AST > 5x ULN (<i>Upper Limit of Normal</i> – limite superiore di normalità) entro 24 ore allo screening. 7. Creatinina sierica > 2 mg/dL (>176.8 μmol/L) o <i>clearance</i> della creatinina < 30 ml/min misurata o calcolata tramite l'equazione di Cockcroft Gault. 8. Gravidanza o allattamento. 9. Trattamento con un farmaco sperimentale entro 5 emivite o 30 giorni (a seconda di quale dei due periodi sia più lungo) dalla randomizzazione (sono consentiti antivirali approvati/sperimentali per COVID-19 e altri farmaci <i>off-label</i> raccomandati dalle autorità sanitarie locali).
--	--

	10. Pazienti che, a giudizio del medico, non dovrebbero partecipare a questo programma (ad es. sindrome severa da distress respiratorio acuto [<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> – ARDS], setticemia).
Descrizione dei Centri che Arruolano i Partecipanti	Lo studio sarà condotto presso circa 6 centri e coinvolgerà approssimativamente 105 pazienti.
Descrizione dell'Intervento in Studio	<p>Trattamento sperimentale (<i>Investigational Medicinal Product</i> - IMP)</p> <p>hzVSF-v13 (immunoglobulina monoclonale umanizzata, IgG4) in 20 mM L-istidina/cloridrato di istidina, 250 mM saccarosio, 0.02% (w/v) polisorbati (PS) 20, pH 5.8.</p> <p>Concentrazione: 40.0 ± 6.0 mg/mL in una fiala da 5 mL (200 mg/fiala).</p> <p>Placebo</p> <p>0.9% NaCl (salina normale)</p> <p>SOC</p> <p>La SOC è in base alla pratica locale. L'uso <i>off-label</i> di farmaci è limitato ai farmaci raccomandati dalle linee guida regolatorie locali.</p> <p>I pazienti saranno randomizzati (rapporto 1:1:1) ad uno dei tre trattamenti in studio seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg hzVSF-v13 IV + SOC • 200 mg hzVSF-v13 IV + SOC • Placebo (salina) IV + SOC <p>In tutti e tre i gruppi, i pazienti riceveranno SOC e una singola dose per via endovenosa di uno dei tre trattamenti in studio ai Giorni 1, 3 e 7. Potrà essere somministrata una dose aggiuntiva per via endovenosa il Giorno 14 in assenza di <i>clearance</i> virale.</p> <p>Ciascuna dose del trattamento in studio deve essere somministrata in 100 mL 0.9% NaCl con un tempo di infusione di circa 30 minuti. Può essere utilizzato un filtro in linea da 0.2 µm per l'infusione endovenosa.</p>
Durata per i Partecipanti	60 giorni (compresa la visita telefonica al Giorno 60).

DISEGNO DELLO STUDIO

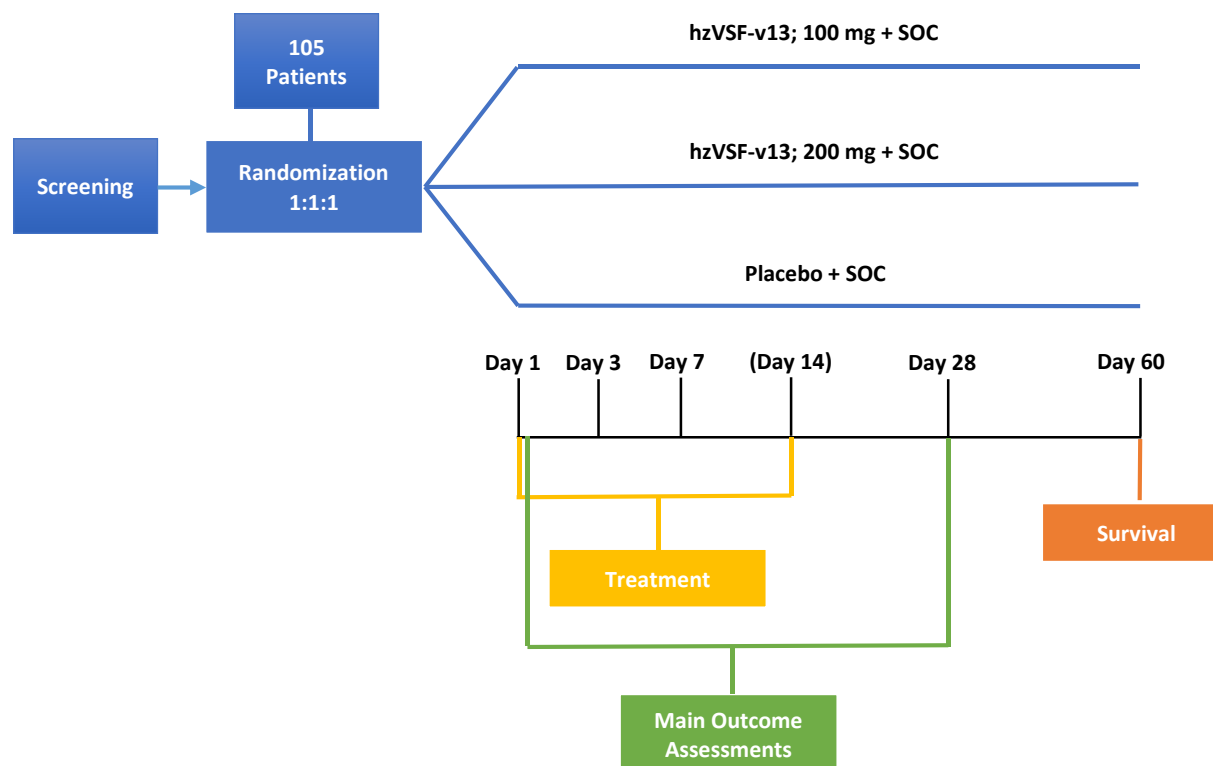


TABELLA DELLE VISITE E VALUTAZIONI

GIORNI 1-28

Study days [§]	Screening -2 to 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28 [§]
Written informed consent	X																												
Inclusion/exclusion criteria	X																												
Demographics, medical history	X																												
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ¹	X																												X
Randomization		X																											
Complete physical examination	X																												X
Lung imaging ²	X							X							X							X							X
ECG ³	X														X														X
SARS-CoV-2 viral clearance ⁴	X			X				X			X				X							X							X
Vital signs ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SpO ₂ ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PaO ₂ /FiO ₂ ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology ⁶	X	X			X			X			X				X							X							X
Clinical chemistry ⁷	X	X			X			X			X				X							X							X
PT, aPTT	X	X			X			X			X				X							X							X
WHO ordinal scale	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
In-hospital outcomes ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Organ failure		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-1 β , IL-6, CRP, TNF- α	X	X	X	X	X	X	X	X			X				X							X							X
Study treatment ⁹		X		X				X							X ⁹														
Surgical and medical procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Survival		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CRP = C-reactive protein; TNF = tumour necrosis factor, PT = prothrombin time, aPTT = activated partial thromboplastin time, PaO₂/FiO₂ = arterial oxygen partial pressure/fraction of inspired oxygen; SpO₂ = peripheral capillary oxygen saturation.

⁵ If a patient is discharged prior to Day 28, all assessments listed for the Day 28/treatment discontinuation visit should be performed on the day of discharge. The day 28 visit (\pm 3 days) for these patients may be conducted by telephone to collect information regarding WHO ordinal scale, adverse events, concomitant medications and survival, whereas other assessments will not be performed. Patients who discontinue treatment prematurely are to be contacted to obtain survival status and to follow-up adverse events.

¹ A serum pregnancy test should be performed at screening and on Day 28 or day of treatment discontinuation ² Lung imaging (X-ray or CT scan) performed within 5 days prior to screening may be used for eligibility.

³ ECGs should be performed weekly for patients receiving hydroxychloroquine as standard of care.

⁴ Viral clearance assessed by nasopharyngeal swab and/or bronchoalveolar lavage. Results confirming positive SARS-CoV-2 virus by RT-PCR available within 7 days prior to screening may be used for eligibility.

⁵ Vital signs (respiratory rate, heart rate, systolic and diastolic blood pressures and body temperature), oxygen saturation (SpO₂). For patients requiring supplemental oxygen, oxygen flow rate (L/min) and/or fraction of inspired oxygen (FiO₂) should be recorded. PaO₂/FiO₂ should be recorded if arterial blood gas is measured.

⁶ WBC count, RBC count, haemoglobin, haematocrit, platelet count, differential count (neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes, lymphocytes).

⁷ Bicarbonate or total carbon dioxide, sodium, potassium, chloride, glucose, BUN or urea, creatinine, total protein, albumin, phosphorus, calcium, total bilirubin, ALP, ALT, and/or AST, uric acid, LDH, and ferritin.

⁸ Start and end date of mechanical ventilation, hospital stay, ICU stay, supplemental oxygen, intubation or non-invasive ventilation (e.g. Continuous Positive Airway Pressure [CPAP], bi-level positive airway pressure [BIPAP], etc.).

⁹ Treatment on Day 14 only in the absence of viral clearance. Patients are to be treated following an overnight fast of at least 10 hours.

¹⁰ After informed consent, all adverse events are to be reported until 30 days after the final dose of the study treatment. After this period, only serious adverse events suspected of being related to study treatment are to be reported.

GIORNI 29-60

Study days	Days 29-59*	Day 60[#]
Concomitant medications	X	X
Vital signs¹	X	X
SpO₂	X	X
WHO ordinal scale	X	X
In-hospital outcomes²	X	X
Adverse events³	X	X
Survival	X	X

* Visits are to be performed daily and only for hospitalized patients.

[#] For discharged patients, the Day 60 (\pm 3 days) visit can be performed by telephone call to collect information about survival, WHO ordinal scale, concomitant medications and adverse events. Other assessments are not performed.

¹ respiratory rate, heart rate, systolic and diastolic blood pressures and body temperature.

² Start and end date of mechanical ventilation, hospital stay, ICU stay, supplemental oxygen, intubation or non-invasive ventilation (e.g. CPAP, BIPAP, etc.).

³ All adverse events are to be reported until 30 days after the final dose of the study treatment; after this period, only serious adverse events suspected of being related to study treatment.