

FONDAZIONE
IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico
(D.M. 28/4/2006)
C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180
V.le Golgi, 19 - 27100 PAVIA

PROPONENTE	Prof.ssa Federica Meloni
Servizio	Dipartimento Di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Email	f.meloni@smatteo.pv.it
Telefono	+390382502553
Data	01/07/2020
Titolo dello studio	A proof-of-concept study of the use of Inhaled liposomal -Cyclosporin-A in the treatment of moderate COVID-19-related pneumonia: a two-step phase II clinical trial
1.Razionale	Da Dicembre 2019 l'infezione da Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) è responsabile di una ARDS severa che necessita di ospedalizzazione, ossigenoterapia, ventilazione a pressioni positive e/o supporto intensivo con ventilazione assistita. Le regioni più colpite sono in Italia il Veneto, l'Emilia Romagna, il Piemonte e soprattutto la Lombardia. Secondo l'ISS (Istituto Superiore di Sanità - ISS) al 28/4/2020 l'incidenza di COVID-19 in queste regioni è tra i 361 and 739 pazienti/100.000 abitanti. Secondo le casistiche, il 21.3% dei casi si presenta con manifestazioni severe, ed il 3% necessita di ricovero in Terapia Intensiva. Attualmente non ci sono terapie approvate specificamente per il COVID-19 in Europa. Inizialmente il trattamento di associazione tra anti-virali e idrossiclorochina si è basato su dati in vitro e scarse esperienze cliniche durante l'epidemia di SARS nel 2003. Dati dei primi studi clinici nel COVID-19 non hanno confermato l'efficacia sperata e nessuna combinazione di questi farmaci si è per il momento dimostrata efficace nell'impedire la progressione del deficit di scambi gassosi fino alla ARDS. Numerosi immunosoppressori sono stati proposti come potenziali agenti terapeutici nel COVID-19 come per esempio gli anti IL6 e i bloccanti del IL6R o IL1R fino ad agenti

	<p>pleiotropici come gli inibitori delle Janus kinasi (Jak). La ciclosporina A merita un particolare interesse in questo ambito in quanto combina la nota azione immunosoppressiva con una dimostrata attività pan anti-virale. L'attività di inibizione di linfociti T e macrofagi è mediata dal blocco della calcineurina e dalla conseguente traslocazione del Nuclear Factor of Activated T Cells (NF-AT). L'inibizione di attività peptidyl-prolyl cis-trans isomerasi si associa al blocco delle ciclofilline (CyPs). In particolare l'inibizione di CypA da parte di CsA ha un'azione in vitro di blocco della replicazione di ceppi di coronaviridae animali ed umani come il SARS-CoV ed il MERS-CoV. La CsA inoltre riduce significativamente la attività chemotattica di CD147-dipendente e dunque la migrazione leucocitaria ai siti di flogosi in modelli murini di ARDS, asma e artrite reumatoide. Una nuova strategia terapeutica di efficace delivery polmonare della CsA è la incorporazione della molecola in due layer liposomiali. Una soluzione liposomiale di CsA (L-CsA) inalata attraverso un apposito sistema di nebulizzazione (PARI Investigational eFlow Device (L-CsA eFlow) è stata recentemente approvata da FDA ed EMA come farmaco orfano per la Bronchiolite obliterante.</p>
2 Obiettivo generale dello studio	Dimostrare safety ed efficacia clinica nella polmonite COVID-19 di L-CsA
2.1 Obiettivo primario - Come lo misuro:	<p>obiettivi co-primari sono la sicurezza e la efficacia di risposta al trattamento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numero di pazienti che tollerano la somministrazione per inalazione senza eventi avversi maggiori (almeno 80% per passare da fase IIa (di safety) a Fase IIb (di efficacia) il cui obiettivo è oltre alla sicurezza la valutazione di - Risposta al trattamento definita come miglioramento dell'ossigenazione ovvero assenza di peggioramento > 40% del ratio di PaO₂/FiO₂ entro 7 giorni dall'arruolamento
2.2 Obiettivi secondari – (inclusi i sottostudi) Come li misuro:	<ol style="list-style-type: none"> 1. sopravvivenza a 8 e 28 giorni; 2. % di pazienti con riduzione > 40% di PaO₂/FiO₂ 3. Saturazione periferica di Ossigeno (SpO₂) ai giorni 1,2,3,4,5,6,7,14 and 28 4. PaO₂ ai giorni 1,2,4,6,7 e 10. 5. % Ricoveri in terapia intensiva; 6. durata del ricovero; 7. re-ospedalizzazione a 28 giorni; 8. incidenza cumulativa e severità di eventi avversi
3 Piano di studio e disegno adottato	<p>x studio monocentrico;</p> <p>x studio clinico controllato randomizzato (RCT)</p>

	<p>cecità: x no; O singolo;</p> <p>disegno: x a gruppi paralleli; O crossover;</p>
4 Soggetti	Pazienti adulti affetti da polmonite COVID-19
5 Trattamenti	Ciclosporina liposomiale per via inalatoria attraverso lo strumento L-CsA PARI eFlow device registrato con numero di registrazione dispositivo EU (001947134)
5.1 Piano per il trattamento	L-CsA inalatoria 10 mg due volte al giorno per 7 giorni
5.2 Blinding/masking	Studio in aperto
6 Durata dello studio e Valutazioni previste	28 giorni
7.1 Elementi per il calcolo della numerosità del campione o della potenza	Si ipotizza una variazione di efficacia dal 40% del gruppo di al 65% nel gruppo di trattamento, sulla base della esperienza clinica del PI. Lo studio pilota segue il disegno di Cocks per il quale, con un potere dell'80% e un errore di tipo I del 5% si identifica se l'efficacia del trattamento è superiore a zero, utilizzando un approccio a una coda e 90% CI. lo studio pilota stima una efficacia di trattamento > zero con 13 pazienti nel braccio di trattamento e 13 pazienti nel braccio di controllo, fornendo le basi per uno studio successivo di maggiori dimensioni.
7.2 Calcolo numerosità del campione/potenza	5 pazienti nello studio di safety e 13 per braccio nello studio di efficacia.
7.3 Piano di analisi obiettivo primario	Analisi ITT. la percentuale di risposta clinica sarà calcolata con intervallo di confidenza esatto binomiale del 95% (95%CI) per ciascun braccio di trattamento. Sarà calcolata la differenza delle proporzioni di risposta per gruppo al giorno 8 e dopo aver completato il ciclo di trattamento.
7.4 Piano di analisi obiettivi secondari	<p>Le analisi degli obiettivi secondari saranno</p> <ol style="list-style-type: none"> rapporto del numero di pazienti con riduzione >40% di ratio PaO₂/FiO₂ con 95%CI mortalità (numero di pazienti deceduti/pazienti arruolati), con 95%CI SpO₂ mediano e 25°-75° percentile

	<p>3. Percentuale di pazienti ricoverati in terapia intensiva/pazienti arruolati con 95%CI</p> <p>4. durata mediana di ospedalizzazione con 25°-75° percentile</p> <p>5. mortalità a 28 giorni (numero di pazienti deceduti/pazienti arruolati) e curva di Kaplan Meier</p> <p>6. percentuale di ri-ospedalizzazione a 28 giorni (numero di pazienti riammessi in ospedale/n pazienti ricoverati) con 95%CI</p> <p>7. numero, tipo e severità di eventi avversi e incidenza cumulativa con Poisson 95% CI</p>
7.5 CRF e gestione dati	I dati saranno registrati su case report forms (CRF) cartacea e poi trasferiti in forma elettronica con i dati anagrafici dei pazienti anonimizzati. Il monitoraggio dello studio sarà effettuato dal gruppo di Clinical Trial Quality Team (CTQT) della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
8 Consenso informato	vedi allegato
9 Costi	<p>Policlinico S. Matteo, IRCCS Fondazione, Pavia, Italy.</p> <p>L-CsA and PARI Investigational eFlow fornita da Breath Therapeutics a Zambon Company</p>
10 Personale coinvolto e ruolo	<p>PI : Prof. Federica Meloni, SC Pneumologia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation e Dr. Paolo Bigini, Istituto Mario Negri, Milano</p> <p>f.meloni@smatteo.pv.it</p> <p>Co-principal Investigators:</p> <p>Prof. Raffaele BRUNO e Prof. Lorenzo Cavagna, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation of Pavia, Italy;</p> <p>Dr. Mario Salmona and Dr. Valentina Bonetto, Istituto Mario Negri</p> <p>Analisi Statistica</p> <p>Dr.ssa Catherine Klersy (biostatistician)</p> <p>Dr.ssa Valeria Musella (database manager)</p> <p>Epidemiologia clinica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; Viale Camillo Golgi, 19; (+39) 0382503557</p> <p>UOC di Microbiologia e Virologia</p> <p>Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia</p> <p>Dipartimento di Farmacologia Molecolare</p> <p>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS</p>

	Via Mario Negri, 2 20156 Milano, Italy Monitoraggio Prof. Lorenzo Cavagna Dr. Veronica Codullo Sc Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo
11 Tracciabilità e contabilità del farmaco	Si terrà traccia scritta dell'uso di farmaco incluso il numero di lotto /batch , le quantità ricevute ed utilizzate. Il farmaco non utilizzato sarà distrutto e non potrà essere utilizzato per altri studi/ricerche. Ogni confezione di farmaco sarà specificamente etichettata e tracciabile.
12 Proprietà dei dati e pubblicazioni	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri