

09 Jun 2020

PAGINA DEL TITOLO

Titolo del protocollo: Studio di Fase 3, in aperto, randomizzato, controllato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ravulizumab somministrato per via endovenosa rispetto alla migliore terapia di supporto in pazienti con polmonite grave, lesione polmonare acuta o sindrome da distress respiratorio acuto da COVID-19

Numero di protocollo: ALXN1210-COV-305

Composto: ravulizumab (ALXN1210)

Fase dello studio: Fase 3

Titolo abbreviato: Studio sull'efficacia e la sicurezza di ravulizumab EV in pazienti con polmonite grave da COVID-19

Nome dello sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Indirizzo della sede legale:

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

121 Seaport Boulevard

Boston, MA 02210

Stati Uniti

Numero/i identificativo/i dell'autorità normativa

IND: 149.271

EudraCT: 2020-001497-30

Protocollo originale: 09 aprile 2020

Emendamento 1 al protocollo (Globale): 13 aprile 2020

Emendamento 2 al protocollo (Globale): 17 aprile 2020

Emendamento 2.1 al protocollo (Germania): 08 maggio 2020

Emendamento 2.2 al protocollo (Francia): 08 maggio 2020

Emendamento 2.3 al protocollo (Francia): 13 maggio 2020

Emendamento 3 al protocollo (Globale): 09 giugno 2020

09 Jun 2020

1.1. Sinossi

Titolo del protocollo:

Studio di Fase 3, in aperto, randomizzato, controllato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ravulizumab somministrato per via endovenosa rispetto alla migliore terapia di supporto in pazienti con polmonite grave, lesione polmonare acuta o sindrome da distress respiratorio acuto da COVID-19

Titolo abbreviato:

Studio sull'efficacia e la sicurezza di ravulizumab EV in pazienti con polmonite grave da COVID-19

Razionale:

ULTOMIRIS® (ravulizumab), un efficace inibitore del complemento terminale, ampiamente studiato e con un profilo di sicurezza ben dimostrato, viene proposto per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto una diagnosi confermata di infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) con una presentazione clinica coerente con polmonite grave, lesione polmonare acuta o sindrome da distress respiratorio acuto (acute respiratory distress syndrome, ARDS) da malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19). Ravulizumab produce un'immediata, completa e prolungata inibizione dell'attività del complemento mediata dal componente 5 terminale del complemento. Il trattamento con ravulizumab potrebbe ridurre la lesione polmonare indotta da COVID-19 (ovvero, migliorare gli esiti clinici nei pazienti con polmonite grave, lesione polmonare acuta o ARDS da COVID-19).

Obiettivi ed endpoint

Obiettivi	Endpoint
Primario	
Valutare l'effetto di ravulizumab + migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) rispetto alla BSC da sola sulla sopravvivenza dei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Sopravvivenza (basata sulla mortalità per tutte le cause) al Giorno 29
Secondario	
Valutare l'efficacia di ravulizumab + BSC rispetto alla BSC da sola sugli esiti nei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Numero di giorni senza ventilazione meccanica al Giorno 29 Durata della permanenza nell'unità di terapia intensiva al Giorno 29 Variazione rispetto al basale nel punteggio SOFA al Giorno 29 Variazione rispetto al basale in SpO2/FiO2 al Giorno 29 Durata del ricovero al Giorno 29 Sopravvivenza (basata sulla mortalità per tutte le cause) al Giorno 60 e al Giorno 90
Sicurezza	

09 Jun 2020

Caratterizzare la sicurezza complessiva di ravulizumab + BSC rispetto alla BSC da sola nei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di TEAE e TESAE
PK/PD/Immunogenicità	
Caratterizzare PK/PD e immunogenicità di ravulizumab nei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Variazione della concentrazione sierica di ravulizumab nel tempo • Variazione delle concentrazioni sieriche di C5 libero e totale nel tempo • Incidenza e titolo di anticorpi anti-ALXN1210
Biomarcatori	
Valutare l'effetto dell'inibizione di C5 sull'attivazione sistemica del complemento, sull'infiammazione e sull'attività trombotica nei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Variazione nei livelli assoluti di biomarcatori ematici solubili associati all'attivazione del complemento, ai processi infiammatori e agli stati di ipercoagulabilità nel tempo
Esplorativi	
Valutare l'effetto di ravulizumab + BSC rispetto alla BSC da sola sulla progressione a insufficienza renale che richiede dialisi in pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza della progressione a insufficienza renale che richiede dialisi al Giorno 29
Valutare l'effetto di ravulizumab + BSC rispetto alla BSC da sola sul miglioramento clinico nei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo al miglioramento clinico (in base a una scala ordinale a 6 categorie modificata) nell'arco di 29 giorni
Valutare l'effetto di ravulizumab + BSC rispetto alla BSC da sola sulla qualità della vita associata alla salute dei pazienti con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Punteggi SF-12 e MCS al Giorno 29 (o alle dimissioni), Giorno 60 e Giorno 90
	<ul style="list-style-type: none"> • Punteggi EQ-5D-5L al Giorno 29 (o alle dimissioni), Giorno 60 e Giorno 90

Il basale è definito come l'ultima valutazione disponibile al momento o prima del Giorno 1 per tutti i pazienti. Il Giorno 1 sarà definito come la data della prima infusione di ravulizumab per i pazienti randomizzati a cui è stato somministrato ravulizumab e come la data della randomizzazione per i pazienti randomizzati a cui non è stato somministrato ravulizumab.

Abbreviazioni: BSC = migliore terapia di supporto; C5 = componente 5 del complemento; COVID-19 = malattia da Coronavirus 2019; EQ-5D-5L = questionario sulla qualità della vita a 5 dimensioni e 5 livelli; FiO₂ = frazione di ossigeno inspirato; MCS = indice dello stato mentale; PCS = indice dello stato fisico; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SF-12 = modulo abbreviato a 12 item; SOFA = valutazione dell'insufficienza d'organo sequenziale; SPO₂ = saturazione di ossigeno capillare periferico; TEAE = evento avverso emergente dal trattamento; TESAE = evento avverso serio emergente dal trattamento.

Disegno complessivo

Lo studio ALXN1210-COV-305 è uno studio multicentrico di fase 3, in aperto, randomizzato, controllato, concepito per valutare la sicurezza e l'efficacia di ravulizumab per via endovenosa (EV) + migliore terapia di supporto (BSC) rispetto alla sola BSC in pazienti con una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 e una presentazione clinica coerente con polmonite grave, lesione polmonare acuta o ARDS da COVID-19. Pazienti di almeno 18 anni di età, che pesano ≥ 40 kg e sono ricoverati in una determinata struttura ospedaliera per il trattamento, saranno sottoposti a screening per l'idoneità allo studio. Tenendo conto di un tasso di non valutabili del 10%, circa 270 pazienti saranno randomizzati in un rapporto 2:1 (180 pazienti a ricevere ravulizumab + BSC, 90 pazienti alla BSC da sola).

09 Jun 2020

I pazienti randomizzati a ravulizumab + BSC riceveranno una dose di ravulizumab basata sul peso il Giorno 1 (Tabella s1). Il Giorno 5 e il Giorno 10, saranno somministrate dosi da 600 mg o 900 mg di ravulizumab (in base alla categoria di peso) e il Giorno 15 i pazienti riceveranno 900 mg di ravulizumab. I pazienti in entrambi i gruppi di trattamento continueranno a ricevere farmaci, terapie e interventi secondo i protocolli ospedalieri di trattamento standard per tutta la durata dello studio.

Le visite di screening e del Giorno 1 possono svolgersi lo stesso giorno se il paziente ha soddisfatto tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione.

Dichiarazione di trasparenza:

Questo è uno studio in aperto con trattamento a gruppi paralleli.

Numero di pazienti:

Circa 270 pazienti (180 ravulizumab + BSC, 90 BSC da sola) saranno assegnati casualmente a 1 dei 2 gruppi di trattamento.

Gruppi di intervento e durata:

Lo studio consiste di un periodo di screening di massimo 3 giorni, un periodo di valutazione primaria di 4 settimane, una valutazione finale al Giorno 29 e un Periodo di follow-up di 8 settimane. Le 2 visite di follow-up saranno condotte a 4 settimane di distanza, sotto forma di telefonata se il paziente è stato dimesso dall'ospedale o di una visita di persona se il paziente è ancora ricoverato. La durata totale prevista della partecipazione di ogni paziente è di circa 3 mesi.

Lo schema posologico da somministrare durante questo studio è fornito nella Tabella s1. Non sono consentite dosi aggiuntive durante il periodo di valutazione primaria (ovvero, dal Giorno 1 al Giorno 29).

Tabella s1: schema posologico di ravulizumab per polmonite grave, lesione polmonare acuta o sindrome da distress respiratorio acuto da COVID-19

Peso corporeo del paziente (kg)¹	Dose del Giorno 1 (mg)	Dose del Giorno 5 (mg)	Dose del Giorno 10 (mg)	Dose del Giorno 15 (mg)
da 40 a <60	2400	600	600	900
da 60 a <100	2700	900	900	900
≥100	3000	900	900	900

¹. Il peso corporeo del paziente sarà registrato il giorno della visita di infusione. Se il peso non può essere ottenuto il giorno dell'infusione, può essere utilizzato il peso registrato durante la visita precedente dello studio.

Abbreviazione: COVID-19 = malattia da Coronavirus 2019.

Comitato per il monitoraggio dei dati: Sì