

## SINOSI

**Data e versione della sinossi del protocollo:** 10 dicembre 2020 / versione 1.0

**Promotore:** Dompè Farmaceutici, Milano

Codice di protocollo:

**Titolo del protocollo:** Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, sull'efficacia e la sicurezza di Reparixin nel trattamento di pazienti ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19

**Titolo breve:** studio di fase 3 sul Reparixin nella polmonite grave da COVID-19.

**Prodotto Medicinale in fase di Sperimentazione (IMP):** Compresse di Reparixin per uso orale e placebo corrispondente.

**Fase di sviluppo:** fase 3

**Periodo di studio previsto:** dal 1° trimestre 2021 al 2° trimestre 2021

**Numero previsto di centri di studio e sedi:** circa 15 centri di studio a livello europeo.

**Numero di soggetti partecipanti:** Il campione randomizzato coinvolgerà un totale di 303 soggetti con un rapporto di allocazione di 2:1 (202 nel gruppo Reparixin; 101 nel gruppo placebo). Non è previsto un tasso di abbandono significativo che possa influire sul numero di pazienti in studio.

### **Progettazione generale dello studio:**

Questo studio clinico è stato progettato come uno studio multicentrico randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza del Reparixin in pazienti adulti ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19. I pazienti saranno assegnati in maniera casuale, con un rapporto di allocazione non bilanciato (2:1), al trattamento con Reparixin compresse per uso orale da 1200 mg per 21 giorni o al placebo. La scelta di una randomizzazione non bilanciata è giustificata dalla necessità di acquisire esperienza e maggiori dati sulla sicurezza nella somministrazione del trattamento sperimentale nonché da una attesa migliore accettabilità dello studio da parte dei pazienti. La somministrazione del placebo al braccio di controllo è giustificata dall'indisponibilità di uno "standard di cura" ben definito per i soggetti con polmonite da COVID-19 candidati a questo studio. Tutti i pazienti riceveranno, sulla base delle esigenze cliniche individuali, le terapie di supporto standard che possono includere, tra l'altro, anticoagulanti, corticosteroidi e antibiotici, secondo la terapia standard locale e in linea con le linee guida internazionali (EMA). Le informazioni di follow-up sulle condizioni cliniche del paziente e sulla sopravvivenza saranno raccolte fino al giorno 60. È prevista un'analisi di efficacia e di futilità ad interim quando la metà dei pazienti coinvolti avrà raggiunto l'endpoint primario.

### **Obiettivi di studio e endpoint**

#### Obiettivi di studio:

Efficacia e sicurezza del trattamento con Reparixin rispetto al placebo (entrambi in aggiunta al trattamento standard) in pazienti adulti con polmonite grave da COVID-19.

#### Endpoint primario:

- Tempo di raggiungimento di un endpoint composito sulla base dei seguenti eventi, fino a 28 giorni (tempo che precede la prima manifestazione di uno qualsiasi dei seguenti eventi): morte, uso di ventilazione meccanica invasiva o di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), ricovero in terapia intensiva, uso di terapia di salvataggio (vedi Sezione: Terapia di salvataggio).

#### Endpoint secondario principale:

- Tempo alla morte,
- Incidenza del ricovero in terapia intensiva (considerando i pazienti con condizioni critiche associate quali shock settico, disfunzione cardiaca, malattia tromboembolica, esacerbazione di comorbidità sottostanti)
- Tempo al miglioramento (categoria 1 - 2 - 3 della Scala Ordinale di Miglioramento Clinico dell'OMS a 7 punti (OMS-OS))

#### Endpoint secondari ulteriori:

- Percentuale di soggetti che raggiungono l'endpoint composito (come descritto per l'endpoint primario) in momenti temporali prestabiliti: 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) giorni dopo la randomizzazione (*randomizzazione = giorno 1*),
- Variazioni medie del punteggio di gravità clinica in base alla scala OMS-OS a 7 punti misurate ai giorni: 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) dopo la randomizzazione;
- Tempo al miglioramento clinico 1 (declassamento di 1 categoria sulla scala OMS-OS a 7 punti) fino al giorno 28
- Tempo al miglioramento clinico 2 (declassamento di 2 categorie sulla scala OMS-OS a 7 punti) fino al giorno 28
- Tempo alla dimissione ospedaliera (fino al giorno 28)
- Stato clinico ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) - 60 ( $\pm 2$ ) sia in ospedale che a casa (scala OMS-OS a 7 punti). Quando il paziente è a casa il suo stato clinico può essere valutato per telefono
- Gravità della dispnea (scala Likert e scala VAS) ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Durata dell'ossigenoterapia (giorni) fino al giorno 28
- Incidenza dell'uso di ventilazione meccanica invasiva o di ECMO fino al giorno 28
- Durata della ventilazione meccanica invasiva o ECMO (giorni) fino al giorno 28
- Durata della ventilazione meccanica non invasiva (giorni) fino al giorno 28
- Durata del ricovero in terapia intensiva (giorni) fino al giorno 28
- Durata del ricovero ospedaliero dalla randomizzazione (giorni) fino al giorno 28
- Pressione parziale di ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ): variazione dal momento di ingresso nello studio (baseline) al primo valore giornaliero disponibile nei giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- pulsossimetria mediante misurazione della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso periferico ( $\text{SpO}_2$ ): variazione dal basale fino al primo valore disponibile ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Rapporto P/F [rapporto tra pressione parziale di ossigeno arteriolare ( $\text{PaO}_2$ ) e frazione inspirata di  $\text{O}_2$  ( $\text{FiO}_2$ )] dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Hs-CRP: variazione dal basale ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione (in alternativa, CRP9)

#### Endpoint esplorativi:

- Tempo tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio del trattamento sperimentale (giorni)
- Tempo tra il ricovero e l'inizio del trattamento sperimentale (giorni)
- Uso concomitante e off-label di altri trattamenti specifici per COVID-19[*per esempio: remdesivir ( $\pm$  baricitinib), idrossiclorochina, inibitori della proteasi (per esempio lopinavir / ritonavir, darunavir - atazanavir), inibitori delle tirosin chinasi (per esempio baricitinib, imatinib, gefitinib), plasma convalescente o immunoglobulina endovenosa*].  
L'intenzione dello sperimentatore di ricorrere all'uso off-label di altri farmaci anti-COVID-19 di supporto (non di salvataggio) deve essere discussa con il promotore dello studio e può essere consentita solo se quel farmaco è usato abitualmente in quella sede come terapia standard locale, se c'è la garanzia che sarà disponibile per tutta la durata dello studio e che sarà somministrato in modo uniforme a tutti i pazienti dello studio arruolati presso quel Centro.
- Livello delle citochine (IL-1, IL-6, IL-8) misurato alla baseline e i giorni 3 e 7 ( $\pm 1$ )
- Concentrazione di Reparixin nel siero misurata immediatamente prima e un'ora ( $\pm 15$  min) dopo la somministrazione al giorno 3.
- Carica virale SARS-CoV-2 (PCR quantitativa) testata mediante tampone nasofaringeo al momento della dimissione ospedaliera

#### Endpoint relativi alla sicurezza:

- Incidenza di eventi avversi
- Incidenza di eventi avversi gravi (secondo la classificazione NCI-CTCAE)
- Incidenza di infezioni batteriche
- Valori dei test ematologici/biochimici alla baseline e ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della quantità di neutrofili dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR; formula MDRD) dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della creatinina sierica dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della alanina transaminasi dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della aspartato transaminasi dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazione della bilirubina totale dalla baseline ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione
- Variazioni clinicamente significative all ECG al giorno 21 o alla fine del trattamento (EoT)
- Variazioni della Pressione Arteriosa, della frequenza cardiaca ai giorni 3 - 7 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) o fino alla dimissione.

#### **Popolazione studiata:**

Pazienti adulti ( $\geq 18$  <90 anni) ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19 confermata mediante PCR. La malattia è stata considerata grave in presenza di difficoltà respiratorie del paziente e necessità di ossigenoterapia.

Non si applicano restrizioni di genere e/o di etnia.

## **Criteri di inclusione/esclusione**

### Criteri di inclusione:

1. Soggetto di età compresa tra i 18 e i 90 anni, maschile e femminile, appartenente a qualsiasi gruppo etnico
2. Infezione da COVID-19 confermata mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) con tampone nasale/orofaringeo entro i 10 giorni precedenti al campionamento randomizzato.
3. Almeno uno dei seguenti eventi: 1) Difficoltà respiratoria con tachipnea ( $RR \geq 24$  respiri/min senza ossigeno); 2) Pressione parziale di ossigeno arteriosa ( $PaO_2$ ) / Frazione inspirata di  $O_2$  ( $FiO_2$ )  $>100$  e  $<300$ mmHg ( $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$ ), 3)  $SpO_2 \leq 94\%$  alla respirazione in aria ambiente. È consentito il calcolo della  $Sat/FiO_2$  mediante scale validate. Il Valore di riferimento P/F è l'ultimo disponibile prima della firma del consenso.
4. Necessità di ossigenoterapia (cioè inizio di ossigenoterapia o aumento del livello di ossigeno se utilizza ossigenoterapia a lungo termine) che richiede dispositivi a basso o alto flusso di ossigeno o ventilazione meccanica non invasiva (categoria 4 o 5 della scala a 7 punti OMS-OS)
5. L'imaging radiologico del torace (radiografia, TAC) conferma il coinvolgimento e l'infiammazione polmonare (presenza di opacità polmonari "a vetro smerigliato", ispessimento settale inter- e intra-lobulare, consolidamenti con distribuzione irregolare). In alternativa, ecografia che evidenzia linee B compatte e consolidamenti.
6. Infiammazione come evidenziato da almeno uno dei seguenti elementi: Lattico deidrogenasi (LDH)  $>$  range nella norma, proteina C reattiva (CRP)  $\geq 100$  mg/L o IL-6  $\geq 40$  pg/mL, ferritina sierica  $\geq 900$  ng/mL, XDP  $> 20$  mcg/mL.

### Criteri di esclusione:

1. Non sia possibile ottenere il consenso informato.
2. Insufficienza epatica con classe di Child Pugh B o C, o ALT o AST  $> 5$  volte rispetto al limite superiore;
3. insufficienza renale con velocità di filtrazione glomerulare stimata (MDRD)  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o paziente sottoposto a terapia sostitutiva renale continua, emodialisi o dialisi peritoneale.
4. Sepsi batterica (oltre a COVID-19)
5. Test per virus dell'influenza positivo, se effettuato durante la malattia in corso (nota: il test dell'influenza non è richiesto dal protocollo)
6. Immunodeficienza congenita o acquisita nota,
7. Pazienti con ipersensibilità all'ibuprofene o a più di un farmaco antinfiammatorio non steroideo o a più di un farmaco appartenente alla classe dei sulfamidici (ad es. sulfametazina, sulfametossazolo, sulfasalazina, nimesulide o celecoxib; l'ipersensibilità ai soli antibiotici sulfonamidici, ad es. sulfametossazolo, non è criterio di esclusione). Allergia nota a qualsiasi farmaco (sperimentale o non sperimentale) il cui uso è previsto nello studio.
8. Pazienti che ricevono altri farmaci non consentiti (*vedi paragrafo: Farmaci non consentiti*)
9. Emorragie gravi e attive come emottisi, emorragie gastrointestinali, emorragie cerebrali ed epistassi entro 1 mese prima dell'arruolamento.
10. Evidenza della progressione della malattia COVID-19 durante il trattamento precedentemente iniziato con remdesivir (da solo o in qualsiasi combinazione con altri trattamenti antivirali), inibitori della proteasi (ad esempio ritonavir, lopinavir, darunavir - atazanavir), inibitori delle tirosin chinasi (ad esempio baricitinib, imatinib, gefitinib), plasma convalescente o immunoglobulina endovenosa per COVID-19, o altri trattamenti sperimentali
11. Più di tre infusioni di remdesivir, compresa la dose di carico, prima della randomizzazione.
12. Donne in gravidanza e in allattamento.

13. Soggetto partecipante ad altri studi clinici interventistici. Soggetto sottoposto a terapia sperimentale nei 3 giorni o almeno 5 emivite precedenti.
14. Pazienti che al momento dell'arruolamento non si trovano in condizioni cliniche compatibili con la somministrazione orale del farmaco in studio.
15. P/F < 100 mmHg

### **Trattamenti previsti dallo studio:**

I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti per questo studio saranno casualmente assegnati con rapporto 2:1 a uno dei seguenti gruppi di trattamento:

Gruppo 1: Compresse di Reparixin per uso orale 1200 mg TID per un massimo di 21 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, oltre alle terapie di supporto standard.

Gruppo 2 (controllo): placebo (identico alle compresse di Reparixin) per un massimo di 21 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, oltre alle terapie di supporto standard.

L'allocazione casuale dei partecipanti sarà effettuata attraverso un sistema di risposta interattiva (IRS). Il numero del kit di ogni paziente sarà associato in modo casuale ad uno dei due gruppi di trattamento. La lista di randomizzazione verrà fornita alla struttura che si occupa dell'imballaggio/etichettatura dell'IMP ai fini della preparazione dell'IMP. Ad ogni paziente verrà attribuito un codice di assegnazione secondo la lista di randomizzazione stratificata. I partecipanti che abbandonano il trial dopo la randomizzazione non saranno sostituiti

La randomizzazione sarà stratificata per sede, sesso e classe di età (<65 anni vs  $\geq$  65 anni) per garantire un'allocazione bilanciata tra i gruppi di trattamento. La lista di randomizzazione stratificata a blocchi permutati sarà generata mediante una procedura computerizzata da un esperto di statistica indipendente non coinvolto nella conduzione dello studio.

### **Apertura del cieco:**

Saranno consentite singole violazioni del codice per ogni soggetto coinvolto in caso di emergenza medica che renda necessaria la conoscenza del trattamento assegnato al soggetto. Solo lo sperimentatore responsabile o i delegati autorizzati possono violare il codice tramite il sistema IRT. Qualsiasi violazione del codice del trattamento da parte del personale di ricerca deve essere immediatamente segnalata al promotore e deve includere una nota esplicativa relativa alla violazione. Se possibile, il promotore deve essere contattato per discutere il caso prima dell'apertura del cieco. La regola generale è che la violazione del codice è consentita solo se la conoscenza dell'effettivo trattamento sia necessaria per prendere una decisione appropriata in merito ad azioni/trattamenti che riguardano la sicurezza del paziente.

Il Comitato di Monitoraggio Dati (DMC) avrà accesso ai dati in aperto per gruppo di trattamento e ai dati in aperto completi.

Il personale del Dipartimento di Farmacovigilanza di Dompè può aprire il codice dello studio relativamente ai soggetti che manifestano un grave effetto collaterale inatteso (SUSAR), al fine di determinare se il singolo caso richieda una segnalazione immediata.

### **Terapia di salvataggio:**

Si definisce terapia di salvataggio qualsiasi terapia farmacologica che includa l'uso di farmaci che hanno ricevuto l'approvazione finale o condizionata per la cura dell'infezione da COVID-19 in qualsiasi paese dell'UE o che sono stati utilizzati off-label a discrezione dello sperimentatore la cui efficacia contro l'infezione COVID-19<sup>(2)</sup> è stata dimostrata scientificamente, che viene introdotta

dopo l'inizio dello studio a causa di un significativo peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Il peggioramento delle condizioni cliniche può essere dovuto all'evidenza di inefficacia dell'IMP o ad eventi avversi clinicamente significativi che si sospetta siano correlati all'IMP.

Il termine evidenza di inefficacia indica un peggioramento della condizione clinica tale da richiedere il ricorso a ventilazione meccanica invasiva, ECMO o terapia intensiva.

La necessità di un farmaco di salvataggio implica l'interruzione dell'IMP e corrisponde al raggiungimento di un endpoint primario combinato. Successivamente, il paziente continuerà la fase di follow-up dello studio.

#### **Farmaci non consentiti:**

I farmaci non consentiti (sia allo screening, sia introdotti durante lo studio) comprendono farmaci concomitanti per i quali si sospetta, sulla base delle rispettive vie metaboliche, una significativa interazione farmaco-farmaco che porta ad alterazioni metaboliche.

Il Reparixin è catalizzato dal CYP2C9 e in misura minore dal CYP2C19 e ha un certo potenziale *in vitro* come inibitore non competitivo dell'enzima epatico umano CYP3A4.

Tuttavia, al momento attuale, non sono note interazioni farmacologiche indesiderate clinicamente significative.

Riguardo al Remdesivir (*che ha recentemente ricevuto l'approvazione condizionata per il trattamento di COVID-19; giugno 2020*) non sono stati eseguiti studi clinici di interazione e il potenziale di interazione complessivo di questo farmaco è attualmente sconosciuto. Tuttavia, il Reparixin non è un substrato degli enzimi microsomiali di cui il Remdesivir è un inibitore *in vitro* (CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3) o un induttore (CYP1A2, CYP3A).

I pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione durante i giorni di somministrazione del Remdesivir se questo è somministrato in concomitanza con il Reparixin.

#### **Durata dello studio:**

La durata del trattamento sarà di un massimo di 21 giorni, con un periodo di follow-up che durerà fino a 60 giorni dalla baseline.

Il trattamento sarà interrotto al momento della decisione di dimettere il paziente dall'ospedale, anche se il paziente è ancora ricoverato ma non ha più bisogno di ossigenoterapia o di cure mediche significative.

Il trattamento non è permesso a casa del paziente.

Per quanto riguarda i soggetti dimessi prima del completamento del periodo di 21 giorni di trattamento, le visite di controllo (preferibilmente di persona presso il Centro, o tramite una telefonata) si terranno nei giorni 8 ( $\pm 1$ ) - 14 ( $\pm 2$ ) - 21 ( $\pm 2$ ) - 28 ( $\pm 2$ ) e/o 60 ( $\pm 2$ ) a seconda del momento in cui avviene la dimissione.

**Definizione di fine studio (EOS - End of Study):** Per EOS si intende l'ultimo giorno in cui l'ultimo paziente completa l'ultima valutazione dello studio (comprese le valutazioni di follow-up), o revoca il consenso a partecipare allo studio, compresi i casi di rifiuto o incapacità di sottoporsi al follow-up, o è deceduto o non reperibile per il follow-up (lost to follow-up).

**Definizione di fine trattamento (EOT - End of treatment):** Si definisce EOT l'ultimo giorno di trattamento di un paziente randomizzato. L'EOT si raggiunge al termine del periodo di trattamento programmato (fino a 21 giorni), o al momento della dimissione dall'ospedale, o in qualsiasi momento il trattamento venga interrotto anticipatamente per qualsiasi motivo (ad es. per eventi avversi,

inefficacia, revoca del consenso al trattamento). L'EOT di pazienti randomizzati ma che non hanno iniziato alcun trattamento effettivo corrisponde alla data di randomizzazione.

### **Criteri di interruzione per singoli partecipanti:**

Il trattamento oggetto dello studio dovrebbe essere interrotto prematuramente per un partecipante in presenza di uno dei seguenti motivi:

- il soggetto non acconsente più a partecipare alla fase di trattamento dello studio, ma dà il proprio consenso per continuare la raccolta di informazioni nella fase di follow-up (deve essere firmato un consenso specifico). Il paziente può decidere di revocare totalmente il proprio consenso per lo studio, compreso il consenso per la raccolta di informazioni nella fase di follow-up,
- il medico decide che interrompere il trattamento in studio sia la scelta migliore per il soggetto,
- il medico decide di iniziare una terapia di salvataggio a causa della scarsa efficacia o della scarsa tollerabilità del trattamento sperimentale.  
In particolare, il trattamento sarà interrotto in caso di significativo peggioramento della funzione renale con eGFR (MDRD) inferiore a 30 ml/min/1,75m<sup>2</sup> o un aumento della creatinina serica maggiore del 50% rispetto al basele
- gravi deviazioni dal protocollo

Il follow-up dovrà essere eseguito fino alla fine dello studio (EOS) su tutti i soggetti partecipanti, compresi i casi di abbandono per qualsiasi motivo, a meno che il paziente non ritiri il proprio consenso alla continuazione dello studio, compreso il follow-up.

### **Criteri di interruzione dello studio clinico:**

Il promotore può interrompere anticipatamente questo studio, nella sua interezza o in una qualsiasi sede di studio, per una causa ragionevole, a condizione che ne venga data comunicazione scritta in anticipo rispetto al termine previsto. Non è necessario il preavviso se lo studio viene interrotto per motivi di sicurezza.

In tal caso saranno prese in considerazione le raccomandazioni del Comitato di Monitoraggio Dati.

Se il promotore interrompe lo studio per motivi di sicurezza, ne informa immediatamente lo sperimentatore e fornisce successivamente istruzioni scritte per l'interruzione dello studio.

**Comitato di monitoraggio dati (DMC):** Sarà nominato un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (DMC) responsabile di salvaguardare gli interessi dei partecipanti allo studio, valutare la sicurezza e l'efficacia degli interventi durante lo studio e monitorare la conduzione complessiva dello studio clinico. Queste funzioni saranno svolte in maniera continuativa per tutta la durata della sperimentazione. Il DMC fornirà raccomandazioni relative all'interruzione o al proseguimento della sperimentazione. Al fine di contribuire a migliorare l'integrità della sperimentazione, il DMC può anche formulare raccomandazioni relative alla selezione/arruolamento/permanenza dei partecipanti, alla loro gestione, al miglioramento dell'osservazione dei regimi specificati dal protocollo e alla permanenza dei partecipanti, nonché alle procedure per la gestione dei dati e il controllo della qualità.

Il DMC avrà una funzione di consulenza per il gruppo che dirige la sperimentazione clinica (il Comitato Scientifico dello studio). Il Comitato Scientifico sarà composto dal team di ricerca del promotore e dagli sperimentatori leader dello studio, che avranno la responsabilità congiunta della progettazione, della conduzione e dell'analisi dello studio clinico. Il Comitato Scientifico avrà la responsabilità di rivedere tempestivamente le raccomandazioni del DMC, di decidere se continuare o terminare la sperimentazione e di determinare se siano necessarie modifiche al protocollo o cambiamenti nella conduzione dello studio.

**Piano statistico:**

La dimensione del campione dello studio è calcolata sulla base dei risultati preliminari dello studio REPAVID-19 (studio in aperto di fase II) con Reparixin.

Ogni paziente sarà assegnato in modo casuale ai gruppi Reparixin o Controllo secondo un rapporto di allocazione di 2:1 e seguito per l'intera durata del trattamento e del follow-up per la raccolta degli endpoint di efficacia.

Con Reparixin è atteso un miglioramento del tempo mediano all'endpoint primario del +50%. Ipotizzando una distribuzione esponenziale, un totale di 300 eventi (corrispondenti ad un campione di circa 303 pazienti) permetterà di avere il 90% di possibilità di mostrare la superiorità del Reparixin rispetto al controllo utilizzando un test dei ranghi logaritmici ad un livello di significatività unilaterale di 0,025. Non è previsto alcun abbandono.

È prevista un'analisi di efficacia e di futilità ad interim quando la metà dei pazienti coinvolti avrà raggiunto l'endpoint primario. Per controllare gli errori di tipo I e II saranno utilizzate le funzioni d'uso di O'Brien-Fleming. Non è necessaria alcuna correzione ulteriore per la molteplicità delle ipotesi.

Sono state definite statistiche di sintesi per le variabili quantitative (numero di osservazioni, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo) e qualitative (numero e percentuale per categoria). Se opportuno, saranno indicati intervalli di confidenza intorno alla media o proporzioni. Per le variabili di tempo all'evento, il tempo cumulativo di assenza di evento sarà valutato con il metodo Kaplan-Meier (KM) mentre il confronto delle curve tra bracci sarà effettuato con il test dei ranghi logaritmici. I grafici KM saranno presentati insieme al numero di soggetti a rischio in un determinato punto temporale.

L'endpoint primario composito sarà riassunto insieme ai singoli componenti da un tasso di risposta binomiale in ogni punto temporale (sarà considerato solo il primo evento). Sarà utilizzato il metodo Clopper-Pearson per stimare gli IC bilaterali al 95%. Le analisi primarie relative al tempo all'endpoint composito saranno eseguite utilizzando il metodo KM mentre sarà utilizzato il test unilaterale dei ranghi logaritmici per verificare le differenze tra i gruppi di trattamento. I soggetti per cui non si è manifestato un evento al momento del blocco del database saranno censurati alla data del blocco del database. I soggetti che hanno interrotto la sperimentazione senza un evento saranno censurati alla data di interruzione.

I risultati dell'analisi primaria saranno valutati nelle analisi di sensibilità mediante un modello di regressione di Cox, utilizzando la classe di età e il sesso (nel piano di analisi statistica potrebbero essere aggiunte ulteriori covariate) per valutare la solidità dei risultati relativi all'endpoint primario rispetto alla presenza di confondenti. Inoltre, (l'analisi?) del tempo all'evento sarà effettuata separatamente per ogni singolo componente dell'endpoint primario in modo da poterla adeguare in base alla presenza di possibili rischi concorrenti. Ulteriori rischi concorrenti che impediscono l'osservazione di un endpoint composito saranno gestiti con lo stesso approccio. I risultati dell'analisi di sopravvivenza standard (metodo KM) saranno confrontati con quelli dei metodi di rischio concorrente, ovvero la funzione di incidenza cumulativa (CIF) e il test di Gray.

Se l'analisi principale dell'endpoint primario porta al rifiuto delle ipotesi nulle, gli endpoint secondari principali saranno testati in modo condizionale e sequenziale per mostrare la superiorità del Reparixin rispetto al placebo secondo la sequenza di classificazione predefinita. Indipendentemente dai risultati relativi agli endpoint primari, tutti gli endpoint secondari saranno analizzati in ogni punto temporale disponibile per mezzo di statistiche di sintesi e di opportuni test parametrici a seconda della natura della variabile e della sua distribuzione. Tutte le analisi saranno di natura descrittiva. Potrebbe essere utilizzata la trasformazione dei dati al fine di soddisfare l'ipotesi di normalità richiesta dai test statistici parametrici. Nel caso in cui tali ipotesi non siano soddisfatte, si ricorrerà a test di controparte non parametrici. Le variazioni rispetto al valore di baseline (per le variabili continue) e delle tabelle



di contingenza rispetto alla baseline (per le variabili categoriali) saranno riassunte anche per tutte le visite successive alla baseline.

Gli effetti avversi saranno presentati in termini di numero di effetti avversi e di incidenza. Altri parametri di sicurezza saranno riassunti per trattamento ad ogni visita disponibile attraverso statistiche descrittive.

Il Safety Analysis Set (SAS) e il Full Analysis Set (FAS) saranno composti da tutti i pazienti randomizzati che riceveranno almeno una dose del farmaco in sperimentazione. Il SAS sarà analizzato in base al trattamento effettivamente ricevuto; il FAS sarà analizzato secondo il principio ITT, cioè in base all'allocazione al trattamento. La popolazione Per Protocol (PP) includerà tutti i pazienti del FAS che non sperimentano scostamenti dal protocollo rilevanti. Le analisi di efficacia primarie e secondarie saranno condotte sulla popolazione FAS, mentre le popolazioni SAF e PP saranno utilizzate rispettivamente per le analisi di sicurezza e di sensibilità.

Il Piano di Analisi Statistica dello Studio (SAP), in cui saranno elaborate in maniera più tecnica e dettagliata le principali caratteristiche delle analisi statistiche, sarà completato prima dell'analisi ad interim. Qualsiasi scostamento dal piano statistico originale sarà descritto nel Report dello Studio Clinico (Clinical Study Report).