

SINOSSI DEL PROTOCOLLO A0001B

Studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, multicentrico, adattativo di fase II-III senza soluzione di continuità per selezionare la dose e valutare la sicurezza e l'efficacia dell'anticorpo monoclonale MAD0004J08 in pazienti adulti con diagnosi recente di COVID-19 da asintomatico a moderatamente severo

Tipo di documento: Sinossi

Basato su: Protocollo Originale v8 datato 24 marzo 2021

Versione: 1.0

Data: 29 marzo 2021

Sinossi del Protocollo

Titolo dello studio	Studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, multicentrico, adattativo di fase II-III senza soluzione di continuità per selezionare la dose e valutare la sicurezza e l'efficacia dell'anticorpo monoclonale MAD0004J08 in pazienti adulti con diagnosi recente di COVID-19 da asintomatico a moderatamente severo
Numero di protocollo	A0001B
Sponsor	Toscana Life Sciences - Sviluppo (TLS-S), Siena, Italy
Fase di sviluppo	II-III
Razionale	<p>MAD0004J08 è un potente anticorpo monoclonale (<i>monoclonal AntiBody</i> - mAb) IgG1 neutralizzante che ha come target la proteina spike di SARS-CoV-2. MAD0004J08 blocca l'adesione virale e l'ingresso nelle cellule umane e neutralizza il virus. Grazie alla sua elevata affinità e potenza, MAD0004J08 può accelerare la clearance del virus e prevenire il deterioramento clinico dei pazienti COVID-19, specialmente se somministrato poco dopo l'infezione, e prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti non infetti. Data la sua elevata potenza, MAD0004J08 dovrebbe essere efficace a basse dosi (nel range dei mg) e quindi sarà somministrato tramite iniezione intramuscolare (IM), diversamente dal bolo endovenoso richiesto da mAb ad alte dosi. La via di somministrazione intramuscolare faciliterebbe il trattamento, elemento che sarebbe di particolare importanza nel contesto della pandemia di COVID-19 in corso.</p> <p>Gli obiettivi di questo studio clinico adattivo di fase II-III senza soluzione di continuità sono:</p> <p>Stadio 1 (Fase II)</p> <p>1) Selezionare un livello di dosaggio per la progressione allo Stadio 2</p> <p>Stadio 1 + Stadio 2 (Fase III)</p> <p>2) Fornire evidenze confermatorie della sicurezza e dell'efficacia per l'approvazione regolatoria.</p> <p>Se vengono acquisite evidenze robuste, verrà presa in considerazione la sottomissione anticipata alle autorità di regolatorie per l'approvazione condizionale/di emergenza all'uso.</p>
Descrizione dello studio	<p>Questo studio clinico è progettato come uno studio randomizzato, stratificato, controllato verso placebo in doppio cieco, multicentrico, adattivo senza soluzione di continuità.</p> <p>La popolazione target dello studio è costituita da pazienti adulti di età ≥ 18 anni con diagnosi recente (≤ 3 giorni dal primo tampone positivo effettuato) di COVID-19 da asintomatico a moderatamente severo al basale.</p>

	<p>Ai pazienti con comorbidità sarà consentito l'ingresso in studio a condizione che siano soddisfatti tutti i criteri di inclusione ed esclusione. I partecipanti non necessiteranno di ospedalizzazione al basale.</p> <p>Lo studio è progettato in due stadi:</p> <p>Nello Stadio 1 i partecipanti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione saranno randomizzati (con rapporto 1:1:1) a uno dei seguenti tre trattamenti in studio oltre al trattamento standard (<i>Standard of Care</i> - SoC):</p> <ul style="list-style-type: none">– MAD0004J08 400 mg, dose singola– MAD0004J08 100 mg, dose singola– Placebo, dose singola <p>Al raggiungimento di un numero predefinito di eventi (vedi oltre per la definizione), i dati verranno analizzati seguendo un piano di analisi ad interim predefinito. In base ai risultati dell'analisi ad interim e dei criteri predefiniti, il <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) raccomanderà se lo studio dovrà procedere allo Stadio 2 e, in tal caso, raccomanderà uno dei due trattamenti MAD0004J08 per lo Stadio 2. In alternativa, il DMC raccomanderà di interrompere lo studio per futilità o per efficacia seguendo criteri predefiniti. Le decisioni finali saranno prese da un sottogruppo dello <i>Steering Committee</i> (SC), che comprende rappresentanti senior dello Sponsor, sulla base dei risultati riassuntivi. A tale sottogruppo verranno forniti i risultati dei confronti tra gruppi.</p> <p>In caso di proseguimento dello studio, sarà avviato lo Stadio-2 ed i partecipanti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione saranno randomizzati (con rapporto 1:1) a uno dei due trattamenti oltre al trattamento SoC:</p> <ul style="list-style-type: none">– MAD0004J08, dose selezionata nello stadio 1, dose singola– Placebo, dose singola <p>Sono programmate dodici (12) visite di studio e 2 contatti telefonici per ciascun partecipante nel corso di circa 168 giorni (fare riferimento allo schema delle attività [<i>Schedule of Activities</i> – SoA] alla Sezione 1.3 del Protocollo). Potranno essere necessarie visite aggiuntive ad hoc per confermare l'eradicazione di SARS-CoV-2 dalle vie respiratorie superiori (<i>Upper Respiratory Tract</i> - URT) dopo il primo tampone negativo.</p> <p>Data la necessità di ridurre al minimo il tempo tra diagnosi e trattamento, le procedure di screening, le procedure basali, la randomizzazione e la somministrazione del trattamento in studio avranno luogo tipicamente lo stesso giorno (Giorno 1, Visita 1) presso il centro sperimentale. Tuttavia, se viene mantenuto il limite di ≤ 3 giorni tra l'effettuazione del tampone ed il trattamento, la Visita 1 può essere effettuata in due giorni (Giorno 0 e 1).</p> <p>Alla Visita 1 (basale) tutti i partecipanti saranno sottoposti a test per IgA e IgG sieriche specifiche per la proteina spike (S) e per IgG specifiche per la proteina del nucleocapside (N): i partecipanti che risulteranno negativi a tutti e tre gli anticorpi al basale sono indicati come sieronegativi; i partecipanti con esito positivo a uno qualsiasi dei tre anticorpi al basale sono indicati come sieropositivi.</p>
--	--

	<p>Le visite dal Giorno 3 al Giorno 21 (Visite da 2 a 9) saranno condotte dal personale dello studio presso il domicilio del partecipante, a meno che il partecipante non sia ricoverato in ospedale. Le visite dal Giorno 28 al Giorno 168 (Visite da 10 a 12) saranno condotte presso il centro sperimentale.</p> <p>I partecipanti che richiedono il ricovero durante il periodo di studio devono essere ricoverati presso il centro sperimentale in cui è stata condotta la Visita 1. Le visite e le procedure durante il ricovero saranno condotte secondo il protocollo, nella misura in cui le condizioni del partecipante lo consentono. Una volta che un partecipante viene dimesso dall'ospedale, le successive visite a casa e al centro riprenderanno come da protocollo.</p> <p>I tamponi nasofaringei saranno eseguiti ad ogni visita programmata. Potranno essere effettuati ulteriori tamponi per confermare l'eradicazione dopo il primo tampone negativo. I tamponi saranno sottoposti a test per carica virale SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi inversa (<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> RT-PCR).</p> <p>Questo è uno studio guidato dagli eventi (<i>event-driven</i>). L'evento per un singolo partecipante è il primo tampone nasofaringeo che risulta negativo per SARS-Cov-2 tramite RT-PCR, seguito da un ulteriore tampone nasofaringeo negativo effettuato almeno 24 ore dopo.</p> <p>Gli endpoint di sicurezza ed efficacia verranno opportunamente analizzati in due popolazioni target ed in tre finestre temporali:</p> <p>Popolazioni primarie: 1) tutti i partecipanti randomizzati (ALL), e 2) partecipanti randomizzati sieronegativi (SEROneg).</p> <p>Finestre temporali (definite a livello del singolo partecipante): 1) dal basale (Visita 1) fino alla fine dello Studio 1 o all'uscita anticipata dallo studio (<i>dropout</i>) (analisi ad interim), 2) dal basale (Visita 1) fino alla fine dello Studio 2 o al <i>dropout</i> (analisi primaria), 3) dal basale (Visita 1) alla fine dello studio (Visita 12) o al <i>dropout</i> (analisi finale).</p> <p>Le finestre temporali ad interim e primaria sono variabili, mentre la finestra temporale finale è fissa a meno che il partecipante non interrompa anticipatamente lo studio.</p> <p>Il DMC composto da esperti indipendenti dallo Sponsor monitorerà la sicurezza e il benessere dei partecipanti per tutta la durata dello studio e farà delle raccomandazioni sul proseguimento dello studio al termine dello Studio 1 (vedi sopra) .</p> <p>Il SC che comprenderà personale dello Sponsor, assicurerà una gestione trasparente dello studio secondo il protocollo e prenderà le decisioni finali sulla progressione dello studio prendendo in considerazione le raccomandazioni del DMC (vedi sopra).</p>
Obiettivi	<p>Sicurezza</p> <p>Primario: valutare la sicurezza e la tollerabilità di MAD0004J08 in termini di eventi avversi severi e seri.</p> <p>Secondario: valutare la sicurezza e la tollerabilità complessive, la reattogenicità locale e la produzione di anticorpi antifarmaco specifici per MAD0004J08.</p>

	<p>Efficacia</p> <p>Primario: dimostrare che MAD0004J08 riduce il tempo di scomparsa (<i>clearance</i>) di SARS-CoV-2 dall'URT.</p> <p>Secondario principale: dimostrare che MAD0004J08 riduce la proporzione di partecipanti che presentano uno degli esiti clinici che fanno parte dell'endpoint composito (vedi oltre).</p> <p>Secondario: valutare l'impatto di MAD0004J08 sul virus SARS-CoV-2 nell'URT e sul decorso clinico di COVID-19.</p>
Endpoints	<p>Tutti gli endpoints saranno analizzati nelle popolazioni primarie ALL e SEROneg.</p> <p><u>Sicurezza</u></p> <p>Primario: proporzione di partecipanti con eventi avversi (<i>Adverse Event</i> -AE) severi (Grado 3) non sollecitati e/o eventi avversi seri (<i>Serious Adverse Event</i> - SAE) non sollecitati.</p> <p>Secondari: proporzione di partecipanti con AE non sollecitati, compresi risultati di laboratorio clinicamente rilevanti ed anomalie dell'ECG e con AE sollecitati locali in corrispondenza del sito di iniezione; proporzione di pazienti testati che sviluppano ADA (il test per ADA è limitato ai primi 60 partecipanti randomizzati)</p> <p><u>Efficacia</u></p> <p>Primario: tempo alla clearance di SARS-CoV-2 dall'URT. L'endpoint primario viene censurato al Giorno 28.</p> <p>Secondario principale: proporzione di pazienti che manifestano almeno uno dei seguenti eventi: saturazione capillare periferica dell'ossigeno (SpO₂) < 94%, inizio o aumento (*) dell'ossigenoterapia a domicilio, ospedalizzazione, decesso (endpoint composito clinico).</p> <p>Secondari: clearance virale e carico virale nell'URT e SpO₂% per visita, sintomi clinici di COVID-19, inizio o aumento (*) dell'ossigenoterapia a domicilio, proporzione di pazienti ospedalizzati, con ossigenoterapia ospedaliera, ricoverati in terapia intensiva (<i>Intensive Care Unit</i> – ICU) e deceduti; durata dell'ospedalizzazione, della permanenza in ICU e dell'ossigeno terapia.</p> <p>(*) I pazienti arruolati nello studio non devono necessitare di ossigenoterapia a domicilio dovuta a COVID-19 al basale (vedi oltre); l'aumento dell'ossigenoterapia a domicilio si applica solo a pazienti con condizioni concomitanti diverse da COVID-19 che necessitano di tale terapia (ad es. BPCO).</p>
Popolazione in studio	<p>La dimensione campionaria target stimata per lo studio è di 806 partecipanti randomizzati, di cui 403 (~50%) sieronegativi. Nel caso in cui la proporzione di partecipanti sieronegativi dovesse essere inferiore al 50%, l'arruolamento proseguirà fino a quando non sarà raggiunto il numero predefinito di eventi nella popolazione SEROneg.</p> <p>L'analisi ad interim sarà effettuata quando si saranno verificati 334 eventi di endpoint primario (vedi sopra per la definizione) nella popolazione ALL e si saranno verificati 170 eventi nella popolazione SEROneg. L'analisi primaria sarà condotta quando si</p>

	<p>saranno verificati 546 e 277 eventi nelle due popolazioni, rispettivamente. Sulla base di diverse assunzioni i, si prevede che la dimensione campionaria dello Studio 1 (tutti i pazienti randomizzati prima dell'analisi ad interim) sarà di circa il 50% del campione totale (cioè ~ 402).</p> <p>Criteri di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consenso informato scritto ottenuto prima dell'effettuazione di qualsiasi procedura dello studio da ogni paziente in grado di dare il consenso o, quando il paziente non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale / autorizzato. 2. Età ≥ 18 anni. 3. Primo tampone nasofaringeo con esito positivo per SARS-CoV-2 mediante RT-PCR effettuato non più di 3 giorni prima della randomizzazione (Visita 1). I risultati dei test semiquantitativi "rapidi" non sono accettabili. 4. Pazienti asintomatici o moderatamente sintomatici senza necessità di ricovero immediato: grado 1, grado 2 o grado 3 della scala <i>Clinical Severity Scale</i>. 5. Non potenzialmente fertili (fase di post-menopausa, sterilità indotta chirurgicamente o farmacologicamente) o, se potenzialmente fertili, con test di gravidanza sulle urine negativo (donne) e impegno a utilizzare almeno 2 forme di contraccezione per almeno 168 giorni dalla somministrazione del farmaco in studio (uomini e donne). <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. COVID-19 severo o critico: grado 4 o grado 5 della scala di severità clinica. 2. Ospedalizzazione in corso e/o ospedalizzazione o visita al pronto soccorso nei 14 giorni precedenti. 3. Necessità di ospedalizzazione immediata per qualsiasi motivo a giudizio dello sperimentatore. 4. Patologia epatica severa determinata da valori di ALT e/o AST >5 ULN (<i>Upper Normal Limit</i> – limite superiore di normalità) e/o anamnesi di cirrosi epatica. 5. Patologia renale severa determinata da clearance creatinina (<i>Creatinine Clearance</i> – CcCl) stimata <30 mL/min o creatinina sierica >2 mg/dL (>176.8 $\mu\text{mol/L}$) o dialisi renale in corso. 6. Conta assoluta dei neutrofili (<i>Absolute Neutrophil Count</i> – ANC) $< 1000/\mu\text{L}$. 7. Malattia demielinizzante e malattia del tessuto connettivo. 8. Tubercolosi attiva o sospetta infezione attiva batterica, micotica, virale o altra infezione (oltre a COVID-19). 9. Qualsiasi condizione che, a giudizio dello sperimentatore, possa subire un impatto negativo dai trattamenti in studio e/o dalle procedure dello studio. 10. Qualsiasi condizione, compresi disturbi psichiatrici, abuso di alcol o di sostanze che a giudizio dello sperimentatore possa interferire con il completamento delle procedure dello studio.
--	--

		<p>11. Qualsiasi condizione con un'aspettativa di vita <6 mesi a giudizio dello sperimentatore.</p> <p>12. Gravidanza in corso o pianificata.</p> <p>13. Allattamento in corso.</p> <p>14. Anamnesi di evento potenzialmente letale nel mese precedente la Visita 1.</p> <p>15. Anamnesi di intervento chirurgico nel mese precedente la visita 1.</p> <p>16. Anamnesi di trattamento con componenti ematici nei 6 mesi precedenti la Visita 1.</p> <p>17. Anamnesi di cancro trattato con chemioterapia nel 6 mesi precedenti la Visita 1.</p> <p>18. Anamnesi di trapianto d'organo solido in qualsiasi momento prima della Visita 1.</p> <p>19. Anamnesi di reazione allergica severa e/o seria ad anticorpi monoclonali o a qualsiasi componente di MAD0004J08, compresa anafilassi, in qualsiasi momento prima della Visita 1.</p> <p>20. Trattamento con un farmaco o un vaccino sperimentale entro 5 emivite o 30 giorni (scegliere l'intervallo più lungo) dalla randomizzazione.</p> <p>21. Trattamento in qualsiasi momento con gli anticorpi monoclonali bamlanivimab, la combinazione bamlanivimab + etesevimab e la combinazione casiribimab + imdevimab.</p> <p>La somministrazione di un vaccino approvato per COVID-19 NON costituisce un criterio di esclusione, ovvero è compatibile con l'arruolamento nello studio se sono soddisfatti tutti i criteri di inclusione ed esclusione.</p>
Trattamento studio	in	<p>Prodotti medicinali sperimentali (<i>Investigational Medicinal Products</i> – IMP, detti anche farmaci in studio)</p> <ul style="list-style-type: none"> – MAD0004J08 (anticorpo monoclonale umano), 100 mg in una fiala 2R da 2.5 mL <ul style="list-style-type: none"> ○ Sostanza attiva : MAD0004J08 42.5 ± 2.5 mg / mL = 100 ± 10 mg/fiala ○ Buffer: fosfato di sodio monoidrato monobasico (1,89 g/L), fosfato di sodio dibasico anidro (0,92 g/L), soluzione salina NaCl 0,9% (a 2,5 mL) – Placebo: soluzione salina NaCl 0.9% in una fiala 2R da 2.5 mL. <p>I partecipanti saranno randomizzati a uno di tre trattamenti (con rapporto 1:1:1) nello Studio 1 e a uno di due trattamenti (con rapporto 1:1) nello Studio 2, come precedentemente descritto.</p> <p>Ciascun partecipante riceverà una singola dose di trattamento in studio somministrato sotto forma di due iniezioni intramuscolari da 5.0 mL ciascuna.</p> <p>Oltre ai trattamenti in studio, i pazienti in tutti e tre i gruppi di trattamento riceveranno SoC come ritenuto appropriato dal medico curante e dallo sperimentatore.</p>