

1.1 SINOSSI

TITOLO DEL PROTOCOLLO: STUDIO DI FASE Ib, A BRACCIO SINGOLO, IN APERTO VOLTO A VALUTARE LA FARMACOCINETICA, LA FARMACODINAMICA E LA SICUREZZA DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTI PEDIATRICI RICOVERATI CON COVID-19

Razionale dello studio

Malgrado si stia rendendo disponibile un numero crescente di opzioni di trattamento per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e nonostante i vaccini siano in grado di prevenire efficacemente l'infezione dovuta alla sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 e ridurre il rischio di ricovero negli adulti, le opzioni di trattamento sviluppate per i bambini sono molto limitate e non è stato approvato nessun vaccino nei bambini di età inferiore ai 12 anni al momento della definizione del disegno dello studio. Di conseguenza, sussiste un'urgente esigenza medica di terapie efficaci per i bambini affetti da COVID-19, in particolare i bambini che sono ricoverati e che richiedono ossigeno supplementare.

Tocilizumab (TCZ) ha dimostrato un profilo rischio/beneficio favorevole negli adulti ricoverati con COVID-19 e ha un profilo di efficacia e sicurezza consolidato nelle indicazioni pediatriche approvate, configurandosi come un'opzione di trattamento potenzialmente efficace per la COVID-19 nei pazienti pediatrici ricoverati. L'obiettivo di questo studio di Fase Ib è valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e l'efficacia esplorativa di TCZ in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età ricoverati con COVID-19, che ricevono corticosteroidi sistemici e richiedono ossigeno supplementare o ventilazione meccanica.

Obiettivi ed endpoint

Questo studio valuterà la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e l'efficacia esplorativa di TCZ in partecipanti pediatrici ricoverati con COVID-19. L'obiettivo primario e gli obiettivi secondari specifici, nonché gli endpoint corrispondenti dello studio sono delineati di seguito.

Obiettivo primario	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Caratterizzare la farmacocinetica di TCZ fino al Giorno 28 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrazioni sieriche di TCZ in momenti definiti e parametri PK derivati (C_{max}, $AUC_{Giorni\ 0-28}$, $C_{Giorno\ 28}$, CL e volume di distribuzione)
Obiettivi secondari	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Caratterizzare la farmacodinamica di TCZ fino al Giorno 60 	<ul style="list-style-type: none"> Durata della saturazione al 90% di sIL-6R fino al Giorno 28 Concentrazioni di IL-6, sIL-6R e CRP in momenti definiti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la sicurezza di TCZ fino al Giorno 60 	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza e gravità degli eventi avversi, con la gravità stabilita in base alla scala di classificazione secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute, Versione 5.0 Incidenza di eventi avversi seri: Variazione dal basale nei segni vitali mirati: Variazione dal basale nei risultati dei test clinici di laboratorio mirati

$AUC_{Giorni\ 0-28}$ = area sotto la curva concentrazione-tempo fino al Giorno 28; CL = clearance totale del farmaco;
 $C_{Giorno\ 28}$ = concentrazione sierica al Giorno 28; C_{max} = concentrazione sierica massima;
 CRP = proteina C reattiva; IL-6 = interleuchina 6; PK = farmacocinetica; sIL-6R = recettore solubile dell'interleuchina 6; TCZ = tocilizumab.

Disegno complessivo

Questo è uno studio di Fase Ib, a braccio singolo, in aperto volto a valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e l'efficacia esplorativa di TCZ per il trattamento di pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età ricoverati con COVID-19, che ricevono corticosteroidi sistemici e richiedono ossigeno supplementare o ventilazione meccanica. La finalità principale dello studio è caratterizzare la farmacocinetica dei regimi di dosaggio proposti nella popolazione di pazienti pediatrici.

Saranno arruolati almeno 30 partecipanti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età che sono ricoverati con infezione da COVID-19, confermata da un test PCR positivo e da una radiografia o una tomografia computerizzata del torace, e che ricevono corticosteroidi sistemici e richiedono ossigeno supplementare o ventilazione meccanica. Nel complesso, nello studio saranno arruolati almeno 10 partecipanti per ogni categoria di peso corporeo (< 30 kg, ≥ 30 kg).

Dopo un periodo di screening della durata massima di 3 giorni, i partecipanti riceveranno una dose singola di TCZ in aperto il Giorno 1 (con l'opzione di una seconda dose 8–24 ore dopo, se clinicamente indicato) e successivamente saranno seguiti per un totale di 60 giorni dopo la prima dose di farmaco in studio. I partecipanti che sono ancora ricoverati dopo il Giorno 60 dovranno essere seguiti fino alla dimissione dall'ospedale.

Sarà eseguita un'analisi ad interim per confermare i regimi di dosaggio quando saranno stati arruolati almeno 5 partecipanti per ogni categoria di peso corporeo (< 30 kg, ≥ 30 kg) e gli stessi avranno completato le valutazioni dello studio fino al Giorno 28. L'analisi ad interim sarà considerata riuscita se la durata della saturazione al 90% del recettore solubile dell'interleuchina 6 (sIL-6R) in almeno il 90% dei partecipanti pediatrici inclusi nell'analisi ad interim sarà maggiore o uguale al 5° percentile della distribuzione della durata della saturazione al 90% di sIL-6R osservata in pazienti adulti con polmonite da COVID-19 con gravità della malattia simile. Se l'analisi ad interim non avrà successo, lo studio sarà sospeso temporaneamente mentre saranno valutati regimi di dosaggio alternativi.

I partecipanti < 2 anni di età potranno essere arruolati solo dopo la conclusione dell'analisi ad interim.

Poiché si tratta di uno studio a braccio singolo e in aperto, non sarà utilizzato un Comitato indipendente di monitoraggio dei dati. Tuttavia, saranno istituiti un Comitato di Monitoraggio Interno (IMC) composto da rappresentanti dello Sponsor che non fanno parte del team dello studio e un Comitato Scientifico di Vigilanza (SOC) composto da esperti esterni. L'IMC e il SOC rivedranno periodicamente i dati sulla sicurezza dopo che sarà stato arruolato un determinato numero di pazienti o che saranno state raggiunte altre tappe fondamentali dello studio. I dettagli sulle responsabilità e i principi operativi dell'IMC e del SOC saranno descritti in uno statuto.

Uno schema dello studio viene fornito nella Sezione 1.2 (vedere [Figura 1](#)). I programmi delle attività e un programma per la raccolta dei campioni vengono forniti nella Sezione 1.3 (vedere [Tabella 1–Tabella 5](#)).

Numero di partecipanti

Saranno arruolati almeno 30 partecipanti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età che sono ricoverati con infezione da COVID-19, confermata da un test PCR positivo, e che ricevono corticosteroidi sistemici e richiedono ossigeno supplementare o ventilazione meccanica. Saranno arruolati almeno 10 partecipanti di peso inferiore a 30 kg e almeno 10 partecipanti di peso superiore o uguale a 30 kg. I partecipanti < 2 anni di età potranno essere arruolati dopo la conclusione dell'analisi ad interim.

Trattamento in studio

Il prodotto medicinale sperimentale per questo studio è TCZ EV.

TCZ sarà somministrato mediante una singola infusione EV. I partecipanti con un peso corporeo ≥ 30 kg riceveranno TCZ alla dose di 8 mg/kg e i partecipanti con un peso corporeo < 30 kg riceveranno TCZ alla dose di 12 mg/kg. I tempi e i volumi di infusione saranno aggiustati in base all'età del paziente.

Se non si osserva miglioramento dei segni o sintomi (per es. febbre sostenuta, aumento del fabbisogno di ossigeno supplementare), potrà essere somministrata un'ulteriore infusione di TCZ 8–24 ore dopo la prima infusione. La seconda dose di TCZ non deve essere somministrata se il paziente manifesta un evento avverso o anomalie di laboratorio che giustificano la sospensione del trattamento con TCZ.

Tutti i partecipanti riceveranno anche lo standard di cura secondo la pratica locale per il trattamento della COVID-19.

Durata della partecipazione

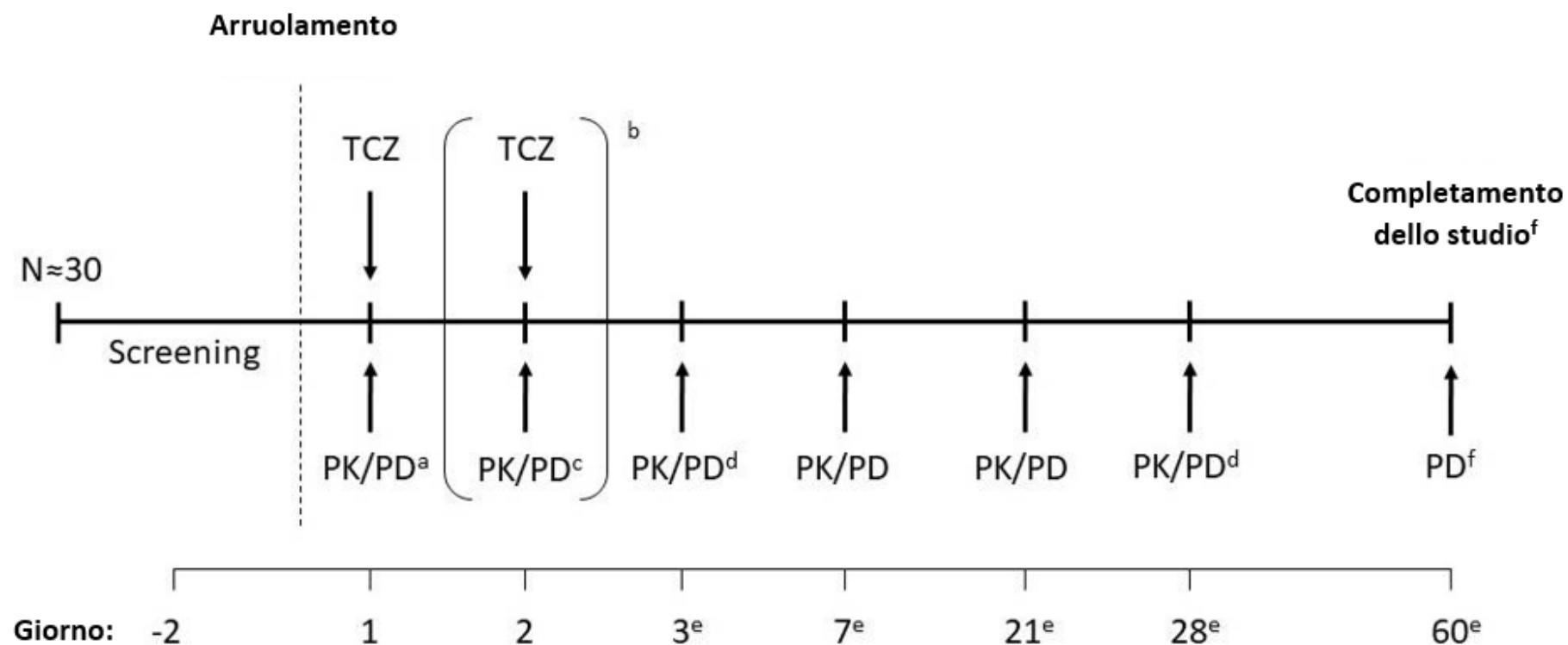
Si prevede che la durata totale della partecipazione allo studio per ogni soggetto sarà di circa 60 giorni. I partecipanti che sono ancora ricoverati dopo il Giorno 60 dovranno essere seguiti fino alla dimissione dall'ospedale.

Comitato indipendente di monitoraggio dei dati

Non viene utilizzato un Comitato indipendente di monitoraggio dei dati.

1.2 SCHEMA DELLO STUDIO

Figura 1 Schema dello studio



PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; TCZ = tocilizumab.

- a. Il Giorno 1 devono essere prelevati sia un campione pre-dose che un campione post-dose (entro 15 minuti dal termine dell'infusione).
- b. Seconda dose facoltativa 8–24 ore dopo la prima dose, se clinicamente indicato.
- c. Se viene somministrata la seconda dose facoltativa, deve essere prelevato un campione post-dose entro 15 minuti dal termine dell'infusione.
- d. Non applicabile ai partecipanti con peso < 30 kg.
- e. Se un partecipante riceve la seconda dose facoltativa di TCZ il Giorno 2, i giorni successivi potranno essere spostati al Giorno 4, Giorno 8, Giorno 22 e Giorno 29. La visita di completamento dello studio viene eseguita il Giorno 60 (± 3 giorni).
- f. Al completamento dello studio, deve essere prelevato un campione per PD. In caso di interruzione anticipata dello studio prima del Giorno 28, deve essere prelevato sia un campione per PK che un campione per PD. In caso di interruzione anticipata dello studio dopo il Giorno 28, deve essere prelevato solo un campione per PD.

Tocilizumab—F. Hoffmann-La Roche Ltd

10/Protocollo WA43811, Versione 1

1.3 PROGRAMMI DELLE ATTIVITÀ E PROGRAMMA PER IL PRELIEVO DEI CAMPIONI

Tabella 1 Programma delle attività allo screening e nei Giorni 1 e 2

Giorno di studio	Screening ^{a, b}	Trattamento		
	–da 2 a 0	Giorno 1 ^c		Giorno 2
Tempo dopo il trattamento iniziale (finestra per la valutazione)		Basale 0 Pre-dose	15 minuti dopo la fine dell'infusione di TCZ	
Consenso o assenso informato	x			
Esame dei criteri di inclusione e di esclusione	x	x ^d		
Dati demografici	x			
Anamnesi medica	x			
Esame obiettivo completo ^e	x			
Peso ^f	x			
Diagnosi COVID-19 ^g	x			
Radiografia o TAC del torace ^h	x			
ECG singolo	x			
Test di gravidanza ⁱ	x			
Segni vitali, SpO2, FiO2 e velocità del flusso di ossigeno ^j	x	x		
Tipo di supporto ventilatorio con ossigeno ^k	x	x		x
Valutazione dello stato clinico -Punteggioordinale ^l		x		x
Eventi avversi ^m	x ⁱ	x ⁱ	x	x
Farmaci concomitanti ⁿ	x	x	x	x
Esami Ematologici ^o	x	x		
Pannello chimico ^p	x	x		
Somministrazione di TCZ ^q		x		Facoltativo ^r

Tabella 1 Programma delle attività allo screening e nei Giorni 1 e 2 (cont.)

Giorno di studio	Screening ^{a, b}	Trattamento		
	–da 2 a 0	Giorno 1 ^c		Giorno 2
Tempo dopo il trattamento iniziale (finestra per la valutazione)		Basale 0 Pre-dose	15 minuti dopo la fine dell'infusione di TCZ	
Laboratorio centrale				
Campioni di sangue per PK e PD		Vedere Tabella 5 .		

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C reattiva; TAC = tomografia computerizzata; eCRF = scheda di raccolta dati elettronica; FiO₂ = frazione inspirata di ossigeno; IxRS = sistema di risposta interattivo vocale o via web; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; SpO₂ = saturazione periferica dell'ossigeno; TCZ = tocilizumab.

Nota: nei giorni di somministrazione del trattamento, tutte le valutazioni dovranno essere eseguite prima del dosaggio se non diversamente specificato.

- a. Potranno essere utilizzati i risultati di test o esami standard di cura (compreso l'esame obiettivo) eseguiti prima dell'ottenimento del consenso informato e nelle 24 ore precedenti lo screening; tali test non dovranno essere ripetuti per lo screening. I soggetti che non soddisfano i criteri per la partecipazione a questo studio potranno qualificarsi per un re-screening (per un totale di due screening per soggetto) a discrezione dello sperimentatore, come descritto nella Sezione [5.4](#).
- b. Deve essere documentato il consenso informato prima di eseguire qualsiasi procedura di screening specifica dello studio. La visita di screening e la visita basale potranno essere eseguite lo stesso giorno, a condizione che il partecipante soddisfi tutti i criteri di eleggibilità dello studio prima dell'arruolamento, come indicato nella Sezione [5.1](#) e nella Sezione [5.2](#). Se le visite di screening e basale avvengono lo stesso giorno, non è necessario ripetere le valutazioni.
- c. Il Giorno 1 è definito come il giorno in cui viene eseguita l'infusione della prima dose di farmaco in studio. Se possibile, le valutazioni basali pre-dose dovranno essere eseguite nella stessa data.
- d. Dopo aver esaminato nuovamente i criteri di eleggibilità al basale, l'arruolamento deve essere confermato attraverso l'IxRS.
- e. Un esame obiettivo completo, eseguito allo screening e a discrezione dello sperimentatore durante lo studio, comprende almeno la valutazione di testa, occhi, orecchie, naso e gola e dei sistemi cardiovascolare, dermatologico, muscolo-scheletrico, respiratorio, gastrointestinale e neurologico. Eventuali anomalie identificate allo screening dovranno essere registrate sull'eCRF relativa all'anamnesi medica generale e alle condizioni al basale. Le anomalie clinicamente significative di nuova insorgenza o peggiorate che vengono identificate dopo l'arruolamento dovranno essere segnalate come eventi avversi (vedere la Sezione [8.3.8](#)).
- f. Se non è possibile pesare i partecipanti allettati, è possibile usare il peso corporeo storico.
- g. Il test COVID-19 (PCR per SARS-CoV-2) per confermare la diagnosi deve essere eseguito nei 7 giorni precedenti l'arruolamento.
- h. La radiografia o la TAC del torace deve essere eseguita nei 7 giorni precedenti l'arruolamento.

Tabella 1 Programma delle attività allo screening e nei Giorni 1 e 2 (cont.)

- i. Le partecipanti di sesso femminile in età fertile, comprese quelle che hanno subito la legatura delle tube, saranno sottoposte a un test di gravidanza sulle urine o sul siero allo screening. Se un test di gravidanza sulle urine è positivo, deve essere confermato con un test di gravidanza sul siero. L'infusione di farmaco in studio deve essere somministrata solo se il risultato del test di gravidanza è negativo.
- j. Il Giorno 1, tutte le misurazioni dei segni vitali (ovvero, frequenza respiratoria, frequenza del polso, pressione sanguigna sistolica e diastolica e temperatura corporea) e la saturazione dell'ossigeno (SpO₂) devono essere registrate prima della somministrazione di TCZ per stabilire il basale. Per i partecipanti che necessitano di ossigeno supplementare, devono essere registrate anche la velocità del flusso di ossigeno (in litri al minuto [l/min]) e/o la FiO₂. Circa 15 minuti dopo l'infusione, i segni vitali devono essere nuovamente misurati per rilevare i potenziali segni di una reazione anafilattica o di ipersensibilità grave (non è necessario registrare i risultati di tale valutazione nell'eCRF). Fare riferimento alla Sezione 8.2.2 per informazioni dettagliate sulle misurazioni dei segni vitali.
- k. Le variazioni del tipo di supporto ventilatorio con ossigeno supplementare dovranno essere valutate quotidianamente al momento della determinazione del punteggio della scala ordinale.
- l. La valutazione dello stato clinico mediante la scala ordinale deve essere registrata al basale il Giorno 1 e successivamente ogni giorno al mattino (tra le 8:00 e le 12:00) per i partecipanti che rimangono ricoverati. Fare riferimento alla Sezione 8.1.1 per ulteriori dettagli.
- m. Dopo l'ottenimento del consenso informato e dell'assenso (se pertinente) ma prima dell'inizio del trattamento in studio, dovranno essere segnalati solo gli eventi avversi seri causati da un intervento previsto dal protocollo. Dopo l'inizio del trattamento in studio, tutti gli eventi avversi saranno segnalati fino a 60 giorni dopo l'ultima dose di trattamento in studio. Dopo tale periodo, lo Sponsor dovrà essere informato se lo sperimentatore viene a conoscenza di qualsiasi evento avverso grave che si ritiene correlato alla precedente esposizione al farmaco in studio (vedere l'Appendice 2).
- n. Sono inclusi tutti i farmaci (per es. farmaci su prescrizione, farmaci da banco o integratori a base di erbe) o i vaccini utilizzati da un partecipante in aggiunta al trattamento previsto dal protocollo da 7 giorni prima dell'inizio della terapia con il farmaco in studio alla visita di completamento/interruzione dello studio. Le vaccinazioni anti-COVID-19 dovranno essere registrate anche se sono state ricevute più di 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- o. Le analisi ematologiche comprendono conta dei globuli bianchi, conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito, conta delle piastrine e conta differenziale (neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti).
- p. Il pannello chimico (siero o plasma) comprende bicarbonato o anidride carbonica totale (se considerato standard di cura per l'area geografica), sodio, potassio, cloruro, glucosio, BUN o urea, creatinina, proteine totali, albumina, fosfato, calcio, bilirubina totale, ALP, ALT, AST, urato, LHD, ferritina, CRP e procalcitonina.
- q. Il farmaco in studio dovrà essere somministrato dopo il prelievo di tutti i campioni pre-dose per le analisi farmacocinetiche, farmacodinamiche e dei biomarcatori esplorativi (fare riferimento alla Tabella 5 per i dettagli). L'infusione iniziale di farmaco in studio deve essere somministrata entro 4 ore dalla conferma dell'arruolamento (vedere nota d).
- r. Se non si osserva miglioramento dei segni o sintomi (per es. febbre sostenuta, aumento del fabbisogno di ossigeno supplementare), potrà essere somministrata un'ulteriore infusione di TCZ 8–24 ore dopo la prima infusione di TCZ (vedere la Sezione 6.1). Circa 15 minuti dopo l'infusione, i segni vitali devono essere nuovamente misurati per rilevare i potenziali segni di una reazione anafilattica/di ipersensibilità grave, ma non è necessario registrare i dati associati nell'eCRF (tranne in caso di evento avverso).

Tabella 2 Programma delle attività nei Giorni 3–28

Giorno di studio	Giorni 3–28 ^a																												Interruzione anticipata ^b
	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			
Segni vitali, SpO2, FiO2 e velocità del flusso di ossigeno ^c	x				x							x							x								x	x	
Tipo di supporto ventilatorio con ossigeno ^d	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	
Valutazione dello stato clinico Punteggio ordinale ^e	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	
Eventi avversi ^f	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	
Farmaci concomitanti ^g	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	
Esami Ematologici ^h	x				x							x							x								x	x	
Pannello chimico ⁱ	x				x							x							x								x	x	
Laboratorio centrale																													
Campioni di sangue per PK e PD	Vedere Tabella 5 .																												

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C reattiva; FiO₂ = frazione inspirata di ossigeno; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SpO₂ = saturazione periferica dell'ossigeno.

- ^a. Se i partecipanti vengono dimessi dall'ospedale prima del Giorno 28, le visite di follow-up dovranno essere eseguite nei Giorni 7, 14, 21 e 28 (± 1 giorno). La visita di follow-up del Giorno 14 potrà essere eseguita come visita telefonica. Segni vitali, SpO₂, FiO₂, velocità del flusso di ossigeno e test di laboratorio non saranno richiesti per le visite telefoniche. I partecipanti dovranno tornare al centro per le visite del Giorno 7, 21 e 28 per il prelievo di campioni per PK e PD (vedere la [Tabella 5](#) per ulteriori dettagli). Anche se il prelievo di campioni per PK e PD il Giorno 28 non è applicabile ai partecipanti che pesano < 30 kg, tali partecipanti dovranno comunque recarsi al centro, se possibile.
- ^b. Per i partecipanti che interrompono anticipatamente lo studio. I partecipanti che interrompono il trattamento in studio dovranno continuare a partecipare allo studio completando tutte le valutazioni fino al Giorno 60.
- ^c. Tutte le misurazioni dei segni vitali (ovvero, frequenza respiratoria, frequenza del polso, pressione sanguigna sistolica e diastolica e temperatura corporea) e la saturazione dell'ossigeno (SpO₂) dovranno essere registrate al momento o in prossimità della determinazione del punteggio della scala ordinale, se possibile. Per i partecipanti che necessitano di ossigeno supplementare, devono essere registrate anche la velocità del flusso di ossigeno (in litri al minuto [l/min]) e/o la FiO₂. Dopo la dimissione dall'ospedale, tali parametri dovranno essere registrati a ogni visita in cui il partecipante torna alla clinica. Fare riferimento alla Sezione [8.2.2](#) per informazioni dettagliate sulle misurazioni dei segni vitali. I segni vitali, la saturazione dell'ossigeno, la velocità del flusso di ossigeno (in litri al minuto [l/min]) e/o la FiO₂ non saranno registrati se le visite di follow-up vengono condotte telefonicamente.

Tocilizumab—F. Hoffmann-La Roche Ltd

14/Protocollo WA43811, Versione 1

Tabella 2 Programma delle attività nei Giorni 3–28

- d. Le variazioni del tipo di supporto ventilatorio con ossigeno supplementare dovranno essere valutate quotidianamente al momento della determinazione del punteggio della scala ordinale. Per i partecipanti dimessi con ossigeno supplementare, il tipo di supporto dovrà essere valutato durante le visite di follow-up se e quando è stato interrotto l'uso dell'ossigeno a casa.
- e. La valutazione dello stato clinico mediante la scala ordinale deve essere registrata ogni giorno al mattino (tra le 8:00 e le 12:00) per i partecipanti che rimangono ricoverati. Il punteggio della scala ordinale non sarà registrato dopo la dimissione dall'ospedale, salvo in caso di nuovo ricovero. Fare riferimento alla Sezione [8.1.1](#) per ulteriori dettagli.
- f. Tutti gli eventi avversi saranno segnalati fino a 60 giorni dopo la prima dose di trattamento in studio. Dopo tale periodo, lo Sponsor dovrà essere informato se lo sperimentatore viene a conoscenza di qualsiasi evento avverso grave che si ritiene correlato alla precedente esposizione al farmaco in studio (vedere l'[Appendice 2](#)).
- g. Sono inclusi tutti i farmaci (per es. farmaci su prescrizione, farmaci da banco o integratori a base di erbe) o i vaccini utilizzati da un partecipante in aggiunta al trattamento previsto dal protocollo da 7 giorni prima dell'inizio della terapia con il farmaco in studio alla visita di completamento o interruzione dello studio. Le vaccinazioni anti-COVID-19 dovranno essere registrate anche se sono state ricevute più di 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- h. Le analisi ematologiche comprendono conta dei globuli bianchi, conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito, conta delle piastrine e conta differenziale (neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti). Le analisi ematologiche non saranno eseguite se le visite di follow-up vengono condotte telefonicamente.
- i. Il pannello chimico (siero o plasma) comprende bicarbonato o anidride carbonica totale (se considerato standard di cura per l'area geografica), sodio, potassio, cloruro, glucosio, BUN o urea, creatinina, proteine totali, albumina, fosfato, calcio, bilirubina totale, ALP, ALT, AST, urato, LHD, ferritina, CRP e procaltitonina. Le valutazioni chimiche di laboratorio non saranno eseguite se le visite di follow-up verranno condotte telefonicamente.

Tabella 3 Programma delle attività dopo il Giorno 28 (per i partecipanti dimessi)

			Completamento dello studio/Interruzione anticipata
Giorno dello studio (finestra per la valutazione)	35 ^a (± 3 giorni)	45 ^a (± 3 giorni)	60 ^a (± 3 giorni)
Segni vitali, SpO ₂ , FiO ₂ e velocità del flusso di ossigeno ^b	x	x	x
Tipo di supporto ventilatorio con ossigeno ^c	x	x	x
Eventi avversi ^d	x	x	x
Farmaci concomitanti ^e	x	x	x
Esami ematologici ^f	x	x	x
Pannello chimico ^g	x	x	x
Laboratorio centrale			
Campioni di sangue per PK e PD	Vedere Tabella 5 .		

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C reattiva; FiO₂ = frazione inspirata di ossigeno; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SpO₂ = saturazione periferica dell'ossigeno.

- a. I partecipanti dimessi dovranno essere sottoposti a visite di follow-up nei Giorni 35, 45 e 60 (± 3 giorni). Le visite del Giorno 35 e del Giorno 45 possono essere condotte telefonicamente. Segni vitali, SpO₂, FiO₂, velocità del flusso di ossigeno e test di laboratorio non saranno richiesti per le visite telefoniche. I partecipanti dimessi dovranno tornare al centro per la visita del Giorno 60. Se un partecipante viene nuovamente ricoverato mentre lo studio è in corso, seguire la [Tabella 4](#) per i partecipanti ricoverati.
- b. Dopo la dimissione dall'ospedale, le misurazioni dei segni vitali (ovvero, frequenza respiratoria, frequenza del polso, pressione sanguigna sistolica e diastolica e temperatura corporea), SpO₂, FiO₂ e velocità di flusso di ossigeno dovranno essere registrate a ogni visita in cui il partecipante torna in Ospedale. Fare riferimento alla Sezione [8.2.2](#) per informazioni dettagliate sulle misurazioni dei segni vitali. I segni vitali, la saturazione dell'ossigeno, la velocità del flusso di ossigeno (in litri al minuto [l/min]) e/o la FiO₂ non saranno registrati se le visite di follow-up vengono condotte telefonicamente.
- c. Per i partecipanti dimessi con ossigeno supplementare, tale supporto dovrà essere valutato durante le visite di follow-up se e quando è stato interrotto l'uso dell'ossigeno a casa.
- d. Tutti gli eventi avversi saranno segnalati fino a 60 giorni dopo la prima dose di trattamento in studio. Dopo tale periodo, lo Sponsor dovrà essere informato se lo sperimentatore viene a conoscenza di qualsiasi evento avverso grave che si ritiene correlato alla precedente esposizione al farmaco in studio (vedere l'[Appendice 2](#)).

Tabella 3 Programma delle attività dopo il Giorno 28 (per i partecipanti dimessi)

- e. Sono inclusi tutti i farmaci (per es. farmaci su prescrizione, farmaci da banco o integratori a base di erbe) o i vaccini utilizzati da un partecipante in aggiunta al trattamento previsto dal protocollo da 7 giorni prima dell'inizio della terapia con il farmaco in studio alla visita di completamento/interruzione dello studio. Le vaccinazioni anti-COVID-19 dovranno essere registrate anche se sono state ricevute più di 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- f. Le analisi ematologiche comprendono conta dei globuli bianchi, conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito, conta delle piastrine e conta differenziale (neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti). Le analisi ematologiche non saranno eseguite se le visite di follow-up vengono condotte telefonicamente.
- g. Il pannello chimico (siero o plasma) comprende bicarbonato o anidride carbonica totale (se considerato standard di cura per l'area geografica), sodio, potassio, cloruro, glucosio, BUN o urea, creatinina, proteine totali, albumina, fosfato, calcio, bilirubina totale, ALP, ALT, AST, urato, LHD, ferritina, CRP e procalcitonina. Le valutazioni chimiche di laboratorio non saranno eseguite se le visite di follow-up vengono condotte telefonicamente.

Tabella 4 Programma delle attività dopo il Giorno 28 (per i partecipanti ricoverati)

Giorno di studio	Giorni 29–59 ^a																													Giorno 60 (completamento dello studio/interr. anticipata)		
	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57		58	59
Segni vitali, SpO2, FiO2 e velocità del flusso di ossigeno ^b							x										x															x
Tipo di supporto ventilatorio con ossigeno ^c	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	x	x	x
Punteggio ordinale ^d	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	x	x	x
Eventi avversi ^e	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	x	x	x
Farmaci concomitanti ^f	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	x	x	x
Ematologia ^g							x										x															x
Pannello chimico ^h							x										x															x
Laboratorio centrale																																
Campioni di sangue per PK e PD	Vedere Tabella 5 .																															

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C reattiva; interr. = interruzione; FiO₂ = frazione inspirata di ossigeno; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SpO₂ = saturazione periferica dell'ossigeno.

- a. Se i partecipanti vengono dimessi dall'ospedale prima del Giorno 60, seguire la [Tabella 3](#) per i partecipanti dimessi.
- b. Tutte le misurazioni dei segni vitali (ovvero, frequenza respiratoria, frequenza del polso, pressione sanguigna sistolica e diastolica e temperatura corporea) e la saturazione dell'ossigeno (SpO₂) dovranno essere registrate al momento o in prossimità della determinazione del punteggio della scala ordinale, se possibile. Per i partecipanti che necessitano di ossigeno supplementare, devono essere registrate anche la velocità del flusso di ossigeno (in litri al minuto [l/min]) e/o la FiO₂. Fare riferimento alla Sezione [8.2.2](#) per informazioni dettagliate sulle misurazioni dei segni vitali.
- c. Le variazioni del tipo di supporto ventilatorio con ossigeno supplementare dovranno essere valutate quotidianamente al momento della determinazione del punteggio della scala ordinale.

Tabella 4 Programma delle attività dopo il Giorno 28 (per i partecipanti ricoverati) (cont.)

- d. La valutazione dello stato clinico mediante la scala ordinale deve essere registrata ogni giorno al mattino (tra le 8:00 e le 12:00) per i partecipanti che rimangono ricoverati. Fare riferimento alla Sezione [8.1.1](#) per ulteriori dettagli.
- e. Tutti gli eventi avversi saranno segnalati fino a 60 giorni dopo la prima dose di trattamento in studio. Dopo tale periodo, lo Sponsor dovrà essere informato se lo sperimentatore viene a conoscenza di qualsiasi evento avverso grave che si ritiene correlato alla precedente esposizione al farmaco in studio (vedere l'[Appendice 2](#)).
- f. Sono inclusi tutti i farmaci (per es. farmaci su prescrizione, farmaci da banco o integratori a base di erbe) o i vaccini utilizzati da un partecipante in aggiunta al trattamento previsto dal protocollo da 7 giorni prima dell'inizio della terapia con il farmaco in studio alla visita di completamento/interruzione dello studio. Le vaccinazioni anti-COVID-19 dovranno essere registrate anche se sono state ricevute più di 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- g. Le analisi ematologiche comprendono conta dei globuli bianchi, conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito, conta delle piastrine e conta differenziale (neutrofili, eosinofili, basofili, monociti e linfociti).
- h. Il pannello chimico (siero o plasma) comprende bicarbonato o anidride carbonica totale (se considerato standard di cura per l'area geografica), sodio, potassio, cloruro, glucosio, BUN o urea, creatinina, proteine totali, albumina, fosfato, calcio, bilirubina totale, ALP, ALT, AST, urato, LHD, ferritina, CRP e procaltitonina.

Tabella 5 Programma dei campioni per farmacocinetica e farmacodinamica

Visita	Momento definito ^a	Tipo/i di campione
Giorno 1	Pre-dose	Siero per PK Siero per PD ^c
	Dopo la prima infusione (idealmente da 15 minuti fino a massimo 1 ora dal termine)	
Giorno 2 ^b	Dopo la seconda infusione (idealmente da 15 minuti fino a un massimo di 1 ora dal termine), se pertinente ^b	
Giorno 3 ^{d, e}	2 giorni dopo la dose finale di TCZ	
Giorno 7 ^e	6 giorni dopo la dose finale di TCZ	
Giorno 21 ^e	20 giorni dopo la dose finale di TCZ	
Giorno 28 ^{d, e}	27 giorni dopo la dose finale di TCZ	
Interruzione anticipata dello studio (prima del Giorno 28)		
Giorno 60 ^e Oppure Interruzione anticipata dello studio (dopo il Giorno 28)		Siero per PD

PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; TCZ = tocilizumab.

Nota: Tutti i campioni post-dose devono essere prelevati dal braccio opposto a quello in cui è stata somministrata l'infusione di TCZ.

- a. Il momento definito indica il giorno dello studio o la visita in cui deve essere prelevato un campione. I momenti definiti per il prelievo dovranno essere seguiti nel modo più accurato e funzionale possibile.
- b. Se non si osserva miglioramento dei segni o sintomi (per es. febbre sostenuta, aumento del fabbisogno di ossigeno supplementare), potrà essere somministrata un'ulteriore infusione di TCZ 8–24 ore dopo la prima infusione di TCZ (vedere la Sezione 6.1).
- c. La carica virale nel siero e i titoli anticorpali anti-SARS-CoV-2 potranno essere misurati anche in momenti definiti selezionati a partire dallo stesso campione per i biomarcatori esplorativi, se è stato prelevato un volume di sangue sufficiente.
- d. La valutazione non è applicabile ai partecipanti con peso < 30 kg.
- e. Se un partecipante riceve la seconda dose facoltativa di TCZ il Giorno 2, i giorni delle visite vengono spostati al Giorno 4, Giorno 8, Giorno 22 e Giorno 29. Se la seconda dose facoltativa di TCZ viene somministrata il Giorno 1, devono essere mantenuti i giorni delle visite originali. La visita di completamento dello studio viene eseguita il Giorno 60 (± 3 giorni).