

2 SINOSSI

Titolo dello studio:	STUDIO PROOF-OF-CONCEPT DI FASE IIA, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO, MULTICENTRICO DI MP1032 PIÙ TERAPIA STANDARD RISPETTO ALLA TERAPIA STANDARD NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI RICOVERATI CON COVID-19 DI GRADO DA MODERATO A GRAVE
Numero di protocollo:	MP1032-CT05
Sperimentatori/Centri dello studio:	Parteciperanno a questo studio circa 40 centri di tutto il mondo.
Fase di sviluppo:	Fase Iia
Obiettivi dello studio:	<p>L'obiettivo primario del presente studio consiste nel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Misurare l'effetto di MP1032 più standard di cura (Standard of Care, SoC) rispetto a placebo più SoC al Giorno 14 sulla progressione della malattia in pazienti con malattia da coronavirus 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) da moderata a grave <p>Gli obiettivi secondari di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> Misurare l'effetto di MP1032 più SoC rispetto a placebo più SoC al Giorno 28 sulla progressione della malattia in pazienti con COVID-19 da moderata a grave Misurare l'effetto di MP1032 più SoC rispetto a placebo più SoC sulla risoluzione della malattia al Giorno 14 e al Giorno 28 Misurare l'effetto di MP1032 più SoC rispetto a placebo più SoC sul tasso di mortalità e su altre caratteristiche specifiche correlate alla COVID-19 Valutare la sicurezza di MP1032 (per es., eventi avversi [EA] e anomalie di laboratorio) Valutare la farmacocinetica (Pharmacokinetics, PK) di MP1032 al Giorno 1 (dose singola) e al Giorno 7 (stato di equilibrio) in un sottogruppo di PK di pazienti <p>Gli obiettivi esplorativi di questo studio consistono nel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Misurare l'effetto di MP1032 più SoC rispetto a placebo più SoC in base ad altre caratteristiche correlate alla COVID-19 Valutare la qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) dei pazienti trattati con MP1032 più SoC rispetto al placebo più SoC Valutare i livelli dei biomarcatori

<p>Endpoint dello studio:</p>	<p>L'endpoint primario di efficacia di questo studio è:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentuale di pazienti con progressione della malattia al Giorno 14. La progressione della malattia è definita come la percentuale di pazienti che non sono in vita o che presentano insufficienza respiratoria. L'insufficienza respiratoria è definita come pazienti che presentano un punteggio di 2, 3 o 4 sulla scala ordinale a 8 punti del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (vedere di seguito). <p>Gli endpoint di efficacia secondari principali di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentuale di pazienti con progressione della malattia al Giorno 28. La progressione della malattia è definita come la percentuale di pazienti che non sono in vita o che presentano insufficienza respiratoria. L'insufficienza respiratoria è definita come pazienti che presentano un punteggio di 2, 3 o 4 sulla scala ordinale a 8 punti NIAID (vedere di seguito). Percentuale di pazienti con risoluzione della malattia al Giorno 28. La risoluzione della malattia è definita come pazienti in vita con un punteggio di 6, 7 o 8 sulla scala ordinale a 8 punti NIAID. Tasso di mortalità per qualsiasi causa al Giorno 28 Variazione dello stato clinico correlato alla COVID-19 al Giorno 28 rispetto al basale secondo la seguente scala ordinale a 8 punti NIAID: <ol style="list-style-type: none"> Decesso Ricoverato in ospedale, con ventilazione invasiva (ventilatore meccanico e/o ossigenazione extracorporea a membrana [Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO]) Ricoverato in ospedale, con ventilazione non invasiva o dispositivi ad alto flusso di ossigeno Ricoverato in ospedale, con necessità di ossigeno supplementare Ricoverato in ospedale, senza necessità di ossigeno supplementare, ma con necessità di cure mediche continue (correlate o meno alla COVID-19) Ricoverato in ospedale, senza necessità di ossigeno supplementare e senza necessità di cure mediche continue (utilizzato se il ricovero è stato esteso per motivi di controllo dell'infezione) Non ricoverato in ospedale, limitazione delle attività e/o necessità di ossigeno a domicilio Non ricoverato in ospedale, nessuna limitazione delle attività <p>Tenere presente che: i pazienti che necessitavano di ossigeno prima del COVID-19 e che ritornano all'uso di ossigeno al basale saranno considerati migliorati (ovvero, non necessitano di ossigeno supplementare). I pazienti con una limitazione delle attività prima del COVID-19 che tornano a svolgere le attività del basale saranno considerati migliorati. In caso di decesso prima del Giorno 14 o del Giorno 28, ai fini dell'analisi, il paziente sarà considerato in base al punteggio della scala NIAID relativo al decesso (punteggio di 1) alla data del decesso.</p>
--------------------------------------	---

	<p>Gli altri endpoint secondari di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti con risoluzione della malattia al Giorno 14. La risoluzione della malattia è definita come pazienti in vita con un punteggio di 6, 7 o 8 sulla scala ordinale a 8 punti NIAID. • Tasso di mortalità per qualsiasi causa al Giorno 14 e al Giorno 60 • Variazione dello stato clinico correlato alla COVID-19 al Giorno 14 rispetto al basale secondo la scala ordinale a 8 punti NIAID, come elencato sopra. • Percentuale di pazienti che necessitano di ventilazione invasiva (ventilatore meccanico e/o ECMO) o che non sono in vita il Giorno 14 o il Giorno 28 • Percentuale di pazienti in ciascuna categoria della scala ordinale a 8 punti NIAID • Tempo trascorso fino al (primo) miglioramento di almeno 1 categoria sulla scala ordinale a 8 punti NIAID (fino al Giorno 28). I pazienti che non hanno mostrato un miglioramento in almeno 1 categoria sulla scala NIAID o che periscono prima del Giorno 28 saranno rilevati al Giorno 28. • Il rapporto di probabilità tra MP1032 e SoC e placebo e SoC per il numero di pazienti con miglioramento dello stato clinico rispetto al basale sulla scala ordinale a 8 punti NIAID (ovvero, un miglioramento di almeno 1 categoria) al Giorno 14 e al Giorno 28 • Durata totale del ricovero in ospedale al Giorno 28 e al Giorno 60 (dal basale alla dimissione; con decesso rilevato l'ultimo giorno del periodo osservato, rispettivamente al Giorno 28 o al Giorno 60) • Percentuale di pazienti in vita e negativi al test per COVID-19 al Giorno 14, Giorno 28 e Giorno 60 • Sicurezza e tollerabilità valutate mediante: <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidenza cumulativa degli EA causati dal trattamento (riassunti per gravità, intensità, legame con il farmaco dello studio, esito e durata) ○ Parametri vitali ○ Parametri clinici di laboratorio ○ Risultati dell'esame obiettivo • Concentrazioni plasmatiche di MP1032 e parametri PK (se possibile), tra cui concentrazione plasmatica massima osservata, area sotto la curva concentrazione-tempo, parametri di eliminazione, clearance corporea apparente, volume di distribuzione apparente, concentrazione minima, concentrazione plasmatica media osservata allo stato di equilibrio e altri parametri PK rilevanti valutati tramite esposizione plasmatica di MP1032 al Giorno 1 e al Giorno 7 in un sottogruppo di pazienti PK <p>Gli endpoint esplorativi di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variazione nel rapporto saturazione di ossigeno (SpO₂)/frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) (per i pazienti in vita) al Giorno 14 o al Giorno 28 rispetto al basale • Numero totale di giorni in unità di terapia intensiva (UTI)
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Durata della ventilazione meccanica invasiva • Durata dell'ECMO • Variazione nei sintomi della COVID-19 (naso che cola o chiuso, mal di gola, occhi rossi o irritati, respiro affannoso, tosse, mancanza di energia o stanchezza, dolori al muscolo o al corpo, mal di testa, brividi, sensazione di caldo o di febbre, nausea ed episodi ripetuti di vomito e diarrea, alterazione del senso dell'olfatto e del gusto nelle ultime 24 ore) al Giorno 14, Giorno 28 e Giorno 60 • Variazione rispetto alla dimissione nel valore dell'indice del Questionario europeo per valutare la qualità della vita (European Quality of Life [EuroQol, EQ]) e nella scala analogica visiva (Visual Analog Scale, VAS) dell'EQ in base al questionario EuroQol a 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L) al Giorno 60 • Variazione rispetto al basale dei livelli dei biomarcatori tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, citochine (per es., proteina C reattiva, interleuchina [IL]-1β, IL-6, fattore di necrosi tumorale-α e interferone-γ), biomarcatori dello stress ossidativo (per es., malondialdeide) e altri biomarcatori coagulativi/infiammatori (per es., D-dimero e ferritina)
Disegno dello studio:	<p>Si tratta di uno studio di fase IIa, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, di fattibilità, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di 300 mg di MP1032 due volte al giorno (BID) più SoC rispetto a placebo più SoC in adulti ricoverati in ospedale con COVID-19 da moderata a grave.</p> <p>Circa 140 pazienti saranno sottoposti a screening per randomizzare circa 120 pazienti in rapporto 2:1 come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Braccio A (300 mg di MP1032 BID più SoC): circa 80 pazienti • Braccio B (placebo BID più SoC): circa 40 pazienti <p>Il fattore di stratificazione per la randomizzazione includerà la gravità della COVID-19 al basale (moderata rispetto a grave) e la classe di età (età ≤ 65 anni rispetto a >65 anni). La gravità della COVID-19 sarà determinata utilizzando i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 moderata: <ul style="list-style-type: none"> ○ Test positivo per sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) mediante test standard di reazione a catena della polimerasi inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) o test equivalente ○ Sintomi di malattia moderata con COVID-19, che potrebbero includere qualsiasi sintomo di malattia lieve o respiro affannoso sotto sforzo ○ Segni clinici indicativi di malattia moderata con COVID-19, come frequenza respiratoria ≥ 20 respiri al minuto, SpO₂ $>93\%$ (in aria ambiente al livello del mare, se possibile), frequenza cardiaca ≥ 90 battiti al minuto ○ Nessun segno clinico indicativo di COVID-19 grave o critica • COVID-19 grave:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Test positivo per SARS-CoV-2 mediante test standard RT-PCR o test equivalente ○ Sintomi che suggeriscono una grave malattia sistemica con COVID-19, che potrebbe includere qualsiasi sintomo di malattia moderata o respiro affannoso a riposo, o distress respiratorio ○ Segni clinici indicativi di grave malattia sistemica con COVID-19, quali frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, $SpO_2 \leq 93\%$ (in aria ambiente al livello del mare, se possibile), pressione parziale di ossigeno/$FiO_2 < 300$ o diagnosi di sindrome da distress respiratorio acuto (secondo la definizione di Berlino) ○ Nessun criterio soddisfatto per COVID-19 critica <p>Per standardizzare la valutazione della gravità della COVID-19, la frequenza respiratoria, l'SpO_2 e la frequenza cardiaca, saranno misurati quando il paziente è in aria ambiente a livello del mare (ovvero, non è presente ossigeno supplementare) e a riposo per almeno 5 minuti. Se possibile, il centro deve raccogliere le informazioni da ciascun paziente alla stessa ora ogni giorno (± 1 ora).</p> <p>Tenere presente che: i pazienti che ricevono ossigenoterapia al basale per una condizione cronica (per es., enfisema, malattia polmonare ostruttiva cronica [BPCO], ipertensione arteriosa polmonare [Pulmonary Arterial Hypertension, PAH], fibrosi polmonare idiopatica [Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF], ecc.) devono essere considerati come affetti da COVID-19 grave (a meno che il paziente non soddisfi la definizione di COVID-19 critica). Per domande relative alla gravità della COVID-19, lo sperimentatore deve contattare il responsabile del monitoraggio medico.</p> <p>Ciascun centro tratterà tutti i pazienti con SoC per tutta la durata dello studio. Il SoC selezionato sarà utilizzato in conformità alle procedure del SoC dell'ospedale e può includere farmaci soggetti ad autorizzazione per l'uso di emergenza.</p> <p>Questo studio è costituito da 3 periodi: (1) screening, (2) trattamento e (3) follow-up. Durante il periodo di screening, ogni potenziale paziente (o il rappresentante legalmente accettabile del paziente) fornirà il consenso informato prima di iniziare qualsiasi procedura specifica dello studio. La randomizzazione dei pazienti ai gruppi di trattamento sarà eseguita a livello centrale mediante un sistema interattivo di risposta via web (Interactive Web-Response System, IWRS) utilizzando uno schema di randomizzazione che sarà sviluppato da uno statistico indipendente e non in cieco. Durante il periodo di trattamento, ai pazienti randomizzati saranno forniti il trattamento assegnato e le valutazioni in base al protocollo. Tutti i pazienti saranno trattati per 28 giorni, a meno che il farmaco dello studio non venga interrotto per motivi di sicurezza. I pazienti che progrediscono all'uso di una ventilazione invasiva (ventilatore meccanico e/o ECMO) o che non riescono più a deglutire il farmaco dello studio (> 2 giorni [ovvero, è accettabile un'interruzione di 2 giorni]) devono interrompere il farmaco dello studio; tuttavia, ove possibile, le valutazioni dello studio saranno</p>
--	---

	<p>eseguite al Giorno 14, Giorno 28 e Giorno 60. Se il paziente viene dimesso e può tornare a casa prima del Giorno 28, il personale dello studio fornirà al paziente il resto del/i kit del farmaco dello studio assegnato in cieco da portare a casa insieme alle istruzioni su come continuare il trattamento a casa il giorno della dimissione; per questi pazienti, la conformità al trattamento sarà condotta tramite un diario. Se il paziente non si sente a proprio agio nel compilare il diario, il centro, in alternativa, fornirà al paziente la possibilità di essere chiamato due volte al giorno per confermare che il farmaco dello studio sia assunto come indicato. Il periodo di trattamento terminerà con le valutazioni del Giorno 28 (Visita di fine trattamento). Il periodo di follow-up consisterà in valutazioni del Giorno 60 (Visita di follow-up).</p>
Selezione dei pazienti:	<p>Criteri di inclusione:</p> <p>Per essere inclusi nello studio, i soggetti devono soddisfare tutti i seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il paziente deve essere disposto e in grado di fornire il consenso informato a partecipare allo studio e ad aderire alle procedure indicate nel protocollo oppure, per soggetti adulti incapaci di fornire il consenso a causa della loro condizione medica (per es., per eccessiva debolezza o debilitazione, grave respiro affannoso) o a causa di problemi di alfabetizzazione, il rappresentante legalmente autorizzato del paziente deve essere disposto e in grado di fornire il consenso informato per conto del paziente a partecipare allo studio, come consentito dalle autorità regolatorie locali; comitati etici di revisione (Institutional Review Board, IRB)/comitati etici indipendenti (CEI); o le leggi locali. 2. Il paziente è un soggetto adulto di sesso maschile o femminile di età ≥ 18 anni (in base alle leggi locali) al momento del rilascio del consenso informato. 3. Il paziente viene ricoverato in ospedale e presenta un test positivo a SARS-CoV-2 mediante test standard RT-PCR o test equivalente. Tenere presente che: se il paziente ha ricevuto in precedenza una conferma di SARS-CoV-2 (entro i 7 giorni precedenti il Giorno 1), non è necessario eseguire il test per SARS-CoV-2 allo screening. 4. Il paziente presenta un qualsiasi sintomo suggestivo di malattia sistemica moderata o grave con COVID-19 al Giorno 1, quali presenza di febbre ($\geq 38,0$ °C misurata con qualsiasi modalità), perdita dell'olfatto o del gusto, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, dolore muscolare, sintomi gastrointestinali, respiro affannoso sotto sforzo e/o a riposo o distress respiratorio. 5. Il paziente presenta segni clinici da moderati a gravi indicativi di malattia moderata o grave con COVID-19 al Giorno 1: <ol style="list-style-type: none"> a) Moderata: <ol style="list-style-type: none"> i. Segni clinici indicativi di malattia moderata con COVID-19, come frequenza respiratoria ≥ 20 respiri al minuto, $SpO_2 > 93\%$ (in aria ambiente al livello del mare, se possibile), frequenza cardiaca ≥ 90 battiti al minuto ii. Nessun segno clinico indicativo di COVID-19 grave o critica

	<p>b) Grave:</p> <ol style="list-style-type: none"> Segni clinici indicativi di malattia sistemica grave con COVID-19, come frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, $SpO_2 \leq 93\%$ (in aria ambiente al livello del mare, se possibile), pressione parziale di ossigeno/$FiO_2 < 300$ o diagnosi di sindrome da distress respiratorio acuto (secondo la definizione di Berlino) Nessun criterio soddisfatto per COVID-19 critica <p>Tenere presente che: i pazienti che ricevono ossigenoterapia al basale per una condizione cronica (per es., enfisema, malattia polmonare ostruttiva cronica, PAH, IPF, ecc.) devono essere considerati come affetti da COVID-19 grave (a meno che il paziente non soddisfi la definizione di COVID-19 critica). Per domande relative alla gravità della COVID-19, lo sperimentatore deve contattare il responsabile del monitoraggio medico.</p> <ol style="list-style-type: none"> Il paziente non necessita di emodialisi (cronica) o di eventuali terapie di sostituzione renale allo screening o al Giorno 1. Il paziente è in grado di ingerire il farmaco dello studio (capsule rigide in gelatina). Il paziente accetta di ridurre al minimo l'esposizione intensa al sole (per abbronzarsi) e l'esposizione intensa ai raggi ultravioletti durante il corso dello studio. Inoltre, durante lo studio, i pazienti devono accettare di utilizzare una crema solare quando trascorrono un periodo prolungato all'aperto. Gli uomini le cui partner sessuali sono donne in età fertile (Women Of Childbearing Potential, WOCBP) devono accettare di rispettare 1 dei seguenti requisiti contraccettivi dal momento della prima dose del farmaco dello studio (Giorno 1) fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio: <ol style="list-style-type: none"> Vasectomia con documentazione di azoospermia. Astinenza sessuale (definita come astensione dai rapporti eterosessuali dal momento della prima dose del farmaco dello studio fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio) Preservativo maschile più usato da parte della partner di 1 delle seguenti opzioni contraccettive: impianto contraccettivo sottocutaneo; dispositivo intrauterino o sistema intrauterino; contraccettivo orale, combinato o progestinico in monoterapia; progestinico iniettabile; anello vaginale contraccettivo; cerotti contraccettivi percutanei. <p>Quanto sopra è un elenco esaustivo di tali metodi che soddisfano la seguente definizione di altamente efficace: tasso di fallimento $< 1\%$ all'anno se usato in modo costante e corretto e, ove pertinente, in conformità a quanto riportato sull'etichetta del prodotto. Per i metodi diversi dal prodotto (per es., sterilità maschile), lo sperimentatore</p>
--	--

	<p>determinerà quale sia l'uso coerente e corretto. Lo sperimentatore è responsabile di garantire che i pazienti comprendano come utilizzare correttamente questi metodi contraccettivi.</p> <p>10. Le WOCBP devono accettare di rispettare 1 dei seguenti requisiti contraccettivi dal momento della prima dose del farmaco dello studio (Giorno 1) fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Astinenza sessuale (definita come astensione dai rapporti eterosessuali dal momento della prima dose del farmaco dello studio fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio) b) Uso di 1 delle seguenti opzioni contraccettive più uso del preservativo da parte del partner di sesso maschile: impianto contraccettivo sottocutaneo; dispositivo intrauterino o sistema intrauterino; contraccettivo orale, combinato o progestinico in monoterapia; progestinico iniettabile; anello vaginale contraccettivo; cerotti contraccettivi percutanei. c) Vasectomia del partner di sesso maschile con documentazione di azoospermia. <p>Quanto sopra è un elenco esaustivo di tali metodi che soddisfano la seguente definizione di altamente efficace: tasso di fallimento <1% all'anno se usato in modo costante e corretto e, ove pertinente, in conformità a quanto riportato sull'etichetta del prodotto. Lo sperimentatore è responsabile di garantire che i pazienti comprendano come utilizzare correttamente questi metodi contraccettivi. Le donne senza potenziale riproduttivo sono definite come:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Donne in premenopausa sottoposte a 1 delle seguenti procedure: legatura delle tube documentata; procedura di occlusione delle tube isteroscopica documentata con conferma di follow-up di occlusione tubarica bilaterale; isterectomia; ovariectomia bilaterale documentata. b) Post-menopausa definita come 12 mesi di amenorrea spontanea [in casi dubbi, esaminare un campione di sangue per verificare i livelli simultanei di ormone follicolo-stimolante ed estradiolo coerenti con la menopausa (fare riferimento agli intervalli di riferimento del laboratorio per i livelli di conferma)]. Donne che assumono una terapia ormonale sostitutiva (Hormone Replacement Therapy, HRT) e il cui stato menopausale è dubbio dovranno utilizzare 1 dei metodi contraccettivi altamente efficaci sopra elencati se desiderano proseguire l'HRT durante lo studio. Altrimenti, dovranno procedere alla interruzione dell'HRT per consentire la conferma dello stato post-menopausale prima della randomizzazione. <p>Criteri di esclusione:</p>
--	---

	<p>i soggetti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri non sono idonei a partecipare a questo studio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il paziente, a giudizio dello sperimentatore, non ha probabilità di sopravvivere per ≥ 48 ore dopo il Giorno 1. 2. Il paziente presenta una diagnosi di COVID-19 asintomatica, COVID-19 lieve o COVID-19 critica al Giorno 1. <ol style="list-style-type: none"> a) La COVID-19 viene definita asintomatica in un paziente con un test positivo a SARS-CoV-2 mediante test standard RT-PCR o test equivalente, ma che non manifesta sintomi. b) La COVID-19 viene definita lieve in un paziente con un test positivo a SARS-CoV-2 mediante test standard RT-PCR o test equivalente e che manifesta sintomi di malattia lieve, ma nessun segno clinico indicativo di COVID-19 moderata, grave o critica. c) La COVID-19 viene definita critica in un paziente con un test positivo a SARS-CoV-2 mediante test standard RT-PCR o test equivalente e che presenta almeno 1 dei seguenti sintomi: shock definito da pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg, o che richiede vasopressori; insufficienza respiratoria che richiede intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva, ossigeno erogato da una cannula nasale ad alto flusso (ossigeno riscaldato, umidificato, erogato tramite cannula nasale rinforzata a portate > 20 l/min con frazione di ossigeno erogato $\geq 0,5$), ventilazione a pressione positiva non invasiva, ECMO o diagnosi clinica di insufficienza respiratoria (ovvero, necessità clinica di 1 delle terapie precedenti, ma le precedenti terapie non possono essere somministrate in un contesto di limitazione delle risorse), e/o disfunzione/insufficienza multiorgano. <p>Tenere presente che: i pazienti che ricevono ossigenoterapia al basale per una condizione cronica (per es., enfisema, malattia polmonare ostruttiva cronica, PAH, IPF, ecc.) devono essere considerati come affetti da COVID-19 grave (a meno che il paziente non soddisfi la definizione di COVID-19 critica). Per domande relative alla gravità della COVID-19, lo sperimentatore deve contattare il responsabile del monitoraggio medico.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Il paziente ha un punteggio Child-Pugh $\geq C$. 4. Il paziente presenta un'anamnesi medica documentata di infezione da epatite A, B o C allo screening o al Giorno 1. 5. Il paziente presenta un'anamnesi medica documentata di infezione da virus dell'immunodeficienza umana e presenta una carica virale rilevabile e una conta dei CD4 < 500 cellule/μl. 6. Il paziente presenta un'infezione attiva documentata da tubercolosi allo screening o al Giorno 1. 7. Il paziente presenta allo screening anomalie clinicamente significative nell'elettrocardiogramma. 8. Paziente di sesso femminile in gravidanza, che prevede di rimanere incinta durante lo studio, che allatta al seno o che risulta positiva al test
--	--

	<p>di gravidanza allo screening (su siero) e prima della somministrazione al Giorno 1 (sulle urine), come determinato dai test della gonadotropina corionica umana.</p> <p>9. Il paziente ha in programma di donare o conservare gli ovuli o il liquido seminale dal Giorno 1 fino a 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio.</p> <p>10. Il paziente presenta un'anamnesi nota di abuso di droghe o alcol entro 6 mesi dall'inizio dello studio che interferirebbe con la partecipazione del paziente allo studio.</p> <p>11. Il paziente presenta un'anamnesi di sensibilità a uno qualsiasi dei farmaci dello studio, a componenti dello stesso (per es., mannitolo o gelatina) o un'anamnesi di allergia a farmaci o di altro tipo, che, a giudizio dello sperimentatore o del responsabile del monitoraggio medico, potrebbe rappresentare una controindicazione per la sua partecipazione.</p> <p>12. Il paziente ha partecipato e/o prevede di partecipare a un altro studio clinico che utilizza un prodotto sperimentale nel periodo precedente il primo giorno di somministrazione nello studio attuale: 30 giorni, 5 emivite o il doppio della durata dell'effetto biologico del prodotto sperimentale (a seconda di quale periodo sia più lungo).</p> <p>13. Il paziente sarà trasferito entro 72 ore in un altro ospedale che non è un centro dello studio. Tenere presente che: se lo sperimentatore ha privilegi di ammissione all'ospedale in cui avverrà il trasferimento, il paziente può essere preso in considerazione per la randomizzazione.</p> <p>14. Il paziente è dipendente di MetrioPharm, dell'organizzazione di ricerca a contratto o del centro clinico coinvolto nello studio clinico.</p> <p>15. Lo sperimentatore decide che il coinvolgimento nello studio non è nel migliore interesse del paziente, o il paziente presenta una qualsiasi condizione, che, a giudizio dello sperimentatore, non consentirebbe di seguire il protocollo in modo sicuro.</p>
Dimensione del campione prevista:	<p>Si presume che l'endpoint di efficacia primario "percentuale di pazienti con progressione della malattia al Giorno 14" sia del 10% nel gruppo di trattamento con MP1032 300 mg BID più SoC (Braccio A) e del 30% nel gruppo di trattamento con placebo più SoC (Braccio B). Utilizzando il test del chi quadrato con errore alfa di tipo I=10% bilaterale per questo studio di fattibilità e il rapporto di randomizzazione 2:1, con 114 pazienti randomizzati (76 nel Braccio A e 38 nel Braccio B) è possibile ottenere una potenza statistica dell'83%.</p> <p>Considerando circa il 5% di interruzioni anticipate dello studio, la dimensione del campione necessaria per randomizzare i risultati è di 120 pazienti in totale (80 nel Braccio A e 40 nel Braccio B). Se, durante la conduzione dello studio, il tasso di interruzione anticipata dello studio è superiore al 5% stimato, potrebbe essere necessario un aumento del numero di pazienti randomizzati.</p> <p>La stima della dimensione del campione è stata eseguita utilizzando nQuery 8, Versione 8.6.1.0.</p> <p>Un sottogruppo di pazienti randomizzati sarà autorizzato al prelievo di campioni di sangue per le misurazioni PK. Il sottogruppo PK è costituito da circa 20 pazienti del gruppo con MP1032 300 mg BID più SoC e circa 10</p>

	<p>pazienti del gruppo con placebo più SoC, fino a un totale di circa 30 pazienti.</p>
<p>Farmaco dello studio, dosaggio e modalità di somministrazione:</p>	<p>Tutti i pazienti randomizzati riceveranno il farmaco dello studio dal Giorno 1 al Giorno 28 in base al trattamento loro assegnato e in base allo schema di randomizzazione. I pazienti riceveranno 6 capsule al mattino e 6 capsule alla sera (ovvero, all'incirca ogni 12 ore, all'incirca alla stessa ora ogni giorno e ad almeno 8 ore di distanza) in base all'assegnazione al braccio di trattamento randomizzato, come descritto di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Braccio A: MP1032 (300 mg [6 × capsule rigide in gelatina di MP1032 da 50 mg] BID) per somministrazione orale • Braccio B: 6 capsule di placebo (ovvero, capsule rigide in gelatina corrispondenti a MP1032 da 50 mg) BID per somministrazione orale
<p>Terapia standard</p>	<p>Ciascun centro tratterà tutti i pazienti con SoC per tutta la durata dello studio. Il SoC selezionato sarà utilizzato in conformità alle procedure del SoC dell'ospedale e può includere farmaci soggetti ad autorizzazione per l'uso di emergenza.</p>
<p>Durata del trattamento:</p>	<p>I pazienti saranno trattati con il farmaco dello studio per 28 giorni consecutivi (a meno che il farmaco dello studio non venga interrotto per motivi di sicurezza) al fine di garantire una durata fissa del trattamento a tutti i pazienti. I pazienti che progrediscono all'uso di una ventilazione invasiva (ventilatore meccanico e/o ECMO) o che non riescono più a deglutire il farmaco dello studio (>2 giorni [ovvero, è accettabile un'interruzione di 2 giorni]) devono interrompere il farmaco dello studio; tuttavia, ove possibile, le valutazioni dello studio saranno eseguite al Giorno 14, Giorno 21, Giorno 28 e Giorno 60. Se il paziente viene dimesso e può tornare a casa prima del Giorno 28, il personale dello studio fornirà al paziente il resto del/i kit del farmaco dello studio assegnato in cieco da portare a casa insieme alle istruzioni su come continuare il trattamento a casa il giorno della dimissione; per questi pazienti, la conformità al trattamento sarà condotta tramite un diario. Se il paziente non si sente a proprio agio nel compilare il diario, il centro, in alternativa, fornirà al paziente la possibilità di essere chiamato due volte al giorno per confermare che il farmaco dello studio sia assunto come</p>

	<p>indicato.</p> <p>La durata dello studio per un singolo paziente sarà la seguente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periodo di screening: fino a 7 giorni • Periodo di trattamento: 28 giorni consecutivi (ovvero, dal Giorno 1 al Giorno 28) • Periodo di follow-up: 32 giorni dopo il Giorno 28 (ovvero, il Giorno 60) <p>Pertanto, la durata approssimativa dello studio (compreso lo screening e il periodo di follow-up) per un singolo paziente è di un massimo di 67 giorni (± 3 giorni).</p> <p>Tenere presente che: i pazienti che rimangono ricoverati in ospedale dopo 28 giorni di trattamento consecutivo con il farmaco dello studio non sono idonei a ulteriori trattamenti con il farmaco dello studio.</p> <p>Tutti i pazienti dimessi durante lo studio devono completare le valutazioni del giorno di dimissione prima di essere dimessi dall'ospedale.</p>
Valutazioni di efficacia:	<p>Saranno raccolte le seguenti valutazioni di efficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi della COVID-19 • Gravità della COVID-19 • Stato clinico correlato alla COVID-19 in base alla scala ordinale a 8 punti NIAID, nonché ogni singolo componente della scala ordinale a 8 punti NIAID • HRQoL valutata mediante il questionario EQ-5D-5L • Test per COVID-19
Valutazioni di sicurezza:	<p>Saranno raccolte le seguenti valutazioni di sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi clinica/chirurgica • Dati demografici • Farmaci concomitanti e precedenti • Segni vitali • Esami obiettivi • Elettrocardiogrammi • Valutazioni cliniche di laboratorio • EA
Valutazioni farmacocinetiche:	<p>I campioni per la PK saranno prelevati tramite campionamento sparso da un sottogruppo di circa 30 pazienti (che forniscono il consenso facoltativo) in un rapporto 2:1 (circa 20 pazienti del gruppo con MP1032 300 mg BID più SoC e circa 10 pazienti del gruppo con placebo più SoC) per valutare la PK di MP1032 al Giorno 1 (dose singola) e al Giorno 7 (stato di equilibrio). Sarà raccolto un totale di 16 campioni relativi alla prima dose al Giorno 1 e alla prima dose al Giorno 7. I campioni del Giorno 1 e del Giorno 7 saranno prelevati, ove possibile, pre-dose (nei 10 minuti precedenti la prima dose giornaliera) e post-dose a 10 minuti, 20 minuti, 30 minuti, 60 minuti, 120 minuti, 8 ore (prima della dose successiva) e 24 ore prima della dose mattutina successiva (se pertinente). I pazienti che forniscono il consenso al prelievo di campioni per la PK, ma che non sono più ricoverati in ospedale al Giorno 7, non saranno sottoposti al prelievo di campioni per la PK al Giorno 7.</p>

Altre valutazioni:	I campioni di sangue saranno prelevati al Giorno 1 (prima della prima somministrazione del farmaco dello studio) e nei Giorni 7, 14, 21, 28 e 60 (ove possibile) per misurare i livelli dei biomarcatori. I biomarcatori includeranno, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, citochine (per es., proteina C reattiva, IL-1 β , IL-6, fattore di necrosi tumorale- α e IFN- γ), biomarcatori dello stress ossidativo (per es., malondialdeide) e altri biomarcatori coagulativi/infiammatori (per es., D-dimero e ferritina).
Metodi statistici e analisi programmate:	<p><u>Serie di analisi:</u></p> <p>Serie di analisi completa</p> <p>La serie di analisi completa (Full Analysis Set, FAS) includerà tutti i pazienti randomizzati e trattati con almeno 1 dose di farmaco dello studio, indipendentemente da qualsiasi deviazione dal protocollo o interruzione anticipata del farmaco dello studio/ritiro dallo studio. L'assegnazione al gruppo di trattamento sarà designata in base alla randomizzazione iniziale. La FAS fungerà da base per l'analisi dell'efficacia e per il riepilogo dei dati demografici e delle caratteristiche basali.</p> <p>Serie da protocollo</p> <p>La serie da protocollo (Per Protocol Set, PPS) includerà tutti i pazienti della FAS senza alcuna deviazione maggiore dal protocollo che influisca sulle valutazioni di efficacia. La PPS sarà utilizzata per le analisi a supporto dell'efficacia.</p> <p>Serie di sicurezza</p> <p>La serie di sicurezza (SS) comprenderà tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco dello studio. L'assegnazione del gruppo di trattamento alla SS sarà definita in base al trattamento effettivamente ricevuto. La SS sarà utilizzata per l'analisi della sicurezza.</p> <p>Serie di analisi PK</p> <p>La serie di analisi PK (PK Set, PKS) includerà tutti i pazienti a cui è stato somministrato il farmaco dello studio attivo e che presentano almeno 1 concentrazione plasmatica post-dose valutabile dopo la dose del Giorno 1.</p> <p><u>Analisi:</u></p> <p>lo stimatore principale per l'endpoint di efficacia primario e gli stimatori principali per i 4 principali endpoint secondari che confrontano i 2 gruppi di trattamento saranno testati in modo gerarchico tenendo conto di un'alfa bilaterale del 10% su ciascun livello di test della FAS. Solo gli stimatori principali per l'endpoint di efficacia primario e per i principali endpoint secondari saranno analizzati a titolo di conferma. I confronti tra i trattamenti rispetto a tutti gli endpoint rimanenti saranno eseguiti in modo descrittivo.</p> <p>Lo stimatore principale per l'endpoint di efficacia primario è definito come una variabile binaria che indica la progressione della malattia (decesso o insufficienza respiratoria) al Giorno 14. Gli eventi intercorrenti che portano all'interruzione del farmaco dello studio e/o al passaggio ad altri trattamenti prima del Giorno 14</p>

	<p>saranno gestiti utilizzando la strategia della politica di trattamento (ovvero, il punteggio NIAID al Giorno 14 sarà utilizzato per la definizione dell'insuccesso del trattamento nei pazienti interessati). Non si prevedono dati mancanti al Giorno 14 derivanti dall'interruzione dello studio prima del Giorno 14. Tuttavia, qualora si verifichi questa situazione, tali mancanze monotoniche saranno imputate tramite imputazione multipla utilizzando le informazioni ottenute da pazienti simili dello stesso gruppo di trattamento. Il confronto di conferma tra i gruppi di trattamento sarà eseguito utilizzando il test di Mantel-Haenszel (MH) per la differenza di rischio considerando i 4 strati derivanti dai 2 fattori di stratificazione della randomizzazione riguardanti la gravità della malattia (moderata rispetto a grave) e la classe di età (età ≤ 65 anni rispetto a >65 anni) al basale.</p> <p>Saranno condotte analisi MH simili per lo stimatore principale del primo endpoint di efficacia secondario principale, definito come variabile binaria che indica progressione della malattia (decesso o insufficienza respiratoria) al Giorno 28, e lo stimatore principale per il secondo endpoint di efficacia secondario principale, definito come variabile binaria che indica risoluzione della malattia (vivo e con un punteggio di 6, 7 o 8 per NIAID) al Giorno 28. Gli eventi intercorrenti che portano all'interruzione del farmaco dello studio e/o al passaggio ad altri trattamenti prima del Giorno 28 saranno gestiti utilizzando la strategia della politica di trattamento di tali stimatori (ovvero, il punteggio NIAID al Giorno 28 sarà utilizzato, rispettivamente, per la definizione dell'insuccesso o della risposta) nei pazienti interessati. I dati mancanti al Giorno 28 saranno imputati tramite imputazione multipla utilizzando le informazioni ottenute da pazienti simili dello stesso gruppo di trattamento.</p> <p>Un approccio MH simile a quello descritto sopra sarà applicato anche allo stimatore principale del terzo endpoint di efficacia secondario principale, che è la mortalità per tutte le cause al Giorno 28. Gli eventi intercorrenti che portano all'interruzione del farmaco dello studio e/o al passaggio ad altri trattamenti prima del Giorno 28 saranno gestiti utilizzando la strategia della politica di trattamento (ovvero, sarà considerato lo stato in vita al Giorno 28). Non sono previsti dati mancanti sullo stato in vita al Giorno 28.</p> <p>Lo stimatore principale del quarto endpoint di efficacia secondario principale, la variazione dello stato clinico correlato alla COVID-19 al Giorno 28 rispetto al basale secondo la scala ordinale a 8 punti NIAID, sarà confrontato utilizzando la differenza di rischio rispetto al modello di analisi della covarianza con il trattamento e i 2 fattori di stratificazione binaria (ovvero, gravità e classe di età) come fattori indipendenti e il valore basale di NIAID come covariata indipendente. Gli eventi intercorrenti che portano all'interruzione del farmaco dello studio e/o al passaggio ad altri trattamenti prima del Giorno 28 saranno gestiti utilizzando la strategia della politica di trattamento di tali stimatori (ovvero, sarà utilizzato il punteggio secondo la scala NIAID al Giorno 28). I dati mancanti al Giorno 28 saranno imputati tramite imputazione multipla utilizzando le informazioni ottenute da pazienti simili dello stesso gruppo di trattamento. Le analisi di sensibilità per gli stimatori principali degli stimatori di efficacia primari e principali saranno eseguite ipotizzando che i dati mancanti al Giorno 14 o al Giorno 28 siano insuccessi o non risoluzioni per gli endpoint binari, e, tramite imputazione multipla, utilizzando le informazioni ottenute da pazienti simili del</p>
--	---

	<p>gruppo con placebo secondo la scala ordinale a 8 punti NIAID.</p> <p>Tutte le analisi di cui sopra per gli stimatori principali degli endpoint di efficacia primari e di efficacia secondari principali saranno ripetute sulla PPS come analisi di supporto. Inoltre, per gli endpoint di efficacia primari e di efficacia secondari principali binari, sarà seguito il modello di regressione logistica con il trattamento e i 2 fattori di stratificazione come covariabili sulla FAS.</p> <p>La percentuale di pazienti con risoluzione della malattia al Giorno 14 e il tasso di mortalità per tutte le cause al Giorno 14 e al Giorno 60 saranno analizzati utilizzando metodi MH simili come descritto sopra per il Giorno 28. La percentuale cumulativa di pazienti con risoluzione della malattia sarà tracciata in base al tempo.</p> <p>Un approccio di analisi della covarianza simile a quello descritto sopra per il Giorno 28 sarà adottato per l'analisi della variazione dello stato clinico correlato alla COVID-19 al Giorno 14 rispetto al basale sulla scala ordinale a 8 punti NIAID. L'endpoint sarà confrontato considerando la percentuale di pazienti che necessitano di ventilazione invasiva (ventilatore meccanico e/o ECMO) o che non sono in vita, la percentuale di pazienti in ciascuna categoria NIAID e la percentuale di pazienti in vita e risultati negativi al test per COVID-19 rispettivamente al Giorno 14, Giorno 28 e Giorno 60 tra i gruppi di trattamento, utilizzando il test MH. La sopravvivenza complessiva, il tempo trascorso fino al (primo) miglioramento di almeno 1 categoria sulla scala NIAID e la durata totale del ricovero in ospedale (dal basale alla dimissione; con decesso censurato l'ultimo giorno del periodo osservato - rispettivamente al Giorno 28 o al Giorno 60 - a seconda delle analisi) saranno riassunti utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e saranno confrontati tra i gruppi di trattamento utilizzando i test dei ranghi logaritmici. Inoltre, il modello dei rischi proporzionali di Cox sarà applicato con il trattamento e i 2 fattori di stratificazione come covariabili.</p> <p>Il rapporto di probabilità tra MP1032 e SoC e placebo e SoC per il numero di pazienti con miglioramento dello stato clinico rispetto al basale sulla scala ordinale a 8 punti NIAID (ovvero, un miglioramento di almeno 1 categoria) al Giorno 14 e al Giorno 28 sarà analizzato utilizzando una regressione logistica con considerazione dei 2 fattori di stratificazione.</p> <p>La variazione nei sintomi della COVID-19 (naso che cola o chiuso, mal di gola, occhi rossi o irritati, respiro affannoso, tosse, mancanza di energia o stanchezza, dolori al muscolo o al corpo, mal di testa, brividi, sensazione di caldo o di febbre, nausea ed episodi ripetuti di vomito e diarrea, alterazione del senso dell'olfatto e del gusto nelle ultime 24 ore) rispetto al basale sarà presentata in tabelle di scostamento. La degenza in UTI, la ventilazione meccanica invasiva e l'ECMO saranno riassunte in modo descrittivo per gruppo di trattamento utilizzando i giorni medi con intervalli di confidenza al 90% e in aggiunta per giorni mediani e quartili.</p> <p>Per le valutazioni HRQoL alla dimissione e al Giorno 60, il valore dell'indice EQ e la VAS EQ, entrambi basati sul questionario EQ-5D-5L, saranno calcolati e riassunti per visita e gruppo di trattamento. Inoltre, la variazione al Giorno 60 dalla dimissione per gruppo di trattamento.</p>
--	---

	<p>Tutti gli endpoint di efficacia saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive per gruppo di trattamento e per visita, a seconda dei casi: gli endpoint binari e categorici saranno riassunti per gruppo di trattamento presentando il numero e la percentuale di pazienti nelle categorie. Gli endpoint continui e ordinali saranno descritti per media, deviazione standard, mediana, valore minimo e valore massimo per i valori effettivi e la variazione rispetto al basale. Inoltre, per i dati ordinali, saranno presentati il numero e la percentuale di pazienti in ciascuna categoria.</p> <p>I parametri PK (quali C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t} e altri) di MP1032 al Giorno 1 (dose singola) e al Giorno 7 (stato di equilibrio; se disponibile), utilizzando fino a 8 ore post-dose, saranno derivati applicando l'analisi non compartimentale. I parametri PK saranno riassunti insieme alle concentrazioni plasmatiche in vari punti temporali. La concentrazione plasmatica individuale e media sarà presentata rispetto al tempo con scale lineari e semi-logaritmiche. Ulteriori dettagli sull'analisi PK saranno descritti nel piano di analisi statistica (Statistical Analysis Plan, SAP). Durante l'analisi finale dei dati, qualsiasi possibile correlazione tra l'esposizione plasmatica e i biomarcatori (per es., variazione rispetto al basale nelle citochine, biomarcatori dello stress ossidativo o altri biomarcatori della coagulazione/infiammatori) o le misure di efficacia potrà essere esplorata mediante metodi di analisi di regressione appropriati.</p> <p>La variazione rispetto ai livelli basali dei biomarcatori sarà riassunta in modo descrittivo per gruppo di trattamento e visita. Sarà inoltre valutata la variazione nei livelli dei biomarcatori con qualsiasi variazione dello stato clinico di COVID-19.</p> <p>Tutti i parametri di sicurezza saranno riassunti in modo descrittivo per gruppo di trattamento per l'intero periodo dello studio.</p> <p>La durata del farmaco dello studio e le terapie SoC saranno descritte per ciascun gruppo di trattamento.</p> <p>Sarà preparato un SAP prima che il primo paziente venga randomizzato nello studio. Il SAP descriverà ulteriormente le analisi statistiche.</p>
Comitato per il monitoraggio dei dati indipendente (IDMC):	<p>un comitato per il monitoraggio dei dati (Data Monitoring Committee, DMC) indipendente sarà istituito dallo sponsor o da un suo designato per esaminare i dati dello studio accumulati a intervalli regolari (come da statuto del DMC) per tutta la durata dello studio al fine di garantire la sicurezza dei pazienti ed esaminare la conduzione complessiva dello studio. Potrebbero essere esaminati ulteriori dati correlati all'efficacia, ma il DMC esaminerà i dati solo per scopi di rischio-beneficio. I membri includeranno esperti in sicurezza del farmaco e/o specialista medico e in biostatistica, che non partecipano a questo studio e non hanno un'affiliazione con gli sperimentatori o lo sponsor. Il DMC può raccomandare per iscritto allo sponsor se continuare, modificare o interrompere lo studio clinico sulla base di considerazioni sulla sicurezza. I compiti specifici del DMC saranno descritti in modo completo in uno statuto del DMC.</p>