

Riepilogo del protocollo

DISEGNO

TICO (Therapeutics for Inpatients with COVID-19, Terapia per i degenti con COVID-19) è un protocollo principale per la valutazione di sicurezza ed efficacia di molteplici agenti sperimentali volti a modificare la risposta immunitaria dell'ospite all'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) o a potenziare direttamente il controllo virale al fine di limitare la progressione della malattia.

Le sperimentazioni nell'ambito di questo protocollo saranno adattative, randomizzate, in cieco e inizialmente controllate con placebo. I partecipanti riceveranno il trattamento standard di cura (Standard of care, SOC) nell'ambito di questo protocollo.

Le sperimentazioni internazionali nell'ambito di questo protocollo saranno condotte in diverse centinaia di centri clinici. I centri partecipanti sono affiliati a reti finanziate dall'Istituto Superiore di Sanità degli Stati Uniti (United States National Institutes of Health, NIH) e il Dipartimento degli Affari dei Veterani degli Stati Uniti.

Il protocollo si riferisce a una sperimentazione di fase III, randomizzata, in cieco, a piattaforma controllata che consente di aggiungere e abbandonare agenti sperimentali nel corso dello studio per una valutazione efficace di nuovi agenti rispetto al controllo (ovvero placebo + SOC) all'interno della stessa infrastruttura di sperimentazione. Quando vengono testati più agenti in contemporanea, i partecipanti sono assegnati casualmente a un agente o a un altro (o al placebo corrispondente) in modo da utilizzare lo stesso gruppo di controllo, ove fattibile. La randomizzazione sarà stratificata per farmacia del centro dello studio e anche per livello di stratificazione di gravità della malattia. Esistono 2 livelli di stratificazione di gravità della malattia, definiti come segue:

Livello di stratificazione di gravità della malattia 1: Assenza delle condizioni e dei trattamenti seguenti: ictus, encefalite da meningite, mielite, infarto miocardico, miocardite, pericardite, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica (classe NYHA III o IV), trombosi arteriosa o venosa profonda o embolia polmonare, necessità di ventilazione meccanica invasiva, ossigenazione extracorporea a membrana (Extra corporeal membrane oxygenation, ECMO), supporto circolatorio meccanico, terapia vasopressoria o nuova terapia sostitutiva renale.

Livello di stratificazione di gravità della malattia 2: Presenza di almeno una delle condizioni o dei trattamenti esclusi nel livello di stratificazione di gravità della malattia 1.

L'endpoint primario è l'intervallo di tempo dalla randomizzazione al recupero sostenuto, definito come dimissione dal ricovero ospedaliero indice, seguita dal fatto di essere in vita e a casa per 14 giorni consecutivi prima del Giorno 90. La definizione di casa resa operativa sarà il livello di

Protocollo principale della Therapeutics per i degenti con COVID-19 (TICO)

Versione 2.0, 20 novembre 2020

residenza o struttura in cui il partecipante risiedeva prima del ricovero ospedaliero che ha portato all'arruolamento in questo protocollo.

Un Comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSMB) indipendente esaminerà regolarmente le analisi *ad interim* che riassumono gli esiti di sicurezza ed efficacia. Per gli agenti per i quali sono disponibili conoscenze minime di sicurezza preesistenti, il ritmo di arruolamento sarà inizialmente limitato e il Comitato per il monitoraggio dei dati relativi alla sicurezza (Data and safety monitoring board, DSMB) esaminerà i dati di sicurezza all'inizio della somministrazione. Per lo studio di tutti gli agenti, all'inizio della sperimentazione saranno arruolati solo partecipanti con malattia di livello di stratificazione di gravità della malattia 1. Questo arruolamento più limitato continuerà fino a quando circa 300 partecipanti saranno arruolati e seguiti per 5 giorni. Il numero esatto varierà in base alla velocità di arruolamento e alle tempistiche delle riunioni del DSMB. Prima di espandere l'arruolamento anche ai pazienti con livello di stratificazione di gravità della malattia 2, sarà valutata la sicurezza e il DSMB condurrà una valutazione di futilità pre-specificata utilizzando 2 esiti ordinali (vedere di seguito) valutati al Giorno 5. Il primo esito ordinale è un esito con 7 categorie in gran parte basate sul fabbisogno di ossigeno. Anche in questo caso, sarà assegnata la categoria più elevata applicabile al Giorno 5. Tale esito viene definito esito ordinale "polmonare", con le categorie di seguito descritte:

1. Paziente in grado di svolgere autonomamente le attività abituali con sintomi minimi o assenti
2. Paziente sintomatico e attualmente incapace di svolgere autonomamente le attività abituali, ma che non necessita di ossigeno supplementare (o non supera i requisiti di pre-morbilità)
3. Ossigeno supplementare (<4 litri/min, o <4 litri/min al di sopra dei requisiti di pre-morbilità)
4. Ossigeno supplementare (≥4 litri/min o ≥4 litri/min al di sopra dei requisiti di pre-morbilità, ma non ossigeno ad alto flusso)
5. Ventilazione non invasiva od ossigeno ad alto flusso
6. Ventilazione invasiva, ECMO, supporto circolatorio meccanico o nuova somministrazione di terapia sostitutiva renale
7. Decesso

Il secondo esito ordinale, valutato anche al Giorno 5, rileva il range di disfunzioni d'organo che potrebbe essere associato alla progressione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), come nel caso dell'ictus e di altre complicanze correlate alla coagulazione. Anche in questo caso, sarà assegnata la categoria più elevata applicabile al Giorno 5. L'uso di questo esito consente un'ulteriore caratterizzazione delle manifestazioni extra-polmonari da COVID-19 e la capacità di identificare agenti che migliorano tali manifestazioni extra-polmonari. Tale esito viene definito esito ordinale "polmonare+".

Protocollo principale della Therapeutics per i degenti con COVID-19 (TICO)

Versione 2.0, 20 novembre 2020

Le 7 categorie dell'esito ordinale polmonare+ valutato al Giorno 5 sono:

1. Paziente in grado di svolgere autonomamente le attività abituali con sintomi minimi o assenti
2. Paziente sintomatico e attualmente incapace di svolgere autonomamente le attività abituali, ma che non necessita di ossigeno supplementare (o non supera i requisiti di pre-morbilità)
3. Ossigeno supplementare (<4 litri/min, o <4 litri/min al di sopra dei requisiti di pre-morbilità)
4. Ossigeno supplementare (≥4 litri/min o ≥4 litri/min al di sopra dei requisiti di pre-morbilità, ma non ossigeno ad alto flusso) o uno qualsiasi dei seguenti: ictus (Scala dell'ictus del NIH [NIH Stroke Scale, NIHSS] ≤14), meningite, encefalite, mielite, infarto miocardico, miocardite, pericardite, insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF) di nuova insorgenza di classe NYHA III o IV o peggioramento alla classe III o IV, eventi tromboembolici venosi o arteriosi profondi
5. Ventilazione non invasiva od ossigeno ad alto flusso o segni e sintomi di ictus acuto (NIHSS >14)
6. Ventilazione invasiva, ECMO, supporto circolatorio meccanico, terapia vasopressoria o nuova somministrazione di terapia sostitutiva renale
7. Decesso

Entrambi gli esiti ordinali sono utilizzati per valutare la futilità, in quanto attualmente non è chiaro se gli agenti sperimentali in studio influenzeranno principalmente gli esiti non polmonari, il cui rischio aumenta con l'infezione da SARS-CoV-2, in parte attraverso meccanismi che possono essere diversi da quelli che influenzano gli esiti polmonari.

Per quanto riguarda gli agenti sperimentali che superano questa valutazione di futilità, l'arruolamento dei partecipanti sarà ampliato, senza soluzione di continuità e senza alcuna rivelazione dei dati, per includere i partecipanti con malattia di livello di stratificazione di gravità 2 e quelli con malattia di livello di stratificazione di gravità 1. Le future analisi ad interim si baseranno sull'endpoint primario di recupero sostenuto e utilizzeranno linee guida pre-specificate per determinare le evidenze precoci di beneficio, danno o futilità per l'agente sperimentale.

DURATA

I partecipanti saranno seguiti per 18 mesi dopo la randomizzazione. Gli esiti primari e la maggior parte degli esiti secondari saranno raccolti solo durante i primi 90 giorni di follow-up. Il follow-up oltre i 90 giorni è programmato perché le emivite di alcuni agenti indicano che quantità potenzialmente significative possano rimanere nell'organismo dopo 90 giorni di follow-up. Durante il follow-up saranno accertati i ricoveri e i decessi fra 90 giorni e 18 mesi.

Protocollo principale della Therapeutics per i degenti con COVID-19 (TICO)

Versione 2.0, 20 novembre 2020

DIMENSIONE DEL CAMPIONE Si prevede che questa sperimentazione di fase III fornirà una potenza del 90% per rilevare un aumento del 25% del tasso di recupero sostenuto per un agente sperimentale rispetto al placebo al livello di significatività unilaterale di 0,025. Ciò richiede 843 eventi primari (ovvero partecipanti che raggiungono un recupero sostenuto). Si stima che la randomizzazione di 1.000 partecipanti, equamente assegnati a ciascun agente sperimentale e al placebo e seguiti per 90 giorni, determini il numero richiesto di eventi primari. L'obiettivo dell'evento può essere raggiunto prima se vengono arruolati più di 1.000 partecipanti. La dimensione del campione sarà valutata periodicamente dai membri del personale dello studio che sono in cieco rispetto ai risultati ad interim e potrà essere aumentata per mantenere la potenza per la differenza ipotizzata di recupero prolungato tra l'agente sperimentale e il placebo.

POPOLAZIONE La popolazione dello studio è costituita da pazienti adulti ricoverati (≥ 18 anni) che hanno manifestato sintomi COVID-19 per ≤ 12 giorni. Inizialmente saranno arruolati circa 300 partecipanti nel livello di stratificazione di gravità della malattia 1. Successivamente, in base alla revisione effettuata dal DSMB della sicurezza e della futilità, l'idoneità per la randomizzazione sarà ampliata per includere anche i pazienti nel livello di stratificazione di gravità della malattia 2.

STRATIFICAZIONE La randomizzazione sarà stratificata per farmacia del centro dello studio e anche per livello di stratificazione di gravità della malattia.

REGIME Gli agenti sperimentali idonei per l'analisi in regime di ricovero ospedaliero saranno messi in ordine di priorità in base a dati in vitro che dimostrino attività contro l'ingresso o la replicazione del SARS CoV-2, dati preclinici, dati di farmacocinetica e sicurezza della fase I e dati clinici provenienti da altre sperimentazioni in corso. Il protocollo si concentrerà inizialmente sugli agenti per i quali esiste un beneficio ipotizzato derivante dall'immunizzazione passiva, compreso l'uso di anticorpi monoclonali neutralizzanti.

MONITORAGGIO Un DSMB indipendente esaminerà i dati *ad interim* a intervalli regolari e utilizzerà linee guida pre-specificate per identificare gli agenti con chiara evidenza di efficacia per l'esito primario e, in tal caso, raccomanderà la rivelazione del cieco dei risultati della sperimentazione per tale agente. Per contro, il DSMB potrà raccomandare l'interruzione di un agente sperimentale se i rischi saranno giudicati superiori ai benefici o se le valutazioni di futilità indicheranno che vi è una bassa probabilità che un agente sperimentale raggiunga la significatività statistica per l'endpoint primario di recupero sostenuto.

Per un agente sperimentale, se la sperimentazione viene interrotta anticipatamente o se la sperimentazione continua fino al raggiungimento del numero prestabilito di endpoint primari, l'ulteriore arruolamento dell'agente sperimentale sarà interrotto, se pertinente, e

Protocollo principale della Therapeutics per I degenti con CCOVID-19 (TICO)

Versione 2.0, 20 novembre 2020

i dati della sperimentazione per l'agente sperimentale saranno rivelati e riportati con i dati del follow-up a 90 giorni. Il follow-up di tutti i partecipanti continuerà per 18 mesi utilizzando il piano di raccolta dati descritto nel presente protocollo principale.

Sarà sviluppato un piano di monitoraggio del protocollo basato sul rischio per garantire la sicurezza dei partecipanti, l'integrità dei dati e la conformità normativa durante la conduzione della sperimentazione.