

SINOSSI DEL PROTOCOLLO 0135-0347

Titolo dello studio:

Studio **TRISTARDS** - **ThRombolysIS** Therapy for **ARDS** (terapia trombolitica per distress respiratorio acuto)

Studio adattivo di fase IIb/III, operativamente senza soluzione di continuità, in aperto, randomizzato, sequenziale, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con alteplase endovenoso somministrato una volta al giorno per al massimo 5 giorni in aggiunta al trattamento standard di cura (SOC) rispetto al solo SOC, in pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) provocata da **COVID-19**.

Fase Clinica: IIb/III

Nome del principio attivo: Alteplase (attivatore ricombinante del plasminogeno tissutale).

Obiettivi: L'obiettivo primario è valutare l'efficacia e la sicurezza di alteplase in endovena nella sindrome da distress respiratorio provocata da COVID-19.

Metodologia: studio in aperto, randomizzato con disegno sequenziale a gruppi paralleli di confronto:

Parte 1: due bracci di trattamento e un gruppo di terapia standard di cura (SOC) (randomizzazione 1:1:1)

Parte 2: un braccio di trattamento e un gruppo di terapia standard di cura (SOC) (randomizzazione 2:1).

Randomizzazione stratificata in base al tipo di supporto alla ventilazione (meccanica invasiva/non invasiva).

N° di pazienti: Parte 1: circa 60 pazienti. Parte 2: circa 210 pazienti.

In Italia verranno coinvolti 4 centri e arruolati 11 pazienti in entrambe le parti ciascuna.

Diagnosi: ARDS provocata da COVID-19

Criteri di inclusione:

I criteri di eleggibilità sono gli stessi per la parte 1 e per la parte 2.

I pazienti che partecipano alla parte 1 non sono eleggibili per la parte 2.

1. Età \geq 18 anni
2. ARDS con rapporto $\text{PaO}_2^*/\text{FiO}_2 >100$ e ≤ 300 , sia con supporto di ventilazione non invasiva che con ventilazione meccanica (<48 ore dall'intubazione) con:

- opacità bilaterale ai raggi X del torace e TAC (non completamente attribuibile a effusioni, collasso lobulare/polmonare o noduli)
 - insufficienza respiratoria (non completamente attribuibile a scompenso cardiac/accumulo di liquidi)
*o stima di PaO₂/FiO₂ dall'ossimetria (SpO₂/FiO₂) (si veda l'Appendice 10.3 del protocollo per la stima di SpO₂/FiO₂).
3. Positività a SARS-CoV-2 (confermata dal test di laboratorio RT PCR)
 4. Livello di fibrinogeno \geq il limite superiore di normalità (in accordo ai valori del laboratorio locale)
 5. D-Dimero \geq 3 volte il limite superiore di normalità (ULN) in accordo ai valori del laboratorio locale
 6. Firma e data del consenso informato in accordo alle ICH Good Clinical Practice (GCP) e alla normativa locale prima del coinvolgimento nello studio.

Criteri di esclusione:

1. Massiva embolia polmonare con instabilità emodinamica confermata al momento dell'inclusione nello studio
2. Pazienti con ventilazione meccanica per più di 48 ore
3. Malattia polmonare cronica, cioè con FEV₁ nota $<50\%$, con ossigeno terapia o steroidi orali o ospedalizzazione per esacerbazione entro i 12 mesi precedenti o malattie polmonari croniche significative a giudizio dello sperimentatore o ipertensione arteriosa polmonare primaria
4. Richiesta del paziente di non intubare o non rianimare
5. A giudizio dello sperimentatore aspettativa di sopravvivenza non superiore alle 48 ore dall'ospedalizzazione
6. Pazienti con ipersensibilità nota alla sostanza attiva alteplase, alla gentamicina (tracce residue dal processo di produzione) o a qualsiasi eccipiente.
7. Disordini significativi di sanguinamenti attuali o entro i 3 mesi precedenti, diatesi emorragica nota.
8. Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali come antagonisti della vitamina K con un INR >1.3 , o qualsiasi anticoagulante orale diretto assunto nelle precedenti 48 ore.
9. Storia di danno al sistema nervosa centrale (come neoplasie, aneurismi, chirurgia intracranica o spinale)
10. Storia o evidenza o sospetto di emorragia intracranica incluso l'emorragia sub aracnoidea.
11. Severa ipertensione arteriosa non controllata (in accordo al giudizio clinico)
12. Chirurgia maggiore o trauma significativo negli ultimi 10 giorni, trauma recente alla testa o al cranio.
13. Arresto cardiaco o rianimazione cardiopolmonare durante l'attuale ospedalizzazione
14. Parto negli ultimi 10 giorni
15. Severa disfunzione epatica, incluso la cirrosi epatica confermata da biopsia, ipertensione portale, encefalopatia epatica, o epatiti attive.
16. Endocardite batterica, pericardite
17. Pancreatite acuta
18. Malattia ulcerative gastro intestinale documentata durante gli ultimi 3 mesi
19. Insufficienza cardiaca severa (classe IV della scala New York Heart Association)

Sinossi versione 1.0 del 23.10.2020 basata sul protocollo versione 2.0 del 22.10.2020

20. Aneurisma dell'arteria, malformazioni arteriose/venose
21. Cancro (Stadio IV)
22. Ictus emorragico o ictus di origine sconosciuta in qualsiasi momento
23. Ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA) negli ultimi 6 mesi
24. Pazienti che devono o desiderano continuare ad assumere farmaci non permessi (vedere la sezione 4.2.2.1 del protocollo) o qualsiasi farmaco considerato in grado di interferire con la sicurezza dello studio. Il re-screening è permesso una sola volta durante la stessa ospedalizzazione.
25. Donne in gravidanza (le donne in età fertile non sono escluse dallo studio dal momento che i pazienti eligibili sono severamente malati durante il periodo di osservazione dello studio)
26. Malattia renale allo stadio terminale (stadio ≥ 4) o necessità di trapianto renale al baseline.
27. Necessità di ossigenazione extracorporea (ECMO) al baseline
28. Conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$ o storia di trombocitopenia indotta da eparina
29. Puntura lombare entro i 3 giorni precedenti
30. Aneurisma addominale o toracico noto
31. Tubercolosi attiva.

Criteri per l'interruzione del trattamento:

Il singolo paziente interromperà il trattamento se:

- non desidera più continuare, senza che debba dare alcuna giustificazione sulla decisione presa
- necessita un farmaco concomitante che interferisce con il trattamento sperimentale o dello studio. Si faccia riferimento alla sezione 4.2.2 del protocollo per i farmaci non permessi durante lo studio
- non può più ricevere il trattamento per ragione mediche, come intervento chirurgico, eventi avversi, incluso:
 - ragioni di sicurezza, come sanguinamento attivo, o a giudizio dello sperimentatore, qualsiasi altra condizione che possa mettere a rischio la sicurezza del paziente
 - in caso di miglioramento clinico del quadro respiratorio sostenuto (a giudizio dello sperimentatore) con rapporto PaO_2/FiO_2 superiore a 300.
 - l'infusione endovena di alteplase a lungo termine dovrebbe essere interrotta se il paziente richiede ossigenazione extracorporea (ECMO) o terapia renale sostitutiva (RRT), e nessuna dose aggiuntiva di 0.3 mg/kg/2 h o 0.6 mg/kg/2 h dovrebbe essere data in queste circostanze.

Raccomandazioni per la interruzione temporanea delle infusioni giornaliere di alteplase:

- Tutti i cateteri e i sistemi di accesso dovrebbero essere preferibilmente inseriti prima dell'inizio del periodo di trattamento.
Gli interventi durante il periodo di trattamento con alteplase dovrebbero essere evitati, se possibile.

In caso di intervento inevitabile:

- Per abbassare il rischio di sanguinamento, qualsiasi intervento invasivo come drenaggio pleurico o posizionamento del catetere dovrebbero preferibilmente essere fatti durante le 12 ore di pausa del trattamento. L'emostasi completa (che richiede diverse ore) deve essere raggiunta prima di iniziare nuovamente l'alteplase.

L'infusione di alteplase può essere interrotta temporaneamente se il livello di fibrinogeno diminuisce ad un valore <150 mg/dL. L'infusione dovrebbe essere ripresa quando il fibrinogeno si stabilizza, a giudizio dello sperimentatore.

Gestione del sanguinamento durante il trattamento con alteplase:

In caso di sanguinamento grave, in particolare emorragia cerebrale o polmonare, la terapia fibrinolitica deve essere interrotta e la somministrazione concomitante di eparina deve essere terminata immediatamente

La somministrazione di protamina deve essere considerata in caso di somministrazione di eparina non frazionata. Nei pochi pazienti che non rispondono a queste misure conservative, il cauto utilizzo di prodotti di trasfusione potrebbe essere indicato. La trasfusione di crioprecipitato, plasma congelato fresco e piastrine dovrebbe essere considerata dopo rivalutazione clinica e di laboratorio ad ogni somministrazione. Con infusione di crioprecipitato, è desiderato un livello target di fibrinogeno di 1g/L. Anche agenti antifibrinolitici potrebbero essere presi in considerazione.

In caso nuove informazioni sull'efficacia/sicurezza fossero disponibili, BI rivaluterà il rischio/beneficio e, se necessario, sospenderà o interromperà il trattamento sperimentale per tutti i pazienti o prenderà in considerazione azioni per garantire la sicurezza dei pazienti.

Anche se il trattamento sperimentale viene interrotto, il paziente rimane nello studio e, previo consenso, effettuerà le procedure per la prematura interruzione del trattamento e del follow up fino alla visita 6/EOS come descritta nella flow chart e nella sezione 6.2.3 del protocollo.

Prodotto sperimentale:

Alteplase, attivatore ricombinante del plasminogeno tissutale, rt- PA, polvere e solvente per infusione.

Prodotto di confronto:

non applicabile

Durata del trattamento:

fino ad un massimo di 5 giorni.

Trattamento d'emergenza:

Oltre i fattori di rischio specifici per ciascun paziente, il rischio di sanguinamento può essere stimato dal livello di fibrinogeno nel plasma. Il fibrinogeno verrà controllato giornalmente durante il periodo di trattamento con alteplase e se il livello scende sotto i 150 mg/dL, lo sperimentatore deve valutare se le condizioni cliniche del paziente garantiscono una temporanea interruzione della somministrazione di alteplase.

In caso di sanguinamento, intervento o chirurgia, il trattamento con alteplase può richiedere una interruzione temporanea o permanente in accordo al giudizio clinico dello sperimentatore e alla severità del sanguinamento.

Mentre un sanguinamento maggiore può richiedere in generale una sospensione temporanea o una interruzione prematura dell'alteplase, i sanguinamenti minori possono non richiedere variazioni nella somministrazione di farmaco sperimentale. Per maggiori dettagli sulla temporanea interruzione di alteplase, si faccia riferimento alla sezione 3.3.4.1 del protocollo.

Restrizioni:

I seguenti farmaci non sono permessi in concomitanza del periodo di trattamento con alteplase:

- Antagonisti della vitamina K (I pazienti già precedentemente in trattamento con un antagonista della vitamina K possono essere inclusi nello studio solo se hanno un INR<1.3)
- Anticoagulanti orali diretti (I pazienti già precedentemente in trattamento con un anticoagulante orale diretto possono essere inclusi nello studio se l'anticoagulante è stato interrotto da almeno 48 ore)
- Agenti antiplastrinici (ad eccezione dell'acido acetil salicilico fino a 100 mg/day)
- Antagonisti GPIIb/IIIa
- Altri farmaci fibrinolitici (per ultima ratio/situazione di salvataggio, si veda sotto).
- Qualsiasi farmaco che possa aumentare il rischio di sanguinamento, ad eccezione di eparina a basso peso molecolare/non frazionata come descritto nella sezione 4.2.1 del protocollo.

Ultima ratio - salvataggio:

Preferibilmente i pazienti dovrebbero essere trattati per i primi 5 giorni con il trattamento inizialmente assegnato e non dovrebbero essere trattati con Actilyse®. Tuttavia, se un paziente rispetta tutte le indicazioni in accordo al foglietto illustrativo di Actilyse® (per esempio ictus schemico, emodinamica massiva instabile, embolia polmonare, infarto del miocardio), Actilyse® (non il farmaco sperimentale) è permesso come ultima ratio a discrezione dello sperimentatore.

Endpoint:

L'endpoint principale è dato dal primo evento che si verifica tra il tempo intercorso per il miglioramento clinico o la dimissione dall'ospedale fino al giorno 28, definito come il tempo dalla randomizzazione al miglioramento di due punti della scala WHO a 11 punti sulla progressione clinica o alla dimissione dall'ospedale.

Gli endpoints secondari per valutare la sicurezza e l'efficacia sono:

- Tutte le cause di morte al giorno 28
- Il numero di giorni liberi da ventilazione dall'inizio del trattamento al giorno 28
- Miglioramento di almeno 2 punti del punteggio Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) dal basale alla fine del giorno 6
- Eventi di sanguinamento maggiore (in accord alle definizioni della International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]) fino al giorno 6
- Variazioni della media giornaliera del rapporto PaO₂/FiO₂ (o rapporto PaO₂/FiO₂ inferito da SpO₂) dal basale al giorno 6
- Tutte le cause di mortalità o ventilazione meccanica al giorno 28.

Il termine "basale" si riferisce all'ultima misurazione effettuata prima della randomizzazione.

Metodi statistici:

Lo studio è diviso in due parti che, per le analisi statistiche, saranno trattate indipendentemente.

La parte 1 sarà descrittiva e la parte 2 confirmatoria. In entrambe le parti, sarà utilizzato il FAS (set di full analisi) e l'endpoint primario verrà applicato ad entrambe le parti. Solo i pazienti randomizzati nella parte 1 verranno inclusi nell'analisi della parte 1 e solo i pazienti randomizzati nella parte 2 verranno inclusi nelle analisi confirmatorie della parte 2.

L'endpoint primario per la parte 1 sarà analizzato in modo simile alla parte 2 anche se nella parte 1 sarà di natura esplorativa.

Al termine della parte 1, il DMC rivedrà i dati di efficacia e di sicurezza per valutare se procedere nella fase III (parte 2 dello studio). Questa raccomandazione servirà a selezionare il dosaggio per la fase III.

Per la parte 2, l'analisi primaria del tempo al miglioramento clinico o alla dimissione dall'ospedale fino al giorno 28 verrà effettuata usando il modello di rischio proporzionale Cox. Questo endpoint è definito come il tempo intercorso dalla randomizzazione al miglioramento di 2 punti della scala a 11 punti WHO sulla progressione clinica o dalla dimissione dall'ospedale, quale dei due eventi si verifichi prima. I pazienti che muoiono prima del giorno 28 verranno censurati al giorno 28. Se ricevono terapia di salvataggio, saranno censurati nel giorno in cui ricevono il trattamento.

I pazienti che non hanno un miglioramento clinico entro il giorno 28, saranno censurati al giorno 28.

Il modello di rischi proporzionale Cox sarà utilizzato per stimare l'hazard ratio, l'intervallo di confidenza del 95% e il valore di p. Il modello contiene effetti noti per il trattamento, tipo di ventilazione, stato al basale della scala a 11 punti WHO sulla progressione clinica e l'età.

Tutti gli altri endpoints verranno analizzati utilizzando statistica descrittiva.

Flow Chart:

Trial Periods	Screening	Intravenous open-label treatment					Follow-Up				
		1	2a	2b	2c	2d	2e / EOT	3	4	5	6 / EOS
Visit number	1										
Day	0	1	2	3	4	5	6	7	28	90	
Hours	-24 - 0	0-14	26-38	50-62	74-86	98-110	134				
Time windows [hrs, if not specified otherwise]		+6	±2	±2	±2	+6	±12	+1 day	+2 days	±7 days	
Informed consent (separate IC for patients participating in PK sampling)	X										
Demographics	X										
Medical history	X										
Physical examination	X					X			X		
Weight	X										
Height	X										
Vital signs ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12-lead ECG ²	X	(X only needed in case of clinical event) ²							X		
Review of in-/exclusion criteria	X										
IRT call	X	X				X					
Randomisation ³		X									
Dispense trial drugs		X				X					
Administer trial drugs ⁴		X	X	X	X	X					
PK Sampling ⁵		X									
Laboratory Tests	X			X		X	X ⁶		X		
D-dimer assessment ⁷	X			X		X		X	X		

Trial Periods	Screening	Intravenous open-label treatment					Follow-Up			
		1	2a	2b	2c	2d	2e / EOT	3	4	5
Day	0	1	2	3	4	5	6	7	28	90
Fibrinogen, aPTT, antithrombin and anti-Factor Xa assessment ⁸	X	X	X	X	X	X		X	X	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio (or inferred PaO ₂ /FiO ₂ ratio from SpO ₂) ⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Intubation/Extubation status assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Trial specific examinations: SOFA score ¹⁰	X			X		X	X			
Trial specific examinations: APACHE II score ¹⁰	X			X		X	X		X	
11-point WHO Clinical Progression Scale (see Section 5.1.1) ¹¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy testing ¹²	X								X	
SARS-CoV-2 test ¹³	X								X	
All adverse events/SAE adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Concomitant therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Completion of patient participation ¹⁴										X
Vital status collection ¹⁵										X

Note:

1. La misurazione dei segni vitali include pressione sanguigna, temperatura, frequenza respiratoria e cardiaca.
2. Oltre agli ECG (elettrocardiogrammi) programmati, ECGs dovrebbero essere fatti e documentati al momento di ogni evento clinico (per esempio evento acuto di aritmia, tachicardia o bradicardia, angina, infarto del miocardio).

3. La randomizzazione dei pazienti dovrebbe essere fatta entro le 24 ore dalla conferma dei criteri di inclusione ed esclusione e la somministrazione del farmaco sperimentale dovrebbe iniziare entro le 6 ore dalla randomizzazione.
4. Infusione di alteplase per 12 ore al giorno fino a 5 giorni seguita da una interruzione di circa 12 ore al giorno (giorno 1 e qualsiasi giorno di infusione endovena addizionale/opzionale: 2 ore di infusione endovena seguita da 12 ore di infusione endovena a lungo termine). Non si applica al braccio di trattamento con terapia standard (SoC).
5. Raccolta dei campioni per la farmacocinetica (PK) (su base volontaria, solo nella parte 1): primo campione: prima della somministrazione del farmaco sperimentale al giorno 1 (Visita 2a pre-dose) (tempo pianificato: - 1:00 ora; finestra temporale da -2:00 ore a immediatamente prima della somministrazione del farmaco), secondo campione: allo stato stazionario della infusione endovena iniziale al giorno 1 (Visita 2a post-dose iniziale della infusione endovena) (tempo pianificato 1:30 ora; finestra temporale: tra 1:00 ora dopo l'inizio della infusione endovena iniziale e immediatamente prima della fine dell'infusione endovena iniziale), terzo campione: allo stato stazionario dell'infusione endovena a lungo termine al giorno 1 (Visita 2a post-dose dell'infusione endovena a lungo termine) (tempo pianificato: 6:00 ore; finestra temporale: tra le 2 ore dopo l'inizio dell'infusione endovena a lungo termine e immediatamente prima della fine dell'infusione endovena a lungo termine). Per ulteriori dettagli fare riferimento alla sezione 5.3.1 del protocollo. Uno specifico consenso informato deve essere firmato prima della raccolta dei campioni per la farmacocinetica.
6. Al giorno 6 saranno effettuati solo i prelievi di laboratorio richiesti per valutare APACHE II, SOFA e PaO₂/FiO₂.
7. I livelli di D-dimero saranno misurati al giorno 0 (screening), ai giorni 3, 5, 7 e 28.
8. Durante il periodo di trattamento (solo braccio con alteplase), il fibrinogeno deve essere misurato ogni giorno. L'aPTT (per tutti i pazienti con eparina non frazionata [UFH]) o l'anti-fattore Xa (per tutti i pazienti con eparina a basso peso molecolare [LMWH]) dovrebbe essere misurato almeno una volta al giorno, preferibilmente l'aPTT dovrebbe essere misurato più spesso (per maggiori dettagli si veda la sezione 4.2.1 del protocollo).
9. Il rapporto PaO₂/FiO₂ è misurato solo durante l'ospedalizzazione. Il primo e l'ultimo PaO₂/FiO₂ dovrebbe essere ottenuto quando il paziente è in posizione supina. Durante i primi 6 giorni e durante la permanenza in terapia intensiva (qualsiasi sia più lunga), il rapporto PaO₂/FiO₂ dovrebbe essere misurato almeno 3 volte al giorno per tutti i pazienti, insieme alla registrazione della posizione del paziente.
10. Il punteggio APACHE II deve essere valutato fino al giorno 28 e il punteggio SOFA fino al giorno 6 compresa la valutazione dei segni vitali e gli esami di laboratorio necessari per il calcolo dei punteggi (si faccia riferimento alla appendice 10.2 del protocollo). La scala Glasgow del Coma (GCS), usata per il calcolo nell'APACHE II, è fornita nell'appendice 10.1 del protocollo. Se il paziente viene dimesso prematuramente dall'ospedale, l'ultima valutazione durante l'ospedalizzazione deve essere fatta il giorno della dimissione.
11. La scala WHO sulla progressione clinica dovrebbe essere valutata ogni giorno durante l'ospedalizzazione.
12. Applicabile solo a donne in età fertile. Il test di gravidanza sulle urine verrà effettuato allo screening e alla Visita 5. Il farmaco dello studio deve essere somministrato solo se il risultato del test è negativo.
13. Come pre requisito, conferma di positività al SARS-CoV-2 (RT-PCR test), allo screening o precedentemente ad esso. Un ulteriore test per SARS-CoV-2 deve essere fatto per controllare la risoluzione o la persistenza dell'infezione alla Visita 5. La scelta del test di laboratorio va fatta in base alla pratica clinica locale.
14. Se possibile, i pazienti che interrompono prematuramente il trattamento dello studio devono seguire le procedure fino alla Visita 6/EOS. Si faccia riferimento alla sezione 3.3.4 del protocollo.
15. I pazienti verranno seguiti fino al giorno 90 per la raccolta dello status vitale. Non è richiesta la visita al centro, è accettato qualsiasi metodo, approvato localmente, per ottenere le informazioni sullo status vitale.