

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

SINOSI DELLO STUDIO

Titolo dello studio	Studio multicentrico, in aperto, randomizzato per valutare l'efficacia e la tollerabilità di poractant alfa (surfattante suino, Curosurf®) in pazienti ospedalizzati con sindrome da distress respiratorio acuto SARS-COV-19 (ARDS)
Promotore	Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Via Palermo 26/A 43122 Parma - Italia
Nome del prodotto	CUROSURF®
Centri	Circa 7 centri in Italia, nel Regno Unito e negli Stati Uniti
Indicazione	ARDS in pazienti adulti affetti da COVID-19
Disegno dello studio	Studio proof-of-concept di fase II, randomizzato, in aperto, multicentrico
Fase dello studio	Fase II - Studio di tipo proof-of-concept
Obiettivi	Valutare l'efficacia e la sicurezza di poractant alfa (surfattante suino, Curosurf®) somministrato mediante instillazione endotracheale (ET), in termini di giorni senza ventilazione durante i 21 giorni successivi alla randomizzazione, in pazienti adulti con ARDS dovuta a infezione da SARS-COV-19.
Durata del trattamento	Tre somministrazioni con un intervallo di somministrazione di 24 ore. Ciascuna delle somministrazioni ET 1, 2 e 3 sarà composta da bolo di poractant alfa: 30 mg/kg (peso corporeo magro - LBW) = 0,375 ml/kg LBW. Diluizione con normale soluzione salina fino a 2 ml/kg LBW.
Dose/via/regime del prodotto da testare	CUROSURF® (poractant alfa) 240 mg/3 ml Sospensione sterile per somministrazione endotracheale in fiale di vetro da 3,0 ml con una concentrazione totale di 80 mg/ml. Si tratta di un surfattante naturale standard, preparato da polmoni suini e contenente quasi esclusivamente lipidi polari, in particolare la fosfatidilcolina (circa il 70% del contenuto totale di fosfolipidi) e circa l'1% di proteine idrofobiche specifiche a basso peso molecolare SP-B e SP-C.
Dose/via/regime del prodotto di riferimento	NA
Numero di pazienti	Nello studio saranno randomizzati settanta pazienti con un rapporto di 3:2 (ovvero 42 pazienti nel gruppo Poractant alfa e 28 nel gruppo di controllo).
Popolazione dello studio	Pazienti adulti con ARDS dovuta a COVID-19 (diagnosi confermata mediante RT-PCR) e intubazione endotracheale.
Criteri di inclusione/esclusione	Criteri di inclusione I partecipanti sono idonei per lo studio se soddisfano i seguenti criteri:

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	<ol style="list-style-type: none">1. Uomo o donna di età ≥ 18 anni e ≤ 80 anni2. Consenso informato per la partecipazione allo studio (<i>per la procedura dettagliata del consenso informato fare riferimento alla sezione 15 del protocollo</i>)3. Positività a 2019-nCoV confermata tramite RT-PCR prima della randomizzazione4. Rapporto PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg5. Compliance polmonare ≤ 45 ml/cmH₂O6. Sottoposti a intubazione e ventilazione artificiale meno di 48 ore prima della prima somministrazione di poractant alfa <p>Criteri di esclusione</p> <p>I partecipanti vengono esclusi dallo studio se soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eventuali controindicazioni alla somministrazione di surfattanti, ad es. emorragia polmonare e pneumotorace)2. Peso < 40 kg3. Malattia renale cronica grave allo stadio 4 (ovvero eGFR < 30)4. Gravidanza5. Somministrazione di surfattanti nebulizzati nelle 48 ore precedenti la prima somministrazione di poractant alfa6. Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)
Piano di studio	<p>Dopo la verifica di eventuali criteri di inclusione/esclusione, i pazienti saranno inclusi nello studio e randomizzati nel gruppo Poractant alfa o in quello con trattamento standard.</p> <p><u>Gruppo Poractant alfa</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Le valutazioni definite verranno eseguite dopo l'intubazione del paziente e l'inizio della ventilazione meccanica (per i dettagli vedere il programma dello studio 7.1).- Ai pazienti saranno somministrate tre somministrazioni endotracheali di poractant alfa a distanza di 24 ore.- Le valutazioni stabilite saranno raccolte prima della randomizzazione e a 6 - 12- 24 ore dopo ogni somministrazione di poractant alfa, fino a 72 ore dalla prima somministrazione.- Dal giorno 4 al giorno 27, il prelievo sarà effettuato ogni 24 ore fino alla dimissione dall'unità di terapia intensiva (UTI). In caso di dimissione verranno eseguite ulteriori valutazioni sia SOFA sia della sicurezza di laboratorio.- Al giorno 28, l'ultima valutazione di follow-up verrà effettuata nella UTI, se è ancora necessaria la terapia intensiva, oppure telefonicamente, se il paziente è stato dimesso dalla UTI entro tale periodo.

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	<p><u>Gruppo di controllo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le valutazioni stabilite verranno eseguite dopo l'intubazione del paziente e l'inizio della ventilazione meccanica (per i dettagli vedere il programma dello studio 7.1). - Le valutazioni saranno raccolte prima della randomizzazione e in punti temporali specifici (in base al programma dello studio 7.1) entro le 72 ore dalla randomizzazione. - Dal giorno 4 al giorno 27, la raccolta dei dati delle valutazioni (in base al programma dello studio 7.1) sarà effettuata ogni 24 ore fino alla dimissione dall'unità di terapia intensiva (UTI). In caso di dimissione, i dati delle valutazioni saranno raccolti nel giorno X corrispondente. - Al giorno 28, l'ultima valutazione di follow-up verrà effettuata nella UTI oppure, se il paziente è già stato dimesso, tramite chiamata telefonica.
Principali terapie concomitanti consentite	<p>Sono consentite terapie concomitanti.</p> <p>I farmaci concomitanti in una popolazione affetta da SARS-COV19 in condizioni critiche sono numerosi e possono cambiare ogni giorno; di conseguenza, è difficile registrarne l'uso e metterli in relazione al successo terapeutico e/o alle valutazioni di sicurezza.</p> <p>Pertanto, in questo studio saranno specificamente registrati solo alcuni farmaci concomitanti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) farmaci antivirali; 2) anticorpi monoclonali; 3) antibiotici; 4) corticosteroidi sistemici; 5) eparina o altri anticoagulanti di qualsiasi tipo; 6) somministrazione di plasma da pazienti immunizzati; 7) terapia con ossido di azoto; 8) qualsiasi altro trattamento per polmonite/ARDS/ARDS da SARS-COV-19; 9) farmaci prescritti per il trattamento degli eventi avversi (EA).
Principali terapie concomitanti vietate	Non è vietato alcun trattamento concomitante
Variabili di efficacia	<p><i>Endpoint primario</i></p> <p>La variabile di esito primaria è il numero di giorni di vita e senza ventilazione, definito come il numero di giorni in cui il paziente è vivo e non sottoposto a ventilazione meccanica nei 21 giorni successivi alla randomizzazione. La ventilazione meccanica viene definita come invasiva e non invasiva. Il paziente viene definito senza ventilazione meccanica dopo 12 ore dalla sospensione della ventilazione invasiva e non invasiva. Per i pazienti deceduti o ventilati meccanicamente per un periodo più lungo, la valutazione è di zero giorni senza ventilazione.</p>

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

Secondario chiave

Percentuale di pazienti vivi e senza insufficienza respiratoria (ovvero necessità di ventilazione meccanica, ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana), ventilazione non invasiva o erogazione di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso) **al giorno 28**.

Secondario

- Numero di giorni di vita e senza ventilatore al **giorno 28**
- Mortalità al **giorno 21** e al **giorno 28**
- Numero di pazienti in vita senza ventilazione invasiva al **giorno 21** e al **giorno 28**
- Numero di pazienti in vita senza ventilazione non invasiva (NIV) al **giorno 21** e al **giorno 28**
- Percentuale di pazienti con miglioramento dello stato definito come diminuzione del punteggio di gravità al giorno 28 o dimissione, a seconda dell'evento che si verifica per primo. La valutazione di gravità viene definita come leggera, moderata, severa o decesso sulla base del rapporto PaO₂/FiO₂ e dello stato del paziente al giorno 28 e indicato numericamente con un punteggio compreso tra 1 e 4:

Gravità	Variabile	Criterio
Leggera - 1	Rapporto PaO ₂ /FiO ₂	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg
Moderata - 2	Rapporto PaO ₂ /FiO ₂	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg
Severa - 3	PaO ₂ /FiO ₂	Rapporto PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg
Decesso - 4	Stato del paziente	Sì/No

- Variazione rispetto al basale del rapporto PaO₂/FiO₂ a **6 e 12 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose** nel gruppo trattato e a punti temporali simili nel gruppo di controllo (6, 12, 30, 36, 54 e 60 ore dopo la randomizzazione)
- Variazione rispetto al basale del rapporto PaO₂/FiO₂ in corrispondenza di ulteriori punti temporali (ovvero **ogni 24 ore** dopo il trattamento/la randomizzazione fino alla dimissione del paziente dalla UTI)
- Percentuale di pazienti vivi con miglioramento del rapporto PaO₂/FiO₂ > 20% a **6 e 12 ore** dopo la somministrazione di ciascuna dose nel gruppo trattato e a punti temporali simili nel gruppo di controllo (6, 12, 30, 36, 54 e 60 ore dopo la randomizzazione)
- Percentuale di pazienti vivi con miglioramento del rapporto PaO₂/FiO₂ > 20% in corrispondenza dei punti temporali aggiuntivi

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	<p>(ovvero ogni 24 ore dopo il trattamento/la randomizzazione fino alla dimissione del paziente dalla UTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variazione rispetto al basale del valore FiO₂ a 6 e 12 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose nel gruppo trattato e in punti temporali simili nel gruppo di controllo (6, 12, 30, 36, 54 e 60 ore dopo la randomizzazione) - Variazione rispetto al basale del valore FiO₂ in punti temporali aggiuntivi (ovvero ogni 24 ore dopo il trattamento/la randomizzazione fino alla dimissione del paziente dalla UTI) - Durata del ricovero nella UTI (giorni) al giorno 28. Ai pazienti deceduti o che vengono ventilati meccanicamente più a lungo di questo periodo viene assegnato il valore 28 giorni - Percentuale di pazienti vivi e fuori dalla UTI al giorno 28 - Punteggio Delta del SOFA e componenti del punteggio parziale misurati al giorno 3 e al giorno 28 o alla dimissione, a seconda dell'evento che si verifica per primo - Percentuale di pazienti vivi e senza insufficienza organica (punteggio SOFA=0) al giorno 28 o alla dimissione, a seconda dell'evento che si verifica per primo - Variazione rispetto al basale dei parametri ventilatori [volume corrente (TV), frequenza respiratoria (RR), compliance dinamica (C_{dyn}), compliance statica (C_{stat}), pressione positiva di fine espirazione (PEEP), picco di pressione inspiratoria (PIP), pressione di plateau (P_{plat})], misurati 6-12-24 ore dopo ogni somministrazione di poractant alfa fino a 72 ore e in punti temporali simili per il gruppo di controllo (6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 e 72 ore dopo la randomizzazione) e successivamente ogni 24 ore finché il paziente non viene dimesso dalla UTI - Variazione rispetto al basale dei parametri dell'equilibrio acido-base nell'analisi dei gas ematici (ovvero pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, lattato) misurati 6-12-24 ore dopo ogni somministrazione di poractant alfa fino a 72 ore e in punti temporali simili nel gruppo di controllo (6, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 e 72 ore dopo la randomizzazione) e successivamente ogni 24 ore finché il paziente non viene dimesso dalla UTI. <p><i>Esplorativi (da applicare solo ai pazienti del Regno Unito)</i></p> <p>I seguenti parametri saranno misurati 12, 24, 48, 72 e 96 ore dopo l'inizio del trattamento (prima somministrazione per il gruppo Poractant alfa e dopo la randomizzazione per il gruppo di controllo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variazione rispetto al basale delle tensioni superficiali minime e dinamiche (mN/m) nei campioni di aspirato tracheale (TA) - Variazione rispetto al basale delle concentrazioni di fosfolipidi (mg/ml) e di proteine (ng/ml) del surfattante nei campioni TA - Variazione rispetto al basale di indici infiammatori come i marcatori infiammatori cellulari e le citochine (pg/ml) (ad es. IL-
--	---

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	1, Il-6, TNF alpha, IFN gamma e marcatori linfocitari) nei campioni ematici e TA
Variabili di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> - Eventi avversi (EA) - Parametri di laboratorio (conta ematica, bilirubina, creatinina, LDH, D-dimero, proteina C-reattiva (PCR), procalcitonina) - Segni vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca)
Calcolo della dimensione del campione	<p>Verrà randomizzato un totale di 70 pazienti con un rapporto di 3:2 (ovvero 42 pazienti randomizzati al gruppo Poractant alfa e 28 nel gruppo di controllo).</p> <p>Supponendo che i pazienti nel braccio di controllo siano senza ventilazione in media da 1 settimana (ovvero 7 giorni), questa dimensione di campione raggiunge una potenza statistica dell'84% per rilevare una differenza di 4 giorni (ovvero, in media, 11 giorni senza ventilazione per i pazienti trattati con poractant alfa), ipotizzando una deviazione standard di 5,5 e un livello di significatività bilaterale (alfa) di 0,05 utilizzando un t-test a due campioni.</p>
Metodi statistici	<p>Popolazioni per l'analisi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Popolazione intention-to-treat (ITT): tutti i pazienti randomizzati (analizzati come randomizzati). • Popolazione di sicurezza: tutti i pazienti randomizzati che ricevono almeno una somministrazione del trattamento dello studio (pazienti trattati con Curosurf) (analizzati come trattati). <p>La popolazione di analisi primaria per l'efficacia sarà la popolazione ITT. La popolazione di sicurezza verrà utilizzata nell'analisi di tutte le variabili di sicurezza.</p> <p>Eventi intercorrenti</p> <p>È possibile prevedere come eventi intercorrenti il decesso e l'interruzione anticipata del farmaco in studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il decesso verrà incorporato come esito negativo per l'endpoint binario utilizzando una strategia composita; - l'interruzione anticipata del farmaco in studio sarà trattata utilizzando la strategia di politica del trattamento: verranno inclusi tutti i dati raccolti dopo l'interruzione dal farmaco in studio fino al giorno 28 o al decesso; - la variazione dei parametri respiratori verrà analizzata con una strategia di tipo while-alive, utilizzando i dati raccolti fino al decesso o all'interruzione del farmaco. <p>Variabile di efficacia primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il numero di giorni di vita senza ventilazione nei 21 giorni successivi alla randomizzazione sarà confrontato tra i gruppi utilizzando il modello ANOVA, che include come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. Per i pazienti deceduti o ventilati meccanicamente per un periodo più lungo, la

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

valutazione è di zero giorni senza ventilazione.

Endpoint secondario chiave

- La percentuale di pazienti vivi e privi di insufficienza respiratoria (ovvero senza la necessità di ventilazione meccanica, ECMO, ventilazione non invasiva o erogazione di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso) al giorno 28 sarà analizzata utilizzando la regressione logistica, includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello.

Variabili di efficacia secondarie

- Il numero di giorni di vita senza ventilazione al **giorno 28** e il numero di giorni di vita senza ventilazione invasiva e non invasiva al **giorno 21** e al **giorno 28** saranno confrontati tra i gruppi con il modello ANOVA includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese.
- La mortalità al **giorno 21** e al **giorno 28** verrà confrontata tra i gruppi utilizzando la regressione logistica includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello.
- La percentuale di pazienti con miglioramento dello stato, definito come una diminuzione del punteggio di gravità al **giorno 28 o alla dimissione**, a seconda di quale evento si verifichi per primo, verrà confrontata tra i gruppi utilizzando la regressione logistica includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello.
- La variazione rispetto al basale del rapporto PaO₂/FiO₂ a **6 e 12 ore dopo ogni trattamento** e in corrispondenza di punti temporali simili nel gruppo di controllo sarà confrontata tra i gruppi utilizzando il modello ANCOVA includendo come fattori il gruppo, l'età e il Paese come effetto fisso e il valore basale come variabile covariata. La stessa analisi sarà eseguita per ogni punto temporale aggiuntivo.
- La percentuale di pazienti vivi con un miglioramento del rapporto PaO₂/FiO₂ > 20% a **6 e 12 ore dopo la somministrazione di ciascuna dose** nel gruppo trattato e a punti temporali simili nel gruppo di controllo verrà confrontata tra i gruppi con la regressione logistica, includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello. I pazienti deceduti sono considerati un esito negativo. La stessa analisi sarà eseguita per ogni punto temporale aggiuntivo.
- La variazione rispetto al basale del valore FiO₂ verrà analizzata come rapporto PaO₂/FiO₂.

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	<ul style="list-style-type: none"> La durata del ricovero in UTI (giorni) al giorno 28 sarà confrontata tra i gruppi con il modello ANOVA, includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. Ai pazienti deceduti o ventilati meccanicamente più a lungo di questo periodo viene assegnato il valore 28 giorni. La percentuale di pazienti vivi e fuori dalla UTI al giorno 28 verrà analizzata con la regressione logistica includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello. Il punteggio SOFA delta e i componenti del punteggio parziale al giorno 3 e al giorno 28 o alla dimissione (a seconda dell'evento che si verifica per primo) verranno analizzati in ciascun punto temporale con il modello ANCOVA, includendo gruppo, età e Paese come effetto fisso e valore basale come variabile covariata. La percentuale di pazienti vivi e privi di insufficienza d'organo (punteggio SOFA=zero) dei gruppi al giorno 28 o alla dimissione (a seconda dell'evento che si verifica per primo) verrà confrontata con la regressione logistica, includendo come fattori il gruppo di trattamento, l'età e il Paese. La differenza di proporzioni e il relativo intervallo di confidenza al 95% saranno stimati a partire dal modello. Le variazioni rispetto ai valori basali dei parametri ventilatori (TV, RR, CDYN, Cstat, PEEP, PIP, Pplat) verranno riepilogate per gruppo e punto temporale mediante statistiche descrittive o distribuzioni di frequenza, a seconda dell'opportunità. Le variazioni rispetto ai valori basali dei parametri dell'equilibrio acido-base nell'emogas (ovvero pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, lattato) verranno riepilogate per gruppo e punto temporale mediante statistiche descrittive. <p>Variabili di efficacia esplorativa (da applicare solo ai pazienti del Regno Unito)</p> <ul style="list-style-type: none"> I parametri esplorativi degli aspirati TA e dei campioni ematici verranno riepilogati per gruppo di trattamento e punto temporale, sia come valori assoluti sia come variazioni dai valori basali, utilizzando statistiche descrittive. <p>Variabili di sicurezza</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza di tutti gli eventi avversi (EA), gli EA correlati al poractant alfa (gruppo trattato), gli EA gravi (Serious Adverse Event, SAE) e gli EA che hanno portato al decesso verranno riepilogati per gruppo, sia in termini di frequenza dei pazienti con almeno un EA sia in termini di frequenza degli EA (numero di eventi). I valori dei segni vitali e le loro variazioni rispetto ai valori basali verranno riepilogati, per gruppo e punto temporale, utilizzando
--	---

Codice studio clinico: CLI-050000-04	Versione n.: 1.0-ITA
N. EUDRACT: 2020-002632-75 - N. IND: 153286	Data: 01 APR 2021

	<p>statistiche descrittive.</p> <ul style="list-style-type: none">• I parametri di laboratorio e le loro variazioni rispetto ai valori basali verranno riepilogati, per gruppo e punto temporale, utilizzando statistiche descrittive.
--	--