

SINOSSI DELL' EMENDAMENTO 3 AL PROTOCOLLO 214094

Codice EudraCT: 2020-001759-42

Titolo del protocollo in inglese

A randomized, double-blind, placebo-controlled, study evaluating the efficacy and safety of otilimab IV in patients with severe pulmonary COVID-19 related disease.

Titolo del protocollo in italiano

Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di otilimab IV in pazienti con malattia polmonare severa correlata a COVID-19.

Titolo breve

Valutazione di otilimab in pazienti con malattia polmonare severa correlata a COVID-19.

Protocollo Emendamento 3, versione del 25 Gennaio 2021

Razionale

Lo scopo del presente studio è di valutare il rapporto rischio-beneficio di una singola infusione di otilimab nel trattamento di pazienti con malattia polmonare severa correlata a COVID-19

Obiettivi ed endpoint – Parte 1

Obiettivi	Endpoint
Primario	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg per via endovenosa (IV) rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Partecipanti in vita e liberi da insufficienza respiratoria al Giorno 28
Secondari	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg IV rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità per qualsiasi causa al Giorno 60 Tempo alla mortalità per qualsiasi causa fino al Giorno 60 Partecipanti in vita e liberi da insufficienza respiratoria ai Giorni 7, 14, 42 e 60 Tempo alla guarigione dall'insufficienza respiratoria fino al Giorno 28 Partecipanti in vita e indipendenti dalla supplementazione con ossigeno ai Giorni 7, 14, 28, 42 e 60 Tempo all'ultima dipendenza da supplementazione con ossigeno fino al Giorno 28 Ricovero in terapia intensiva (<i>Intensive Care Unit</i> – ICU) fino al Giorno 28 Tempo alla dimissione finale dalla ICU fino al Giorno 28 Tempo alla dimissione finale dall'ospedale fino al Giorno 28
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare la sicurezza e tollerabilità di otilimab 90 mg IV rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Insorgenza di eventi avversi (<i>Adverse Event</i> – AE) [fino al Giorno 60] Insorgenza di eventi avversi seri (<i>Serious Adverse Event</i> – SAE) [fino al Giorno 60]
Esplorativi	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg IV rispetto al placebo 	<p>Altri endpoint fino al Giorno 28</p> <ul style="list-style-type: none"> Ventilazione meccanica invasiva (se non iniziata precedentemente) Tempo alla ventilazione meccanica invasiva (se non iniziata precedentemente) In vita e in assenza di ventilazione meccanica invasiva Tempo all'estubazione definitiva Miglioramento di almeno 2 punti rispetto al basale del punteggio SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)

	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento rispetto al basale di SpO₂, FiO₂ e del rapporto SpO₂/FiO₂ • Giorni liberi da ossigenoterapia • Giorni liberi da ventilazione • Tempo alla risoluzione della piressia (per almeno 48 ore) <p>Altri endpoint fino al Giorno 60</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stato clinico valutato ai Giorni 4, 7, 15, 28, 42 e 60 utilizzando una scala ordinale¹ • Tempo al miglioramento di almeno 2 categorie su una scala ordinale¹ rispetto al basale • Variazione dei segni e sintomi di COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> • Determinare il profilo farmacocinetico (PK) di otilimab 	<p>Endpoints di PK sino al giorno 14</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clearance (CL) di otilimab ed altri parametri di PK qualora appropriato impiegando il campionamento di PK ridotto
<ul style="list-style-type: none"> • Determinare: <ul style="list-style-type: none"> ○ Esposizione-risposta ○ Indicatori biologici di farmacodinamica (PD) ○ Variazione negli indicatori chiave dell'inflammatione 	<p>Endpoints di PD sino al giorno 28</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapporto esposizione-risposta per gli endpoint principale di efficacia, sicurezza e PD • Indicatori principali di inflammatione compresi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, CRP, ferritina sierica e citochine infiammatorie, in base a quanto appropriato

¹Scala Ordinale (versione modificata GSK, adattata da WHO, versione 2020)

1. Non-ospedalizzato , nessuna limitazione di attività
2. Non-ospedalizzato , limitazione di attività ¹
3. Ospedalizzato , senza ossigeno-terapia
4. Ospedalizzato , ossigeno a basso flusso tramite maschera o cannule nasali
5. Ospedalizzato , ossigeno ad alto flusso ($\geq 15\text{L/min}$), CPAP ² , BiPAP ³ , ventilazione non invasiva
6. Ospedalizzato , intubazione e ventilazione meccanica
7. Ospedalizzato , ventilazione meccanica e supporto aggiuntivo d'organo
8. Decesso

¹Segnalare come categoria 4 se si utilizza ossigeno a domicilio, ²pressione positiva continua delle vie respiratorie, ³pressione positiva bifasica delle vie respiratorie.

Per la categoria 7, il supporto aggiuntivo d'organo può includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, inotropi/vasopressori ad alte dosi o combinati, terapia sostitutiva renale (*Renal Replacement Therapy* – RRT), o ossigenazione per membrana extracorporea (*Extracorporeal Membrane Oxygenation* - ECMO). Si noti che le indicazioni sulla definizione di inotropi/vasopressori “ad alto dosaggio” è fornita nel manuale di studio di riferimento (*Study Reference Manual* – SRM).

Obiettivi ed endpoint – Parte 2

Obiettivi	Endpoint
Primario	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg per via endovenosa (IV) rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Partecipanti in vita e liberi da insufficienza respiratoria al Giorno 28
Secondari	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg IV rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalità per qualsiasi causa al Giorno 28 Mortalità per qualsiasi causa al Giorno 60 Tempo alla mortalità per qualsiasi causa fino al Giorno 60 Partecipanti in vita e senza insufficienza respiratoria ai Giorni 7, 14, 42 e 60 Tempo alla guarigione dall'insufficienza respiratoria fino al Giorno 28 Partecipanti in vita e indipendenti dalla supplementazione con ossigeno ai Giorni 7, 14, 28, 42 e 60 Tempo all'ultima dipendenza da supplementazione con ossigeno fino al Giorno 28 Tempo alla dimissione finale dalla ICU fino al Giorno 28 Tempo alla prima dimissione dal centro sperimentale fino al Giorno 60 Tempo alla prima dimissione ad una residenza non ospedaliera fino al Giorno 60
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare la sicurezza e tollerabilità di otilimab 90 mg IV rispetto a placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Insorgenza di eventi avversi (<i>Adverse Event</i> – AE) [fino al Giorno 60] Insorgenza di eventi avversi seri (<i>Serious Adverse Event</i> – SAE) [fino al Giorno 60]
Esplorativi	
<ul style="list-style-type: none"> Confrontare l'efficacia di otilimab 90 mg IV rispetto al placebo 	<p>Altri endpoint fino al Giorno 28</p> <ul style="list-style-type: none"> Ventilazione meccanica invasiva (se non iniziata precedentemente) Tempo alla ventilazione meccanica invasiva (se non iniziata precedentemente) In vita e in assenza di ventilazione meccanica invasiva Tempo all'estubazione definitiva Giorni liberi da ossigeno Giorni liberi da ventilazione Ricovero in ICU fino al Giorno 28 <p>Altri endpoint fino al Giorno 60</p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo al miglioramento di almeno 2 categorie su una scala ordinale¹ rispetto al basale

	<ul style="list-style-type: none"> Variazione dei segni e sintomi di COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> Determinare il profilo farmacocinetico (PK) di otilimab 	Endpoint di PK fino al Giorno 14 <ul style="list-style-type: none"> Clearance (CL) di otilimab e altri parametri di PK in base a quanto appropriato usando il campionamento PK ridotto
<ul style="list-style-type: none"> Determinare: <ul style="list-style-type: none"> Esposizione-risposta Indicatori biologici di farmacodinamica (PD) Variazione negli indicatori principali di infiammazione 	Endpoint di PD fino al Giorno 28 <ul style="list-style-type: none"> Rapporto esposizione-risposta per gli endpoint principale di efficacia, sicurezza e PD Indicatori principali di infiammazione compresi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, CRP, ferritina sierica e citochine infiammatorie, in base a quanto appropriato

¹Scala Ordinale (versione modificata GSK, adattata da WHO, versione 2020)

1. Non-ospedalizzato , nessuna limitazione di attività
2. Non-ospedalizzato , limitazione di attività ¹
3. Ospedalizzato , senza ossigeno-terapia
4. Ospedalizzato , ossigeno a basso flusso tramite maschera o cannule nasali
5. Ospedalizzato , ossigeno ad alto flusso ($\geq 15\text{L/min}$), CPAP ² , BiPAP ³ , ventilazione non invasiva
6. Ospedalizzato , intubazione e ventilazione meccanica
7. Ospedalizzato , ventilazione meccanica e supporto aggiuntivo d'organo
8. Decesso

¹Segnalare come categoria 4 se si utilizza ossigeno a domicilio, ²pressione positiva continua delle vie respiratorie, ³pressione positiva bifasica delle vie respiratorie.

Per la categoria 7, il supporto aggiuntivo d'organo può includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, più di un inotropo/vasopressore di qualsiasi classe, terapia sostitutiva renale (*Renal Replacement Therapy* – RRT), o ossigenazione per membrana extracorporea (*Extracorporeal Membrane Oxygenation* - ECMO).

Disegno generale

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di otilimab per il trattamento della malattia polmonare severa correlata a COVID-19. La popolazione in studio consta di partecipanti ospedalizzati con nuova insorgenza di ipossia che richiede supporto di ossigeno significativo o che richiede ventilazione meccanica invasiva (≤ 48 ore prima della somministrazione). Tutti i partecipanti riceveranno le terapie standard in base ai protocolli istituzionali, oltre al trattamento in studio.

Riassunto breve

I partecipanti saranno arruolati da due categorie mutualmente esclusive all'interno della scala ordinale:

5	Ospedalizzato , ossigeno ad alto flusso ($\geq 15\text{L/min}$), continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP), ventilazione non invasiva
6	Ospedalizzato , intubazione e ventilazione meccanica

Parte 1

I primi 20 partecipanti (coorte iniziale di safety) apparterranno alla categoria 5 sopra indicata (ospedalizzati, ossigeno ad alto flusso ($\geq 15\text{L/min}$), CPAP, BiPAP, ventilazione non invasiva). Poiché si tratta della prima volta in cui otilimab viene sottoposto a test in partecipanti con malattia polmonare severa correlata a COVID-19, la somministrazione iniziale sarà scaglionata e saranno revisionati i dati di sicurezza. A meno che non venga identificato un segnale di sicurezza nel corso della revisione continua di sicurezza da parte del team di revisione della safety di GSK (*Safety Review Team – SRT*) e durante la revisione periodica da parte del comitato indipendente di revisione dei dati (*Independent Data Monitoring Committee – IDMC*), verrà avviato l'arruolamento nella coorte principale di pazienti, e il tasso di arruolamento verrà limitato per controllare la randomizzazione.

Parte 2

Dopo la valutazione dell'endpoint primario nella Parte 1, i circa 350 partecipanti successivi saranno di età uguale o superiore a 70 anni.

Numero di partecipanti**Parte 1**

Saranno assegnati in modo casuale al trattamento in studio un massimo di circa 800 partecipanti. Qualsiasi partecipante che riceva il trattamento in studio sarà considerato valutabile.

Parte 2

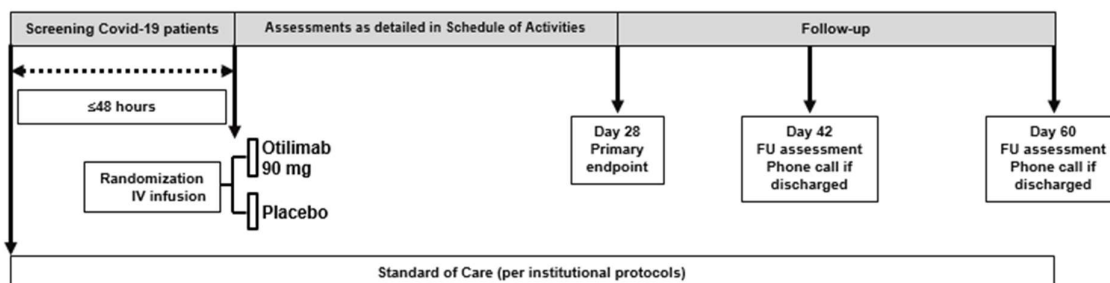
Saranno assegnati in modo casuale al trattamento in studio un massimo di circa 350 partecipanti. Qualsiasi partecipante che riceva il trattamento in studio sarà considerato valutabile.

Gruppi e durata del trattamento

I partecipanti saranno assegnati secondo un rapporto di 1:1 tramite tecnologia a risposta interattiva (*Interactive Response Technology – IRT*) in condizioni di cecità a ricevere un'infusione in cieco della durata di 1 ora di otilimab 90 mg o placebo IV in aggiunta alle terapie standard.

I partecipanti saranno valutati giornalmente fino alla dimissione (o al Giorno 28, a seconda di quale si verifichi per primo), e sottoposti a follow-up ai Giorni 42 e 60 dopo la randomizzazione.

Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (*Independent Data Monitoring Committee – IDMC*): sì

Schema

Criteri di Inclusione – Parte 1

I partecipanti sono eleggibili per l'inclusione nella Parte 1 solo se si applicano tutti i seguenti criteri:

ETA'
1. Et� ≥ 18 anni e ≤ 79 anni al momento dell'ottenimento del consenso informato.
TIPO DI PARTECIPANTI E CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA
2. I partecipanti devono: <ol style="list-style-type: none"> Avere un risultato positivo per SARS-CoV-2 (qualsiasi test validato, ad esempio RT-PCR [effettuato su un campione adeguato; ad esempio, campione di tratto respiratorio]) E essere ospedalizzati con diagnosi di polmonite (radiografia toracica o tomografia computerizzata [TAC] coerente con COVID-19) E presentare nuova insorgenza di riduzione dell'ossigenazione che necessita di uno dei seguenti: <ol style="list-style-type: none"> Ossigeno ad alto flusso (≥ 15 L/min) Ventilazione non invasiva (ad esempio CPAP, BiPAP) Ventilazione meccanica ≤ 48 ore prima della somministrazione E presentare un aumento degli indicatori biologici di infiammazione sistemica (CRP $> \text{ULN}^1$ o ferritina sierica $> \text{ULN}^1$).

¹In base al range di riferimento locale.   consentita la ripetizione dei test per CRP o ferritina.

SESSO
3. Nessuna restrizione di genere. 4. Le partecipanti di sesso femminile devono soddisfare e rispettare i criteri relativi alla contraccezione dettagliati nell'Appendice 4 del Protocollo. L'utilizzo di metodi contraccettivi da parte delle donne deve essere coerente con le normative locali relative ai metodi contraccettivi per coloro che partecipano a studi clinici. Una partecipante di sesso femminile � eleggibile alla partecipazione se non � in gravidanza o allattamento, e si applica una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> Si tratta di una donna non potenzialmente fertile (<i>Woman of Non-Childbearing Potential – WONCBP</i>) secondo la definizione riportata nella Sezione 9.4 del Protocollo: <i>Contraceptive and Barrier Guidance</i>. OPPURE <ul style="list-style-type: none"> Si tratta di una donna potenzialmente fertile (<i>Woman of Childbearing Potential – WOCBP</i>) e utilizza un metodo contraccettivo di efficacia elevata, con un tasso di insuccesso $< 1\%$, come descritto alla Sezione 9.4 del Protocollo, durante periodo di trattamento in studio e per almeno 60 giorni dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio (l'astinenza sessuale � accettabile se si tratta della pratica normale della partecipante). Se non utilizza in modo continuativo un metodo contraccettivo di efficacia elevata (fare riferimento alla Sezione 9.4 del Protocollo) durante l'ospedalizzazione, la partecipante deve acconsentire ad un piano di contraccezione di elevata efficacia se dimessa prima del Giorno 60.

- Lo sperimentatore deve valutare il potenziale di insuccesso del metodo contraccettivo (ad esempio mancata aderenza, inizio recente) in relazione alla prima somministrazione di trattamento in studio.
- Una WOCBP deve presentare un esito negativo ad un test di gravidanza ad elevata sensibilità (sulle urine o sul siero in base a quanto richiesto dalle normative locali) al momento del ricovero in ospedale o prima della prima somministrazione del trattamento in studio). Fare riferimento alla Sezione 7.3.5 del Protocollo *Pregnancy Testing* (ulteriori requisiti relativi al test di gravidanza durante e dopo il trattamento in studio).
- Lo sperimentatore è responsabile della revisione dell'anamnesi medica, dell'anamnesi mestruale e dell'attività sessuale recente per ridurre il rischio di inclusione di una donna in fase di gravidanza iniziale non rilevata.

CONSENSO INFORMATO

5. Pazienti in grado di dare il proprio consenso informato scritto come descritto alla Sezione 9.1.3 del Protocollo. Se i partecipanti non sono in grado di dare il proprio consenso scritto, saranno seguite procedure alternative come descritto alla Sezione 9.1.3 del Protocollo.

Criteri di Inclusione – Parte 2

I partecipanti sono eleggibili per l'inclusione nella Parte 2 dello studio solo se si applicano tutti i seguenti criteri:

ETA'
1. Età uguale o superiore a 70 anni al momento dell'ottenimento del consenso informato.
TIPO DI PARTECIPANTI E CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA
<p>2. I partecipanti devono:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Avere un risultato positivo per SARS-CoV-2 (qualsiasi test validato, ad esempio RT-PCR [effettuato su un campione adeguato; ad esempio, campione di tratto respiratorio]) b. E essere ospedalizzati per diagnosi di polmonite (radiografia toracica o tomografia computerizzata [TAC] coerente con COVID-19) c. E presentare nuova insorgenza di riduzione dell'ossigenazione che necessita di uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> 1. Ossigeno ad alto flusso ($\geq 15\text{L/min}$)¹ 2. Ventilazione non invasiva (ad esempio CPAP, BiPAP) 3. Ventilazione meccanica ≤ 48 ore prima della somministrazione d. E presentare un aumento degli indicatori biologici di infiammazione sistemica (CRP $>\text{ULN}$² o ferritina sierica $>\text{ULN}$²).

¹o equivalente, come dettagliato nel manuale di riferimento dello studio (SRM).

²In base al range di riferimento locale. È consentita la ripetizione dei test per CRP o ferritina.

SESSO
3. Nessuna restrizione di genere.
CONSENSO INFORMATO
4. Pazienti in grado di dare il proprio consenso informato scritto come descritto alla Sezione 9.1.3 del Protocollo. Se i partecipanti non sono in grado di dare il proprio consenso scritto, saranno seguite procedure alternative come descritto alla Sezione 9.1.3 del Protocollo.

Criteri di Esclusione – Parte 1

I partecipanti sono esclusi dalla Parte 1 dello studio se si applica uno qualsiasi dei seguenti criteri:

RELATIVI ALLA MALATTIA POLMONARE SEVERA CORRELATA A COVID-19
1. La progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 48 successive, indipendentemente dalla somministrazione di trattamenti, a discrezione dello sperimentatore.
2. Insufficienza d'organo multipla a giudizio dello sperimentatore o una valutazione del punteggio SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>) > 10 se in ICU.
3. Ossigenazione per membrana extracorporea (ECMO), emofiltrazione/dialisi, o noradrenalina ad alto dosaggio (>0.15µg/kg/min) (o equivalente) o più di un vasopressore.

CONDIZIONI MEDICHE CONCOMITANTI
4. Attuale condizione medica seria o non controllata (ad esempio, malattia polmonare significativa [come BPCO severa o fibrosi polmonare], scompenso cardiaco [classe NYHA III o superiore], disfunzione renale, infarto miocardico acuto o accidente cerebrovascolare acuto nei 3 mesi precedenti), o anomalie dei test di laboratorio clinico che, a giudizio dello sperimentatore, preclude la partecipazione sicura del partecipante allo studio e il completamento dello studio stesso.
5. Infezione sistemica batterica, micotica, virale o altra infezione non trattata (diversa da SARS-CoV-2).
6. Tubercolosi (TB) nota attiva, anamnesi di TB non trattata o trattata in modo non completo attiva o latente, sospetta o nota TB extra polmonare.
7. HIV noto indipendentemente dallo stato immunologico.
8. Positività nota per HbsAg e/o anti-HCV.
9. Pazienti attualmente sottoposti a radioterapia, chemioterapia o immunoterapia per neoplasia maligna.

FARMACI/TRATTAMENTI PREGRESSI
10. Pazienti sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali (ad esempio, tocilizumab, sarilumab) nei 3 mesi precedenti la randomizzazione, comprese immunoglobuline per via endovenosa, o con la somministrazione di tali trattamenti pianificata durante lo studio.
11. Pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva compresi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, micofenolato, inibitori JAK (ad esempio,

baricitinib, tofacitinib, upadacitinib) nei 3 mesi precedenti la randomizzazione o con la somministrazione di tali trattamenti pianificati durante lo studio.

Nota: i partecipanti con un trapianto d'organo sono pertanto esclusi (ad eccezione dei pazienti con trapianti di cornea che non richiedono immunosoppressione).

12. Anamnesi di reazione allergica, compresa anafilassi, a qualsiasi trattamento pregresso con una terapia anti-GM-CSF.

13. Pazienti che hanno ricevuto plasma da convalescenti da COVID-19 entro 48 ore dalla randomizzazione.

Nota: I partecipanti che hanno ricevuto plasma da convalescenti da COVID-19 ma continuano a peggiorare nelle 48 ore successive all'infusione di plasma convalescente, a giudizio dello sperimentatore, diventeranno eleggibili per lo studio.

FARMACI PROIBITI

14. Pazienti attualmente in trattamento con corticosteroidi orali cronici per una condizione non correlata a COVID-19 ad una dose superiore a prednisone 10 mg o equivalente al giorno.

15. Trattamento con un farmaco sperimentale entro 30 giorni dalla randomizzazione.

ESPERIENZA CONCOMITANTE/PREGRESSA IN STUDI CLINICI

16. Pazienti partecipanti ad altri studi clinici con farmaco, compresi studi per COVID-19.

VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE

17. Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) >5x limite superiore di normalità (*Upper Limit of Normal* - ULN).

18. Piastrine <50,000/mm³.

19. Emoglobina ≤9 g/dL.

20. Conta assoluta dei neutrofili (*Absolute Neutrophil Count* - ANC) <1.5 x 10⁹/L (neutropenia ≥ Grado 2).

21. GFR stimata ≤30 mL/min/1.73m².

ALTRI CRITERI

22. Donne in gravidanza o allattamento.

Criteri di Esclusione – Parte 2

I partecipanti sono esclusi dalla Parte 2 dello studio se si applica uno qualsiasi dei seguenti criteri:

RELATIVI ALLA MALATTIA POLMONARE SEVERA CORRELATA A COVID-19

1. La progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 48 successive, indipendentemente dalla somministrazione di trattamenti, a discrezione dello sperimentatore.
2. Insufficienza d'organo multipla a giudizio dello sperimentatore o una valutazione del punteggio SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) > 10 se intubato in ICU.
3. Ossigenazione per membrana extracorporea (ECMO), emofiltrazione/dialisi, o più di un inotropo/vasopressore di qualsiasi classe.

CONDIZIONI MEDICHE CONCOMITANTI

4. Attuale condizione medica seria o non controllata (ad esempio, malattia polmonare significativa [come BPCO severa o fibrosi polmonare], scompenso cardiaco [classe NYHA III o superiore], disfunzione renale, infarto miocardico acuto o accidente cerebrovascolare acuto nei 3 mesi precedenti), demenza severa, disabilità severa o anomalie dei test di laboratorio clinico che, a giudizio dello sperimentatore, preclude la partecipazione sicura del partecipante allo studio e il completamento dello studio stesso.
5. Infezione sistemica batterica, micotica, virale o altra infezione **non trattata** (diversa da SARS-CoV-2).
6. Tubercolosi (TB) nota attiva, anamnesi di TB non trattata o trattata in modo non completo attiva o latente, sospetta o nota TB extra polmonare.
7. HIV noto indipendentemente dallo stato immunologico.
8. Positività nota per HbsAg e/o anti-HCV (i pazienti che mostrano una risposta virologica sostenuta [*Sustained Virological Response* – SVR] non sono esclusi dalla partecipazione).
9. Pazienti attualmente sottoposti a radioterapia, chemioterapia (le terapie a base ormonale sono consentite) o immunoterapia per neoplasia maligna.

FARMACI/TRATTAMENTI PREGRESSI

10. Pazienti sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali (ad esempio, tocilizumab, sarilumab) nei 3 mesi precedenti la randomizzazione, comprese immunoglobuline per via endovenosa, o con la somministrazione di tali trattamenti pianificata durante lo studio.
11. Pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva compresi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, micofenolato, inibitori JAK (ad esempio, baricitinib, tofacitinib, upadacitinib), nintedanib, DMARD (ad es. metotrexato) nei 3 mesi precedenti la randomizzazione o con la somministrazione di tali trattamenti pianificati durante lo studio.

Nota: i partecipanti con un trapianto d'organo sono pertanto esclusi (ad eccezione dei pazienti con trapianti di cornea che non richiedono immunosoppressione).

12. Anamnesi di reazione allergica, compresa anafilassi, a qualsiasi trattamento pregresso con una terapia anti-GM-CSF.
13. Pazienti che hanno ricevuto plasma da convalescenti da COVID-19 entro 48 ore dalla randomizzazione.
Nota: Per diventare eleggibili per lo studio, i partecipanti che hanno ricevuto plasma da convalescenti da COVID-19 devono, a giudizio dello sperimentatore, continuare a peggiorare da un punto di vista clinico per almeno 48 ore dopo l'infusione di plasma convalescente.

FARMACI PROIBITI

14. Pazienti attualmente in trattamento con corticosteroidi orali cronici per una condizione non correlata a COVID-19 ad una dose superiore a prednisone 10 mg o equivalente al giorno.
15. Trattamento con un farmaco sperimentale entro 30 giorni dalla randomizzazione, a meno che non approvato dal Medical Monitor.

ESPERIENZA CONCOMITANTE/PREGRESSA IN STUDI CLINICI

16. Pazienti partecipanti ad altri studi clinici con farmaco, compresi studi per COVID-19.

VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE

17. Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) >5x limite superiore di normalità (*Upper Limit of Normal* - ULN).
18. Piastrine <50,000/mm³.
19. Emoglobina ≤9 g/dL.
20. Conta assoluta dei neutrofili (*Absolute Neutrophil Count* - ANC) <1.0 x 10⁹/L (neutropenia ≥ Grado 3).
21. GFR stimata ≤30 mL/min/1.73m².