

COVID-19-SOLNATIDE-001

Programma di Uso Compassionevole con Solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta

Sinossi del Programma

Versione 1.0 datata 14 aprile 2020

1 Titolo del Programma di Uso Compassionevole

Programma di Uso Compassionevole con Solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta.

2 Azienda che fornisce il farmaco

APEPTICO Forschung und Entwicklung GmbH
Mariahilfer Straße 136, Top 1.15
1150 Vienna, Austria
Phone: +43-664-1432919
Fax: +43-1-25330337795

3 Data di inizio prevista

Maggio 2020.

4 Background e rationale

La valutazione clinica dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ha rivelato che i pazienti con manifestazione severa di COVID-19 presentano sintomi clinici che includono insufficienza respiratoria severa, polmonite severa, e diverse forme di edema polmonare che mettono in pericolo di vita, comprendenti infiltrati e opacità polmonari. Circa il 30% dei pazienti inoltre sviluppa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), che mette in pericolo di vita. I pazienti COVID-19 con ARDS da moderata a severa necessitano di ventilazione meccanica e/o

ossigenazione extracorporea a membrana (*Extra Corporal Membrane Oxygenation – ECMO*) per mantenere lo scambio gassoso e la fornitura di ossigeno. Il tasso di mortalità dei pazienti con disfunzione respiratoria severa va dal 35% al 50% circa entro 4 settimane. I pazienti COVID-19 che versano in condizioni critiche mostrano le stesse caratteristiche di ARDS di altri pazienti con ARDS con diverse eziologie.

Ad oggi, non c'è un farmaco stabilito nella Comunità Europea e in altri Paesi per il trattamento diretto e terapeutico dell'ARDS e/o dell'edema da permeabilità polmonare e dei relativi sintomi clinici. La mortalità rimane una seria minaccia (30-40% nella maggior parte degli studi) e le complicanze a lungo termine rimangono comuni e problematiche per i pazienti che sopravvivono. Il perno della terapia per ipossiemia dovuta a edema da permeabilità polmonare/ARDS sono le cure di supporto, che si basano principalmente sulla ventilazione ottimizzata e sulla gestione dei fluidi, e su terapie aggiuntive come il collocamento del paziente in posizione prona.

Solnatide è un peptide sintetico, composto da 16 aminoacidi che si trovano normalmente in natura, mirato al trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*) causata dalla malattia severa da coronavirus 2019 (COVID-19).

Attualmente in Italia non sono in corso studi clinici con solnatide o con Apeptico in qualità di Sponsor. Solnatide è attualmente oggetto di uno studio clinico di Fase IIB (EUDRACT No. 2017-003855-47) per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti con ARDS in Germania e Austria.

Saranno inclusi in questo Programma di Uso Compassionevole pazienti adulti in condizioni critiche (di sesso maschile/femminile) con COVID-19 causata da infezione da SARS-CoV-2 da diagnosi di laboratorio, ricoverati in terapia intensiva (*Intensive Care Unit – ICU*) con ipossiemia che sviluppano ARDS e che sono in ventilazione meccanica.

5 Obiettivi del programma

L'obiettivo del programma è la diminuzione della severità dell'ARDS in base alla scala WHO per il miglioramento clinico *WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement* da 6/7 (ventilazione meccanica/ECMO) a 5 (ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso).

6 Popolazione

È previsto l'inserimento in questo programma di 20 pazienti.

Criteri di inclusione

1. Pazienti di sesso maschile o femminile di età ≥ 18 anni
2. Consenso informato ottenuto in base alla legislazione vigente
3. Diagnosi di laboratorio per COVID-19:
 - a. Campione respiratorio positivo per acido nucleico di SARS-CoV.2 tramite RT-PCR; OPPURE
 - b. Il sequenziamento genico virale del campione respiratorio è altamente omologo al noto nuovo coronavirus
4. Pazienti ricoverati in ICU e ventilati meccanicamente
5. Presenza di ARDS che soddisfa i seguenti criteri:
 - a. Insorgenza acuta di insufficienza respiratoria ipossiémica
 - b. Infiltrati bilaterali
 - c. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg e pressione positiva di fine espirazione (*Positive End-Expiratory Pressure – PEEP*) ≥ 5 cm H₂O

Criteri di esclusione

1. Anamnesi di allergie clinicamente rilevanti o idiosincrasie a solnatide
2. Uso noto di qualsiasi altro farmaco sperimentale o non registrato nei 30 giorni o 5 emivite di tali farmaci prima dell'inserimento in questo programma, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo
3. Donne in gravidanza, allattamento o con test di gravidanza positivo o non determinato al momento dello screening, e uomini con potenziale riproduttivo e donne potenzialmente fertili non disposti ad utilizzare metodi contraccettivi di elevata efficacia per la durata definita nel Foglio Informativo e Modulo di Consenso Informato per il paziente
4. A giudizio del team clinico, pazienti la cui progressione al decesso è imminente e inevitabile nelle 24 ore successive, indipendentemente dalla somministrazione del trattamento
5. Evidenza di sindrome da insufficienza multiorgano (*Multiple Organ Failure Syndrome - MOFS*)

7 Farmaco oggetto del programma e dosaggio

Nome/Sostanza: Solnatide.

Formulazione: 25 mg polvere per ricostituzione per soluzione per inalazione

Via di somministrazione: inalazione endotracheale tramite dispositivo nebulizzatore (Aeroneb®)

La dose raccomandata di solnatide è di 100 mg due volte al giorno per un periodo massimo di 7 giorni. Non sono previsti aggiustamenti della dose in base all'età, al peso, al sesso o ad altri fattori.

8 Conduzione del programma

Verrà monitorata la diminuzione della severità dell'ARDS in base alla *WHO Ordinal Scale* sopra citata: miglioramento clinico da 6/7 (ventilazione meccanica/ECMO) a 5 (ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso).

Tutte le valutazioni cliniche relative a questo programma saranno effettuate nell'ambito del processo di valutazione di routine dei pazienti in terapia intensiva. Solo il processo di consenso informato per spiegare il piano del programma, il test di gravidanza, se applicabile, e la somministrazione di Solnatide sono interventi specifici per il Programma di Uso Compassionevole.

9 Piano di raccolta dei dati

La gestione dei dati sarà effettuata da OPIS (Organizzazione di Ricerca a Contratto) e comprende il set-up e la validazione della eCRF, la generazione di query, la pulizia dei dati e la produzione di report amministrativi riassuntivi e dettagliati.

Il medico responsabile del Programma di uso Compassionevole (o delegato) inserirà i dati richiesti nella eCRF utilizzando un software web-based totalmente validato che soddisfa i requisiti 21 CFR Part 11. Al medico responsabile del programma non verrà dato accesso al sistema elettronico di raccolta dati fino a che non avrà completato i training necessari.

Sarà utilizzato un software web-based che non necessita di procedure di installazione. L'accesso per il medico responsabile del programma alla eCRF sarà autorizzato dall'amministratore di

sistema. Il medico responsabile del programma potrà accedere alla eCRF tramite una "login mask" che richiede l'inserimento di ID e password e potrà leggere, modificare e aggiornare le informazioni inserite in base al profilo assegnato.

Eventuali discrepanze tra i dati saranno verificate tramite programmi di validazione on-line e la generazione di appropriati messaggi di errore che consentiranno una pronta correzione dei dati. Inoltre, OPIS riesaminerà i dati inseriti nella eCRF per completezza e accuratezza e darà istruzioni al medico responsabile del programma per l'effettuazione di qualsiasi correzione o aggiunta necessaria. Il data manager effettuerà la pulizia dei dati revisionando i messaggi di errore generate dai check on-line ed effettuando check successivi all'inserimento dei dati tramite programmi di validazione e listati di dati specifici per il programma. Se sono necessari chiarimenti, il data manager genererà delle query tramite l'applicazione web. Al medico responsabile del programma sarà richiesto di rispondere alle query e di effettuare le relative correzioni, se necessario.

Il flusso di raccolta dati e di gestione delle query e i check on-line e off-line sono dettagliati nei documenti Data Management Plan e Data Validation Document.

I farmaci concomitanti e pregressi inseriti nel database saranno codificati utilizzando la *WHO Drug Reference List*, che utilizza il sistema di classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*. L'anamnesi/attuali condizioni mediche e gli eventi avversi saranno codificati utilizzando il MedDRA.

Il database sarà chiuso dopo il completamento di tutte le azioni sopra citate e la dichiarazione che il database è completo e accurato.

I dati sensibili saranno protetti in conformità con il "the General Data Protection Regulation" (EU) 2016/679 e le corrispondenti normative nazionali.