

SINOSI

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
Titolo dello studio	Studio di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ABX464 nel trattamento dell'infiammazione e nella prevenzione dell'insufficienza respiratoria acuta associata a COVID-19 in pazienti con età ≥ 65 anni e pazienti con età ≥ 18 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo che sono infetti da SARS-CoV-2 (Studio MiR-AGE).		
Titolo abbreviato	Studio di fase 2/3 di ABX464, in capsule da assumere per via orale una volta al giorno, in pazienti ad alto rischio con infezione da SARS-CoV-2 precedente a distress respiratorio associato a COVID-19.		
Sperimentatori e centri dello studio	Allo studio parteciperanno circa 50 centri (sia in ospedale o casa di cura collegati ad ospedale) con sede in Europa.		
Durata dello studio	Periodo di arruolamento: Da giugno 2020 a ottobre 2020 (3 mesi) Periodo complessivo dello studio: Da giugno 2020 a gennaio 2021 (7 mesi)		
Prodotto sperimentale	<p>Sul piano clinico, l'infezione da SARS-CoV-2 o COVID-19 può portare a sindrome da tempesta citochinica, sindrome da distress respiratorio acuto (acute respiratory distress syndrome, ARDS) e insufficienza multiorgano. La gravità della malattia da sindrome iperinfiammatoria associata a COVID-19 include un aumento dei livelli di proteina-1 chemioattrattante i monociti (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP1), interleuchina 1b (IL-1b), fattore di necrosi tumorale (Tumor Necrosis Factor α, TNFα), interleuchina 17 (IL-17), fattore stimolante la produzione di colonie di granulociti neutrofili (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) e interleuchina 6 (IL-6).</p> <p>ABX464 è una piccola molecola che si lega al complesso di legame del Cap (Cap Binding Complex, CBC), un complesso proteico situato all'estremità 5' dell'RNA e che è coinvolto nell'alimentazione dell'integrità cellulare dell'RNA (per es. lo splicing). ABX464 non influenza la biogenesi dell'RNA da parte dei geni cellulari. ABX464 favorisce lo splicing di un RNA lungo non codificante al fine di sovraregolare il microRNA miR-124, un noto inibitore fisiologico dell'infiammazione sistemica e polmonare (potente riduzione dei livelli di MCP1, IL-1b, TNFα, IL-17, G-CSF e IL-6).</p> <p>ABX464 ha mostrato proprietà antinfiammatorie nei modelli di DSS e artrite reumatoide, con buona biodisponibilità a livello sistemico e tissutale in sangue, polmone, rene e cervello. La somministrazione di ABX464 ha dimostrato di avere efficacia clinica in pazienti affetti da colite ulcerosa (CU) da moderata a grave.</p> <p>Inoltre, recentemente, ABX464 è stato valutato in cellule polmonari primarie infettate da SARS-CoV-2 (cellule MucilAir). Dopo 48 ore dall'infezione, la carica virale misurata nel surnatante tramite qPCR è stata ridotta di 1 log con ABX464 e persino di 2 log con il rispettivo metabolita attivo: ABX464-N-glucuronide.</p> <p>ABX464 è risultato sicuro e ben tollerato in più di 300 volontari e pazienti di sperimentazioni cliniche di fase 1 e 2, alcuni dei quali sono stati trattati per oltre due anni.</p>		
Disegno e metodologia dello studio	<p>Questo studio di fase 2/3 valuterà l'efficacia e la sicurezza di una dose di ABX464 da 50 mg da assumere una volta al giorno (QD) (una capsula orale), nel trattamento delle infiammazioni e nella prevenzione dell'insufficienza respiratoria acuta in pazienti con infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>I pazienti idonei saranno randomizzati, in base a un rapporto 2:1, a 2 coorti di trattamento come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coorte Standard di cura + Placebo: 344 pazienti - Coorte Standard di cura + ABX464 50 mg QD: 690 pazienti <p>Al momento della randomizzazione, i/le pazienti saranno stratificati/e in base a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Età ≥ 65 anni o < 65 anni (con almeno un fattore di rischio) - Ricovero in ospedale o in regime ambulatoriale, al momento dell'arruolamento 		

<p>N. dello studio</p>	<p>ABX464-401</p>	<p>Fase clinica</p>	<p>2/3</p>
<p>Tipo di studio</p>		<p>Studio di efficacia e di sicurezza</p>	
<p><u>Disegno dello studio:</u> Lo studio sarà costituito da 2 periodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase di trattamento: i pazienti randomizzati saranno trattati per 28 giorni - Fase di follow-up di sicurezza di 21 giorni a cui farà seguito la Visita di fine studio (End of Study, EOS). 			
<div style="text-align: center;"> <p>Il diagramma illustra il cronogramma dello studio. A G0, i pazienti idonei con diagnosi di COVID-19 vengono randomizzati in due gruppi: PLACEBO + Standard di cura (gruppo superiore, in un riquadro viola) e ABX464 50 mg + Standard di cura (gruppo inferiore, in un riquadro verde). Il periodo di trattamento dura 28 giorni, terminando a G28 (Fine trattamento, EoT). Il follow-up di sicurezza dura 21 giorni, terminando a G49 (Fine dello studio, EoS). Le visite avvengono a G0, G7, G14, G21, G28 e G49. Contatti telefonici ogni due giorni per il follow-up dei pazienti in regime ambulatoriale tra il G0 e il G14.</p> </div> <p>I/Le pazienti idonei/e con una diagnosi di COVID-19 saranno randomizzati/e al Giorno 0 (G0)</p> <p>Dal Giorno 0 in poi, i/le pazienti randomizzati/e saranno monitorati/e dal centro della sperimentazione a 7 giorni (G7 +/- 2 giorni), 14 giorni (G14 +/- 2 giorni), 21 giorni (G21 +/- 2 giorni) e, infine, a 28 giorni (G28 +/- 2 giorni) dopo la randomizzazione. È previsto un follow-up a lungo termine (3 mesi) per la valutazione della funzionalità polmonare e farà parte di un successivo emendamento al protocollo.</p> <p>In caso di ricovero ospedaliero di un/a paziente il G0, la Visita del Giorno 7 sarà una visita presso il centro.</p> <p>Se un/a paziente non viene ricoverato/a in ospedale, considerando l'applicazione di un periodo di quarantena ai/pazienti con infezione, lo sperimentatore o un suo incaricato eseguirà un monitoraggio medico a distanza ogni 2 giorni a partire dal G0 e fino al G14. In ogni caso, occorrerà valutare ogni possibilità di eseguire la Visita del Giorno 7 presso il centro. Ai/Alle pazienti in regime ambulatoriale sarà fornito un ossimetro al Giorno 0. Durante il monitoraggio medico a distanza, al/la paziente sarà chiesto di automisurarsi ogni giorno saturazione di ossigeno e temperatura corporea e saranno chieste loro informazioni in merito agli eventuali potenziali segni di peggioramento dell'infezione da COVID-19. Le visite successive del G14, G21 e G28 saranno visite presso il centro.</p> <p>Qualora non venisse applicato un periodo di quarantena o il trasferimento del/la paziente al centro dello studio fosse accettabile secondo le normative locali, i/le pazienti in regime ambulatoriale dovranno sottoporsi a una visita presso il centro il G7, in occasione della quale saranno eseguiti gli stessi esami dei/delle pazienti ricoverati/e in ospedale.</p> <p>Al momento dell'arruolamento/della visita di randomizzazione, tutti/e i/le pazienti devono ricevere una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 mediante PCR.</p> <p>A questo studio prenderanno parte circa 1.034 centri.</p>			
<p>Obiettivi ed endpoint dello studio</p>	<p><u>Obiettivo ed endpoint primari:</u></p> <p>L'obiettivo primario dello studio è determinare l'efficacia di ABX464 50 mg per prevenire l'insufficienza respiratoria o il decesso nei pazienti dello studio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il tasso di pazienti non richiedenti l'utilizzo di ossigeno ad alto flusso (l'utilizzo di ossigeno ad alto flusso viene definito come l'impostazione di 3 l/min o superiore E almeno una misurazione della saturazione di ossigeno (SpO2) < 92%, con o senza l'integrazione di O2) o ventilazione meccanica non 		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
Tipo di studio		Studio di efficacia e di sicurezza	
	<p><i>invasiva (ventilazione obbligatoria intermittente [invasive mechanical ventilation, IMV] e ventilazione meccanica non invasiva [non-invasive ventilation, NIV], rispettivamente) entro 28 giorni e lo stato in vita al termine del periodo di 28 giorni.</i></p> <p><u>Obiettivi secondari ed endpoint secondari:</u></p> <p>Gli obiettivi secondari sono:</p> <p>Valutare la percentuale di pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero durante lo studio, rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tasso di pazienti ricoverati/e in ospedale in entrambi i gruppi di trattamento</i> <p>Valutare la percentuale di pazienti che indicano ciascun livello di gravità su una scala ordinale a 7 punti durante il corso dello studio, rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Percentuale di pazienti che indicano ciascun livello di gravità su una scala ordinale a 7 punti, in occasione di ciascuna visita dello studio (per es. non ricoverato/a in ospedale, senza limitazione delle attività; non ricoverato/a in ospedale, con limitazione delle attività; ricoverato/a in ospedale, non richiedente ossigenoterapia; ricoverato/a in ospedale, richiedente ossigeno supplementare; ricoverato/a in ospedale, in trattamento con dispositivi di alimentazione di ossigeno mediante ventilazione non invasiva o ad alto flusso; ricoverato/a in ospedale, in trattamento con ventilazione meccanica invasiva od ossigenazione extracorporea a membrana [ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, ECMO]; decesso);</i> <p>Valutare il tempo intercorrente prima di ottenere un miglioramento di una categoria a 7 punti su una scala ordinale dal basale, rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Variazione media nella classificazione su una scala ordinale dal basale ai Giorni 7, 14, 21 e 28</i> <p>Valutare e confrontare l'effetto di ABX464 sulla saturazione di ossigeno prima del ricovero ospedaliero</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Percentuale (%) di variazione e area sottesa alla curva (area under the curve, AUC) nel tempo della saturazione di ossigeno mediante misurazioni giornaliere della pulsossimetria prima del ricovero giornaliero</i> <p>Valutare e confrontare gli effetti di ABX464 sui livelli di saturazione dell'ossigeno al termine del trattamento dello studio</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tasso di pazienti con SpO2 ≤ 94% e tasso di pazienti con SpO2 ≤ 92% il Giorno 28</i> <p>Valutare e confrontare gli effetti di ABX464 sull'immunofenotipizzazione (solo in centri selezionati) e sui livelli di citochine durante lo studio in pazienti ricoverati/e arruolati/e in entrambi i gruppi di trattamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Variazione dal momento dell'arruolamento dei marcatori infiammatori nel plasma (per es. MCP-1, MIP-1 α, G-CSF, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, INFg e TNFa) e nel fenotipo immunologico, nonché valutazione dei marcatori di attivazione cellulare nelle cellule immunitarie nel sangue periferico (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) il G14 e il G28 solo nei/nelle pazienti ricoverati/e in ospedale.</i> <p>Valutare la percentuale di pazienti che necessitano della supplementazione di ossigeno (>3 ml) durante lo studio, rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tasso di pazienti che necessitano di supplementazione di ossigeno in entrambi i gruppi di trattamento.</i> 		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
		<p>Valutare il tempo intercorrente prima del ricovero (ricovero per tutte le cause e correlato al Covid-19) durante lo studio, rispetto al gruppo trattato con {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tempo intercorrente prima del ricovero (log ranki) rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare il tempo intercorrente prima dell'applicazione della <i>terapia con ossigeno mediante ventilazione meccanica invasiva e non invasiva (IMV e NIV, rispettivamente) o ad alto flusso</i> escludendo la semplice supplementazione di ossigeno) e della supplementazione di ossigeno durante lo studio, rispetto al gruppo trattato con {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tempo intercorrente prima della ventilazione assistita e della supplementazione di ossigeno (log rank) rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la durata della IMV e/o NIV rispetto al gruppo trattato con {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Numero di giorni di ventilazione assistita in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la durata della supplementazione di ossigeno (> 3 l/min) rispetto al gruppo trattato con {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Numero di giorni di supplementazione di ossigeno in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la durata della degenza ospedaliera in entrambi i gruppi di trattamento per i/le pazienti ricoverati/e in ospedale a causa delle conseguenze dell'infezione da Covid-19 rispetto al gruppo trattato con {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Numero di giorni di degenza in ospedale dal ricovero alla dimissione in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare l'effetto di ABX464 sull'espressione di miR-124 nel sangue intero (PAXgene®) rispetto al placebo (in centri selezionati e in pazienti ricoverati in ospedale).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Variazione rispetto al basale nei livelli di microRNA-124 nel sangue totale (PAXgene®) il G0, il G7 e il G28 in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la variazione nel tempo nei livelli di proteina C reattiva (C reactive protein, CRP), troponina I e T e D-dimero rispetto ai livelli presenti nel gruppo {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>AUC e % di variazione dall'arruolamento nei livelli di CRP, troponina I e T e D-dimero in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la prevenzione di decessi correlati al Covid-19 rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tempo intercorrente prima del decesso (log rank)) e tasso di mortalità (per tutte le cause e correlata al Covid-19) in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare l'infezione da SARS-CoV-2 nei soggetti durante il corso dello studio, rispetto al gruppo {Standard di cura + placebo}.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Presenza del virus SARS-CoV-2 nel campione rinofaringeo e/o nel sangue i Giorni 0, 7 (pazienti ricoverati in ospedale), 14, 21 e 28.</i> <p>Valutare l'evoluzione della SpO₂ nei/nelle pazienti in regime ambulatoriale dal G0 al G14</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Variazione nei valori della SpO₂ dal G0 per G14 nella popolazione di pazienti in regime ambulatoriale in entrambi i gruppi di trattamento.</i> <p>Valutare la sicurezza di ABX464 nei/nelle pazienti dello studio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Numero e tassi di partecipanti con eventi avversi emergenti correlati al</i> 	

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
	<p><i>trattamento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Incidenza cumulativa di eventi avversi seri (Serious Adverse Events, SAE) – 28 giorni – Incidenza cumulativa di eventi avversi (EA) di Grado 3 e 4 – 28 giorni – Numero di partecipanti con un'interruzione o la sospensione temporanea dei farmaci dello studio (per qualsiasi motivo) – 28 giorni. <p><u>Criteria esplorativi:</u></p> <p>Valutare i risultati radiologici per i/le pazienti ricoverati/e a causa delle conseguenze dell'infezione da Covid-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Valutazione a livello centrale in cieco delle scansioni tomografiche computerizzate alla dimissione dal ricovero ospedaliero per l'esecuzione di analisi descrittive in merito alla gravità e agli esiti della malattia. 		
Criteria di selezione principali	<p>Criteria di inclusione:</p> <p>Per essere idoneo/a per questo studio, un/a paziente deve soddisfare TUTTI i seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uomini o donne adulti (≥ 18 anni), ricoverati/e in ospedale o non ricoverati/e in ospedale, con una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 rilevata mediante PCR, con almeno un fattore di rischio associato. I fattori di rischio considerati sono: <ul style="list-style-type: none"> • Età ≥ 65 anni • Obesità definita come indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 • Recente anamnesi di pressione sanguigna elevata non controllata (pressione sanguigna sistolica [Systolic Blood Pressure, SBP] > 150 mmHg e pressione sanguigna diastolica [Diastolic Blood Pressure, DBP] > 100 mmHg) secondo lo sperimentatore • Trattati per il diabete (di tipo I o II) • Anamnesi di malattia cardiovascolare ischemica 2. Pazienti sintomatici al momento dell'arruolamento. I sintomi sono definiti come febbre (temperatura corporea orale/timpanica $\geq 37,8$ °C o rettale $\geq 38,2$ °C) per più di 24 ore associati a mal di testa, mal di gola, tosse secca, affaticamento, dolore toracico o sensazione di soffocamento (non associati a distress respiratorio), mialgia, anosmia o ageusia. 3. Pazienti con % di pulsossimetria arteriosa (SpO₂) $\geq 92\%$ in aria ambiente al momento dell'arruolamento. 4. Pazienti con i seguenti parametri di laboratorio ematologici e biochimici ottenuti entro 7 giorni precedenti al G0: <ul style="list-style-type: none"> ■ Emoglobina $> 9,0$ g dl⁻¹ ■ Conta assoluta dei neutrofili ≥ 1.000 mm⁻³; ■ Piastrine ≥ 100.000 mm⁻³; ■ Clearance della creatinina ≥ 50 ml min⁻¹, calcolata mediante equazione di Cockcroft-Gault <ul style="list-style-type: none"> ■ Bilirubina totale nel siero < 2 x ULN ■ Fosfatasi alcalina < 2 x ULN, AST (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, SGOT) e ALT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase, SGPT) < 3 x ULN; 5. Le donne in età fertile e gli uomini che ricevono il trattamento dello studio e le loro partner devono acconsentire a utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante lo studio e per 6 mesi (180 giorni) dopo la fine o 		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
Tipo di studio		Studio di efficacia e di sicurezza	
	<p>l'interruzione anticipata dello studio. La contraccezione deve essere in atto da almeno 2 settimane prima dell'arruolamento. Le donne devono essere chirurgicamente sterili o se in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace. Le donne in età fertile (Women Of Childbearing Potential, WOCBP) accederanno allo studio dopo la conferma del ciclo mestruale e un test di gravidanza negativo. I metodi contraccettivi altamente efficaci includono astinenza effettiva, dispositivo intrauterino (intrauterine device, IUD) o contraccezione ormonale finalizzata all'inibizione dell'ovulazione, sistema di rilascio ormonale intrauterino, legatura bilaterale delle tube, partner vasectomizzato. L'astinenza completa è definita come pratica in linea con lo stile di vita preferito e abituale del/la paziente. In ogni caso di ritardo del ciclo mestruale (oltre un mese tra le mestruazioni) è richiesta la conferma dell'assenza di gravidanza. Questa raccomandazione si applica anche alle donne WOCBP con ciclo mestruale saltuario o irregolare. I pazienti di sesso femminile e maschile non devono pianificare una gravidanza durante la sperimentazione e nei 6 mesi successivi il completamento della loro partecipazione alla sperimentazione. Inoltre, i pazienti di sesso maschile devono utilizzare un preservativo durante la sperimentazione e nei 6 mesi (180 giorni) successivi il completamento della propria partecipazione allo studio. I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma fintantoché sarà richiesta la contraccezione. <i>Ai fini del presente protocollo, una donna è considerata in età fertile (WOCBP), successivamente al menarca e fino all'ingresso in post-menopausa, a meno che non sia permanentemente sterile. I metodi di sterilizzazione permanente includono isterectomia, salpingectomia bilaterale e ooforectomia bilaterale. Uno stato post-menopausale è definito come assenza del ciclo mestruale da 12 mesi senza una causa medica alternativa. Un livello elevato di ormone follicolo-stimolante (Follicle Stimulating Hormone, FSH) nel range della post-menopausa può essere utilizzato per confermare uno stato post-menopausale nelle donne che non utilizzano la contraccezione ormonale o una terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia, in assenza di 12 mesi di amenorrea, una singola misurazione dell'FSH è insufficiente. Infine, un uomo è considerato in età fertile a partire dalla pubertà, a meno che non sia stato reso definitivamente sterile mediante orchiectomia bilaterale.</i></p> <p>6. I/Le pazienti devono comprendere, firmare e datare il modulo di consenso informato volontario per iscritto in occasione della visita prima dell'esecuzione di eventuali procedure specifiche del protocollo.</p> <p>7. Pazienti capaci e disponibili a rispettare le visite e le procedure dello studio come da protocollo.</p> <p>8. I/Le pazienti devono essere iscritti/e a un piano di previdenza sociale (solo per i centri situati in Francia).</p> <p>Criteria di esclusione: I/Le pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri di esclusione saranno esclusi/e dallo studio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con insufficienza respiratoria acuta moderata o grave o richiedenti ventilazione non invasiva od ossigeno o con SpO2 < 92% o tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 30 atti respiratori/minuto). 2. Pazienti trattati/e con immunosoppressori e/o immunomodulatori (vedere Appendice 2). 3. Pazienti sottoposti/e a trapianto (di organo e/o cellule staminali ematopoietiche). 4. Pazienti con malattia autoimmune non controllata. 5. Pazienti con infezioni attive, note o sospette (per es. non controllate), di tipo batterico, virale (esclusa la COVID-19) o micotico. 		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
	<p>6. Pazienti con insufficienza d'organo preesistente, grave e non controllata.</p> <p>7. Anamnesi o presenza di neoplasia attiva richiedente chemioterapia o radioterapia (ad eccezione di pazienti sopravvissuti/e con 2 anni di assenza della malattia).</p> <p>8. Donne in gravidanza o che stanno allattando al seno.</p> <p>9. Abuso di o dipendenza da sostanze stupefacenti o alcolici che possa compromettere la sicurezza del/la paziente o la relativa aderenza al protocollo dello studio.</p> <p>10. Utilizzo di qualsiasi prodotto sperimentale o non registrato entro 3 mesi o entro 5 emivite precedenti il basale, a seconda di quale periodo sia più lungo.</p> <p>11. Ipersensibilità a ABX464 e/o ai suoi eccipienti.</p> <p>12. Qualsiasi condizione, che, a parere dello sperimentatore, possa compromettere la sicurezza del/la paziente o la relativa aderenza al protocollo dello studio.</p>		
Farmaci	<p>Farmaci obbligatori</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ABX464 o placebo corrispondente somministrato una volta al giorno a stomaco pieno. <p>Farmaci concomitanti vietati:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Immunosoppressori e/o immunomodulatori (vedere Appendice 2). ■ I farmaci che potrebbero interagire con ABX464 devono essere evitati, soprattutto i substrati del CYP1A2 (vedere Appendice 1). I seguenti substrati del CYP1A2 con un margine terapeutico ristretto sono vietati durante l'intero corso dello studio (clozapina, teofillina, ropinirolo, warfarin e metadone). In caso di trattamento concomitante con ondansetron, la dose giornaliera massima deve essere limitata a 8 mg. ■ Inibitori o induttori del CYP1A2 (vedere Appendice 1). ■ Utilizzo di qualsiasi prodotto sperimentale o non registrato entro 3 mesi o entro 5 emivite prima del basale, a seconda di quale periodo sia più lungo. 		
Interruzione anticipata della sperimentazione	<p>L'interruzione anticipata della sperimentazione del/la paziente deve verificarsi per i seguenti motivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ decisione dello sperimentatore. ■ Un evento avverso o una condizione intercorrente che precluda la prosecuzione del trattamento <ul style="list-style-type: none"> ○ Nello specifico, un aumento $\geq 2,0 \times$ ULN dei livelli di transaminasi epatiche (AST/SGOT e/o ALT/SGPT) o fosfatasi alcalina o bilirubina totale rispetto al basale richiede un'attenta osservazione con ripetizione degli esami degli enzimi epatici e della bilirubina sierica ogni due giorni. L'interruzione del trattamento dello studio deve avvenire in caso di: <ul style="list-style-type: none"> ● ALT o AST $> 8 \times$ ULN; ● ALT o AST $> 4 \times$ ULN e bilirubina totale $> 2 \times$ ULN o rapporto internazionale normalizzato (INR) $> 1,5$; ● ALT o AST $> 4 \times$ ULN con comparsa di affaticamento, nausea, vomito, dolore o indolenzimento al quadrante superiore destro, febbre, eruzione cutanea e/o eosinofilia ($> 5\%$); ■ significativa violazione del protocollo; ■ revoca del consenso; ■ ragioni amministrative relative allo sponsor. 		
Follow-up del/la paziente	<p>Il G28, la fine del trattamento ABX464, i/le pazienti saranno invitati/e a ripresentarsi presso il centro per una visita di follow-up il G49 che costituirà la Visita di fine studio. Dopo la Visita EOS, i/le pazienti dovranno uscire dallo studio e saranno trattati/e o</p>		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
seguiti/e in base allo standard di cura del centro.			
Calcolo della dimensione del campione	<p>L'endpoint primario di efficacia è costituito dal tasso di pazienti che non richiedano una supplementazione di ossigeno (> 3 l/min) o una ventilazione meccanica non invasiva (IMV e NIV, rispettivamente) e che siano in vita al termine del periodo di 28 giorni.</p> <p>L'endpoint primario sarà confrontato tra i/le pazienti che abbiano ricevuto {Standard di cura + ABX464} e {Standard di cura + placebo}.</p> <p>Per il calcolo della dimensione del campione saranno sostenute le seguenti ipotesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasso di risposta (ABX464): 83% • Tasso di risposta (placebo): 75% • Errore di tipo 1: bilaterale pari al 5%. Potenza: 80% • Rapporto 2:1 di assegnazione al trattamento dello studio (ABX464 50 mg:placebo). <p>Qualora le ipotesi di cui sopra siano vere, la dimensione del campione totale da randomizzare sarà di 897 pazienti (598 nel gruppo di trattamento con AX464 e 299 nel gruppo con placebo). Si presume che il 15% dei pazienti si ritirino prima del G28, portando a una conseguente dimensione totale del campione di 1.034 pazienti (690/344).</p>		
Metodi statistici	<p>Analisi ad interim:</p> <p>In questo studio possono essere eseguite una o più analisi di efficacia o di sicurezza ad interim, in base alle raccomandazioni del Comitato di controllo della sicurezza dei dati (Drug Safety monitoring Board, DSMB) e/o del Comitato direttivo dello studio.</p> <p>Efficacia:</p> <p>L'endpoint primario di efficacia sarà analizzato mediante il test del chi quadrato per il calcolo del rapporto di probabilità.</p> <p>Le statistiche descrittive saranno presentate per braccio di trattamento per tutte le variabili di efficacia secondarie per ogni time point di misurazione. Le variabili continue: media, deviazione standard, minima e massima, gli intervalli di confidenza al 95%, mediana e quartili saranno presentati quando considerato rilevante. Variabili categoriche: Saranno calcolati conteggi, percentuali e IC al 95%. Le variabili del tempo all'evento saranno analizzate mediante grafici di Kaplan-Meier. Inoltre, sarà intrapreso un tentativo di confrontare i gruppi di studio nel rispetto delle variazioni dal basale in diverse misurazioni secondo analisi della covarianza a modello misto.</p> <p>Sicurezza:</p> <p>Le analisi di sicurezza saranno condotte sulla serie di dati di sicurezza costituita da tutti/e i/le pazienti che abbiano ricevuto almeno una dose di ABX464 nel corso dello studio. La valutazione di sicurezza si baserà sulla frequenza di eventi avversi (con e senza tenere conto della causalità) classificati in base ai Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE) (Versione 5.0), nonché sulla revisione dei valori individuali inerenti a dati clinici di laboratorio, segni vitali ed ECG, concentrandosi sulla determinazione dei valori anomali e delle anomalie potenzialmente clinicamente significative (Potentially Clinically Significant Abnormalities, PCSA) determinate sulla base delle considerazioni dello sperimentatore].</p> <p>Gli eventi avversi saranno inseriti in tabelle (conteggi e percentuali) per gruppo. Tutti gli eventi avversi saranno elencati e i dati saranno riportati in formato tabulare secondo il sistema di classificazione per sistemi e organi. Le tabelle degli eventi avversi includeranno tutti gli eventi avversi emergenti dal trattamento, che saranno ulteriormente classificati in base alla gravità e alla correlazione con il trattamento.</p> <p>Parametri clinici di laboratorio, segni vitali ed ECG saranno riassunti utilizzando statistiche descrittive (n, media, deviazione standard [DS], errore standard per la media, mediana, valore minimo e massimo). Il numero di pazienti con almeno un valore anomalo saranno tabulati (conteggi e percentuali) per ogni parametro in tabelle riepilogative dello scostamento per gruppo.</p>		

N. dello studio	ABX464-401	Fase clinica	2/3
		Tipo di studio	Studio di efficacia e di sicurezza
Definizione di fine sperimentazione	Lo studio terminerà una volta che tutti/e i/le pazienti reclutati/e saranno stati/e sottoposti/e al rispettivo follow-up di sicurezza e alla rispettiva Visita di fine studio e tutti i dati saranno stati analizzati e computati nella relazione sullo studio clinico (Clinical Study Report, CSR). In base al calendario dello studio attuale, la CSR dovrà essere emessa nel primo trimestre (T1) del 2021.		