

SINOSI DEL PROTOCOLLO

Numero di Protocollo: CT-P59 3.1
Titolo: Studio di fase 2/3, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di CT-P59 in combinazione con la terapia standard in pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2
Fase di sviluppo: fase 2/3
Centro/i dello studio: da definire
Dose e via di somministrazione: <u>Prodotto sperimentale in esame, via di somministrazione:</u> <ul style="list-style-type: none">CT-P59 80 mg/kg mediante singola somministrazione endovenosa (EV) nell'arco di 90 minuti (± 15 minuti) insieme alla terapia standard (<i>Standard of Care</i>, [SoC]) <u>Prodotto sperimentale di riferimento, via di somministrazione:</u> <ul style="list-style-type: none">Placebo 80 mg/kg mediante singola somministrazione EV nell'arco di 90 minuti (± 15 minuti) insieme alla SoC
Obiettivo/i dello studio: L'obiettivo è valutare l'efficacia e la sicurezza di CT-P59 in pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2. <u>Obiettivi primari</u> Parte 1 <ul style="list-style-type: none">Verificare che CT-P59 abbia la potenziale efficacia terapeutica rispetto al placebo determinata in base al tempo di guarigione, definito come il primo giorno, durante i 28 giorni successivi all'arruolamento, in cui il paziente ha soddisfatto le categorie 1, 2 o 3 sulla scala ordinale a 8 punti per 7 giorni Parte 2 <ul style="list-style-type: none">Dimostrare che CT-P59 abbia l'efficacia terapeutica clinicamente significativa rispetto al placebo determinata in base al tempo di guarigione, definito come il primo giorno, durante i 28 giorni successivi all'arruolamento, in cui il paziente ha soddisfatto le categorie 1, 2 o 3 sulla scala ordinale a 8 punti per 7 giorni <u>Obiettivi secondari</u> Parte 1 <ul style="list-style-type: none">Valutare la sicurezza complessiva di CT-P59 Parte 2 <ul style="list-style-type: none">Valutare l'efficacia aggiuntiva di CT-P59Valutare la sicurezza complessiva di CT-P59, compresi immunogenicità e potenziali effetti sull'incidenza di potenziamento anticorpo-dipendente (<i>Antibody-Dependent Enhancement</i>, [ADE]) <u>Obiettivi esplorativi</u> Parte 2 <ul style="list-style-type: none">Valutare la farmacocinetica (<i>Pharmacokinetics</i>, [PK]) di CT-P59 (opzionale, solo per la Coorte PK)Valutare l'efficacia virale e la caratterizzazione di isolati virali di SARS-CoV-2Valutare gli anticorpi sierici contro SARS-CoV-2
Numero di pazienti: In questo studio saranno arruolati un totale di circa 700 pazienti. Nella Parte 1, circa 200 pazienti saranno arruolati in un rapporto 1:1 di CT-P59 o placebo. Nella Parte 2, circa 500 pazienti successivi saranno assegnati casualmente in un rapporto 1:1 a ricevere CT-P59 o placebo. In totale, per l'analisi della Parte 2 saranno disponibili circa 700 pazienti (comprensivi di 100 pazienti da ciascun gruppo di trattamento con CT-P59 o placebo nella Parte 1).

Popolazione dello studio:

Saranno presi in considerazione per l'arruolamento nello studio pazienti ambosesso di età ≥ 18 anni con infezione da SARS-CoV-2, ricoverati in ospedale da non più di 10 giorni prima della somministrazione del farmaco dello studio dalla comparsa dei sintomi e non più di 4 giorni dalla conferma dell'infezione da SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, [RT-PCR]) presso un laboratorio locale, purché soddisfino tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione.

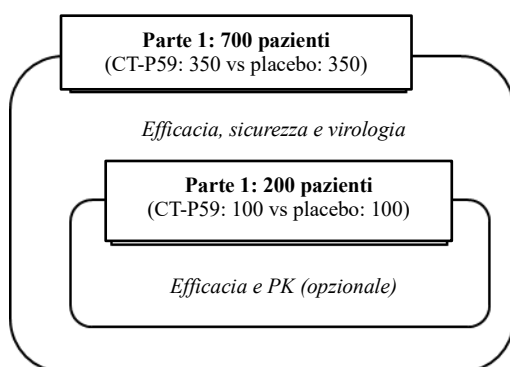
Disegno dello studio:

Si tratta di uno studio internazionale di fase 2/3, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico con 2 parti, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di CT-P59 in combinazione con la SoC in pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2.

In totale, circa 700 pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 saranno arruolati in un rapporto 1:1 a ricevere CT-P59 o placebo (350 pazienti in ciascun gruppo di trattamento per la Parte 2, inclusi i 100 pazienti della Parte 1).

Un sottostudio PK sarà condotto sui pazienti che hanno firmato un consenso informato separato per partecipare al sottostudio PK. Del numero totale di pazienti da arruolare, circa 60 pazienti della Parte 1 saranno inclusi nella Coorte PK (Figura S1).

Figura S1. Diagramma schematico dei pazienti dello studio

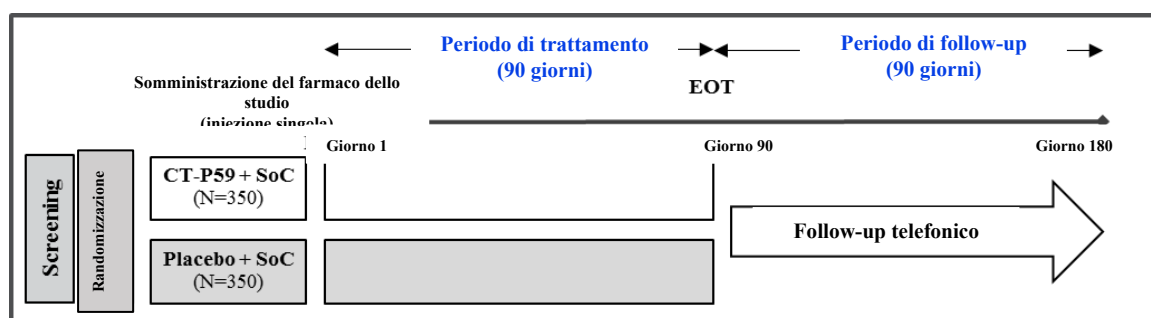


Abbreviazioni: PK = farmacocinetica.

Nota: i pazienti che hanno firmato un consenso informato separato per la valutazione PK saranno inclusi nella Coorte PK.

Questo studio si compone di 3 periodi di studio, comprendenti un periodo di screening, un periodo di trattamento e un periodo di follow-up. Il Giorno 90 avrà luogo una visita di fine trattamento (*End-Of-Treatment*, [EOT]) (Figura S2).

Figura S2. Schema del disegno dello studio



Abbreviazioni: EOT = fine trattamento; SoC = terapia standard.

La prosecuzione dello studio alla Parte 2 sarà determinata dalla raccomandazione del Comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza (*Data Safety Monitoring Board*, [DSMB]) in base all'evidenza di potenziali problemi di sicurezza e benefici terapeutici valutati a partire dalle valutazioni del Giorno 28 dell'ultimo paziente arruolato nella Parte 1 (circa 200 pazienti). L'arruolamento di ulteriori pazienti per la Parte 2 sarà momentaneamente interrotto durante la revisione del DSMB.

L'assegnazione del farmaco dello studio rimarrà in cieco per gli sperimentatori, per tutto il personale dello studio designato (con l'eccezione dei farmacisti dello studio non in cieco o del personale non in cieco addetto alla preparazione del farmaco dello studio per la somministrazione e del personale non in cieco prestabilito presso lo sponsor e l'organizzazione di ricerca a contratto [*Contract Research Organization*, CRO]) e per i pazienti fino a quando non verrà stilata la relazione finale dello studio clinico.

Criteri di inclusione:

Ogni paziente deve soddisfare tutti i seguenti criteri per essere randomizzato in questo studio:

1. Paziente ambosesso di età ≥ 18 anni.
2. Il paziente dispone del referto di un laboratorio locale che conferma l'infezione da SARS-CoV-2 effettuata mediante RT-PCR su tamponi del tratto respiratorio superiore o inferiore risalenti a non più di 4 giorni prima della somministrazione del farmaco in studio.
Nota: qualora sia disponibile il risultato di un test confermato come infezione da SARS-CoV-2 prima di ottenere il consenso informato scritto (ma non più di 4 giorni prima della somministrazione del farmaco dello studio) e tale risultato si riferisca alla RT-PCR condotta su un tampone del tratto respiratorio superiore o inferiore, il risultato di tale test può essere consentito.
Nota: durante il periodo di screening, il test per la RT-PCR potrà essere ripetuto una sola volta, purché il farmaco dello studio possa essere somministrato non più di 10 giorni dalla comparsa dei sintomi in base al risultato del nuovo test.
3. Comparsa dei sintomi non più di 10 giorni prima della somministrazione del farmaco dello studio.
4. Paziente con condizioni che soddisfano i seguenti criteri e che attualmente è ricoverato in ospedale (o sarà ricoverato in ospedale prima della somministrazione del farmaco dello studio):
 - a) saturazione di ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente e/o rapporto tra pressione atmosferica e pressione di vapore saturo dell'acqua ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg, E
 - b) necessità di ossigeno supplementare.
5. Paziente con risultati anomali alle radiografie polmonari che suggeriscono la presenza di infezione da SARS-CoV-2 a discrezione dello sperimentatore.
6. Paziente con peso $\leq 99,9$ kg.
7. Il paziente e/o il suo rappresentante legalmente autorizzato devono essere informati e occorre concedere loro tempo a sufficienza e l'opportunità di leggere e/o comprendere la natura e lo scopo di questo studio, compresi i possibili rischi ed effetti collaterali, e devono firmare il modulo di consenso informato (*Informed Consent Form*, [ICF]) prima che venga effettuata qualsiasi procedura specifica per lo studio.
8. Il paziente e il/la suo/a partner in età fertile devono accettare di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per tutta la durata dello studio (fino a 6 mesi dopo la somministrazione del farmaco dello studio) come specificato nella Sezione **Error! Reference source not found..**

Criteri di esclusione:

I pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri saranno esclusi dallo studio:

1. Paziente che necessita di ossigenazione extracorporea a membrana (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, [ECMO]) o ventilazione meccanica invasiva.
2. Il paziente presentava un'anamnesi di e/o fa uso concomitante di farmaci, compresa qualsiasi terapia con i/l seguente/i agente/i:
 - a) Farmaci con possibile attività anti-SARS-CoV-2 o immunomodulatori, compresi, a titolo esemplificativo, remdesivir, cloroquina, idrossicloroquina, desametasone (corticosteroidi alternativi a desametasone), tocilizumab, sarilumab e altri agenti immunomodulatori, nonché inibitori della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, [HIV]) a scopo terapeutico per l'infezione da SARS-CoV-2 prima della somministrazione del farmaco dello studio.
Nota: durante lo studio, i farmaci autorizzati (o farmaci approvati per l'uso in caso di emergenza) contro l'infezione da SARS-CoV-2, come remdesivir o desametasone (corticosteroidi alternativi a desametasone), potrebbero essere utilizzati a discrezione dello sperimentatore tenendo conto della prassi locale, laddove ve ne sia una fornitura disponibile.
 - b) Qualsiasi immunoglobulina endovenosa umana (*Human Intravenous Immunoglobulin*, [hIVIG]) della SARS-CoV-2 da plasma convalescente di una persona che è guarita dall'infezione da SARS-CoV-2 o anticorpi monoclonali neutralizzanti (*neutralizing Monoclonal Antibody*, [nMAb]) anti-SARS-CoV-2 per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 prima della somministrazione del farmaco dello studio.

- c) Qualsiasi altro dispositivo o medicinale sperimentale, inclusi ma non limitati a qualsiasi anticorpo monoclonale, proteine di fusione o farmaci biologici per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 prima della somministrazione del farmaco dello studio.
 - d) Uso di farmaci che sono controindicati con la SoC.
 - e) Vaccino per l'infezione da SARS-CoV-2 prima della somministrazione del farmaco dello studio.
3. Il paziente presenta una nota allergia o reazione di ipersensibilità a qualsiasi anticorpo monoclonale o a qualsiasi componente del farmaco dello studio.
4. Il paziente presenta un'anamnesi di e/o malattia o condizione medica attuale, compresa una qualsiasi tra le seguenti:
- a) qualsiasi tumore maligno attivo;
 - b) grave malattia epatica nota (per es., cirrosi o un livello di alanina aminotransferasi [ALT] $>5 \times$ limite superiore della norma [*Upper Limit of Normal*, ULN] o un livello di aspartato aminotransferasi [AST] $>5 \times$ ULN);
 - c) insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 ml/min/1,73 m²) o assunzione di una terapia renale sostitutiva continua, emodialisi, dialisi peritoneale;
 - d) qualsiasi condizione medica che, a giudizio dello sperimentatore del centro, esporrebbe il paziente a un rischio eccessivamente elevato per tutta la durata della partecipazione a questo studio, comprese eventuali condizioni pregresse o concomitanti che precluderebbero la randomizzazione a uno o più dei gruppi di trattamento assegnati;
 - e) ictus o infarto del miocardio, che si sospetta sia correlato all'infezione da SARS-CoV-2 dopo la comparsa dei sintomi;
 - f) infezione attuale documentata con HIV, epatite B o epatite C.
5. Paziente che ha ricevuto un trattamento con qualsiasi altro dispositivo o medicinale sperimentale nelle 4 settimane o 5 emivite precedenti la somministrazione del farmaco dello studio, a seconda di quale periodo di tempo sia più lungo.
6. Paziente che attualmente abusa di alcol o sostanze stupefacenti.
7. Il paziente non è idoneo alla partecipazione allo studio per qualsiasi motivo (inclusi i risultati clinici di laboratorio) a giudizio dello sperimentatore, o mostra evidenza di una condizione (problemi psicologici, emotivi, qualsiasi disturbo o terapia risultante) che potrebbe invalidare il consenso informato o limitare la capacità del paziente di attenersi ai requisiti previsti dal protocollo, secondo il parere dello sperimentatore, o non è in grado di comprendere i requisiti del protocollo, le istruzioni e le restrizioni relative allo studio, la natura, l'ambito di applicazione e le possibili conseguenze dello studio clinico, o non è in grado di fornire il consenso informato scritto o di attenersi pienamente al protocollo.
8. Trasferimento previsto in un altro ospedale che non è un centro dello studio.
9. Paziente di sesso femminile che è attualmente in gravidanza o sta allattando al seno, o che prevede di avviare una gravidanza o allattare al seno, oppure paziente di sesso maschile che ha in programma di concepire un bambino o donare sperma per tutta la durata dello studio (fino a 6 mesi dopo la somministrazione del farmaco dello studio).

Procedura dello studio:

Periodo di screening (dal Giorno -10 al Giorno 0)

Prima di informare il paziente in merito allo studio e acquisirne il consenso informato scritto, non verrà eseguita alcuna procedura dello studio. È fondamentale che i pazienti ricevano il farmaco dello studio non più di 10 giorni dalla comparsa dei sintomi e 4 giorni dalla conferma dell'infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR presso il laboratorio locale.

Lo screening avrà luogo entro 10 giorni prima della somministrazione del farmaco dello studio. I pazienti devono disporre di almeno un risultato positivo di infezione da SARS-CoV-2 accertata mediante RT-PCR in campioni del tratto respiratorio superiore o inferiore presso il laboratorio locale nei 4 giorni precedenti la somministrazione del farmaco dello studio. Si raccomanda che il prelievo di campioni nasofaringei sia effettuato da un professionista sanitario. Qualora ciò non fosse possibile, come alternativa sono accettabili altri campioni del tratto respiratorio superiore o inferiore.

Durante il periodo di screening, il test per la RT-PCR potrà essere ripetuto una sola volta, purché il farmaco dello studio possa essere somministrato non più di 10 giorni dalla comparsa dei sintomi in base al risultato del nuovo test.

Periodo di trattamento (dal Giorno 1 al Giorno 90)

Il Giorno 1, circa 700 pazienti che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione saranno assegnati casualmente in un rapporto 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento per ricevere una dose singola di CT-P59 o placebo. Ai pazienti in entrambi i gruppi di trattamento verrà somministrata la SoC ottimale.

La randomizzazione sarà stratificata per regione, gravità della malattia (su una scala ordinale a 8 punti, 5 vs 6) ed età (≥ 60 anni vs < 60 anni). Il farmaco dello studio sarà somministrato in occasione della data di randomizzazione (Giorno 1) e il paziente sarà seguito fino al Giorno 180.

I campioni virologici saranno utilizzati per la valutazione della diffusione virale mediante reazione a catena della polimerasi inversa quantitativa (*Reverse Transcription-quantitative Polymerase Chain Reaction*, [RT-qPCR]) e coltura cellulare. Le aree da cui vengono prelevati i campioni per SARS-CoV-2 devono rimanere costanti per ciascun paziente che riceve il farmaco dello studio. Se la valutazione di screening e la somministrazione del farmaco dello studio vengono eseguite lo stesso giorno, saranno prelevati campioni di tampone nasofaringeo rispettivamente per il test diagnostico locale e la valutazione virologica centrale.

Tutti i pazienti saranno ricoverati in ospedale fino al Giorno 7. L'estensione del periodo di ricovero ospedaliero sarà determinata sulla base dei seguenti criteri di dimissione o a discrezione dello sperimentatore:

- risoluzione della febbre senza l'uso di farmaci antipiretici per 24 ore, E
- miglioramento dei sintomi clinici (per es., tosse, respiro affannoso).

Dopo la dimissione, le rimanenti visite saranno condotte in regime ambulatoriale e i pazienti saranno trattati fino alla visita EOT il Giorno 90. Se un paziente si ritira prematuramente dopo la somministrazione del farmaco dello studio, al paziente sarà chiesto di tornare al centro dello studio in occasione della successiva visita programmata per sottoporsi alle valutazioni EOT.

Periodo di follow-up (fino al Giorno 180)

Per tutti i pazienti sopravvissuti, compresi quelli che si sono ritirati prematuramente dallo studio, ciascun follow-up telefonico avrà luogo ogni 2 settimane (± 5 giorni) a partire da 2 settimane dopo la visita EOT fino al Giorno 180. Durante il periodo di follow-up, ai pazienti sarà chiesto telefonicamente se presentano eventuali segni e sintomi correlati all'infezione da SARS-CoV-2 al fine di acquisire la manifestazione di ADE sospetto.

Criteri di valutazione:

Endpoint primari

Efficacia

La seguente scala ordinale a 8 punti sarà valutata come endpoint primari:

- 1) non ricoverato in ospedale, nessuna limitazione delle attività;
- 2) non ricoverato in ospedale, limitazione delle attività, fabbisogno di ossigeno a domicilio, o entrambi;
- 3) ricoverato in ospedale, non richiede ossigeno supplementare e non richiede più cure mediche costanti (impiegate laddove il ricovero fosse stato prolungato per motivi di controllo dell'infezione);
- 4) ricoverato in ospedale, non richiede ossigeno supplementare, ma richiede cure mediche costanti (per condizioni correlate alla SARS-CoV-2 o altre condizioni mediche);
- 5) ricoverato in ospedale, richiede ossigeno supplementare;
- 6) ricoverato in ospedale, richiede ventilazione non invasiva o l'uso di dispositivi di erogazione di ossigeno a flusso elevato;
- 7) ricoverato in ospedale, sottoposto a ventilazione meccanica invasiva o ECMO;
- 8) decesso.

Endpoint primario:

- Tempo di guarigione, definito come il primo giorno, durante i 28 giorni successivi all'arruolamento, in cui il paziente ha soddisfatto le categorie 1, 2 o 3 sulla scala ordinale a 8 punti per 7 giorni

Endpoint secondari

Gli endpoint di efficacia e sicurezza secondari saranno analizzati per tutta la durata dello studio.

Efficacia

- Percentuale di pazienti guariti il Giorno 7, 14 e 28
- Percentuale di pazienti trasferiti in unità di terapia intensiva il Giorno 14 e 28
- Tasso di mortalità il Giorno 14, 28 e 90
- Quadro clinico valutato mediante la scala ordinale a 8 punti il Giorno 7, 14 e 28
- Tempo al miglioramento di almeno 1 punto rispetto allo stato al basale valutato mediante la scala ordinale a 8 punti fino al Giorno 28
- Variazione rispetto al basale della scala ordinale a 8 punti il Giorno 7, 14 e 28
- Durata del ricovero ospedaliero nei sopravvissuti fino al Giorno 28
- Numero di giorni senza somministrazione di ossigeno supplementare fino al Giorno 28
- Percentuale di nuovo utilizzo della ventilazione meccanica il Giorno 14 e 28
- Variazione rispetto al basale nel Punteggio di allarme precoce nazionale (*National Early Warning Score*, [NEWS]) il Giorno 7, 14 e 28

Sicurezza

Gli endpoint di sicurezza saranno valutati utilizzando i seguenti parametri: EA (compresi eventi avversi seri [*Serious Adverse Event*, SAE] ed eventi avversi di particolare interesse [*Adverse Event of Special Interest*, AESI]), potenziali effetti sull'incidenza di ADE, immunogenicità, segni vitali, monitoraggio dell'ipersensibilità, risultati dell'ECG, segni e sintomi correlati all'infezione da SARS-CoV-2, radiografia (radiografia del torace o tomografia computerizzata [TC] del torace), risultati dell'esame obiettivo, test clinici di laboratorio, test di gravidanza e farmaci precedenti e concomitanti.

Endpoint esplorativi

Gli endpoint di PK (opzionale, solo per la Coorte PK) e virologia esplorativi saranno analizzati per tutta la durata dello studio.

Farmacocinetica (opzionale, solo per la Coorte PK)

- AUC_{0-ult} : area sotto la curva concentrazione/tempo dal tempo zero al momento dell'ultima concentrazione quantificabile
- AUC_{0-inf} : area sotto la curva concentrazione/tempo dal tempo zero estrapolata all'infinito
- C_{max} : concentrazione massima
- T_{max} : tempo al raggiungimento della C_{max}
- λ_z : costante della velocità di eliminazione terminale
- $T_{1/2}$: emivita terminale
- CL: clearance corporea totale
- V_z : volume di distribuzione apparente durante la fase terminale
- % AUC_{est} : percentuale di AUC_{0-inf} ottenuta mediante estrapolazione

Virologia

- Diffusione virale nel tratto respiratorio inferiore o superiore valutata mediante RT-qPCR e coltura cellulare
- Genotipo e fenotipo di isolati virali di SARS-CoV-2
- Test anticorpale SARS-CoV-2 per rilevare anticorpi sierici contro SARS-CoV-2

Ipotesi sulla dimensione del campione:

Per l'endpoint di efficacia primario, sono necessari circa 400 eventi di guarigione tra i pazienti ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 per ottenere una potenza dell'85% a un livello di significatività del 5% (test bilaterale) per rilevare un rapporto del tasso di guarigione pari a 1,35 fino al Giorno 28.

Considerando il tasso di guarigione complessivo del 57%, in questo studio saranno arruolati un totale di 700 pazienti ricoverati in ospedale (350 pazienti per gruppo di trattamento) con infezione da SARS-CoV-2 in un rapporto 1:1 nel gruppo CT-P59 o placebo. Il DSMB prenderà in considerazione la possibilità di rivalutare la dimensione del campione dopo aver esaminato i dati ottenuti fino al Giorno 28 del 200° paziente.

Metodi statistici:

Serie di analisi:

Serie intention-to-treat (ITT): la serie ITT è definita come l'insieme di tutti i pazienti assegnati casualmente al farmaco dello studio.

Serie di sicurezza: la serie di sicurezza è definita come l'insieme di tutti i pazienti assegnati casualmente che ricevono una dose completa o parziale del farmaco dello studio.

Serie intention-to-treat infetta (ITTI): la serie ITTI è definita come l'insieme di tutti i pazienti assegnati casualmente con infezione da SARS-CoV-2 confermata in base al risultato pre-somministrazione (Giorno 1) della RT-qPCR o della coltura cellulare, che ricevono una dose completa del farmaco dello studio.

Serie farmacocinetica (PK): la serie PK è definita come l'insieme di tutti i pazienti assegnati casualmente che ricevono una dose completa di farmaco dello studio e dispongono di almeno un risultato PK post-trattamento valutabile.

Analisi di efficacia:

L'endpoint di efficacia primario, ovvero il tempo di guarigione fino al Giorno 28, sarà analizzato sulla serie ITT presentando il valore p di un test dei ranghi logaritmici stratificato, e stratificato per regione (Stati Uniti vs Asia Pacifico vs Unione europea vs altro), gravità della malattia in base a una scala ordinale a 8 punti (5 vs 6) ed età (≥ 60 anni vs < 60 anni) al livello di significatività bilaterale pari a 0,05. Inoltre, la somministrazione di remdesivir e/o desametasone (corticosteroidi alternativi a desametasone) prima di raggiungere l'endpoint primario (sì vs no) sarà considerata come strato nel test dei ranghi logaritmici stratificato. Il tempo di guarigione percentile al 25%, percentile al 50% (mediana), percentile al 75% e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% per ciascun gruppo di trattamento saranno presentati utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Il rapporto di rischio e l'IC al 95% associato saranno inoltre stimati utilizzando il modello dei rischi proporzionali di cox stratificato. L'analisi di supporto per l'endpoint primario sarà eseguita nella serie ITTI. Le analisi di sensibilità dell'endpoint primario saranno eseguite sulla serie ITT utilizzando un test dei ranghi logaritmici non stratificato.

Per l'endpoint di efficacia primario, ovvero il tempo di guarigione fino al Giorno 28, tutti i pazienti che risultano persi al follow-up o che sono stati ritirati/hanno interrotto lo studio anticipatamente prima di osservare un episodio di guarigione e che completano il follow-up, ma senza manifestare guarigione, saranno censurati e tale punto temporale sarà considerato corrispondente a 28 giorni. Tutti i decessi avvenuti entro il Giorno 28 (e prima della guarigione) saranno censurati e tale momento temporale sarà considerato come corrispondente a 28 giorni.

I risultati delle analisi di efficacia secondarie saranno presentati utilizzando statistiche descrittive o tabelle di frequenza. Tutti gli endpoint secondari di efficacia saranno analizzati su entrambe le serie ITTI e ITT.

Analisi di sicurezza:

Le valutazioni di sicurezza saranno eseguite durante lo studio per valutare la sicurezza di CT-P59 o placebo. I risultati relativi alla sicurezza, compresi ADE e immunogenicità, saranno elencati e riassunti per gruppo di trattamento. Gli eventi avversi saranno codificati in base alla classificazione per sistemi e organi e al termine preferito utilizzando il Dizionario medico per le attività regolatorie. Gli eventi avversi saranno classificati per gravità e la terminologia degli eventi avversi sarà descritta secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, [CTCAE]), versione 5.0. Tutti i dati di sicurezza saranno elencati e riassunti per gruppo di trattamento laddove appropriato. La popolazione primaria per questa analisi sarà la serie di sicurezza.

Analisi farmacocinetiche:

I parametri farmacocinetici saranno calcolati mediante metodi non compartimentali usando il software Phoenix WinNonlin (Pharsight, St Louis, Missouri, Stati Uniti). I parametri farmacocinetici e i dati relativi alla concentrazione PK saranno presentati in elenchi e riassunti in tabelle per gruppi di trattamento. I parametri farmacocinetici includeranno AUC_{0-ult} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} , λ_z , $T_{1/2}$, CL , V_z e $\%AUC_{est}$. Le tabelle riporteranno le seguenti statistiche descrittive: numero di osservazioni (n), media, deviazione standard (DS), mediana, valore minimo e massimo, media geometrica e coefficiente di variazione. Tutte le analisi PK saranno basate sulla serie PK.

Analisi virologiche:

L'efficacia virale (diffusione virale nel tratto respiratorio inferiore o superiore valutata mediante RT-qPCR e coltura cellulare), la caratterizzazione di isolati virali di SARS-CoV-2 (genotipo e fenotipo) e il test anticorpale

SARS-CoV-2 che rileva la presenza di anticorpi sierici contro SARS-CoV-2 (per es., IgM e IgG, ecc.) saranno analizzati sulla serie ITTI. I valori effettivi e la variazione rispetto al basale per diffusione virale, percentuale di pazienti con diffusione virale positiva/negativa, durata (in giorni) della diffusione virale e AUC dei livelli virali saranno riassunti per gruppi di trattamento ad ogni visita programmata utilizzando statistiche descrittive o tabelle di frequenza. Verrà riportato in grafico il titolo medio della carica virale (valori logaritmici) per ogni momento definito programmato. I risultati relativi a genotipo, fenotipo e test anticorpale per SARS-CoV-2 saranno presentati in elenchi di dati per gruppi di trattamento.