

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Studio di fase III, randomizzato, multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo, per determinare la sicurezza e l'efficacia di AZD7442 per il trattamento di pazienti adulti affetti da COVID-19 non ospedalizzati

Titolo breve: Studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo di AZD7442 per il trattamento dei pazienti adulti affetti da COVID 19 in regime ambulatoriale

Razionale.

Vi è un'urgente necessità di valutare rapidamente trattamenti nel contesto extra ospedaliero per prevenire la progressione della malattia e ridurre le complicazioni gravi del COVID-19, nonché la sua trasmissione. Questo studio di fase III valuterà se AZD7442 (una combinazione di 2 anticorpi monoclonali [mAbs]) è in grado di trattare in maniera sicura, in regime ambulatoriale, pazienti adulti affetti dalla COVID-19 e prevenire sia la COVID-19 grave sia il decesso.

Obiettivi ed endpoint

Obiettivo	Descrizione dell'estimando/Endpoint
Primario	
Valutare l'efficacia di AZD7442 nella prevenzione dell'endpoint composito per la COVID-19 grave o il decesso per qualsiasi causa al Giorno 29 dello studio.	Popolazione: Serie di analisi completa
	Endpoint: Un composito del COVID-19 grave o del decesso per qualsiasi causa al Giorno 29. La forma grave di COVID-19 è caratterizzata da un minimo di polmonite (febbre, tosse, tachipnea o dispnea E infiltrati polmonari) o ipossiemia (SpO2 <90% in aria ambiente e/o insufficienza respiratoria grave) e un punteggio della Scala di progressione clinica dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) pari o superiore a 5 (Appendice F).
	Eventi intercorrenti: La serie di eventi intercorrenti per questo stimando è riferita a partecipanti che ricevono il farmaco in studio per il trattamento del COVID-19 prima del Giorno 29 senza avere già soddisfatto l'endpoint di efficacia primario. La serie di eventi intercorrenti verrà gestita seguendo la strategia della politica di trattamento.
	Misura sintetica: La riduzione relativa del rischio della forma grave di COVID-19 o decesso per qualsiasi causa nei partecipanti che assumono AZD7442 rispetto a quelli che assumono il placebo durante il periodo post-dose di 28 giorni (dal Giorno 1 al Giorno 29).
Valutare la sicurezza e la tollerabilità di una singola dose intramuscolare (IM) di AZD7442 rispetto al placebo.	Eventi avversi (EA), eventi avversi gravi (SAE) e eventi avversi di speciale interesse (AESI) durante 365 giorni dopo la dose del farmaco sperimentale (IMP).

Secondario principale	
Stimare l'efficacia di AZD7442 nella prevenzione dell'endpoint composito del decesso o del ricovero ospedaliero ^a per complicanze o sequele del COVID-19 fino al Giorno 169.	Popolazione: Serie di analisi completa
	Endpoint: Un endpoint composito del decesso per qualsiasi causa o l'ospedalizzazione ^a per complicanze o sequele del COVID-19 durante un periodo di 168 giorni post-dose (dal Giorno 1 al Giorno 169).
	Eventi intercorrenti: La serie di eventi intercorrenti per questo stimando consiste nella ricezione del farmaco in studio per il trattamento del COVID-19 o nella rottura del cieco per considerare adeguatamente la vaccinazione per COVID-19 prima del Giorno 169 senza avere già soddisfatto l'endpoint di efficacia secondario. La serie di eventi intercorrenti verrà gestita seguendo la strategia della politica di trattamento.
Altri secondari	
Determinare se AZD7442 è in grado di prevenire l'insufficienza respiratoria fino al Giorno 29 dello studio.	L'incidenza di partecipanti con insufficienza respiratoria, definita come la necessità di ventilazione meccanica, ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), ventilazione non invasiva o cannule nasali ad alto flusso (HFNC) (un sistema di erogazione di ossigeno in grado di rilasciare fino al 100% di ossigeno umidificato e riscaldato a una velocità di flusso di fino a 60 litri al minuto, come definito in Sharma et al. 2020 e Ashraf-Kashani e Kumar 2017).
Stabilire se AZD7442 riduce la gravità dei sintomi del COVID-19 dei partecipanti, riferiti dai partecipanti, fino al Giorno 29.	Valutazioni della gravità dei sintomi del COVID-19 in base ai punteggi della gravità dei sintomi nel tempo durante un periodo di 28 giorni dal giorno della dose di AZD7442 o placebo compreso. A ciascun sintomo viene assegnato un punteggio da 0 a 4.
Stabilire se AZD7442 riduce la progressione dei sintomi riportati dai partecipanti associati alla COVID-19 fino al Giorno 29.	La progressione fino al Giorno 29 di uno o più sintomi associati alla COVID-19 a uno stato peggiore rispetto allo stato registrato nel diario dei sintomi riferiti dal partecipante al momento dell'ingresso nello studio, prima dell'inizio di AZD7442 o del placebo.
Stabilire se AZD7442 riduce il rilevamento del SARS-CoV-2 o dei livelli di RNA nel tampone nasale al Giorno 29.	Rilevamento (rilevabile versus non rilevabile), livello e variazione rispetto al basale dell'RNA del SARS-CoV-2 nei tamponi nasali fino al Giorno 29.
Valutare le differenze nella durata dei sintomi tra i gruppi di trattamento con AZD7442 e il placebo fino al Giorno 29.	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo di ritorno a uno stato di salute normale (pre-COVID-19) al Giorno 29. • Durata della febbre al Giorno 29, definita come l'ultimo giorno registrato nel diario dei sintomi riferiti dal partecipante con una temperatura superiore a 37,8°C o assunzione di un farmaco potenzialmente antipiretico, come paracetamolo e ibuprofene.
Valutare la farmacocinetica (PK) di una singola dose di AZD7442.	Concentrazione sierica e parametri PK.
Valutare le risposte degli anticorpi anti-farmaco (ADA) ad AZD7442 nel siero.	Incidenza degli ADA contro AZD7442 nel siero nel tempo.

^a Il ricovero ospedaliero/ospedalizzazione è definito come un periodo ≥ 24 ore di assistenza in fase acuta, in un ospedale o in una simile struttura di assistenza per malattia in fase acute, incluso Pronto Soccorso o strutture temporanee istituite per soddisfare le esigenze mediche dei pazienti con COVID-19 grave durante la pandemia da COVID-19.

ADA Anticorpi anti-farmaco; AESI Eventi avversi di speciale interesse; AUC Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo; COVID-19, Malattia da coronavirus 2019; EA Evento avverso; ECMO Ossigenazione extracorporea a membrana; IM Intramuscolare; IMP Farmaco sperimentale; OMS Organizzazione mondiale della sanità; PK Farmacocinetica; RNA Acido ribonucleico; SAE Evento avverso grave; SARS-CoV-2 Sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2; SpO2 Saturazione di ossigeno.

Per gli obiettivi e gli endpoint esplorativi, si rimanda alla Sezione 3.

Disegno complessivo

Si tratta di uno studio di fase III, internazionale, multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di una singola dose di 600 mg di AZD7442 rispetto al placebo nel trattamento del COVID-19. AZD7442 è un prodotto di combinazione di 2 anticorpi monoclonali (AZD8895 e AZD1061), somministrato mediante 2 iniezioni IM separate di 300 mg ciascuna. Tutti i partecipanti riceveranno la terapia standard secondo pratica clinica (secondo l'ospedale/centro partecipante), a prescindere dal gruppo di trattamento dello studio al quale sono randomizzati. Prenderanno parte allo studio da 85 a 95 centri circa.

I partecipanti saranno pazienti ambulatoriali adulti (con età ≥ 18 anni) con positività documentata a un test molecolare per SARS-CoV-2 (antigene o acido nucleico) da un campione prelevato entro un periodo ≤ 3 giorni prima dell'ingresso nello studio, con sintomi correlati al COVID-19 da un periodo ≤ 7 a giorni al momento dell'ingresso nello studio e presenza di sintomi selezionati nelle 24 ore precedenti al Giorno 1.

Almeno il 60% dei partecipanti dovrà soddisfare la definizione contenuta nel protocollo di rischio elevato di progressione alla COVID-19 grave, così come definita da una delle seguenti condizioni:

- Età pari o superiore a 65 anni al momento della randomizzazione
- Persone di età inferiore a 65 anni e che presentano almeno una delle seguenti condizioni:
 - Tumore
 - Malattia polmonare cronica o asma da moderata a grave
 - Obesità (indice di massa corporea [BMI] >30 ; potrebbe essere basato su dati autoriferiti di recente di altezza e peso)
 - Ipertensione
 - Malattia cardiovascolare (inclusa l'anamnesi di ictus)
 - Diabete
 - Malattia renale cronica
 - Malattia epatica cronica
 - Stato di immunocompromissione da trapianto di organo solido, sangue o di trapianto di midollo osseo, deficienze immunitarie, virus dell'immunodeficienza umana (HIV), uso di corticosteroidi o di altri farmaci immunosoppressori
 - Malattia a cellule falciformi

La randomizzazione sarà stratificata (usando la randomizzazione a blocchi centralizzata) in base a:

- 1 Tempo dalla comparsa dei sintomi (≤ 5 giorni rispetto a > 5 giorni)
- 2 Rischio elevato rispetto a rischio basso di progressione al COVID-19 (secondo la definizione di cui sopra di rischio elevato)

Circa 1700 partecipanti verranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere una singola dose IM di 600 mg di AZD7442 (n = circa 850) o placebo (n = circa 850) il Giorno 1. I primi 20 partecipanti che riceveranno la dose (circa 10 assegnati al gruppo di AZD7442 e 10 al gruppo del placebo) formeranno un gruppo sentinella. Dopo che tutto il gruppo sentinella avrà ricevuto il farmaco in studio, arruolamento verrà sospeso fino a quando il Comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) non avrà valutato i dati di sicurezza del gruppo sentinella fino al Giorno 8, al fine di ottenere un'indicazione sul prosieguo o la sospensione della somministrazione del farmaco in studio a ulteriori partecipanti.

I soggetti verranno arruolati in una delle due coorti indipendenti:

- La coorte 1 (n = 300), che includerà il gruppo sentinella, sarà sottoposta a test più intensivi per caratterizzare il loro stato virologico e immunologico, e per correlare tale stato con gli esiti clinici.
- La coorte 2 (n = 1400) sarà seguita per gli esiti clinici.

Dopo lo screening e non più di 7 giorni dopo l'insorgenza di sintomi correlati al COVID-19 autoriferiti o la misurazione della febbre, i partecipanti riceveranno una singola dose di IMP. La dose verrà somministrata per mezzo di 2 iniezioni IM separate nella regione glutea (una per AZD8895 e una per AZD1061; i 2 farmaci non verranno cosomministrati). Nella Coorte 1, i primi 20 partecipanti che riceveranno il farmaco in studio (ovvero, il gruppo sentinella) verranno sottoposti a monitoraggio della sicurezza per 4 ore dopo la somministrazione dell'IMP prima che ulteriori partecipanti vengano sottoposti al trattamento. I successivi 80 partecipanti (da 21 a 100) verranno quindi sottoposti al monitoraggio di sicurezza di 2 ore post-somministrazione dell'IMP. Qualora si osservino reazioni di ipersensibilità nei primi 100 partecipanti, i partecipanti successivi continueranno a essere monitorati per 2 ore dopo la somministrazione dell'IMP, altrimenti il tempo minimo di monitoraggio della sicurezza sarà di 1 ora. Inoltre, il gruppo sentinella verrà contattato giornalmente (di persona o per telefono) per i primi 4 giorni dopo la somministrazione dell'IMP. Lo studio verrà temporaneamente sospeso se i criteri elencati nel Sezione 7.4 dovessero essere soddisfatti. Tutti i centri avranno accesso ai kit di pronto soccorso per il trattamento di gravi reazioni anafilattiche/shock anafilattico e il personale medico verrà istruito sull'uso di tali kit di pronto soccorso.

Dopo la somministrazione del farmaco in studio al Giorno 1, i partecipanti verranno sottoposti a 28 giorni di follow-up intensivo, seguito da un follow-up limitato nel corso di 365 giorni.

Dichiarazione di divulgazione: Questo è uno studio di trattamento a gruppi paralleli, con 2 bracci in doppio cieco. Prima della chiusura del database per l'analisi ad interim, verrà preparato un piano di rivelazione del trattamento.

Numero di partecipanti: È previsto l'arruolamento di circa 1700 partecipanti, subordinato alla

sicurezza. Almeno il 60% dei partecipanti dovrà soddisfare la definizione contenuta nel protocollo di rischio elevato di progressione al COVID-19

Nota: Il termine “arruolato” si riferisce a un partecipante, o al relativo rappresentante legale, che ha acconsentito a partecipare a uno studio clinico al termine del processo di consenso informato. Salvo ove diversamente specificato dal protocollo, i potenziali partecipanti sottoposti a screening per la determinazione della eleggibilità allo studio, ma non randomizzati sono considerati “mancati superamenti dello screening”.

Gruppi di intervento e durata: I partecipanti verranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere una singola dose di 600 mg di AZD7442 o placebo. Il farmaco sperimentale verrà somministrato il Giorno 1 e i partecipanti verranno monitorati per massimo un anno dopo la somministrazione dell'IMP.

Comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati: Sì

Metodi statistici

Endpoint primario: L'endpoint primario di efficacia è un composito della forma grave di COVID-19 o decesso per qualsiasi causa al Giorno 29. La forma grave del COVID-19 è caratterizzata da un minimo di polmonite (febbre, tosse, tachipnea o dispnea E infiltrati polmonari) o ipossiemia ($SpO_2 < 90\%$ in aria ambiente e/o insufficienza respiratoria grave) e un punteggio della Scala di progressione clinica dell'OMS pari o superiore a 5 (Appendice F).

Dimensione del campione: Circa 1700 partecipanti verranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere una singola dose di 600 mg IM di AZD7442 ($n = \text{circa } 850$) o placebo ($n = \text{circa } 850$) il Giorno 1.

Lo studio ha una potenza di almeno il 90% per rilevare una riduzione del rischio relativo (RRR) del 55% nell'incidenza di COVID-19 grave/decesso nel gruppo di AZD7442 rispetto al gruppo del placebo, e una potenza di circa il 90% per rilevare un RRR del 65% all'analisi ad interim, ipotizzando un 50% di frazione dell'informazione e limite di Pocock per il controllo dell'errore di tipo I, sulla base delle seguenti ipotesi:

- L'incidenza della forma grave di COVID-19 decesso nel gruppo del placebo è dell'7%
- Un'analisi ad interim e un'analisi primaria.

Tutti i partecipanti rimarranno nello studio per un massimo di 365 giorni dopo la somministrazione dell'IMP. Dopo che saranno stati osservati 45 eventi degli endpoint primari totali verrà condotta un'analisi ad interim. L'analisi primaria verrà condotta quando saranno stati osservati 90 eventi degli endpoint primari. L'analisi del Giorno 169 verrà condotta quando tutti i partecipanti saranno stati seguiti fino al Giorno 169. L'analisi finale verrà effettuata quando tutti i partecipanti avranno completato lo studio (fino al Giorno 366) (vedasi la Figura 1).

Lo studio sarà eseguito in doppio-cieco fino all'analisi primaria (cioè in cieco per i partecipanti, Sperimentatore Principale/personale del centro, e Sponsor/CRO designata), a meno che durante

l'analisi ad interim non venga dimostrata un'efficacia schiacciante, nel qual caso i membri dello Sponsor/CRO associati all'analisi, potranno valutare se effettuare la sottomissione in aperto. Il personale del centro, i partecipanti, e i membri del team dello studio che partecipano alla consulenza o alle decisioni riguardanti la conduzione dello studio o alle interazioni quotidiane con il centro, rimarranno in cieco fino alla fine dello studio (vale a dire, fino a quando tutti i partecipanti non avranno completato la visita del Giorno 366) per garantire il mantenimento dell'integrità della sperimentazione.