

SINOSI

| | |
|--|--|
| Titolo dello studio: | Studio di fase II/III, randomizzato, stratificato, cieco all'osservatore e controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino GRAd-COV2 negli adulti di età pari o superiore a 18 anni. |
| Numero di protocollo: | RT-CoV-2_01 |
| Sperimentatori/Centri dello studio: | Multicentrico, Internazionale (approssimativamente 24 centri per la fase II e 80 centri per la fase III) |
| Fase di studio: | Fase II/III |
| Obiettivi ed endpoints | |
| Obiettivo^a | Estimand^b Descrizione/Endpoint |
| Primario per la Fase III dello studio | |
| 1) Stimare l'efficacia di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a 21 giorni di distanza) di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione di COVID-19 negli adulti ≥ 18 anni | Popolazione: tutti i soggetti, esclusi quelli sieropositivi al basale. |
| | Endpoint: L'endpoint primario si basa sulla valutazione dei casi COVID-19. In particolare, un soggetto viene identificato come caso COVID-19 se il primo evento di positività al test RT-PCR per SARS-CoV-2 accompagnato da sintomi della malattia si verifica almeno 28 giorni dopo la prima dose o almeno 7 giorno dopo la seconda (a seconda dello schema di dosi selezionato). In caso contrario, il partecipante non verrà definito come caso COVID-19. L'endpoint verrà valutato come <i>time to event</i> . |
| | Eventi intercorrenti: gli eventi intercorrenti (ovverossia: interruzioni prima di aver raggiunto l'endpoint primario di efficacia, decessi per motivi non correlati al COVID-19 e infezioni da COVID-19 che si verificano nei 28 giorni successivi alla prima dose o nei 7 giorni successivi alla seconda dose) saranno gestiti usando una strategia "while on treatment (durante il trattamento)", in cui la distribuzione nel tempo termina nella data di ritiro o morte o infezione precoce da COVID-19. Nel caso in cui nella Fase III verrà selezionata la modalità a due dosi, i soggetti che non abbiano ricevuto la seconda dose saranno esclusi dall'analisi primaria. |
| | Misura riassuntiva: VE, calcolata come $1 - HR$, dove $HR (= Hazard Ratio, indice di rischio)$ tra GRAd-COV2 e placebo è stimato con un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato. |

| | |
|--|---|
| 2) Valutare la sicurezza e la tollerabilità di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo in soggetti adulti di età ≥ 18 anni | <p>a) Incidenza di eventi avversi nei 28 giorni successivi ad ogni dose ricevuta.</p> <p>b) Incidenza di SAE, MAAE e AESI dal primo giorno successivo al trattamento fino al giorno 730.</p> |
| Obiettivo ^a | Estimand ^b Descrizione/Endpoint |
| Primario per la Fase II dello studio | |
| 1) Valutare la reattogenicità di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo in soggetti adulti di età ≥ 18 anni | Incidenza di eventi avversi locali e sistemici nei 7 giorni successivi ad ogni dose ricevuta |
| 2) Identificare la posologia da applicare in Fase III dello studio, mediante valutazione delle risposte anticorpali all'antigene S dopo una dose intramuscolare singola o ripetuta (a 21 giorni di distanza) di GRAd-COV2 o placebo (primi 450 partecipanti) | <p>a) Valutazione degli anticorpi SARS-CoV-2 S e/o RBD mediante analisi dei valori di GMTs e GMFRs, post trattamento, dal basale fino a 35 giorni dopo la prima dose.</p> <p>b) Percentuale di partecipanti che presentano una sierorisposta agli antigeni S e/o RBD di GRAd-COV2 post-trattamento, considerata come un aumento di almeno 4 volte il valore basale a 35 giorni dopo la prima dose</p> |
| Obiettivo secondario (fase di studio indicata tra parentesi) | |
| Stimare l'efficacia di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione del COVID-19 con sintomatologia severa o critica. (Fase III) | Tempo che intercorre al primo evento di positività al test RT-PCR per SARS-CoV-2, accompagnato da sintomatologia severa o critica, a partire da 28 giorni dopo la prima dose o 7 giorni dalla seconda. |
| Obiettivo Secondario (fase di studio indicata tra parentesi) | |
| 1) Stimare l'efficacia di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 - Casi asintomatici (Fase III) | Percentuale di partecipanti che hanno una risposta post-trattamento (da negativa al basale a positiva nel post-trattamento) per gli anticorpi SARS-CoV-2 Nucleocapside nel corso del tempo. |
| 2) Stimare l'efficacia di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione di malattia sintomatica COVID-19 utilizzando i criteri CDC (Fase III) | Tempo che intercorre al primo evento di positività al test RT-PCR per SARS-CoV-2, accompagnato da sintomatologia severa o critica secondo i criteri CDC, a partire da 28 giorni dopo la prima dose o 7 giorni dalla seconda. |
| 3) Stimare l'efficacia di una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione | Tempo che intercorre al primo ricovero in Pronto Soccorso per COVID-19, a partire da 28 giorni dopo la prima dose o 7 giorni dalla seconda. |

| | |
|---|--|
| delle visite al pronto soccorso correlate a COVID-19 (Fase III) | |
| 4) Valutare la VE per prevenire la morte causata da COVID-19 (Fase III). | Quanto tempo dopo si verifica il primo decesso per COVID-19 a partire da 28 giorni dopo la prima dose o 7 giorni dalla seconda. |
| Secondario chiave (fase di studio indicata tra parentesi) | |
| 5) Valutare le risposte anticorpali all'antigene S dopo una dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 o placebo (solo Fase II e "Illness Visits", Visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19) | a) Analisi dei valori degli anticorpi SARS-CoV-2 S e/o RBD misurati come GMTs e GMFRs dal basale fino a 35 giorni dopo la prima dose (14 giorni dopo la seconda) |
| | b) La proporzione di partecipanti che hanno una sierorisposta agli antigeni S e/o RBD di GRAd-COV2 post-trattamento (aumento della titolazione ≥ 4 volte dal giorno del valore al basale della somministrazione ai 35 giorni successivi alla prima dose) |
| 6) Determinare i livelli di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 nel siero dopo 1 dose intramuscolare singola o ripetuta (a distanza di 21 giorni) di GRAd-COV2 o placebo (solo Fase II e "Illness Visits", Visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19) | a) Analisi dei valori degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 misurati come GMTs e GMFRs dal giorno del valore basale fino a 35 giorni dopo la prima dose (14 giorni dopo la seconda) |
| | b) Percentuale di partecipanti che hanno una sierorisposta agli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 post-trattamento, considerata come un aumento di almeno 4 volte il valore basale a 35 giorni dopo la prima dose |
| Impostazione dello studio: | <p>Studio multicentrico volto a valutare la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità di GRAd-COV2 rispetto al placebo per la prevenzione di COVID-19. Allo studio parteciperanno approssimativamente 80 centri in 12 paesi. La selezione dei centri avverrà anche considerando il tasso previsto di trasmissione di SARS-CoV-2 in tali località. I partecipanti saranno adulti di età ≥ 18 anni, sani o che soffrono di malattie croniche stabili dal punto di vista clinico e che sono ad elevato rischio di infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Nella Fase II, circa 900 partecipanti saranno randomizzati in un rapporto 1:1:1 per ricevere 1 singola dose intramuscolare di GRAd-COV2 2×10^{11} vp più 1 dose di placebo dopo 21 giorni (n = circa 300 soggetti) o 1 dose intramuscolare ripetuta (a 21 giorni di distanza) di GRAd-COV2 1×10^{11} vp (n = circa 300 soggetti) o due dosi di placebo (n = circa 300 soggetti) il giorno 1 e il giorno 22. La randomizzazione sarà stratificata in base all'età (inferiore/pari o superiore a 65 anni) e, se i partecipanti hanno meno di 65 anni, in base alla presenza o all'assenza di fattori di rischio per malattia grave da COVID-19 sulla base della raccomandazione CDC di maggio 2020. Pertanto, saranno presi in considerazione 3 strati per la randomizzazione: a) soggetti ≥ 65 anni, b) soggetti < 65 anni classificati a maggior rischio ("a rischio") per le complicanze del COVID-19, c) soggetti < 65 anni "non a rischio". Il rischio sarà definito sulla base dell'anamnesi attuale e passata dei partecipanti allo studio. Almeno il 25% dei soggetti arruolati dovrà avere un'età ≥ 65 anni oppure < 65 anni e "a rischio", al momento dello screening.</p> <p>Questi 900 partecipanti randomizzati in ciascun gruppo di età, inclusi almeno 225 partecipanti di età ≥ 65 anni o < 65 anni "a rischio", saranno valutati per la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità del GRAd-COV2. Un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza dei dati fornirà la supervisione per garantire una condotta sicura ed etica dello studio e, insieme a un comitato direttivo indipendente, sulla base dei dati di sicurezza (900 partecipanti 1 settimana dopo la</p> |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <p>somministrazione) e immunogenicità (450 partecipanti alla settimana 5 dopo la prima somministrazione) generati nella parte di Fase II, consiglierà l'espansione alla Fase III e il miglior regime da utilizzare.</p> <p>Una volta concessa l'espansione alla Fase III, in base all'evoluzione dell'epidemia e alla disponibilità sul mercato di vaccini alternativi e alle caratteristiche della campagna di vaccinazione, l'impostazione dello studio di fase III sarà adattato seguendo questi 3 potenziali scenari: 1) uno studio di superiorità rispetto al placebo sulla popolazione complessiva; 2) uno studio di superiorità rispetto al placebo su un sottogruppo di popolazione (soggetti a basso rischio di infezione) o 3) uno studio di non inferiorità rispetto al vaccino alternativo disponibile su un endpoint surrogato (correlati di protezione), se disponibile.</p> <p>Le stesse ipotesi possono essere formulate per il calcolo della dimensione del campione nei primi due scenari, essendo la valutazione del rischio riferita all'esito di infezione e non alla probabilità di contrarre un'infezione. Nel caso degli scenari 1 e 2, ulteriori 9400 partecipanti entreranno nello studio per la valutazione di sicurezza, efficacia e tasso di infezione asintomatica (sieroconversione degli anticorpi nucleocapsidici SARS-CoV-2). Al momento, lo scenario 3 non è valutato in termini di dimensione del campione, perché le ipotesi per questi calcoli non sono note. Qualora fosse necessario seguire lo scenario 3 a causa di problemi etici sull'uso del placebo, verrà presentato un emendamento al protocollo per definire la dimensione del campione e gli altri dettagli del protocollo.</p> <p>I partecipanti rimarranno nello studio per i 2 anni successivi alla somministrazione della prima dose (giorno 730). Se, in base alle raccomandazioni del DSMB e previa discussione con le Autorità Regolatorie se appropriato, GRAd-COV2 dovesse dimostrarsi sicuro ed efficace sulla base dell'analisi dell'endpoint primario, ai partecipanti assegnati al gruppo placebo potrà venire offerto GRAd-COV2, a condizione che ci siano dosi disponibili. I partecipanti al placebo trattati con GRAd-COV2 continueranno a essere seguiti nello studio. I partecipanti che saranno nel corso del trial eleggibili per la vaccinazione con vaccini alternativi resisi disponibili potranno discutere questa opportunità con il medico del centro che, sulla base dei dati immunologici raccolti al giorno 57, suggerirà agli stessi l'opzione più appropriata.</p> <p>Studio in cieco:</p> <p>La Fase II dello studio è uno studio di tipo preventivo a gruppi paralleli, con 3 bracci in cieco: per il partecipante e lo sperimentatore. La conduzione della fase III dello studio avverrà in cieco o meno, in funzione dello scenario che verrà implementato.</p> |
| <p>Selezione dei pazienti:</p> | <p>Principali criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donne e uomini adulti, ≥ 18 anni al momento del consenso 2. Soggetti stabili dal punto di vista medico, secondo il giudizio dello sperimentatore, che non necessitino di ricovero ospedaliero durante il periodo di studio e che siano in grado di rimanere nello studio per l'intera durata prevista. Si definisce condizione medica stabile una patologia che non abbia richiesto un cambiamento significativo della terapia o un ricovero in ospedale dovuto a peggioramento nei 3 mesi precedenti allo screening 3. Soggetti in grado di comprendere e rispettare i requisiti/procedure dello studio, secondo il giudizio dello sperimentatore |

| | |
|--|--|
| | <p>4. L'uso di contraccettivi da parte delle donne deve essere conforme alle normative locali relative ai metodi di contraccezione per coloro che partecipano a studi clinici</p> <p>5. Partecipanti di sesso femminile, (a) le donne in età fertile devono: risultare negative a un test di gravidanza il giorno dello screening e il giorno 1; utilizzare una forma altamente efficace di controllo delle nascite da almeno 28 giorni prima del giorno 1 e accettare di continuare a utilizzare una forma altamente efficace di controllo delle nascite fino a 60 giorni dopo la somministrazione dell'intervento in studio.</p> <p>6. Soggetti in grado di firmare il consenso informato.</p> <p>Principali criteri di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Storia di allergia a qualsiasi componente del vaccino 2. Storia di sindrome di Guillain-Barré o di qualsiasi altra condizione demielinizzante 3. Infezione significativa o altra malattia acuta, inclusa febbre > 37,3 °C il giorno precedente o il giorno della randomizzazione 4. Storia di infezione da SARS-CoV-2 confermata da test di laboratorio 5. Qualsiasi stato immunosoppressivo o immunodeficiente confermato o sospetto, inclusa l'asplenia (solo per la fase II) 6. Infezioni gravi ricorrenti e uso di farmaci immunosoppressori negli ultimi 6 mesi 7. Storia di tumore maligno primario ad eccezione di: (a) tumore maligno con basso rischio potenziale di recidiva dopo trattamento curativo (ad esempio, storia di leucemia infantile) o metastasi (ad esempio, cancro alla prostata indolente) secondo il parere dello sperimentatore del centro; (b) cancro della pelle non melanoma o lentigo maligna adeguatamente trattato senza evidenza di malattia; (c) carcinoma della cervice uterina adeguatamente trattato in situ senza evidenza di malattia; (d) cancro della prostata localizzato (solo per la fase II) 8. Disturbo emorragico clinicamente significativo (ad es. deficit di fattore, coagulopatia o disturbo piastrinico) o storia precedente di sanguinamento o lividi significativi a seguito di iniezioni intramuscolari o puntura venosa 9. Malattie cardiovascolari gravi e/o incontrollate, malattie respiratorie, malattie gastrointestinali, malattie epatiche, malattie renali, disturbi endocrini e malattie neurologiche, come giudicato dallo sperimentatore (sono consentite comorbidità lievi/moderate ben controllate) (solo per la fase II) 10. Qualsiasi altra malattia, disturbo o riscontro rilevante che possa aumentare significativamente il rischio per il partecipante a causa della permanenza nello studio, influenzare la capacità del partecipante di partecipare allo studio o compromettere l'interpretazione dei dati dello studio 11. Assunzione di prodotti sperimentali o autorizzati, anche programmata, indicati per il trattamento o la prevenzione di SARS-CoV-2 o COVID-19 12. Assunzione di qualsiasi vaccino (autorizzato o sperimentale) diverso dai vaccini antinfluenzali autorizzati nei 30 giorni precedenti e successivi alla somministrazione del vaccino in studio |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | <p>13. Assunzione di immunoglobuline e/o prodotti derivati dal sangue nei 3 mesi precedenti alla somministrazione del vaccino in studio o assunzione prevista durante il periodo di follow-up dello studio</p> <p>14. Coinvolgimento nella pianificazione e/o conduzione del presente studio (si applica sia al personale dello Sponsor che/o al personale del centro dove si svolge lo studio)</p> <p>15. Donne attualmente in gravidanza (confermata con test positivo) o in allattamento</p> <p>16. Soggetti che hanno donato ≥ 450 ml di prodotti derivati dal sangue nei 30 giorni precedenti alla randomizzazione o prevedono di donare il sangue entro 90 giorni dalla somministrazione dell'intervento di studio.</p> |
| Dimensioni del campione pianificate: | <p>I calcoli della dimensione del campione si basano sull'endpoint primario di efficacia valutato nella Fase III dello studio. Per gli scenari 1 e 2 (vedere sopra), circa 10000 partecipanti saranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere 1 dose intramuscolare singola o ripetuta (a 21 giorni di distanza) di GRAd-COV2 (il gruppo attivo, n = circa 5000) o placebo salino (il gruppo di controllo, n = circa 5000) il giorno 1 o i giorni 1 e 22. Poiché l'analisi di efficacia è condotta sui soggetti di Fase II e di Fase III combinati, circa 900 soggetti saranno arruolati nella parte di Fase II e 9400 soggetti nella Fase III dello studio (considerando che solo uno dei due bracci vaccinali valutati nella Fase II entrerà nella Fase III).</p> <p>Con le ipotesi di una vera VE del 70%, un totale di circa 74 primi casi confermati di COVID-19 fornirà il 90% dei dati per concludere che la vera VE > 30%. Ciò si otterrebbe con circa 10000 partecipanti e un rapporto di assegnazione 1:1. I calcoli presumono che il tasso di malattia nel gruppo placebo sia dell'1,25% in sei mesi, i 74 casi end-point richiesti per l'analisi primaria possono essere ottenuti in sei mesi e il 10% dei partecipanti non è valutabile o presenta prove sierologiche di precedente infezione da SARS-CoV-2. Tali calcoli tengono conto anche della conduzione di un'analisi intermedia e di un'analisi primaria. La tempistica di queste analisi sarà determinata dal numero di eventi osservati nello studio. L'analisi ad interim verrà eseguita quando sarà disponibile circa il 50% della quantità totale di informazioni statistiche (ovvero, quando sono stati raccolti 37 casi). La funzione d'uso alfa di O'Brien Fleming è stata utilizzata per controllare l'errore di tipo I complessivo in termini di studio al 5% bilaterale con 0,3% alfa nominale all'analisi ad interim e 4,9% all'analisi primaria. Poiché si tratta di uno studio guidato dagli eventi, lo Sponsor può adattare la dimensione dello studio o la durata del follow-up in base alla revisione in cieco del numero totale di casi di COVID-19 raccolti durante lo studio, oltre alle percentuali stimate di partecipanti allo studio con evidenza sierologica di infezione da SARS-CoV-2 al basale.</p> |
| Terapia sperimentale: | GRAd-COV2, 2×10^{11} vp singola iniezione intramuscolare o 1×10^{11} vp iniezione intramuscolare ripetuta a 21 giorni di distanza |
| Terapia di riferimento | Placebo: soluzione salina allo 0,9% (w/v) tramite somministrazione intramuscolare come singola iniezione intramuscolare o come iniezione intramuscolare ripetuta a 21 giorni di distanza |
| Durata del trattamento | Il trattamento in studio verrà somministrato nei giorni 1 e 22. |
| Metodi statistici e analisi pianificate: | <p>Endpoint primario di efficacia:</p> <p>L'endpoint di efficacia primario per la Fase III si basa sulla valutazione dei casi COVID-19. In particolare, un partecipante viene identificato come un caso COVID-19 se il primo evento di positività al test RT-PCR per SARS-CoV-2 accompagnato da sintomi della malattia si verifica a partire da 28 giorni dalla prima dose o 7 dalla</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>seconda (a seconda dello schema di dosi selezionato). In caso contrario, il partecipante non è definito come caso COVID-19.. Per i partecipanti di Fase II, poiché tutti ricevono due dosi, i casi saranno considerati validi se si verificano ≥ 7 giorni dopo la seconda dose. Per i partecipanti di Fase III, le due condizioni descritte si applicheranno a seconda del programma di dosi selezionato nella Fase II, ovvero, se si seleziona la singola dose, i casi saranno considerati validi se si verificano ≥ 28 giorni dopo la dose; se si seleziona la doppia dose, i casi saranno considerati validi se si verificano ≥ 7 giorni dopo la seconda dose.</p> <p>Analisi di efficacia primaria:</p> <p>Verrà utilizzato un modello dei rischi proporzionali di Cox per valutare l'entità dell'effetto del trattamento, vale a dire, verrà determinato il rapporto di rischio (HR) tra GRAd-COV2 e placebo e la VE sarà stimata da $1 - HR$. Il modello includerà il trattamento e il fattore di stratificazione definito dal protocollo come effetti fissi indipendenti. Le ipotesi del modello verranno verificate e l'affidabilità dell'analisi primaria sarà valutata attraverso varie analisi di sensibilità. All'analisi ad interim, la VE sarà presentata con un CI bilaterale del 99,7% e la significatività statistica sarà raggiunta se il limite inferiore di questo CI è $> 30\%$. All'analisi primaria, la VE verrà presentata con un CI bilaterale al 95,10% e la significatività statistica sarà raggiunta se il limite inferiore di tale CI è $> 30\%$.</p> <p>Analisi di sicurezza:</p> <p>Gli endpoint primari di sicurezza saranno i seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incidenza di eventi avversi nei 28 giorni successivi alla prima o alla seconda dose. 2. Incidenza di SAE, MAAE e AESI dal giorno 1 dopo la somministrazione fino al giorno 730. 3. Incidenza di eventi avversi locali e sistemici segnalati per 7 giorni dopo la prima e la seconda dose di trattamento in studio. <p>L'ultimo endpoint sarà valutato solo nella Fase II dello studio.</p> <p>Comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati ("DSMB"):</p> <p>Un DSMB indipendente esaminerà i dati provvisori per salvaguardare gli interessi dei partecipanti allo studio clinico e per contribuire a garantire l'integrità dello studio. Il DSMB e il Comitato Direttivo esamineranno congiuntamente i risultati statistici non in cieco e i risultati dell'analisi ad interim, forniti dall'esperto di statistica indipendente e non in cieco, e formuleranno raccomandazioni per lo Sponsor.</p> |
|--|---|

^a. Visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19: i partecipanti che presentano sintomi qualificanti saranno testati virologicamente per SARS-CoV-2 e, se positivi, saranno sottoposti a "illness Visits" a.

^b. L'estimand è l'obiettivo della stima che affronta la questione scientifica di interesse posta dall'obiettivo primario. Gli attributi di un estimand includono la popolazione di interesse, la variabile (o l'endpoint) di interesse, la specifica di come gli eventi intercorrenti si riflettono nella questione scientifica di interesse e il riepilogo a livello di popolazione per la variabile.

AE = evento avverso; AESI = evento avverso di speciale interesse; CDC = centri di controllo delle malattie; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; GMFR = tasso di incremento della media geometrica; GMT = titolazione media geometrica; IM = intramuscolare; MAAE = evento avverso assistito da un medico; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa; RBD = dominio di legame per il recettore; S = Spike; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave - coronavirus-2; VE = efficacia del vaccino.

NOTA: per essere considerato un caso di COVID-19 ai fini della valutazione dell'endpoint di efficacia primario, devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- Il partecipante deve aver mostrato almeno DUE dei seguenti sintomi sistemici: febbre ($> 37,8$ °C) ,comparsa di tosse o peggioramento di tosse pre-esistente, mialgia/dolore muscolare, affaticamento che interferisce con le attività della vita quotidiana, vomito e/o diarrea (conteggiare un solo risultato per la definizione dell'endpoint), anosmia e/o ageusia (conteggiare un solo risultato per la definizione dell'endpoint),

O

- Il partecipante deve aver mostrato almeno UNO dei seguenti segni/sintomi respiratori: polmonite diagnosticata mediante radiografia del torace o tomografia computerizzata; saturazione dell'ossigeno $\leq 94\%$ in aria ambiente o che richieda l'avvio o l'aumento di O₂ supplementare; dispnea nuova o in peggioramento/mancanza di respiro,

E

- Il partecipante deve avere effettuato almeno un tampone nasofaringeo, un tampone nasale o un campione di saliva (o campione respiratorio, se ricoverato in ospedale) positivo a SARS-CoV-2 mediante test RT-PCR.

1 PROGRAMMA DELLE ATTIVITÀ

Le tabelle del programma delle attività includono:

Tabella 1: periodo di screening

Tabella 2: trattamento e periodo di follow-up - Fase II

Tabella 3: trattamento e periodo di follow-up - Studio principale (esclusi i partecipanti di Fase II)

Tabella 4: Visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19 (partecipanti con sintomi clinici qualificanti)

Tabella 1 Programma delle attività: periodo di screening (tutti i soggetti in Fase II/III)

| Procedura/Giornata di studio | Dal giorno 14 al giorno 1 ^a |
|--|--|
| Consenso informato | X |
| Numero SID assegnazione | X |
| Anamnesi | X |
| Visita medica completa, inclusi altezza e peso | X |
| Parametri vitali (inclusa la pulsossimetria) | X |
| Test di gravidanza: urina o siero ^b | X |
| Valutazione di AE e SAE | X |
| Farmaci concomitanti | X |
| Verifica dei criteri di eleggibilità | X |

^a Se lo screening e la somministrazione avvengono contemporaneamente alla visita, è necessaria solo una valutazione.

^b Se il test delle urine è positivo o indeterminato, verrà eseguito un β -hCG sierico quantitativo per conferma.

β -hCG = beta-gonadotropina corionica umana; SAE = evento avverso serio; SID = identificazione soggetto.

Tabella 2 Trattamento e periodo di follow-up - Fase II

| Procedura | | | | | | | | | |
|---|--|----------------|--------------------------|-----------------|-----|---|------|------|------|
| Giorno | 1 | 8 ^a | 22 | 29 ^a | 36 | 57 | 180 | 360 | 730 |
| Finestra (giorni) | NA | ± 3 | ± 3 | ± 3 | ± 3 | ± 10 | ± 15 | ± 30 | ± 30 |
| Anamnesi | x | | | | | | | | |
| Visita medica mirata | x | | | | | | | | |
| Parametri vitali (inclusa la pulsossimetria) | x | | | | | | | | |
| Test di gravidanza: urina o siero ^b | X (predose) | | X (predose) | | | | | | |
| Farmaci concomitanti | x | x | x | x | x | Ove applicabile, per il trattamento di SAE, MAAE o AESI | | | |
| Verifica dei criteri di eleggibilità | x | | | | | | | | |
| Somministrazione dell'intervento di studio | x | | x ^d | | | | | | |
| Valutazione di efficacia | | | | | | | | | |
| Contatti settimanali telefonici/email/SMS - monitoraggio dei sintomi qualificanti per COVID-19 ^c | Settimanalmente durante questo periodo | | | | | | | | |
| Tampone nasale per test RT-PCR di SARS-CoV-2 (laboratorio locale) | x (predose) | | x (predose) | | | | | | |
| Campione di siero per test sierologico di SARS-CoV-2 per antigene anti-N abs | x (predose) | | x (predose) | | X | X | X | X | X |
| Valutazione di immunogenicità | | | | | | | | | |
| Campione di siero per la valutazione nAbs di SARS-CoV-2 | x (predose) | | x (predose) | | X | X | X | X | X |
| PBMC per la valutazione delle risposte dei linfociti T (sottogruppo solo in uncentro) | | | x (predose) | | x | | | | |
| Campione di siero per valutazioni dell'antigene anti-S di SARS-CoV-2 | x (predose) | | x (predose) | | X | X | X | X | X |
| Sicurezza | | | | | | | | | |
| Eventi avversi predefiniti locali e sistemici segnalati (registrati quotidianamente dal partecipante nel diario elettronico degli eventi avversi segnalati) | x (fino al giorno 8) | | x (fino al giorno 29) | | | | | | |
| Registrazione di AE | x | x | x (fino al giorno 50) | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SAE, MAAE e AESI | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Campione di sangue (ematologia e biochimica) | X | | | | X | | | | |
| Contatto telefonico per il monitoraggio della sicurezza | | X | | X | | | | | |

- ^a Non si tratta di una visita presso il centro; i partecipanti saranno contattati telefonicamente per il monitoraggio della sicurezza.
- ^b Se il test delle urine è positivo o indeterminato, verrà eseguito un β -HCG sierico quantitativo per conferma.
- ^c Contatto settimanale con i partecipanti per ricordare loro di presentarsi al centro per il test SARS-CoV-2 nel caso presentino sintomi qualificanti.
- ^d Bracci a singola dose ricevono placebo al giorno 22

AE = evento avverso; AESI = evento avverso di speciale interesse; β -hCG = beta-gonadotropina corionica umana; MAAE = evento avverso che richiede assistenza medica; NA = non applicabile; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave - coronavirus2

Tabella 3 Trattamento e periodo di follow-up - Studio principale (esclusi i partecipanti di Fase II)

| Procedura | Trattamento e follow up | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-----------------|-----------------|-----|---|------|------|------|
| Giorno | 1 | 8 ^a | 22 ^c | 29 ^a | 36 | 57 | 180 | 360 | 730 |
| Finestra (giorni) | NA | ± 1 | ± 2 | ± 2 | ± 2 | ± 10 | ± 15 | ± 30 | ± 30 |
| Anamnesi | x | | | | | | | | |
| Visita medica mirata | x | | | | | | | | |
| Parametri vitali (inclusa la pulsossimetria) | x | | | | | | | | |
| Test di gravidanza: urina o siero ^b | x (predose) | | x (predose) | | | | | | |
| Farmaci concomitanti | x | x | x | x | x | Ove applicabile, per il trattamento di SAE, MAAE o AESI | | | |
| Verifica dei criteri di eleggibilità | x | | | | | | | | |
| Somministrazione dell'intervento di studio | x | | x ^c | | | | | | |
| Valutazioni di efficacia | | | | | | | | | |
| Contatti settimanali telefonici/email/SMS - monitoraggio dei sintomi qualificanti per COVID-19 | Settimanalmente durante questo periodo | | | | | | | | |
| Campione di siero per test sierologico di SARS-CoV-2 per antigene anti-N abs | x (predose) | | X (predose) | | x | x | x | x | x |
| Tampone nasale per test RT-PCR di SARS-CoV-2 (laboratorio locale) (predose) | x (predose) | | x (predose) | | | | | | |
| Valutazioni di immunogenicità | | | | | | | | | |
| Conservazione del campione di siero per valutazioni esplorative (aliquota residua dopo il test anti-N) | x (predose) | | X (predose) | | x | x | x | x | x |

| Sicurezza | | | | | | | | | |
|--|---|---|--------------------------|---|---|---|---|---|---|
| AEs | x | x | x (through Day 50) | | | | | | |
| SAE, MAAE e AESI | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Contatto telefonico per il monitoraggio della sicurezza | | x | | x | | | | | |

^a Non si tratta di una visita presso il centro; i partecipanti saranno contattati telefonicamente per il monitoraggio della sicurezza; b Se il test delle urine è positivo o indeterminato, verrà eseguito un β -HCG sierico quantitativo per conferma. AE = evento avverso; SAE = evento avverso serio; MAAE = evento avverso che richiede assistenza medica; AESI = evento avverso di speciale interesse,

^b Se il test delle urine è positivo o indeterminato, verrà eseguito un β -HCG sierico quantitativo per conferma.

^c Da eseguire solo se si seleziona il regime a doppia dose.

Tabella 4 Visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19 (partecipanti con sintomi clinici qualificanti)

| Procedura | Visita al centro | Raccolta da casa da parte del partecipante | | Visita al Centro o da Remoto solo per partecipanti positivi a SARS CoV2 | | |
|--|-------------------------------------|--|-----|---|-----|-----|
| Giorno | 1 | 3 | 8 | 14 | 21 | 28 |
| Finestra (giorni) | NA | ± 1 | ± 2 | ± 2 | ± 2 | ± 2 |
| Breve visita medica | x | | | | | |
| Parametri Vitali (inclusa la pulsossimetria) | x | | | x | x | x |
| Medicinali concomitanti | Durante questo periodo | | | | | |
| Valutazione di efficacia | | | | | | |
| Dispositivo medico digitale | Giornalmente durante questo periodo | | | | | |
| Sintomi associati a COVID-19 (registrati giornalmente dal partecipante nel Diario elettronico della malattia) | Giornalmente durante questo periodo | | | | | |
| Valutazione di virologia | | | | | | |
| Tampone nasale per test RT-PCR di SARS-CoV-2 (laboratorio locale) | x | | | | | |
| Test RT-PCR di SARS-CoV-2 (laboratorio centrale) | x | | | x | x | x |
| Valutazione di immunogenicità | | | | | | |
| Campione di siero per la valutazione nAbs di SARS-CoV-2 | x | | | x | | x |
| Campione di siero per valutazioni esplorative | x | | | x | | x |
| Valutazione di sicurezza | | | | | | |
| SAEs, MAAEs, and AESIs | Giornalmente durante questo periodo | | | | | |
| Contatto telefonico per il monitoraggio della | | x | x | | | |

In seguito alla disponibilità dei risultati del test RT-PCR di SARS-CoV-2, solo i partecipanti che risultano positivi al test continueranno con le visite per malattia (Illness visits), inclusi eventuali requisiti di raccolta a domicilio. Ai partecipanti che risultano negativi al test di SARS-CoV-2 verrà chiesto di interrompere tutte le valutazioni delle visite relative a presenza di sintomi riconducibili a COVID-19 e di restituire il dispositivo medico digitale (vedere la Sezione 8.1.2).

AESI = eventi avversi di speciale interesse; CoV = coronavirus; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; MAAE = evento avverso che richiede assistenza medica; NA = non applicabile; nAb = anticorpo neutralizzante; PBMC = cellula mononucleare del sangue periferico; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus-2