

COVID-eVax

TITOLO DELLO STUDIO

**STUDIO DI FASE I/II PER DETERMINARE LA SICUREZZA E
L'IMMUNOGENICITÀ DI COVID-EVAX, UN VACCINO A DNA PLASMIDICO
PER COVID-19 IN VOLONTARI SANI ADULTI**

CODICE DELLO STUDIO CLINICO: COV-1/2-01

Codice EudraCT 2020-003734-20

Sinossi Protocollo V01 del 24 novembre 2020

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Sponsor: Takis S.r.l., Via Castel Romano 100, 00128, Roma (RM – Italia)
Partner: Rottapharm Biotech S.r.l., Via Valosa di Sopra 9, 20900 Monza (MB – Italia)
Nome del Prodotto: COVID-eVax
Titolo dello Studio: Studio di Fase I/II per determinare la sicurezza e l'immunogenicità di COVID-eVax, un vaccino a DNA plasmidico per COVID-19 in volontari sani adulti
Codice del Protocollo: COV-1/2-01
Codice EudraCT: 2020-003734-20
Centri di Studio e Sperimentatori Principali: Tre centri selezionati in Italia: <ul style="list-style-type: none">- Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli Sperimentatore Principale: Paolo Antonio Ascierto- Università di Milano-Bicocca e Ospedale San Gerardo, Monza Sperimentatore Principale: Paolo Bonfanti- INMI Lazzaro Spallanzani, Roma Sperimentatore Principale: Simone Lanini
Sperimentatore Coordinatore: Sperimentatore Coordinatore: Paolo Antonio Ascierto Sperimentatori Co-coordinatori: Paolo Bonfanti and Simone Lanini
Fase di Sviluppo: I/II
Introduzione: Lo studio mira a valutare la sicurezza e l'immunogenicità di COVID-eVax, un vaccino a DNA plasmidico il cui antigene target è una porzione della proteina S del virus SARS-CoV-2 (<i>Receptor Binding Domain</i> , situato in CTD1 della regione S1 della proteina S). In modelli animali COVID-eVax si è dimostrato sicuro e ha indotto un'elevata risposta immunologica sia umorale che cellulare.
Obiettivi: Fase I (Incremento Progressivo della Dose): <u>Obiettivo Primario:</u> <ul style="list-style-type: none">- Valutare la sicurezza e la reattogenicità del vaccino candidato COVID-eVax in volontari sani adulti

- Identificare la dose(le dosi)/lo schema(gli schemi) di trattamento da utilizzare nella Fase II (Espansione della Dose)

Obiettivo Secondario:

- Valutare in modo preliminare l'immunogenicità del vaccino candidato COVID-eVax in volontari sani adulti

Fase II (Espansione della Dose):

Obiettivo Primario:

- Valutare l'immunogenicità della dose(delle dosi)/dello schema(degli schemi) di trattamento del vaccino candidato COVID-eVax in volontari sani adulti

Obiettivi secondari:

- Valutare la durata della risposta immunitaria della dose(delle dosi)/dello schema(degli schemi) di trattamento del vaccino candidato COVID-eVax in volontari sani adulti
- Valutare la sicurezza (a lungo termine post-somministrazione) del vaccino candidato COVID-eVax in volontari sani adulti

Disegno dello studio: Studio multicentrico, in aperto, di Fase I/II con una prima parte *first-in-human* con aumento progressivo della dose (studio di Fase I), seguita da una parte di espansione della dose (studio di Fase II)

Procedure sperimentali:

Fase I Incremento Progressivo della Dose

COVID-eVax sarà somministrato a 3 dosi ad incremento progressivo (20 soggetti/coorte), nel setting *prime-boost*, come segue:

- Coorte 1: 0.5 mg *prime* e 0.5 mg *boost* (PB), con un intervallo di 4 settimane tra le due somministrazioni – Dose totale: 1 mg
- Coorte 2: 1 mg *prime* e 1 mg *boost* (PB), con un intervallo di 4 settimane tra le due somministrazioni – Dose totale: 2 mg
- Coorte 3: 2 mg *prime* e 2 mg *boost* (PB), con un intervallo di 4 settimane tra le due somministrazioni – Dose totale: 4 mg

Inoltre, sarà sottoposta a test anche una coorte nel setting *prime*:

- Coorte 4: 2 mg *prime* (P) – Dose totale: 2 mg

Nella Fase I dello studio sarà utilizzato uno schema di progressione delle dosi, per assicurare la sicurezza di ciascuna dose/vaccino, tramite soggetti sentinella.

La somministrazione inizierà con 6 soggetti sentinella nella Coorte 1, trattati secondo uno schema 1-2-3 (con un intervallo di 3 giorni sia tra il primo e i successivi due che tra il terzo e i successivi 3 soggetti) che procederà solo nel caso in cui non si rilevino problemi di sicurezza dopo la revisione degli eventi avversi e dei parametri di laboratorio.

La stessa procedura si applicherà ai rimanenti 14 soggetti della Coorte 1, che saranno arruolati solo nel caso in cui non si rilevino problemi di sicurezza con i primi 6 soggetti, 3 giorni dopo l'arruolamento del sesto soggetto sentinella.

La coorte successiva potrà essere aperta dopo la revisione degli eventi avversi e dei dati di laboratorio rilevati 7 giorni dopo la vaccinazione di tutti i partecipanti nella coorte precedente (idealmente 8 giorni dopo che è stato trattato l'ultimo soggetto nella coorte precedente).

Lo stesso schema di progressione della dose attraverso soggetti sentinella verrà seguito anche per le Coorti 2 e 3; la Coorte 4 potrà essere iniziata dopo il completamento dei soggetti sentinella nella Coorte 3.

La dose migliore, in termini di sicurezza e immunogenicità sarà selezionata per l'espansione. Potranno essere selezionate due dosi, nel caso di una differenza minima tra le due migliori.

Fase II Espansione della Dose

Questa fase valuterà la miglior dose/dosi selezionate nella Fase I. La Fase II inizierà dopo la revisione dei dati di sicurezza e di immunogenicità ottenuti 4 settimane dopo l'ultima vaccinazione in tutti i soggetti arruolati nella Fase I.

In entrambe le fasi dello studio, i partecipanti saranno sottoposti a 2 vaccinazioni (con un intervallo di 4 settimane una dall'altra) o solo a 1 vaccinazione, a seconda del gruppo di trattamento assegnato.

La Fase I – Incremento progressivo della dose – prevede un totale di 12 visite presso il centro (11 per i soggetti appartenenti al gruppo P):

Visita di Screening (V1)

Visita Basale (V2 – D1, somministrazione della prima vaccinazione)

Giorno 3 (V3)

Settimana 1 (V4)

Settimana 2 (V5)

Settimana 4 (V6); D29 – somministrazione della seconda vaccinazione, non applicabile per i soggetti del gruppo P

Settimana 5 (V7), 1 settimana dopo la dose *boost*, visita non applicabile per i soggetti del gruppo P

Settimana 6 (V8)

Settimana 8 (V9)

Settimana 12 (V10)

Settimana 16 (V11)

Settimana 24 (V12, Visita Finale)

La Fase II – Espansione della dose - prevede un totale di 10 visite presso il centro (9 per i soggetti appartenenti al gruppo P):

Visita di Screening (V1)

Visita Basale (V2 - D1, somministrazione della prima vaccinazione)

Settimana 1 (V3)

CONFIDENZIALE

<p>Settimana 2 (V4) Settimana 4 (V5) - D29 – seconda somministrazione della vaccinazione, non applicabile per i soggetti nel gruppo P Settimana 5 (V6), 1 settimana dopo la dose <i>boost</i>, non applicabile per i soggetti nel gruppo P Settimana 6 (V7) Settimana 8 (V8) Settimana 12 (V9) Settimana 24 (V10, Visita Finale)</p>
<p>Numero di Soggetti:</p> <p>Sarà sottoposto a screening un numero adeguato di soggetti, per trattare fino a 160 o 240 soggetti nelle due Fasi dello studio.</p> <p><u>Fase I:</u> 80 soggetti, ovvero 20 in ciascuna delle 4 coorti.</p> <p><u>Fase II:</u> saranno selezionati ulteriori soggetti per raggiungere una dimensione campionaria di 100 soggetti in ciascuna coorte della dose scelta. Pertanto, se verrà selezionata per l'espansione una sola dose, saranno arruolati 80 ulteriori pazienti, mentre se verranno selezionate per l'espansione due dosi, saranno arruolati ulteriori 160 pazienti.</p>
<p>Popolazione in Studio:</p> <p>Soggetti sani di sesso maschile o di sesso femminile non in gravidanza, di età compresa tra 18 e 65 anni, con segni vitali, ECG e parametri di laboratorio normali, senza segni o sintomi di infezione respiratoria. Prima della vaccinazione sarà esclusa l'infezione da SARS-COV-2.</p> <p>Entro ciascuna coorte sarà mantenuto un rapporto maschi:femmine di 1:1 (approssimativamente).</p>
<p>Farmaco in Studio, Dose e Via di Somministrazione:</p> <p>COVID-eVax sarà fornito in fiale sterili contenenti 4mg/mL.</p> <p>Le dosi più basse, ovvero 0.5 mg e 1 mg, saranno ottenute per diluizione con soluzione salina sterile, mantenendo un volume di somministrazione di 0.5 mL.</p> <p>La dose da 2 mg sarà ottenuta tramite iniezione di 0.5 mL del contenuto della fiala (senza diluizione).</p> <p>COVID-eVax sarà somministrato tramite iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide, seguita immediatamente da elettroporazione (tramite IGEA Cliniporator® e EPSGun, condizioni elettriche consistenti in 4 impulsi ad un voltaggio di 40V [corrispondenti ad un campo elettrico di 100V/cm], della durata di 5 msec, con un intervallo di 5 msec) per ciascuna vaccinazione, una o due volte (con un intervallo di 4 settimane), a seconda del gruppo di trattamento assegnato.</p>
<p>Endpoint dello Studio:</p> <p>Fase I</p>

Endpoint Primari

- Incidenza di eventi avversi locali al sito di iniezione, e di eventi avversi sistemici, esplicitamente richiesti al soggetto, nei 7 giorni successivi a ciascuna vaccinazione.
- Incidenza di eventi avversi, non esplicitamente richiesti al soggetto, e variazioni nei parametri di laboratorio di sicurezza nelle 4 settimane successive all'ultima vaccinazione.

Endpoint Secondari

- nelle 4 settimane successive all'ultima vaccinazione
 - Dosaggio quantitativo di anticorpi che si legano agli antigeni specifici per SARS-CoV-2 e titolazione degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2
 - Variazione rispetto al basale nelle risposte immunitarie cellulari specifiche contro SARS-CoV-2
 - Percentuale di soggetti che presentano sierconversione
- fino al completamento dello studio (6 mesi)
 - Durata della risposta immunitaria su tutti i criteri e parametri
 - Incidenza di eventi avversi non esplicitamente richiesti al soggetto

Fase II

Endpoint Primari

Fare riferimento agli endpoint secondari di immunogenicità valutati nelle 4 settimane successive all'ultima vaccinazione descritti per la Fase I.

Endpoint Secondari

Fare riferimento agli endpoint primari descritti per la Fase I.

Durata della risposta immunitaria su tutti i criteri e parametri, fino al completamento dello studio (6 mesi).

Incidenza degli eventi avversi non esplicitamente richiesti al soggetto fino alla conclusione dello studio (6 mesi).

In entrambe le Fasi dello studio, tutti gli endpoint primari e secondari saranno valutati anche nella finestra temporale fino al completamento dello studio (6 mesi).

Metodi Statistici:

Dimensione campionaria

Non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione campionaria.

Nella Fase I, 20 soggetti per gruppo sono considerati sufficienti per valutare la sicurezza e la reattogenicità, e allo stesso tempo valutare l'immunogenicità in modo preliminare. Tale dimensione campionaria fornirà una probabilità dell'88% di osservare almeno 1 evento avverso, nel caso di eventi avversi con incidenza del 10%, e una probabilità del 90% nel caso in cui l'incidenza sia del 20%. Se non viene osservato alcun evento avverso tra i 20 soggetti, questo indicherà con un livello di confidenza all'80% che l'incidenza

CONFIDENZIALE

sottostante è $<7.7\%$, o con un livello di confidenza al 90% che l'incidenza sottostante è $<10.8\%$.

Nella Fase II, saranno inclusi 80 soggetti per ciascuna dose che si deciderà di espandere. Tale numero è considerato sufficiente per caratterizzare la sicurezza e l'immunogenicità di ciascuna dose espansa, ognuna delle quali sarà valutata su un totale di 100 soggetti (considerando i soggetti trattati in entrambe le fasi dello studio). Ipotizzando tassi di sieroconversione del 70% e del 90%, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza stimato al 95% (basato su un calcolo binomiale "esatto") sarà del 19% e del 13%, rispettivamente.

Analisi statistiche

Sicurezza: l'analisi di reattogenicità sarà basata sull'incidenza degli eventi avversi al sito di iniezione e degli eventi avversi sistemici esplicitamente richiesti al soggetto, presentati per severità per ciascun giorno successivo alla vaccinazione (Giorni 1-7) e considerando la severità massima nel corso di tutti e 7 i giorni. Gli eventi avversi non esplicitamente richiesti al soggetto saranno presentati per coorte, per i primi 28 giorni successivi alla vaccinazione, e successivamente per il periodo globale di studio, secondo SOC e PT MedDRA.

Immunogenicità: le risposte umorali quantitative saranno espresse come titoli anticorpali e analizzate come GMT e GMFR rispetto al basale. I tassi di sieroconversione per gli anticorpi sia leganti che neutralizzanti, GMFR e GMT, saranno calcolati al Giorno 1 (solo GMT) e ad ogni timepoint post-basale successivo per ciascuna coorte, e saranno presentati graficamente. La risposta delle cellule T indotta dal vaccino, valutata tramite ELISpot, sarà presentata per ogni timepoint per ciascuna coorte, e sarà presentata graficamente.

Durata dello studio e Momenti Decisionali Principali:

L'inizio dello studio è pianificato a Dicembre 2020.

Momenti decisionali principali

- Disponibilità dei dati di sicurezza e immunogenicità (4 settimane) per la Fase I e **decisione di procedere alla Fase II:** marzo 2021
- Disponibilità dei dati di sicurezza e immunogenicità (4 settimane) per la Fase II e **decisione di procedere alla Fase III:** giugno 2021

Il completamento dello studio avverrà quando tutti i soggetti avranno completato il periodo di osservazione di 6 mesi (novembre 2021).

SCHEMA DELLE VALUTAZIONI: FLOWCHART

Fase I – Schema delle attività e delle valutazioni

Procedura	Screen. -30/-1	Gior no 1	Gior no 3	Sett1 (G8 ±1)	Sett2 (G15 ±1)	Sett4 (G29 ±1)	#Sett5 (G8±1 post boost)	Sett6 (G43 ±2)	Sett8 (G57 ±2)	Sett12 (G85 ±3)	Sett16 (G113 ±3)	Sett24 (G169 ±5)
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
Consenso Informato	X											
Anamnesi	X	X										
Demografia	X											
Terapie Concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame Obiettivo ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Segni Vitali	X	X ²	X	X	X	X ²	X	X	X	X	X	X
ECG a 12 derivazioni	X	X ³				X ³						
Ematologia	X	X	X	X		X	X		X	X		X
Ematochimica ⁴	X	X	X	X		X	X		X	X		X
Analisi delle Urine	X	X ⁴	X	X		X	X		X	X		X
Sierologia ⁵	X											
Tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2		X ⁶				X ⁷						
Sierologia per SARS-COV-2 (quantitativa)	X											
Test di gravidanza ⁸	X	X ⁹				X ⁹			X	X		X
Anticorpi leganti ¹⁰		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anticorpi neutralizzanti ¹⁰		X				X						X
Risposta immunitaria cellulare ¹⁰		X			X	X			X	X		X
Vaccinazione		X ¹¹				X ¹²						
Eventi Avversi	←-----→											
Diario del Partecipante		X ¹³	X ¹⁴	X ¹⁵		X ¹³	X ¹⁵					
Contatto telefonico		X ¹⁶				X ¹⁶						

#Visita non applicabile ai soggetti appartenenti al gruppo *prime*

¹ Esame obiettivo completo solo allo screening e all'ultima visita dello studio; valutazione mirata alle altre visite, secondo valutazione dello Sperimentatore o in base alle problematiche del partecipante

² Segni vitali da misurare pre- e 30 minuti post-vaccinazione nei soggetti che verranno vaccinati, in qualsiasi momento per gli altri

³ Una (1) ora dopo la somministrazione del vaccino

⁴ Sodio (Na), potassio (K), glucosio, BUN o urea, Cr, bilirubina totale, ALT, AST, CPK, proteine totali, CRP

⁵ Anticorpi per HIV, HBsAg, anticorpi per HCV

⁶ Tampone nasofaringeo da effettuare nelle 72 ore prima della vaccinazione del Giorno 1

⁷ Tampone nasofaringeo da effettuare nelle 72 ore prima della vaccinazione del Giorno 29, solo per i gruppi PB

⁸ Test di gravidanza su siero/urine

⁹ Giorno 1: prima della somministrazione del vaccino per tutti i soggetti; Giorno 29: prima della somministrazione del vaccino per i gruppi PB, in qualsiasi momento per gli altri

¹⁰ I dettagli sui volumi richiesti per le valutazioni di immunogenicità sono forniti nella sezione 10 del protocollo

¹¹ Somministrazione del vaccino per tutti i partecipanti

¹² Somministrazione del vaccino solo per i partecipanti appartenenti ai gruppi PB

¹³ Consegna del diario e istruzioni per l'utilizzo ai partecipanti

¹⁴ Verifica del diario

¹⁵ Raccolta del diario

¹⁶ La sera del giorno della vaccinazione e 24 ore dopo la vaccinazione

Fase II – Schema delle attività e delle valutazioni

Procedura	Screen. -30/-1	Giorno 1	Sett1 (G8 ±1)	Sett2 (G15 ±1)	Sett4 (G29 ±1)	#Sett5 (G8±1 post boost)	Sett6 (G43 ±2)	Sett8 (G57 ±2)	Sett12 (G85 ±3)	Sett24 (G169 ±5)
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Consenso Informato	X									
Anamnesi	X	X								
Demografia	X									
Terapie Concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame Obiettivo ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Segni Vitali	X	X ²	X	X	X ²	X	X	X	X	X
ECG a 12 derivazioni	X	X ³			X ³					
Ematologia	X	X	X		X	X		X	X	X
Ematochimica ⁴	X	X	X		X	X		X	X	X
Analisi delle Urine	X	X ⁴	X		X	X		X	X	X
Sierologia ⁵	X									
Tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2		X ⁶			X ⁷					
Sierologia per SARS-COV-2 (quantitativa)	X	X ⁹								
Test di gravidanza ⁸	X	X ⁹			X ⁹			X	X	X
Anticorpi leganti ¹⁰		X		X	X			X	X	X
Anticorpi neutralizzanti ¹⁰		X			X			X		X
Risposta immunitaria cellulare ¹⁰		X		X	X			X	X	X
Vaccinazione		X ¹¹			X ¹²					
Eventi Avversi	←-----→									
Diario del Partecipante		X ¹³	X ¹⁴		X ¹³	X ¹⁴				
Contatto telefonico		X ¹⁵			X ¹⁵					

#Visita non applicabile ai soggetti appartenenti al gruppo *prime*

¹ Esame obiettivo completo solo allo screening e all'ultima visita dello studio; valutazione mirata alle altre visite, secondo valutazione dello Sperimentatore o in base alle problematiche del partecipante

² Segni vitali da misurare pre- e 30 minuti post-vaccinazione nei soggetti che verranno vaccinati, in qualsiasi momento per gli altri

³ Una (1) ora dopo la somministrazione del vaccino

⁴ Sodio (Na), potassio (K), glucosio, BUN o urea, Cr, bilirubina totale, ALT, AST, CPK, proteine totali, CRP

CONFIDENZIALE

- ⁵ Anticorpi per HIV, HBsAg, anticorpi per HCV
- ⁶ Tampone nasofaringeo da effettuare nelle 72 ore prima della vaccinazione il Giorno 1
- ⁷ Tampone nasofaringeo da effettuare nelle 72 ore prima della vaccinazione il Giorno 29 solo per i gruppi PB
- ⁸ Test di gravidanza su siero/urine
- ⁹ Giorno 1: prima della somministrazione del vaccino per tutti i soggetti; Giorno 29: prima della somministrazione del vaccino per i gruppi PB, in qualsiasi momento per gli altri
- ¹⁰ I dettagli sulle tempistiche e sui volumi richiesti per le valutazioni di immunogenicità sono forniti nella sezione 10 del protocollo
- ¹¹ Somministrazione del vaccino per tutti i partecipanti
- ¹² Somministrazione del vaccino solo per i partecipanti appartenenti ai gruppi PB
- ¹³ Consegna del diario e istruzioni per l'utilizzo ai partecipanti
- ¹⁴ Raccolta del diario
- ¹⁵ La sera del giorno della vaccinazione e 24 ore dopo la vaccinazione