

**SINOSSI DI STUDIO**

<b>Titolo:</b> COVID-19: Studio di Fase I a dose incrementale per valutare la sicurezza e la farmacocinetica dell'anticorpo monoclonale anti-SARS-CoV-2 MAD0004J08 in adulti sani	
<b>Numero di protocollo:</b> CRO-20-144 / Codice Promotore A0001A / Numero EudraCT 2020-005469-15	
<b>Fase Clinica:</b> Fase I	
<b>Disegno dello studio:</b> Prima dose nell'uomo, a dose singola, di incremento della dose, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, sulla sicurezza e farmacocinetica	
<b>Numero di centri e Paesi previsti:</b> Due/Italia	
<b>Investigatori e centri clinici:</b> Centro N. 1: Simone Lanini, MD; Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, via Portuense 292, Rome, Italia (sito coordinatore) Centro N. 2: Stefano Milleri, MD; Centro Ricerche Cliniche di Verona s.r.l. (CRC), c/o Policlinico G. B. Rossi, p.le Scuro 10, Verona, Italia	
<b>Prodotti in sperimentazione:</b> TEST: MAD0004J08 100 mg, 2.5 mL soluzione iniettabile, Toscana Life Sciences Sviluppo (TLS-S), Siena, Italia PLACEBO: Placebo del prodotto test, 2.5 mL soluzione iniettabile, TLS-S, Siena, Italy	

**Dosaggio:**

Tre dosi singole incrementali del prodotto test (48 mg, 100 mg e 400 mg, abbreviate D1, D2 e D3) e placebo (P) saranno somministrate per via intramuscolare (i.m.) a 3 coorti in studio (10 soggetti/coorte) secondo lo schema seguente:

	Coorte 1 - 48 mg		Coorte 2 - 100 mg		Coorte 3 - 400 mg	
	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4	Gruppo 5	Gruppo 6
P	1*	1	1*	1	1*	1
D1 (48 mg)	4*	4	-	-	-	-
D2 (100 mg)	-	-	4*	4	-	-
D3 (400 mg)	-	-	-	-	4*	4
Tot/group	5	5	5	5	5	5
Tot/cohort	10		10		10	

\* i soggetti sentinella verranno trattati ad una distanza minima di 48h l'uno dall'altro, dopo la valutazione di possibili eventi avversi relativi al trattamento.

Il prodotto attivo (D1/D2/D3) ed il placebo (P) verranno assegnati all'interno di ogni coorte secondo la lista di randomizzazione dello studio. I prodotti in studio verranno somministrati in dose singola per via intramuscolare, la mattina del giorno 1.

La decisione di procedere con l'incremento della dose dalla coorte 1 alla coorte 2 e dalla coorte 2 alla coorte 3 verrà presa dopo valutazione da parte del DSMB dei dati di safety raccolti nella coorte 1/coorte 2 fino a 48 ore dopo la somministrazione.

Per la somministrazione in dose singola si seguiranno le seguenti procedure:

Coorte 1:

- D1 (48 mg): La soluzione iniettabile verrà preparata miscelando 1.2 ml di prodotto test prelevato da una fiala con 2.5 ml di placebo prelevato da una fiala di placebo e 1.3 ml di placebo prelevato da una seconda fiala di placebo, per un volume totale di 5 mL.
- P: la soluzione iniettabile verrà preparata miscelando 1.2 ml di placebo prelevato dalla prima fiala con 2.5 ml di placebo prelevato dalla seconda fiala e 1.3 ml di placebo prelevato dalla terza fiala, per un volume totale di 5 mL.

Le soluzioni D1 e P (5 mL) saranno somministrate per via intramuscolare nel gluteo destro (una iniezione/trattamento).

Coorte 2:

- D1 (100 mg): La soluzione iniettabile verrà preparata miscelando 1 fiala del prodotto test ed una fiala di placebo per un volume totale di 5 mL.
- P: la soluzione iniettabile verrà preparata miscelando due fiale di placebo per un volume totale di 5 mL.

Le soluzioni D1 e P (5 mL) saranno somministrate per via intramuscolare nel gluteo destro (una iniezione/trattamento).

Coorte 3:

- D2 (400 mg): Verranno preparate due soluzioni iniettabili di 5 mL ciascuna, entrambe ottenute miscelando 2 fiale di prodotto Test. Il volume di ogni iniezione sarà di 5 mL (i.e. 200 mg/iniezione) per un volume totale iniettato di 10 mL.
- P: Verranno preparate due soluzioni iniettabili di 5 mL ciascuna, entrambe ottenute miscelando 2 fiale di placebo. Il volume di ogni iniezione sarà di 5 mL per un volume totale iniettato di 10 mL.

Due iniezioni intramuscolari (di 5 mL ciascuna)/trattamento verranno effettuate sia per D2 che per P. Il volume totale per ogni dose sarà di 10 mL. Per ogni soggetto, 5 mL verranno iniettati nel gluteo destro e 5 mL nel gluteo sinistro.

**Objectives:** L'obiettivo primario dello studio è di valutare la sicurezza di tre dosi di MAD0004J08, somministrate in dose singola, in volontari sani.

Gli obiettivi secondari sono di valutare la farmacocinetica di MAD0004J08, la sua potenza in termini di potere neutralizzante del siero e l'immunogenicità in termini di generazione di anticorpi anti-farmaco (ADA) dopo somministrazione in dose singola.

**SINOSSI DI STUDIO (cont.)****Endpoint/Variabili:**

**Endpoint/Variabili Primari:** Proporzione di soggetti con eventi avversi severi / seri, emersi dal trattamento (TEAEs), (compresi anomalie di laboratorio, segni vitali e reazioni avverse al sito di iniezione, considerati clinicamente significativi) nei 7 giorni dopo il trattamento.

**Endpoint/Variabili Secondari:**

- Proporzione di soggetti con TEAEs non-sollecitati e sollecitati (compresi anomalie di laboratorio, segni vitali e reazioni avverse al sito di iniezione, considerati clinicamente significativi) ad ogni tempo di valutazione ed in tutto lo studio
- Concentrazioni sieriche e parametri farmacocinetici  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl/F$ ,  $V_z/F$  di MAD0004J08 dopo dose singola di 48 mg, 100 mg e 400 mg
- Numero e percentuale di soggetti positivi agli ADA e concentrazione massima media di ADA dopo dose singola di 48 mg, 100 mg e 400 mg MAD0004J08
- Potere neutralizzante del siero prima della somministrazione (baseline), a 48 ore post-dose, al giorno 8, a 1 mese (giorno 30±3), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7)

**Endpoint/Variabili Esplorativi:**

- Caratterizzazione del kit Elisa "DIESSE" su campioni di siero raccolti e preparati a baseline, a 48 ore post-dose, al giorno 8, a 1 mese (giorno 30±3), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7)

**Valutazione della sicurezza e tollerabilità: Eventi avversi emersi dal trattamento** (TEAEs) (non-sollecitati e sollecitati); segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperatura corporea), parametri di laboratorio, elettrocardiogrammi (ECG) a 12 vie, reazioni al sito di iniezione ed esame obiettivo compreso peso corporeo. I tempi pianificati per le valutazioni sono listati nella sezione "Procedure e Valutazioni Cliniche" e riassunti nella tabella intitolata "Programma di Studio".

**Raccolta di campioni di sangue per le analisi farmacocinetiche (PK) e bioanalisi:**

I campioni di sangue per le analisi PK verranno raccolti prima della somministrazione (tempo 0), a 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 ore post-dose, il giorno 8, giorno 15 (±2), giorno 22 (±2), a 1 mese (giorno 30±3), 2 mesi (giorno 60±4), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7).

Le concentrazioni sieriche di MAD0004J08 verranno determinate ad Ardena Bioanalysis B.V. (Paesi Bassi) con un metodo ELISA validato.

**Raccolta di campioni di sangue per le analisi di ADA:**

I campioni di sangue per le analisi di ADA verranno raccolti prima della somministrazione (tempo 0), il giorno 8, il giorno 15 (±2), a 1 mese (giorno 30±3), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7). Le concentrazioni sieriche di ADA verranno determinate ad Ardena Bioanalysis B.V. (Paesi Bassi) con un metodo ELISA validato.

**Raccolta di campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero:**

I campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero verranno raccolti prima della somministrazione (tempo 0), 48 ore post-dose, il giorno 8, a 1 mese (giorno 30±3), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7). Il test sarà effettuato presso Vismederi s.r.l., Italia, oppure al Laboratorio di Virologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Italia.

**Raccolta di campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE:**

I campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE verranno raccolti prima della somministrazione (tempo 0), 48 ore post-dose, il giorno 8, a 1 mese (giorno 30±3), 4 mesi (giorno 120±4) e 6 mesi (giorno 180±7). Il test sarà effettuato presso Toscana Life Sciences, Italia

**Dimensione del campione di studio:**

In totale, verranno arruolati nello studio 30 uomini e donne sani (10 in ogni coorte).

**Criteri principali di selezione:****Criteri d'inclusione:**

1. *Consenso informato:* Consenso informato scritto firmato prima dell'inclusione nello studio
2. *Comprensione:* Capacità di comprendere completamente la natura e scopo dello studio, compresi possibili rischi ed effetti collaterali; capacità di cooperare con lo Sperimentatore e di rispettare tutte le richieste dello studio
3. *Sesso ed età:* Uomini e donne sani, di età tra 18 e 55 anni (18 e 55 anni compresi)
4. *Test sierologico per SARS-CoV-2* negativo a screening (negativi anti-S and anti-N)
5. *SARS-CoV-2 qRT-PCR test* negativo nelle 72 ore prima del trattamento (il test può essere effettuato il giorno -3 o -2 o -1 con risultato prima del trattamento)

**SINOSSI DI STUDIO (cont.)****Criteri d'inclusione (cont.):**

6. *Indice di Massa Corporea*: 18.5-30 kg/m<sup>2</sup>, compresi, a screening
7. *Segni vitali*: Pressione sanguigna sistolica 90-139 mmHg, pressione sanguigna diastolica 69-90 mmHg, frequenza cardiaca 50-100 bpm, misurati dopo 5 min a riposo in posizione supina
8. *ECG*: Elettrocardiogramma senza anomalie clinicamente significative a screening
9. *Contraccezione e fertilità*: Le donne fertili devono utilizzare almeno uno dei metodi contraccettivi sotto elencati e devono confermare di utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante lo studio:
  - a. Metodo contraccettivo ormonale orale o impiantabile o trasdermico o iniettabile per almeno 2 mesi prima della visita di screening;
  - b. Un dispositivo intra-uterino non ormonale o un preservativo femminile con spermicida o una spugna contraccettiva con spermicida o diaframma con spermicida o cappuccio cervicale con spermicida per almeno 2 mesi prima della visita di screening;
  - c. Un partner sessuale di sesso maschile che usi un preservativo con spermicida;
  - d. Un partner sessuale sterile;
  - e. Un partner dello stesso sesso;
 Sono ammesse donne non fertili o in post-menopausa da almeno un anno. Il risultato del test di gravidanza urinario deve essere negativo a screening e al giorno 1.

**Criteri di esclusione:**

1. *Risultati dell'esame obiettivo*: Risultati clinicamente significativi che possono interferire con gli obiettivi dello studio
2. *Allergia*: Ipersensibilità accertata o presunta al principio attivo o agli ingredienti dei prodotti in studio; storia di anafilassi a farmaci o reazione allergiche che, secondo lo Sperimentatore, potrebbero essere aggravate da qualche componente dei prodotti in studio
3. *Trattamenti concomitanti*: Trattamenti, compresi farmaci da banco e rimedi a base di erbe naturali, per 2 settimane prima dello screening, e immunoglobuline o emoderivati nei 6 mesi precedenti lo screening (con l'eccezione dei contraccettivi o uso singolo di paracetamolo, aspirina o combinazioni di prodotti da banco che contengono paracetamolo ed un anti-istaminico o farmaci anti-infiammatori non steroidei [FANS] da banco assunti ad un'a dose uguale o minore della dose raccomandata nella confezione; anche le vitamine e gli integratori alimentari sono permessi se già regolarmente assunti prima dello studio)
4. *Anticorpi monoclonali (mAb)*: Precedente assunzione di mAb nei 6 mesi precedenti lo screening o per un periodo corrispondente a 5 emivite dell'anticorpo prima dell'inizio dello studio, considerando tra i due il periodo più lungo
5. *Malattia acuta transitoria*: Malattia acuta (limitata nel tempo), compresa febbre sopra i 37.5°C il giorno precedente o il giorno stesso del trattamento pianificato per lo studio; i soggetti esclusi per malattia acuta transitoria possono essere ritenuti idonei al trattamento se la malattia si risolve durante il periodo di screening, oppure possono essere riscrutati una volta
6. *Malattie*: Storia clinicamente significativa di malattie renali, epatiche, gastrointestinali, cardiovascolari, respiratorie, dermatologiche, ematologiche, che riguardano il sistema endocrino, psichiatriche o neurologiche che possono interferire con lo scopo dello studio o aumentare i rischi del soggetto; storia di tumori maligni negli ultimi 5 anni
7. *SARS CoV-2 o COVID-19*:
  - a. Partecipanti con confermata o precedente infezione COVID-19 a screening, o al giorno -1 o giorno 1
  - b. Partecipante con segni o sintomi clinici riconducibili a COVID-19, per es. febbre, tosse secca, dispnea, mal di gola, stanchezza o confermata infezione in seguito a test di laboratorio appropriato nelle 4 settimane prima dello screening, o a screening, Giorno -1 or Giorno 1
  - c. Qualsiasi assunzione precedente di un vaccino in studio o approvato e indicato per la prevenzione di SARS CoV-2 o COVID-19 o assunzione prevista durante il periodo di follow up dello studio.
  - d. E' stato riportato dal sistema sanitario regionale come un caso (confermato o probabile) di COVID-19
8. *Immunodeficienza* dovuta a malattia, compresa infezione HIV (positività a anti-HIV-Ab), o dovuta a farmaci, compreso qualsiasi corso di terapia con glucocorticoidi, per più di 2 settimane, con prednisone o equivalente nei 6 mesi prima dello screening.
9. *Infezioni*: Storia di infezione attiva con epatite B o C o risultato positivo al test per anti-HCV-Ab o HBsAg o anti-HBc-Ab a screening; storia di infezione con SARS o MERS
10. *Analisi di laboratorio*: Anormali valori di laboratorio che nell'opinione dello Sperimentatore sono clinicamente significativi

**SINOSSI DI STUDIO (cont.)****Exclusion criteria, continued:**

11. *Studi investigativi*: Partecipazione nella valutazione di prodotti in studio nei 6 mesi precedenti lo di questo studio
12. *Donazioni di sangue*: donazioni di sangue nei tre mesi prima di questo studio, durante lo studio e nei tre mesi successivi alla fine dello studio
13. *Test a droghe*: positivo al test per droghe a screening o giorno -1
14. *Droghe, alcool*: storia di abuso di droghe o alcool nei 6 mesi prima dello screening
15. *Gravidanza (solo donne)*: test di gravidanza positivo o mancante a screening o giorno 1; gestanti o donne che allattano
16. *Altro*: Ogni condizione che potrebbe compromettere la sicurezza del soggetto o interferire con le valutazioni di studio o l'interpretazione della sicurezza del soggetto o i risultati di studio

**NOTA IMPORTANTE 1:** I soggetti screenati e tenuti come riserve o non arruolati per qualsiasi motivo transitorio possono essere screenati nuovamente per lo studio una volta, secondo il giudizio dello Sperimentatore.

**NOTA IMPORTANTE 2:** nel caso in cui un soggetto in studio sia eleggibile a ricevere il trattamento vaccinale secondo le vigenti normative nazionali, l'apertura del cieco, la valutazione del trattamento ricevuto e la possibile vaccinazione verranno discusse. In ogni caso verrà perseguita l'opzione migliore per il soggetto.

**Procedure e valutazioni cliniche:**

Le valutazioni e procedure cliniche presentate di seguito saranno seguite sia per la coorte 1 che per la coorte 2:

Visita / Giorno	Procedure/Valutazioni	Note
<b>Visita 1 - Screening Giorno -21 / Giorno -2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spiegazione ai soggetti degli scopi, procedure e possibili rischi dello studio</li> <li>➤ Firma del consenso informato</li> <li>➤ Assegnazione del numero di screening (S001, S002, etc.)</li> <li>➤ Registrazione dei dati demografici e di stile di vita</li> <li>➤ Storia medica</li> <li>➤ Trattamenti precedenti e concomitanti</li> <li>➤ Visita medica (compresi peso corporeo e altezza)</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperatura corporea)</li> <li>➤ ECG a 12 vie</li> <li>➤ Test sierologico per SARS-CoV-2</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, analisi delle urine, virologia nel siero, coagulazione, ferritina</li> <li>➤ Test per l'abuso di droghe</li> <li>➤ Test di gravidanza urinario (donne)</li> <li>➤ Test qRT-PCR per SARS-CoV-2 nelle 72 ore prima del giorno 1 (puo' essere effettuato il giorno -3 o il giorno -2 o il giorno -1 / riportato sotto)</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Valutazione dei criteri d'inclusione/esclusione</li> <li>➤ Valutazione dell'eleggibilità</li> </ul>	<p>Visita ambulatoriale</p> <p><i>Nota:</i> Dal giorno 1 (Visita 3) al giorno 8 (Visita 6; diario 1) / mese 1 (Visita 9; diario 2), i soggetti riporteranno ogni giorno in 2 diari i cambiamenti nelle loro condizioni mediche o fisiche e l'eventuale assunzione di trattamenti concomitanti. Lo Sperimentatore controllerà i diari ad ogni visita (fino a vista 6 e 9 per i due diari rispettivamente).</p>
<b>Visit 2 - Giorno -1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Test qRT-PCR per SARS-CoV-2 nelle 72 ore prima del giorno 1, se non effettuato in precedenza. Il giorno -1 il test puo' essere effettuato, o, se fatto in precedenza, il risultato deve essere controllato.</li> <li>➤ Test per l'abuso di droghe</li> <li>➤ Valutazione dei criteri di inclusione/esclusione</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi e dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca,</li> </ul>	<p>Arrivo al centro clinico la sera del giorno -1.</p> <p>Confinamento in clinica fino alla mattina del giorno 2 (fare riferimento al giorno 2 sotto).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>temperature corporea)</li> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Valutazione dell'eleggibilità</li> </ul>	Cena standardizzata
<b>Visit 3 - Giorno 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Test di gravidanza urinario (donne)</li> <li>➤ ECG a 12 vie - baseline</li> <li>➤ Valutazione dei criteri d'inclusione/esclusione, valutazione dell'eleggibilità e randomizzazione</li> <li>➤ Consegna di 2 diari ai soggetti (uno per riportare gli eventi avversi sollecitati dal giorno 1 al giorno 7, e l'altro per riportare tutti gli eventi avversi e trattamenti concomitanti, non sollecitati, dal giorno 1 a 1 mese dopo il trattamento)</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, analisi delle urine, coagulazione - baseline</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica prima della somministrazione (tempo 0), e a 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ore post-dose</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi di ADA prima della somministrazione (tempo 0)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero prima della somministrazione (tempo 0)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE prima della somministrazione (tempo 0)</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea) misurati prima della somministrazione (tempo 0) e 2 e 12 ore post-dose</li> <li>➤ Somministrazione del prodotto in studio (attivo o placebo secondo la coorte, il gruppo e la randomizzazione)</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Controllo delle reazioni al sito d'iniezione</li> </ul>	<p>Confinamento al centro clinico.</p> <p>Pranzo e cena standardizzati al centro clinico.</p>
<b>Visit 4 - Giorno 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea) a 24 ore post-dose</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica a 24 ore post-dose</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Controllo delle reazioni al sito d'iniezione</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine a 24 ore post-dose</li> <li>➤ ECG a 12 vie a 24 ore post-dose</li> </ul>	<p>Confinamento.</p> <p>Dimissioni la mattina del giorno 2, dopo la raccolta di sangue a 24 ore post-dose.</p> <p>A dimissioni, ai soggetti verrà chiesto di contattare immediatamente lo sperimentatore nel caso di eventi avversi.</p>

**SINOSI DI STUDIO (cont.)**

<b>Procedure e valutazioni cliniche (cont.)</b>		
<b>Visita / Giorno</b>	<b>Procedure/Valutazioni</b>	<b>Note</b>
<b>Visit 5 - Giorno 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea) a 48 h post-dose</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica a 48 ore post-dose</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero a 48 ore post-dose</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE a 48 ore post-dose</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Controllo delle reazioni al sito d'iniezione</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine a 48 ore post-dose</li> <li>➤ Visita medica</li> </ul>	Visita ambulatoriale
<b>Visits 6 / Settimana 1 / Giorno 8</b>  <b>e</b>  <b>Visit 7 / Settimana 2 / Giorno 15±2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi di ADA</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero - solo il giorno 8</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE - solo il giorno 8</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> <li>➤ Restituzione del diario 1</li> </ul>	Visita ambulatoriale
<b>Visit 8</b>  <b>Settimana 3</b> <b>Giorno 22±2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> </ul>	Visita ambulatoriale

**SINOSSI DI STUDIO (cont.)**

<b>Procedure e valutazioni cliniche (cont.)</b>		
<b>Visita / Giorno</b>	<b>Procedure/Valutazioni</b>	<b>Note</b>
<b>Visit 9 - 1 Mese Giorno 30±3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi di ADA</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE</li> <li>➤ Restituzione del diario 2</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> <li>➤ Test di gravidanza urinario (donne)</li> </ul>	Visita ambulatoriale
<b>Visits 10 - 2 Mesi Giorno 60±4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> <li>➤ Test di gravidanza urinario (donne)</li> </ul>	Visita ambulatoriale
<b>Visits 11 - 4 Mesi Giorno 120±4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperature corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi di ADA</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> <li>➤ Test di gravidanza urinario (donne)</li> </ul>	Visita ambulatoriale



**SINOSSI DI STUDIO (cont.)**

<b>Procedure e valutazioni cliniche (cont.)</b>		
<b>Visita / Giorno</b>	<b>Procedure/Valutazioni</b>	<b>Note</b>
<b>Visit 12 - 6 Mesi</b> <b>Visita Finale</b> <b>Giorno 180±7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Visita medica (compreso peso corporeo)</li> <li>➤ Segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperatura corporea)</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per l'analisi di ADA</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per il test sul potere neutralizzante del siero</li> <li>➤ Raccolta dei campioni di sangue per la caratterizzazione del kit Elisa DIESSE</li> <li>➤ Monitoraggio degli eventi avversi</li> <li>➤ Monitoraggio dei trattamenti concomitanti</li> <li>➤ Analisi di laboratorio: ematologia, biochimica, coagulazione, analisi delle urine</li> <li>➤ ECG a 12 vie</li> </ul>	Visita ambulatoriale  In caso di discontinuazione prematura, le stesse valutazioni previste per la visita finale (visita 12) dovranno essere effettuate, se possibile, quando il soggetto discontinua (Visita di Fine studio Anticipato).
<p><b>Analisi dei dati:</b></p> <p>I dati di questo studio e i parametri clinici misurati saranno presentati utilizzando classica statistica descrittiva per variabili quantitative e frequenze per variabili qualitative.</p> <p>Un "Piano di Analisi Statistica" sarà preparato dall'Unità di Biometria di CROSS Research S.A., dovrà essere approvato dal Promotore dello studio e finalizzato prima della chiusura del data base dello studio.</p> <p>I dati di sicurezza, potere neutralizzante del siero, immunigenicità e demografia saranno analizzati dalla Unità di Biometria di CROSS Research utilizzando SAS® versione 9.3 (TS1M1) o una versione piu' recente (la versione utilizzata sarà riportata nel report finale di studio).</p> <p>Gli eventi avversi e gli eventi avversi seri (compresi, se clinicamente significativi, i parametri di laboratorio, i segni vitali e le reazioni avverse al sito di iniezione) saranno listati per trattamento. Numero e percentuale di soggetti con eventi avversi e eventi avversi seri saranno riassunti in tabelle di frequenza..</p> <p>Le concentrazioni sieriche e i parametri farmacocinetici di MAD0004J08 saranno analizzati utilizzando Phoenix WinNonlin® versione validata 6.3 (Pharsight Corporation) o una versione piu' recente (la versione utilizzata sarà riportata nel report finale di studio), e SAS® versione 9.3 per Windows® o una versione piu' recente. I dati di farmacocinetica saranno listati e riassunti presentando la loro statistica descrittiva. Curve di concentrazione individuali e medie saranno generate.</p> <p>Le concentrazioni di ADA saranno listate e riassunte presentando la loro statistica descrittiva. Il numero e la percentuale di soggetti positivi ad ADA saranno listati e riassunti per ogni tempo di valutazione e per tutto lo studio.</p> <p>I risultati del test per il potere neutralizzante del siero saranno listati per soggetto e per ogni tempo di valutazione e saranno riassunti presentando la loro statistica descrittiva.</p>		
<p><b>Tempistiche:</b> Fase clinica prevista da Febbraio a Agosto 2021</p>		