

SINOSI DEL PROTOCOLLO

Titolo dello studio: Sperimentazione di fase III, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo per determinare l'efficacia e la sicurezza di SNG001 per via inalatoria per il trattamento di pazienti ospedalizzati per COVID-19 di grado moderato	
Numero di protocollo: SG018	
Centri dello studio: Sperimentazione multinazionale e multicentrica	
Numero di pazienti randomizzati: 610 pazienti randomizzati in totale, randomizzati in rapporto 1:1 ai seguenti bracci: Braccio 1: 305 pazienti - SNG001 - contenuto di 2 siringhe* per dose Braccio 2: 305 pazienti - Placebo - contenuto di 2 siringhe ⁺ per dose *Ogni siringa contiene 0,65 ml di SNG001 soluzione per nebulizzatore, contenente 12 MIU/ml di interferone beta-1a ⁺ Ogni siringa contiene 0,65 ml di soluzione tampone	
Periodo dello studio: dal 2020 in poi	Fase di sviluppo: Fase III
Background: <p>Il coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2, SARS-CoV-2) è una minaccia globale e vi è la necessità di valutare nuovi trattamenti in grado di prevenire e trattare efficacemente la grave malattia del tratto respiratorio inferiore (Lower Respiratory Tract, LRT) causata da SARS-CoV-2.</p> <p>L'interferone beta (IFN-β) ha dimostrato attività antivirale nei confronti di SARS-CoV-2 in test cellulari (1). Le risposte antivirali indotte da IFN-β hanno dimostrato di essere compromesse/carenti nelle persone anziane (2) e nei soggetti affetti da malattie croniche delle vie respiratorie (3, 4). Questi e altri gruppi di pazienti sono ad alto rischio di sviluppare grave malattia dell'LRT che può essere fatale (5). La carenza di IFN-β può essere superata mediante la somministrazione di IFN-β esogeno. Ciò è stato dimostrato sia <i>in vitro</i>, usando cellule di pazienti, sia in studi clinici che hanno impiegato SNG001 (una formulazione inalatoria di IFN-β1a per nebulizzazione). Abbiamo ipotizzato che SNG001 fosse in grado di ovviare a tale carenza nei polmoni nei pazienti a rischio e di prevenire la grave malattia dell'LRT nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Lo studio pilota di SG016 in ospedale è stato completato a maggio 2020. Durante questo studio pilota, 101 soggetti adulti ricoverati in ospedale, di età ≥18 anni, con infezione da SARS-CoV-2 confermata o sospetta, sono stati randomizzati a ricevere SNG001 o placebo. I risultati dello studio pilota hanno dimostrato che i rischi di sviluppare COVID-19 [Corona Virus Disease 2019 (malattia da coronavirus 2019, la malattia causata da SARS-CoV-2)] grave erano marcatamente ridotti nei pazienti che hanno ricevuto SNG001 rispetto al placebo e, inoltre, che i pazienti che hanno ricevuto SNG001 avevano una probabilità più che doppia di</p>	

riprendersi dalla COVID-19 rispetto a quelli trattati con placebo. Inoltre, è stata osservata una riduzione significativa della dispnea nei pazienti che hanno ricevuto SNG001, rispetto al placebo (6).

SNG001 è stato ben tollerato in tutti gli studi clinici fino ad oggi. Circa 280 pazienti sono stati trattati con SNG001. Di questi 280, circa 50 erano affetti da malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO), 50 avevano COVID-19 confermata con varie malattie sottostanti, ad es. cardiopatia, malattia polmonare, diabete, ecc., e i restanti 180 soffrivano di asma. La maggior parte dei 280 pazienti aveva, o aveva un sospetto di, infezione virale respiratoria attiva (rinovirus, influenza, coronavirus, SARS-CoV-2, ecc.) al momento della randomizzazione.

SNG001 è a pH neutro, piuttosto che acido, e non contiene eccipienti come mannitolo, albumina sierica umana (Human Serum Albumin, HSA) e arginina, che sono presenti nelle formulazioni iniettabili di IFN-β e che possono avere effetti indesiderati specifici se erogati nei polmoni.

SNG001 è sempre stato somministrato usando l'I-neb, un nebulizzatore a membrana prodotto da Philips Respironics. L'I-neb è stato testato per garantire che il farmaco mantenga la sua attività dopo la trasformazione in aerosol. Una sperimentazione di intensificazione della dose ha stabilito una dose target per i polmoni che ha indotto una risposta antivirale nei polmoni che è stata rilevata 24 ore dopo la somministrazione della dose.

In questa sperimentazione sarà utilizzato il dispositivo Aerogen ultra. Ultra è un nebulizzatore a membrana ampiamente disponibile e più idoneo per l'uso da parte del singolo paziente nel contesto ospedaliero. Le valutazioni di laboratorio hanno riscontrato che sia I-neb sia Ultra hanno mostrato livelli simili di contenuto proteico in, e simile attività di IFN-β a seguito della nebulizzazione.

L'endpoint primario è il recupero nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata che sono stati ricoverati a causa di COVID-19 moderata, dopo la somministrazione di SNG001 rispetto al placebo, laddove COVID-19 moderata è definita come la presenza di segni e sintomi clinici tali da richiedere la somministrazione di ossigenoterapia mediante una maschera facciale o forcelle nasali e il recupero è definito come assenza di limitazione delle attività in base alla Scala ordinale di miglioramento clinico (Ordinal Scale of Clinical Improvement, OSCI), senza recidiva alle valutazioni successive. L'OSCI da utilizzare in questa sperimentazione è la versione del 18 febbraio 2020 raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (7).

Obiettivo dello studio: l'obiettivo di questo studio di Fase III è confermare che SNG001 è in grado di accelerare il recupero dei pazienti ricoverati in ospedale che ricevono ossigeno con SARS-CoV-2 confermata. Saranno inoltre valutati la sicurezza e altri endpoint di efficacia.

Popolazione dello studio:

soggetti adulti di età ≥18 anni con infezione da SARS-CoV-2 confermata da un test virale positivo mediante un test molecolare convalidato, ad es. Test di reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) oppure un test convalidato per il rilevamento dell'antigene, ad es. il Sofia 2 SARS Antigen FIA, che sono stati ricoverati in ospedale a causa di COVID-19 e richiedono ossigenoterapia, o mediante forcelle nasali o maschera facciale, ma non richiedono

ossigenoterapia ad alto flusso, trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) o intubazione.

Disegno dello studio:

I pazienti idonei saranno randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere due siringhe di SNG001 o due siringhe di placebo.

I pazienti che presentavano positività al test virale per SARS-CoV-2 prima dell'ospedalizzazione saranno randomizzati non più tardi di 48 ore dopo il ricovero in ospedale. Se il test virale è stato effettuato più di 96 ore prima dell'ospedalizzazione, il test dovrà essere ripetuto in ospedale prima della randomizzazione. Solo i pazienti il cui test virale ripetuto risulta positivo saranno randomizzati, non più tardi di 48 ore dopo la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2.

I pazienti che presentavano positività al test virale per SARS-CoV-2 dopo l'ospedalizzazione saranno randomizzati non più tardi di 48 ore dopo la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2.

SNG001 o il placebo sarà somministrato tramite il nebulizzatore Ultra. I pazienti riceveranno una dose di SNG001 o di placebo una volta al giorno per 14 giorni e saranno monitorati per un massimo di 90 giorni dopo il termine dell'assunzione del farmaco dello studio. I dati dello studio saranno raccolti dai pazienti ogni giorno, in base al calendario dello studio. L'efficacia sarà determinata tramite le differenze tra i gruppi nei punteggi OSCI e gli endpoint secondari. Gli eventi avversi (EA) e i farmaci concomitanti saranno monitorati durante tutto il periodo dello studio.

Un Comitato per il monitoraggio della sicurezza dei dati (Data Safety Monitoring Committee, DSMC) eseguirà una revisione dei dati di sicurezza prima che 100 pazienti completino il trattamento dello studio, per garantire la sicurezza dei pazienti dello studio. Il DSMC inoltre si riunirà come e quando necessario, ad es. in caso emerga un problema di sicurezza o quando il DSMC richieda un ulteriore incontro.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario:

Valutare il recupero nei pazienti affetti da COVID-19 moderata in seguito alla somministrazione di SNG001 rispetto al placebo.

Obiettivi secondari:

- a. Valutare l'efficacia di SNG001 rispetto al placebo in pazienti affetti da COVID-19 moderata, utilizzando una serie di endpoint.
- b. Valutare la sicurezza e la tollerabilità generale di SNG001 rispetto al placebo, quando somministrato a pazienti affetti da COVID-19 moderata.

Endpoint dello studio

Endpoint primari:

- a. Tempo alla dimissione dall'ospedale, definito come punteggio OSCI pari o inferiore a 2, senza recidiva alle valutazioni successive.
- b. Tempo al recupero, laddove il recupero è definito come punteggio OSCI pari o inferiore a 1, senza recidiva alle valutazioni successive.

Principali Endpoint secondari:

- a. Progressione a malattia grave o decesso, definito come punteggio OSCI pari o superiore a 5 entro 35 giorni dalla prima dose.
- b. Progressione a intubazione o decesso, definito come punteggio OSCI pari o superiore a 6 entro 35 giorni dalla prima dose.
- c. Decesso entro 35 giorni dalla prima dose.

Endpoint secondari:

- a. Recupero, laddove il recupero è definito come punteggio OSCI pari o inferiore a 1, senza recidiva alle valutazioni successive, nei Giorni 7, 14, 21 e 28.
- b. Tempo alla dimissione dall'ospedale ai Giorni 7, 14, 21 e 28.
- c. Miglioramento in tutto l'OSCI ai Giorni 7, 14, 21 e 28.
- d. Variazioni dei punteggi della Scala della dispnea, tosse ed espettorato (Breathlessness, Cough and Sputum Scale, BCSS) durante il periodo dello studio, inclusi i punteggi disaggregati di dispnea e tosse.
- e. Variazioni nel Punteggio nazionale dei livelli di allerta precoce 2 (National Early Warning Score 2, NEWS2) durante il periodo di ricovero ospedaliero.
- f. Valutazione giornaliera dei sintomi di COVID-19 e limitazione delle attività abituali.
- g. Qualità della vita misurata utilizzando il questionario EQ-5D-5L [European Questionnaire-5 Levels-5 Dimensions (Questionario europeo a 5 livelli e 5 dimensioni)].
- h. Sintomi a lungo termine di COVID-19.
- i. Sicurezza e tollerabilità: segni vitali, EA e farmaci concomitanti.

Criteri di inclusione:

Per essere idoneo per la randomizzazione a questo studio, ogni paziente deve soddisfare tutti i seguenti criteri:

1. Sesso maschile o femminile, età ≥ 18 anni al momento del consenso.
2. Ricoverato in ospedale a causa della gravità della COVID-19.
3. Test virale positivo per SARS-CoV-2 mediante un test molecolare o un test per il rilevamento dell'antigene convalidato. I pazienti che presentavano positività al test virale per SARS-CoV-2 prima dell'ospedalizzazione saranno randomizzati non più tardi di 48 ore dopo il ricovero in ospedale. Se il test virale è stato effettuato più di 96 ore prima dell'ospedalizzazione, il test dovrà essere ripetuto in ospedale prima della randomizzazione. Solo i pazienti il cui test virale ripetuto risulta positivo saranno randomizzati, non più tardi di 48 ore dopo la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2.

I pazienti che presentavano positività al test virale per SARS-CoV-2 dopo l'ospedalizzazione saranno randomizzati non più tardi di 48 ore dopo la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2.

4. Necessita di ossigenoterapia mediante forcelle nasali o maschera facciale (punteggio OSCI pari a 4).
5. Ha ricevuto il consenso informato.
6. Le pazienti di sesso femminile devono essere in post-menopausa da ≥ 1 anno, chirurgicamente sterili o utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace. I metodi contraccettivi altamente efficaci accettabili includono:
 - occlusione tubarica bilaterale
 - dispositivo intrauterino (a condizione che le spirali siano avvolte con rame)
 - sistema intrauterino a base di levonorgestrel (ad es., Mirena™)
 - iniezioni di medrossiprogesterone (ad es., Depo-Provera™)
 - impianti di etonogestrel (ad es., Implanon™, Norplan™)
 - pillole orali combinate a dose normale e bassa
 - sistema transdermico a base di norelgestromina/etinilestradiolo
 - dispositivo intravaginale (ad es., etinilestradiolo ed etonogestrel), desogestrel (ad es., Cerazette™)
 - astinenza sessuale totale (definita come l'astensione da rapporti eterosessuali)
 - partner vasectomizzato.

Le donne devono seguire in modo stabile il metodo di contraccezione scelto da un minimo di 3 mesi prima di entrare nella sperimentazione e devono continuare con il metodo di contraccezione per 1 mese dopo l'ultima dose di IFN-β1a/placebo corrispondente per via inalatoria. In aggiunta al metodo contraccettivo altamente efficace (fatta eccezione per la pratica di astinenza sessuale totale), un preservativo (nel Regno Unito con aggiunta di spermicidi) deve essere utilizzato dal partner di sesso maschile per i rapporti sessuali a partire dalla randomizzazione (Visita 2) e per 1 mese dopo l'ultima dose di IFN-β1a/placebo corrispondente per via inalatoria al fine di prevenire la gravidanza.

7. Le donne non potenzialmente fertili sono definite come donne che sono permanentemente sterilizzate (isterectomia, ovariectomia bilaterale o salpingectomia bilaterale) o che sono in postmenopausa. Le donne saranno considerate in postmenopausa se amenorroiche da 12 mesi prima della data prevista della randomizzazione senza una causa medica alternativa. Si applicano i seguenti requisiti specifici per l'età:
 - Le donne di età < 50 anni saranno considerate essere in post-menopausa se amenorroiche da almeno 12 mesi dopo la cessazione del trattamento ormonale esogeno e se i livelli di ormone follicolo-stimolante (Follicle Stimulating Hormone, FSH) rientrano nell'intervallo post-menopausale.
 - Le donne di età ≥ 50 anni saranno considerate essere in post-menopausa se amenorroiche da almeno 12 mesi dopo la cessazione dell'intero trattamento ormonale esogeno.

Se, nel contesto della pandemia, l'uso di un metodo contraccettivo accettabile non è possibile, la decisione di arruolare una donna in età fertile deve essere basata sul

rapporto rischio-beneficio per la paziente, che dovrebbe essere discusso con la paziente al momento del consenso informato.

Criteri di esclusione:

Un paziente non deve essere randomizzato nello studio se soddisfa uno qualsiasi dei seguenti criteri:

1. Evidenza di infezione da SARS-CoV-2 in corso da più di 3 settimane, confermata da un test molecolare o un test per il rilevamento dell'antigene convalidato.
2. Ventilazione non invasiva od ossigeno ad alto flusso (punteggio OSCI pari a 5).
3. Ventilazione meccanica (CPAP continua o intermittente o intubazione) o ricovero in terapia intensiva (punteggio OSCI ≥6).
4. Precedente infezione da SARS-CoV-2 confermata da un test molecolare o un test per il rilevamento dell'antigene convalidato.
5. Qualsiasi condizione, compresi i risultati nell'anamnesi medica dei pazienti o nelle valutazioni pre-randomizzazione dello studio che, a giudizio dello sperimentatore, rappresenti un rischio o una controindicazione per la partecipazione del paziente allo studio o che potrebbe interferire con gli obiettivi, la conduzione o la valutazione dello studio.
6. Partecipazione a sperimentazioni cliniche precedenti di SNG001.
7. Attuale o precedente partecipazione a un'altra sperimentazione clinica in cui il paziente ha ricevuto una dose di un prodotto medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product, IMP) contenente molecole di piccole dimensioni nei 30 giorni o 5 emivite (a seconda di quale periodo sia più lungo) precedenti l'ingresso in questo studio o contenente elementi biologici nei 3 mesi precedenti l'ingresso in questo studio.
8. Incapacità di utilizzare un nebulizzatore con un boccaglio.
9. Incapacità di conformarsi con i requisiti per le condizioni di conservazione del farmaco dello studio a domicilio.
10. Anamnesi di ipersensibilità a IFN-β naturale o ricombinante, o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nella preparazione del farmaco.
11. Soggetti di sesso femminile che stiano allattando al seno, in gravidanza o che intendono iniziare una gravidanza.
12. Precedente vaccinazione contro SARS-CoV-2.

Prodotto sperimentale, dosaggio e via di somministrazione: SNG001 soluzione per nebulizzatore è presentato in siringhe di vetro contenenti 0,65 ml di soluzione del prodotto farmaceutico a una concentrazione di 12 MIU/ml.

Il dispositivo Ultra sarà riempito con il contenuto di due siringhe (se è randomizzato al Braccio 1). I pazienti inaleranno il farmaco dello studio una volta al giorno.

Prodotto di riferimento, dose e modalità di somministrazione: Il placebo avrà la stessa formulazione del farmaco dello studio ma senza IFN-β1a (ad es. solo gli eccipienti della soluzione di SNG001).

Il dispositivo Ultra sarà riempito con il contenuto di due siringhe (se è randomizzato al Braccio 2). I pazienti inaleranno il farmaco dello studio una volta al giorno.

Durata del trattamento: I pazienti riceveranno il farmaco dello studio per 14 giorni.

Dimensione del campione: sarà stabilito il successo se all'analisi primaria almeno uno degli endpoint primari sarà dichiarato statisticamente significativo. Una dimensione del campione di 610 pazienti in totale utilizzando un rapporto di randomizzazione di 1:1 (305 pazienti per braccio di trattamento) è stata scelta per fornire una potenza di almeno il 90% per rilevare un rapporto di rischio di 1,45 nel tempo alla dimissione dall'ospedale e un rapporto di rischio di 1,7 nel tempo al recupero, e una potenza di almeno il 95% per dichiarare la significatività statistica di almeno uno degli endpoint primari. Questa dimensione del campione è stata calcolata usando un livello alfa bilaterale globale di 0,05 e consente un'analisi *ad interim* per valutare la futilità.

Metodi statistici

Popolazioni di analisi

La popolazione che si intende trattare (intention-to-treat, ITT) è definita come tutti i pazienti randomizzati.

La popolazione di sicurezza includerà tutti i pazienti randomizzati che ricevono almeno una dose del farmaco dello studio.

La popolazione per protocollo comprenderà tutti i pazienti nella popolazione ITT che non presentano deviazioni dal protocollo con un impatto sull'efficacia al Giorno 35 o prima.

Metodologia di analisi statistica

Per i due endpoint primari sarà usato lo stesso metodo di analisi. L'analisi primaria utilizzerà il modello dei rischi proporzionali di Cox. I pazienti che periscono saranno censurati a livello amministrativo al Giorno 28, ovvero il tempo alla dimissione dall'ospedale e il tempo al recupero per questi pazienti verranno fissati a 28 giorni. I pazienti che non recuperano né periscono saranno censurati alla data della loro ultima valutazione OSCI.

Per l'endpoint principale secondario (progressione a grave malattia o decesso) verrà usato un modello di regressione logistica per stimare la differenza nelle probabilità tra i gruppi di trattamento.

Le analisi di sicurezza saranno basate principalmente sulle informazioni relative agli EA che saranno riassunte in modo descrittivo, compresa la sintesi degli EA emergenti dal trattamento.

Variabili da stimare

Variabile da stimare primaria

La prima variabile da stimare primaria sarà il rapporto di rischio con SNG001 rispetto al placebo per il tempo alla dimissione dall'ospedale dei pazienti nella popolazione ITT. Gli eventi intercorrenti saranno gestiti secondo la tabella riportata di seguito.

Evento intercorrente	Politica
Decesso	Variabile composita: per i pazienti che periscono al giorno 28 o prima, il tempo alla dimissione dall'ospedale sarà censurato a destra a 28 giorni (il tempo massimo alla dimissione).
Interruzione del trattamento anticipata e dosi saltate	Politica di trattamento: il tempo alla dimissione dall'ospedale sarà utilizzato a prescindere dall'interruzione del trattamento e dal numero di dosi saltate.
Ritiro dallo studio dopo la dimissione dall'ospedale	Politica di trattamento: il tempo alla dimissione dall'ospedale sarà utilizzato a prescindere dal ritiro dallo studio e a prescindere dalla durata del follow-up dopo la dimissione dall'ospedale. Ciò presuppone che la recidiva sia indipendente dall'effetto del trattamento.
Ritiro dallo studio prima della dimissione dall'ospedale	Nel corso dello studio: il tempo alla dimissione dall'ospedale sarà censurato a destra al momento del ritiro dallo studio o a 28 giorni, a seconda di quale si verifichi prima. Il periodo di valutazione per questo endpoint è di 28 giorni, pertanto una stima del tempo alla dimissione dall'ospedale dopo il giorno 28 non sarebbe appropriata. Si prevede che il ritiro anticipato dallo studio sia indipendente dall'effetto del trattamento, pertanto in questo scenario è considerato adeguato un approccio di censura. Tuttavia, questa ipotesi sarà testata da opportune analisi di sensibilità.
Altre deviazioni dal protocollo e farmaci concomitanti che interessano l'efficacia	Politica di trattamento: il tempo alla dimissione dall'ospedale sarà utilizzato a prescindere dall'uso di qualsiasi farmaco concomitante o dalle deviazioni dal protocollo.

La seconda variabile da stimare primaria sarà il rapporto di rischio di SNG001 rispetto al placebo per il tempo al recupero di pazienti nella popolazione ITT. Gli eventi intercorrenti saranno gestiti in base alla tabella seguente.

Evento intercorrente	Politica
Decesso	Variabile composita: per i pazienti che periscono durante il periodo dello studio, il tempo al recupero sarà censurato a destra a 28 giorni (il massimo tempo al recupero possibile).
Interruzione del trattamento anticipata e dosi saltate	Politica di trattamento: il tempo al recupero sarà usato a prescindere dall'interruzione del trattamento e dal numero di dosi saltate.
Ritiro dallo studio dopo il recupero	Politica di trattamento: il tempo al recupero sarà usato a prescindere dal ritiro dallo studio e a prescindere dalla durata del follow-up successivo al recupero. Ciò presume che la recidiva sia indipendente dall'effetto del trattamento.
Ritiro dallo studio prima del recupero	Nel corso dello studio: il tempo al recupero sarà censurato a destra al momento del ritiro dallo studio o a 28 giorni, a seconda di quale si verifichi prima. Il periodo di valutazione per questo endpoint è di 28 giorni, pertanto una stima del tempo al recupero dopo il giorno 28 non sarebbe appropriata. Si prevede che il ritiro anticipato dallo studio sia indipendente dall'effetto del trattamento, pertanto in questo scenario è considerato adeguato un approccio di censura. Tuttavia, questa ipotesi sarà testata da opportune analisi di sensibilità.
Altre deviazioni dal protocollo e farmaci concomitanti che interessano l'efficacia	Politica di trattamento: il tempo al recupero sarà usato a prescindere dall'eventuale uso di farmaci concomitanti o da deviazioni dal protocollo.

Variabili da stimare secondarie principali

Differenza nelle probabilità con SNG001 rispetto al placebo per la progressione a malattia grave o decesso entro 35 giorni dalla prima dose dei pazienti nella popolazione ITT. Gli eventi intercorrenti saranno gestiti come segue:

Evento intercorrente	Politica
Decesso	Variabile composita: la definizione di malattia grave include i pazienti che periscono entro 35 giorni dalla prima dose, indipendentemente dalle loro valutazioni OSCI.

Interruzione del trattamento anticipata e dosi saltate	Politica di trattamento: la malattia grave sarà determinata a prescindere dall'interruzione del trattamento e dal numero di dosi saltate.
Ritiro dallo studio	Nel corso dello studio: i pazienti saranno considerati aventi malattia grave solo se osservati e registrati durante la partecipazione allo studio. Ciò presuppone che l'effetto del trattamento sia indipendente dalla motivazione del ritiro dallo studio.
Altre deviazioni dal protocollo e farmaci concomitanti che interessano l'efficacia	Politica di trattamento: la malattia grave sarà determinata a prescindere dall'uso di qualsiasi farmaco concomitante o dalle deviazioni dal protocollo.

La seconda variabile principale secondaria da stimare sarà la differenza nelle probabilità di SNG001 rispetto al placebo per la progressione verso l'intubazione o il decesso entro 35 giorni dalla prima dose dei pazienti nella popolazione ITT.

La terza variabile principale secondaria da stimare sarà la differenza nelle probabilità di decesso per SNG001 rispetto al placebo entro 35 giorni dalla prima dose dei pazienti nella popolazione ITT. Per il secondo e per il terzo endpoint principale secondario verranno utilizzate le stesse politiche attuate per la gestione degli eventi intercorrenti come la progressione verso malattia grave o il decesso.

Analisi ad interim

È prevista un'analisi ad interim per valutare la futilità sui primi 300 pazienti randomizzati, che verrà condotta non appena tali pazienti avranno effettuato la visita del giorno 35 o si saranno ritirati dallo studio. Per l'analisi ad interim verrà condotta l'analisi primaria dei primi due endpoint primari che verrà sottoposta a un Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (Independent Data Monitoring Committee, IDMC).

Calendario dello studio

Valutazione	Pretrattamento ^{Er} ror! Reference source not found.	Fase di trattamento ^{Er} ror! Reference source not found.	Fine trattamento ³	Follow-up		
	Giorno 0	Giorni da 1 a 14	Giorno 15 (+1 giorno)	Dal Giorno 16 al Giorno 28	Dal Giorno 29 al Giorno 35	Dal Giorno 36 al Giorno 90
Consenso informato	X					
Criteri di inclusione/esclusione	X					
Anamnesi medica	X					
Anamnesi dell'infezione da COVID-19	X					
Dati demografici del paziente	X					
Esame obiettivo	XError! Reference source not found.	XError! Reference source not found.,Error! Reference source not found.	XError! Reference source not found.,Error! Reference source not found.			
Altezza e peso	X					
Scala ordinale di miglioramento clinico	X	XError! Reference source not found.,7	XError! Reference source not found.,Error! Reference source not found.	XError! Reference source not found.,7	XError! Reference source not found.,7	
BCSS	X	XError! Reference source not found.,7	XError! Reference source not found.,Error! Reference source not found.	XError! Reference source not found.,7		X ^{6,7,8}
Segni vitali ⁹	X	XError! Reference source not found.	XError! Reference source not found.			
NEWS2	X	XError! Reference source not found.	XError! Reference source not found.	XError! Reference source not found.		
EQ-5D-5L	X ¹⁰	X ^{6,7,11}	X ^{6,7,10}	X ^{6,7,11}	X ^{6,7,11}	X ^{6,7,8}
Valutazione dei sintomi COVID-19		X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}		
Valutazioni COVID-19 a lungo termine			X ^{6,7}	X ^{6,7,12}		X ^{6,7,8}
Test di gravidanza sulle urine (se pertinente)	X					
Campioni di sangue per test di immunogenicità ¹³	X					X ¹⁴
Formazione sul dispositivo (se richiesto)	X	X				
Randomizzazione	X					
Somministrazione della dose		X				

Valutazione	Pretrattamento ^{Er} ror! Reference source not found.	Fase di trattamento ^{Er} ror! Reference source not found.	Fine trattamento ³	Follow-up		
	Giorno 0	Giorni da 1 a 14	Giorno 15 (+1 giorno)	Dal Giorno 16 al Giorno 28	Dal Giorno 29 al Giorno 35	Dal Giorno 36 al Giorno 90
Registrazione di EA e SAE ¹⁵	X	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}
Registrazione delle terapie concomitanti	X	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}	X ^{6,7}

1. La somministrazione potrà iniziare lo stesso giorno delle valutazioni pre-trattamento e, in tal caso, le valutazioni del Giorno 1 non verranno eseguite
2. Tutte le valutazioni e il prelievo di campioni devono essere eseguiti prima della somministrazione
3. Se il Giorno 15 è + 1 giorno, il Giorno 16 si salterà e non sarà registrata alcuna deviazione.
4. Include auscultazione del torace solo a meno che un esame obiettivo non sia ritenuto necessario dallo sperimentatore
5. Solo per i pazienti ricoverati in ospedale
6. Per i pazienti che sono stati dimessi, le valutazioni devono essere eseguite tramite chiamata telefonica/collegamento video, se possibile
7. I pazienti che interrompono la somministrazione (per esempio se vengono sottoposti a ventilazione o per qualsiasi altro motivo) devono svolgere queste valutazioni principali dei dati, se possibile
8. Solo Giorno 60 e Giorno 90 (+/- 2 giorni)
9. Comprende il rilevamento di temperatura, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e pressione sanguigna una volta al giorno
10. Questionario EQ-5D-5L completo
11. Questionario EQ-5D-5L completo, solo il Giorno 7 e il Giorno 28. Le dimensioni del questionario relative a mobilità, automedicazione ed attività abituali saranno valutate ogni giorno dal Giorno 1 al Giorno 35
12. Solo Giorno 28
13. Tutti i centri/pazienti in cui la raccolta è possibile
14. Solo Giorno 44 (+/-5 giorni)
15. Vedere la sezione 7.7.1 e 7.8 per i requisiti di segnalazione di EA e SAE