



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

BANDO AIFA ANTICORPI MONOCLONALI

**PROPOSTA STUDIO INMI-SIMIT SULLA EFFICACIA DI ANTICORPI MONOCLONALI IN
COVID-19 IN ITALIA**

SEZIONE AMMINISTRATIVA
<p>SPERIMENTATORI RESPONSABILI DELLO STUDIO</p> <p>Nome e Cognome: Massimo Andreoni</p> <p>Indirizzo email: andreoni@uniroma2.it</p> <p>Nome e Cognome: Andrea Antinori (Principal Investigator del Centro Clinico Coordinatore)</p> <p>Indirizzo email: andrea.antinori@inmi.it</p> <p>Nome e Cognome: Simone Lanini</p> <p>Indirizzo email: simone.lanini@inmi.it</p> <p>Nome e Cognome: Claudio Mastroianni</p> <p>Indirizzo email: claudio.mastroianni@uniroma1.it</p> <p>Nome e Cognome: Marcello Tavio</p> <p>Indirizzo email: marcello.tavio@ospedaleiriuniti.marche.it</p>
<p>ISTITUZIONI</p> <p>Denominazione completa: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS</p> <p>Indirizzo: Via Portuense 292, 00149 Roma</p> <p>Indirizzo email</p> <p>Denominazione completa: Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)</p> <p>Indirizzo: Via del Romito 63/A - 59100 Prato (PO)</p> <p>Indirizzo email</p>



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
"Lazzaro Spallanzani"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali
Direttore: Dott. Andrea Antinori

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO DELLO STUDIO: Studio di fase IV randomizzato, in aperto, multicentrico per determinare la sicurezza e l'efficacia di diversi anticorpi monoclonali (MoAbs) contro la SARS-CoV-2 per il trattamento precoce del COVID-19 in pazienti adulti non ospedalizzati (studio MONET)
SPONSOR/PROMOTORI: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma e Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
<p>CENTRO CLINICO COORDINATORE:</p> <p>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma</p> <p>Principal Investigator del Centro Coordinatore: Andrea Antinori</p> <p>UOC Immunodeficienze Virali, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS</p> <p>Via Portuense 292 – 00149 Roma</p> <p>CENTRO COORDINATORE NETWORK NAZIONALE</p> <p>Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)</p>
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: 42
ALTRI PROMOTORI: Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG); Società Italiana di Farmacologia (SIF)

COMITATO SCIENTIFICO
<p>Massimo Andreoni (Roma), Andrea Antinori (Roma), Pierluigi Blanc (Pistoia), Stefano Bonora (Torino), Raffaele Bruno (Pavia), Antonio Cascio (Palermo), Annamaria Cattelan (Padova), Maria Rosaria Capobianchi (Roma), Annalisa Capuano (Napoli), Roberto Cauda (Roma), Antonella Castagna (Milano), Alfredo Cesario (Roma), Claudio Cricelli (Firenze), Antonella d'Arminio Monforte (Milano), Gianpiero D'Offizi (Roma), Giulio De Stefano (Potenza-Matera), Francesco De Rosa (Torino-Asti), Francesco Di Lorenzo (Palermo), Giovanni Di Perri (Torino), Massimo Di Pietro (Firenze), Vincenzo Esposito (Napoli), Giuseppe Foti (Teggio Calabria), Daniela Francisci (Perugia), Ivan Gentile (Napoli), Andrea Giacometti (Ancona), Enrico Girardi (Roma), Andrea Gori (Milano), Paolo Grossi (Varese), Carmelo Iacobello (Catania), Licia Iacoviello (Pozzilli), Giuseppe Ippolito (Roma), Simone Lanini (Roma), Marco Libanore (Ferrara), Miriam Lichtner (Latina), Sergio Lo Caputo (Foggia), Sauro Luchi (Lucca), Marco Massari, (Reggio</p>



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

Emilia), Claudio Mastroianni (Roma), Cristina Mussini (Modena), Emanuele Nicastrì (Roma), Fabrizio Palmieri (Roma), Roberto Parrella (Napoli), Stefano Paternello (Roma), Nicola Petrosillo, (Roma), Rodolfo Punzi (Napoli), Massimo Puoti (Milano), Giorgio Racagni (Milano), Giuliano Rizzardini (Milano), Marco Rizzi (Bergamo), Vincenzo Sangiovanni (Napoli), Spartaco Sani (Livorno), Annalisa Saracino (Bari), Laura Sighinolfi, (Ferrara), Nadia Storti (Ancona), Danilo Tacconi (Arezzo), Marcello Tavio (Ancona), Carlo Torti (Catanzaro), Francesco Vaia (Roma), Pierluigi Viale (Bologna), Antonella Vincenti (Massa).

GRUPPO DI COORDINAMENTO OPERATIVO

Maria Maddalena Plazzi (Roma), Roberta Gagliardini (Roma), Alessandra Vergori (Roma), Valentina Mazzotta, Ilaria Mastroianni (Roma), Lidya De Pascale (Roma).

GRUPPO BIOSTATISTICO

Simone Lanini (Roma), Enrico Girardi (Roma), Patrizia Lorenzini (Roma), Licia Iacoviello (Pozzilli).

REFERENTE FARMACOVIGILANZA

Annalisa Capuano (Napoli)

REFERENTI SOTTOSTUDI

Chiara Agrati (Roma), Alessandra Bandera (Milano), Concetta Castillette (Roma), Antonella Cingolani (Roma), Antonio D'Avolio (Torino), Giulia Marchetti (Milano).

CENTRI PARTECIPANTI

INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma

PTV, Università di Tor Vergata, Roma



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona

Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma

Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica, Roma

IRCCS San Matteo, Università di Pavia

ASST Santi Paolo e Carlo, Università di Milano

Policlinico P. Giaccone, Università di Palermo

Azienda Ospedale Università di Padova

Ospedale Amedeo di Savoia, Università di Torino

Ospedale Santa Maria Annunziata, Azienda USL Toscana Centro, Firenze

Ospedale San Jacopo, Azienda USL Toscana Centro, Pistoia

Ospedale S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano

Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

Ospedale Santa Maria Goretti, Università Sapienza, Latina

Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti”, Università di Foggia

ASST G.O.M. Niguarda, Milano

Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, AUSL Reggio Emilia

Policlinico Universitario, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Policlinico di Bari, Università di Bari

Azienda Ospedaliera-Universitaria, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali
Direttore: Dott. Andrea Antinori

ASST Papa Giovanni XXXIII, Bergamo

Ospedale San Donato, Azienda USL Toscana Sud Est

Ospedali Riuniti di Livorno, Azienda USL Toscana Nord Ovest

Ospedale Civico di Cristina Benfratelli, Palermo

Ospedale Cardinal Massaia di Asti

ASST del Sette Laghi, Università dell’Insubria, Varese

Azienda Ospedaliera Specialistica del Colli, Napoli

Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania

Ospedale Madonna della Grazie, Matera

Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza

Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Policlinico Universitario Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro

Ospedale San Luca, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca

Ospedale delle Apuane, Azienda USL Toscana Centro, Massa

ICRRC Neuromed, Pozzilli (IS)

SOTTOSTUDIO IMMUNOLOGICO IMMUNE-MONET

PROMOTERS

U.O.C. Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via F. Sforza 35,



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

20122 Milano, Italia

Istituto Nazionale Genetica Molecolare (INGM), Via F. Sforza 35, 20122 Milano, Italia

SPERIMENTATORI

Andrea Gori (U.O.C. Malattie Infettive), Sergio Abrignani (Istituto Nazionale Genetica Molecolare), Alessandra Bandera (U.O.C. Malattie Infettive), Renata Grifantini (Istituto Nazionale Genetica Molecolare), Andrea Lombardi (U.O.C. Malattie Infettive).

SOTTOSTUDIO FARMACOLOGICO

PROMOTERS

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino – ASL “Città di Torino”

Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica

Ospedale Amedeo di Savoia C.so Svizzera 164, 10149 Torino, Italia

SPERIMENTATORI

Antonio D’Avolio, Stefano Bonora



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali
Direttore: Dott. Andrea Antinori

SINOSI

Disegno dello studio clinico

Studio clinico adattativo di fase 4 (post-approvazione), multi-arm e multi-stage, open-label, randomizzato su pazienti con un test per SARS-CoV-2 positivo documentato e sintomi lievi di COVID19, non ospedalizzati e reclutati in Italia..

Il Sotrovimab (VIR-7831) 500 mg, il casirivimab e l'imdevimab (REGN10933 and REGN10987) e bamlanivimab and etesevimab (LY-CoV555 and LY-CoV016) vengono somministrati tutti mediante infusione endovenosa in un'ora.

La randomizzazione si svolgerà secondo un rapporto di 1:1:1. Il disegno adattativo dello studio è finalizzato all'incontro delle più importanti esigenze dei programmi di ricerca medica traslazionale che sono stati implementati durante l'emergenza medica di massa a causa di patogeni emergenti di recente scoperta, come il SARS-CoV-2.

Il metodo adattivo è considerato una procedura di studio per modificare parametri mentre i trial in corso sono basati su una revisione dell'analisi *ad interim*.

Lo studio sarà condotto in 30 centri clinici italiani.

Popolazione dello studio

I partecipanti saranno pazienti adulti non -ospedalizzati con un test per SARS-CoV-2 positivo documentato e sintomi da lieve a moderato di COVID-19 che non richiedono ossigenoterapia supplementare per la COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione verso la COVID-19 grave come definito dal Center for Disease Control and prevention (CDC). Le condizioni mediche sottostanti associate a un rischio più elevato di COVID-19 grave sono:

- Età ≥ 65 anni
- Obesità (BMI >30) o peso $>95\%$ percentile aggiustato per età e sesso
- Diabete mellito, tipo 1 e tipo 2
- Patologie cardiovascolari, tra cui:
 - insufficienza cardiaca,



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- malattia coronarica
- cardiomiopatie
- malattie cardiache congenite
- ipertensione
- Patologie cerebrovascolari
- Malattie polmonari croniche, tra cui:
 - BPCO bronchite polmonare ostruttiva cronica
 - asma (da moderata a grave)
 - Interstiziopatie
 - fibrosi cistica
 - ipertensione polmonare
 - embolia polmonare
 - displasia broncopolmonare
 - Bronchiectasie
- Malattie epatiche croniche limitate a:
 - Cirrosi
 - Steatosi non alcolica del fegato
 - Malattia alcolica del fegato
 - Epatite autoimmune
- Fumo, attuale e/o precedente
- Malattia renale cronica
- Emoglobinopatie, tra cui:



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- Malattia a cellule falciformi
- Talassemia
- Stato di immunocompromissione:
 - Immunodeficienze primarie
 - immunodeficienze secondarie
 - HIV (virus dell'immunodeficienza umana)
 - Uso di corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressivi
- Trapianto di organi solidi o di cellule staminali del sangue
- Cancro, precedente o attuale;
- Disturbi della salute mentale limitati a:
 - Disturbi dell'umore, inclusa la depressione
 - Schizofrenia
- Tubercolosi
- Sindrome di Down
- Disturbi del neurosviluppo
 - paralisi cerebrale o altre condizioni che conferiscono complessità medica
 - sindromi genetiche o metaboliche
 - gravi anomalie congenite
- Condizioni neurologiche, compresa la demenza e il morbo di Alzheimer
- Abuso di sostanze
- Dipendenza da presidi medici, tra cui:
 - tracheostomia



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali
Direttore: Dott. Andrea Antinori

- gastrostomia
- ventilazione a pressione positiva che non è correlata alla COVID-19)
- Gravidanza e allattamento.

Criteri di inclusione:

- Eta \geq di 18 anni
- Consenso informato firmato fornito dal paziente, o da rappresentanti legalmente autorizzati dal paziente;
- Diagnosi virologica dell'infezione di SARS-CoV-2 (l'infezione da SARS-CoV-2 confermata da un test antigenico di terza generazione o molecolare con RT-PCR);
- Avere uno o più sintomi lievi o moderati di COVID-19, come ad esempio febbre, tosse, malessere, cefalea, artromialgie, sintomi gastrointestinali, faringodinia, dispnea da sforzo da non più di 10 giorni;

Criteri di esclusione:

Avere una saturazione dell'ossigeno (SpO₂) minore o uguale al 93% in aria ambiente e che persiste per più di 7 giorni;

Avere una serie di patologie sistemiche concomitanti, condizioni o disordini che, in base all'opinione dell'investigator, potrebbero precludere la partecipazione allo studio;

Arruolamento in altri studi clinici interventistici che si realizzano in contemporanea nel corso dei 30 giorni;

Presenza di comorbidità pericolose per la vita o altre condizioni mediche, che secondo l'opinione dell'investigator, potrebbero rendere il paziente non idoneo allo studio;

Avere un'allergia o un'ipersensibilità ai componenti dei farmaci dello studio;

TERAPIA SPERIMENTALE

Braccio A I partecipanti riceveranno un'infusione singola di Sotrovimab (VIR-7832) 500 mg per via endovenosa (IV) per un'ora;

Braccio B: I partecipanti riceveranno un'infusione singola di REGN-COV2 casirivimab 1200 mg e



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

imdevimab 1200 mg (REGN10933 e REGN10987), per via endovenosa (IV) per un'ora;

Braccio C: I partecipanti riceveranno un'infusione singola della combinazione di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1400 mg (LY-CoV555 and LY-CoV016) per via endovenosa (IV) per un'ora.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo Primario

Valutare l'efficacia di MoAbs in termini di riduzione di mortalità, ospedalizzazione e COVID-19 grave al giorno 29 dopo la randomizzazione.

Obiettivi secondari:

- Valutare l'effetto di MoAbs nella prevenzione dell'ospedalizzazione per COVID-19 al giorno 90 dopo la randomizzazione;
- Valutare l'effetto di MoAbs per ridurre la rilevazione di SARS-CoV-2 o i livelli di RNA nei tamponi nasali;
- Valutare l'effetto di MoAbs sulla risoluzione dei sintomi

Altri obiettivi secondari

- Valutare le differenze nella durata sintomi tra MoAbs fino al giorno 29
- Valutare le differenze nella sintomatologia a lungo termine e nella durata tra i MoAbs dopo la clearance virale
- Studiare la risposta immunitaria umorale agli antigeni di SARS-CoV-2 non-Spike
- Studiare la risposta cellulare T agli antigeni virali S ed N nel sottogruppo dei pazienti arruolati
- Valutare se biomarcatori ematochimici, della coagulazione, virali e infiammatori al baseline e durante il follow up sono associati agli esiti clinici e virologici in relazione a qualunque MoAbs nel protocollo di studio
- L'analisi del genotipo virale nel tempo e la caratterizzazione fenotipica delle mutazioni emergenti associate al trattamento. Le varianti emergenti correlate al trattamento, in seguito al fallimento terapeutico, definite come raggiungimento dell'endpoint primario, saranno determinate dal confronto dei risultati ottenuti dal sequenziamento di campioni baseline con i campioni ottenuti al fallimento

Endpoint Primario

Sopravvivenza senza fallimento clinico al giorno 29 dopo la randomizzazione. Il fallimento clinico è



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

valutato da un endpoint composito che include: A) morte per qualsiasi causa; B) progressione a COVID-19 grave; C) punteggio 5 o più nella scala di gravità WHO. La COVID-19 grave è definita da polmonite (febbre, tosse, tachipnea o dispnea) E infiltrati polmonari >50% O ipossiemia (SpO2 < 92% in aria ambiente e/o grave distress respiratorio).

Endpoint secondari

- Proporzione di partecipanti che sperimentano l'ospedalizzazione o accesso in Pronto soccorso entro il giorno 29 e 90;
- Proporzione di partecipanti che presentano COVID-19 grave dopo la randomizzazione fino al giorno 29;
- Variazione della carica virale di SARS-CoV-2 misurata mediante RT-PCR semi-quantitativa tra il giorno della randomizzazione e il giorno 7, 14 e 29;
- Proporzione di partecipanti con SARS-CoV-2 RNA non rilevabile al giorno 7, 14 e 29 dopo la randomizzazione;
- Variazione dello score dei sintomi dal giorno di randomizzazione ai giorni 7, 14 e 29 dopo la randomizzazione;
- Proporzione di partecipanti che manifestano una risoluzione dei sintomi (i.e. con uno score 0 nella scala WHO) ai giorni 7, 14 e 29 dopo la randomizzazione;
- La proporzione di partecipanti con qualsiasi evento avverso (di grado < o uguale a 2 secondo la CTCAE) al giorno 7, 29 dopo la randomizzazione;
- Proporzione dei partecipanti con eventi avversi gravi (di grado > o uguale a 3 secondo la CTCAE) al giorno 7, 29 dopo la randomizzazione;
- Variazione dei marker ematochimici, della coagulazione e infiammatori tra il giorno della randomizzazione e il giorno 7, 29 dopo la randomizzazione;
- Proporzione della mutazione del gene per la proteina spike di SARS-CoV-2 (incluse D614G, N501Y, N501Y.V2, L452Y, L452R, E484K/Q, Y453F e N439K, P681R, T478K and K417N) tra partecipanti che sperimentano l'endpoint primario;
- Proporzione della mutazione del gene per la proteina spike di SARS-CoV-2 (incluse D614G, N501Y, N501Y.V2, L452Y, L452R, E484K/Q, Y453F and N439K, P681R, T478K and K417N) tra partecipanti con una carica virale rilevabile per SARS-CoV-2 al giorno 29 dopo la randomizzazione.

Altri endpoints:



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- Tempo di ripresa allo stato di salute quotidiano (pre-COVID-19) fino al giorno 29;
- Durata della febbre fino al giorno 29 definito come l'ultimo giorno nel diario dei sintomi registrati dal paziente sul quale è stata registrata una temperatura più alta di 37,8 °C o è avvenuta l'assunzione di farmaci antipiretici, come il paracetamolo o l'ibuprofene;
- La proporzione di pazienti che riportano sintomi a lungo termine post COVID-19 dal giorno 19 al giorno 90 secondo il trattamento per braccio;
- La proporzione di partecipanti che hanno una risposta sierologica post-trattamento definita come l'aumento dei titoli di IgG dal giorno del dosaggio del valore di base all'antigene N di SARS-CoV-2 fino al giorno 29 e 90.
- La combinazione di fattori demografici, clinici, biologici associate all'efficacia dei trattamenti.

SOTTOSTUDIO IMMUNOLOGICO IMMUNE-MONET (N=20 PARTECIPANTI)

Per ciascun braccio dello studio (Sotrovimab 500 mg [Arm A] vs casirivimab 1200 mg and imdevimab 1200 mg [Arm B] vs bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg [Arm C]), saranno arruolati 20 partecipanti per il sottostudio Immune-Monet. Ciascun partecipante fornirà campioni ematici per lo studio del seiro e delle cellule mononucleate (PBMCs) al momento dell'arruolamento e nei giorni 7,14 e 29.

Endpoint primario

- Quantificazione di linfociti (totali e sottopopolazioni) circolanti nei diversi timepoints dello studio

Endpoints secondari

- Quantificazione (totale e sottopopolazioni), descrizione morfologica e fenotipica dei monociti circolanti nel sangue periferico nei diversi timepoints dello studio
- Quantificazione delle seguenti citochine:: CCL3 / MIP-1 α , CXCL10 / IP-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12 p70 e TGF- β , nei campioni di siero nei diversi timepoints dello studio
- Analisi Transcrittomica dei recettori cellulari T e B nei diversi timepoints dello studio;
- Misurazione dell'espressione dell'inflammasoma NLRP3, caspase 1,3,4,5 e citochine intracellulari pro infiammatorie (PBMCs)

SOTTOSTUDIO DI FARMACOCINETICA (PK OF COVID-19 MAB, N=150 PARTECIPANTI)

Gli anticorpi monoclonali saranno misurati nel siero e nel plasma utilizzando un metodo validato Liquid Chromatography-Mass/ Mass Spectrophotometry (LC-MS/MS) con un limite inferiore di quantificazione di 10-25 mg/L. I campioni verranno prelevati ad ogni timing utile per meglio definire il profilo di ciascun anticorpo monoclonale.



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

Gli stessi campioni saranno eventualmente verificati e quantificati con metodo immunoenzimatico (as example with EILSA or SIMOA instruments)

STUDY ASSESSMENTS E PROCEDURE

Screening (Giorno -1/Giorno 1)

Allo screening gli investigatori o i medici delegati devono controllare l' idoneità del paziente allo studio e ottenere il consenso informato.

Verranno eseguite le seguenti procedure:

- Caratteristiche demografiche;
- Storia medica e cure mediche in corso;
- Esame obiettivo e parametri vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura);
- Test di gravidanza su urine allo screening (per donne potenzialmente fertili);
- Esami ematochimici di routine (emocromo, creatinina, BUN, sodio, potassio, ALT, AST, LDH, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, PCR);
- Sierologia per SARS-CoV-2;
- Risposta delle cellule T agli antigeni S e N (in un sottogruppo di pazienti);
- PCR SARS-CoV-2 su tamponi naso-faringei tramite reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR) quantitativa e per sequenziamento genotipico;
- Il tampone naso-faringeo sarà conservato per il sequenziamento genotipico in pazienti failure per studiare le varianti emergenti dipendenti dal trattamento;
- Consegna di Patient Card ai partecipanti con i contatti del personale.

BASELINE (Giorno 1)

Lo screening, la randomizzazione e la visita di baseline potranno essere eseguite lo stesso giorno e nessun altra procedura deve essere ripetuta.

Alla visita di baseline, i partecipanti idonei saranno randomizzati (1:1:1) per ricevere:

- **Trattamento del Gruppo A (braccio sperimentale):** i partecipanti nel braccio A sperimentale riceveranno un infusione singola di Sotrovimab ((VIR-7832) 500 mg per via endovenosa (IV) per un'ora;
- **Trattamento del Gruppo B (braccio sperimentale):** i partecipanti nel braccio B sperimentale riceveranno un infusione di REGN-COV2 casirivimab 1200 mg e imdevimab 1200 mg (REGN10933 e REGN10987), per via endovenosa (IV) per un'ora;
- **Trattamento del Gruppo C (braccio di controllo):** I partecipanti riceveranno una un'infusione singola della combinazione di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1400 mg (LY-CoV555 and LY-CoV016) per via endovenosa (IV) per un'ora.



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

Dopo la randomizzazione, verranno eseguite le seguenti valutazioni al baseline:

- Esame obiettivo e misurazione dei parametri vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura);
- Istruzioni su ciò che i partecipanti dovranno effettuare in caso di peggioramento dei sintomi o ospedalizzazione;
- Un diario dei sintomi per lo studio sarà consegnato al paziente e sarà istruito dallo staff in sito su come completarlo;
- Terapie concomitanti;
- Somministrazione farmaco sperimentale (IMP);
- Raccolta degli eventi avversi.

VISITE DI FOLLOWUP (Giorno 7, 14, 29 E 90)

Durante le visite di follow-up (dopo il Giorno 1) fino al Giorno 29, le misurazioni della saturazione di ossigeno periferica devono essere controllate da un medico e/o investigate in maniera più accurata secondo parere dell'investigatore. Il partecipante deve essere valutato per infezione severa da COVID-19, caratterizzata da un minimo di polmonite (febbre, tosse, tachipnea, o dispnea, E infiltrati polmonari) E ipossia ($SpO_2 < 92\%$ e/o distress respiratorio) E un punteggio di 5 o superiore secondo la Scala di Progressione Clinica del WHO presente nell'Appendice A. Nel caso in cui il paziente sviluppi un'infezione severa da COVID-19 come definita precedentemente, sarà effettuato un sequenziamento genotipico del SARS-CoV2 su tampone nasofaringeo. Nel caso in cui si sospetti la presenza di un'infezione severa da COVID-19, procedure diagnostiche quali TC o Ecografia Toracica o valutazione dell'ipossia con emogas analisi arteriosa, saranno valutate dall'Investigatore secondo le linee guida correnti.

Le seguenti valutazioni dovranno essere completate nei Giorni 7, 14, 29 e 90:

- Esame obiettivo e parametri vitali vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura);
- Test ematochimici di routine (emocromo, creatinina, BUN, sodio, potassio, ALT, AST, LDH, fibrinogeno, D-dimeri, ferritina, PCR) al Giorno 7 e 29;
- Sierologia per SARS-CoV-2 (IgA, IgG, IgM e anticorpi neutralizzanti) al Giorno 7, 29 e 90;
- Risposta delle cellule T agli antigeni S e N (in un sottogruppo di pazienti) al Giorno 7, 29 e 90;
- PCR per SARS-CoV2 su tampone nasofaringeo al Giorno 7, 14 e 29. Il sequenziamento genotipico sarà effettuato in caso di fallimento e al Giorno 29 nel caso in cui il SARS-CoV-2 sia ancora



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

rilevabile al tampone nasofaringeo;

- Farmaci concomitanti;
- Raccolta degli eventi avversi.

Gli interventi dello studio e il diario dei sintomi riferiti dai partecipanti saranno dispensati agli stessi partecipanti secondo il protocollo di studio sia tramite medico di medicina generale che tramite USCAR durante la visita a casa o in ospedale in un'area dedicata a pazienti positivi al COVID-19, secondo le indicazioni AIFA, l'organizzazione regionale e anche secondo le preferenze e/o le risorse del centro.

Interruzione E Visita Di Withdrawn

I partecipanti che interrompono gli interventi di studio prima del completamento del periodo di trattamento, devono essere incoraggiati a continuare ad essere monitorati per tutte le visite rimanenti dello studio.

I partecipanti che si ritirano dallo studio devono essere incoraggiati a completare tutte le attività possibili pianificate per la visita del Giorno 29 al momento del ritiro del consenso. Ogni evento avverso presente al momento del ritiro deve essere monitorato secondo i requisiti di sicurezza.

Lo stato di sopravvivenza al Giorno 29 è richiesto per tutti i partecipanti randomizzati e deve essere riportato anche per i partecipanti che abbandonano lo studio ove permesso dalle linee guida locali. Un partecipante che stia prendendo in considerazione l'abbandono dello studio, deve essere informato dall'Investigatore circa le opzioni modificate di follow-up (contatto telefonico, contatto con un parente o con il medico curante o informazioni dalle cartelle cliniche).

Persi al Follow Up

Un partecipante viene considerato assente al follow up quando si presenta ripetutamente alle visite programmate o non può essere contattato dal centro.

Devono essere intraprese le seguenti azioni se un partecipante non torna al centro per una visita richiesta dallo studio:

Il sito deve tentare di contattare il partecipante e riprogrammare la visita mancante il prima possibile e deve comunicare al partecipante l'importanza di seguire il programma di visite assegnato e accertarsi che desideri e/o debba continuare lo studio.

Prima che un partecipante sia dichiarato assente al follow up, l'investigatore o un suo delegato, devono fare qualsiasi sforzo necessario per recuperare il contatto con il partecipante (ove possibile 3 telefonate e, se necessario, una lettera certificata all'ultimo indirizzo mail noto del partecipante o altri metodi



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

equivalenti). Questi tentativi di contatto devono essere documentati nella cartella clinica.

Se il partecipante dovesse continuare a essere irrintracciabile, verrà considerato rinunciario e avrà abbandonato lo studio.

Il personale del centro, o una terza parte indipendente, cercherà di monitorare lo stato di sopravvivenza del partecipante, secondo le limitazioni legali e etiche, per tutti i partecipanti randomizzati, inclusi quelli che non hanno ricevuto il farmaco sperimentale (IMP).

Potranno essere utilizzate fonti pubbliche per avere informazioni circa lo stato di sopravvivenza. Se lo stato di sopravvivenza dovesse essere determinato come deceduto, sarà documentato e il partecipante non sarà considerato assente al follow up.

Diario Dei Sintomi Riferiti Dai Partecipanti

Durante i primi 29 giorni, ai partecipanti verrà richiesto di riportare in un diario (Appendice B) i sintomi da COVID-19 e la temperatura.

Nel Giorno 1, i partecipanti verranno istruiti dal personale del centro sulle modalità di compilazione del diario. È importante che i partecipanti rispondano alle domande senza essere influenzati da nessuno. Le valutazioni del Giorno 1 devono essere completate prima della somministrazione del farmaco sperimentale (IMP). Ai partecipanti è richiesto di compilare tutte le informazioni richieste nel diario ogni sera a partire dal Giorno 1 fino al 29 (i dati del Giorno 29 possono essere completati insieme al personale del centro durante la visita del Giorno 29, se la visita avviene nel Giorno 29 oppure un altro giorno all'interno della finestra della visita del Giorno 29). Dal Giorno 29 al Giorno 90 il diario andrà completato una volta a settimana.

Il diario richiede ai partecipanti di riferire quanto segue:

Temperatura, affanno, difficoltà respiratorie, brividi, tosse, fatica, artromialgie, sensazione di calore o febbre, cefalea, nausea, vomito e diarrea.

Promemoria Del Diario E Revisione Del Diario Da Parte Dello Staff

Ai partecipanti verrà ricordato ogni giorno fino alla fine dello studio di completare il diario. Il promemoria verrà inoltrato tramite dispositivi elettronici. Nel caso in cui un dispositivo elettronico non fosse disponibile quando il partecipante viene randomizzato, ci sarà un diario cartaceo alternativo con istruzioni dettagliate per i partecipanti e il personale del sito. Il diario sarà controllato dal personale del sito personalmente con ogni partecipante secondo le procedure dello studio.

Le risposte dei diari dei partecipanti saranno trascritte nelle eCRF.



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

"Lazzaro Spallanzani"

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

I partecipanti che riportano un peggioramento dei sintomi per qualsiasi causa durante lo studio, devono rivolgersi al punto di cura più vicino o al pronto soccorso. Questi eventi saranno registrati al momento della notifica, e durante il follow-up per valutare gli endpoint dello studio, l'ospedalizzazione o la morte.

Piano Statistico

Si tratta di uno studio clinico adattivo di fase 4 (cioè successivo all'approvazione), a più bracci, a più fasi, in aperto, multicentrico, randomizzato per soggetti adulti (di età ≥ 18 anni) con infezione da SARS-CoV-2 da lieve a moderata confermata molecolarmente.

Questo studio confronterà l'efficacia dei tre MoAbs anti-SARS-CoV-2 attualmente approvati. Lo studio è progettato per randomizzare i partecipanti con rapporto 1:1:1 a ricevere: 1) sotrovimab (Xevudy); 2) casirivimab/imdevimab (Regeneron); 3) bamlanivimab/etesevimab (Lyli). Il bamlanivimab/etesevimab servirà come braccio di controllo attivo.

Il disegno adattivo dello studio includerà:

- A. Disegno sequenziale a 3 fasi
- B. Disegno a più bracci (i confronti multipli sono regolati secondo il metodo Dunnet)
- C. Regola di arresto vincolante per l'efficacia (funzione di spesa alfa secondo O'Brien e Fleming)
- D. Regola di arresto vincolante per l'inutilità (funzione di spesa beta secondo O'Brien e Fleming)
- E. Ricalcolo della dimensione del campione aperto (secondo l'efficacia osservata con il 90% di potenza per la fase successiva)

Lo studio è disegnato sull'ipotesi (di superiorità) che almeno uno dei bracci di prova, sotrovimab o casirivimab/imdevimab, migliori la frequenza dei pazienti che incontrano l'endpoint primario dall'85% previsto nel braccio di controllo a $\geq 92,5\%$ in almeno uno dei bracci di prova (cioè $RD \geq 7,5\%$). Se l'ipotesi sperimentale è vera, lo studio ha un errore alfa a una coda di $<0,025$ e una potenza complessiva $>90\%$.

Definizione del campione di studio

Dimensione media del campione di 936 pazienti (da un minimo di 300 a un massimo di 1239 pazienti)

Analisi di efficacia (outcome primario)

L'analisi ad interim e l'analisi finale saranno effettuate tenendo conto dell'effetto potenziale di ogni singolo componente del progetto adattivo.



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali
Direttore: Dott. Andrea Antinori

Analisi degli outcomes secondary

L'analisi degli endpoint secondari ed esplorativi sarà effettuata mediante modelli di regressione. I risultati espressi da variabili binarie saranno valutati da un modello di regressione logistica, i risultati espressi da variabili continue saranno valutati da un modello di regressione lineare. Il modello di regressione lineare mista polinomiale con intercetta casuale a livello dei partecipanti e pendenza casuale a livello del tempo dopo la randomizzazione sarà utilizzato per modellare la cinetica delle misure continue ripetute.

Software per simulazione e analisi

Il disegno dello studio, l'analisi intermedia e l'analisi primaria del risultato primario saranno effettuate da ICON ADDPLAN V 6.1. È un pacchetto statistico che contiene un algoritmo approvato per trattare il disegno adattivo secondo gli standard EMA e FDA. L'analisi degli esiti secondari sarà effettuata alla fine della sperimentazione e sarà eseguita da STATA V.15.

Durata del Reclutamento

9 mesi

Data d'inizio prevista / Data di fine prevista

1 Dicembre 2021.

La fine dello studio è definita come la data in cui l'ultimo paziente complete l'ultima valutazione dello studio, si ritira dallo studio o è assente alla visita di follow up.

Analisi dei dati e relazione finale dello studio

Dicembre 2022

Regolamenti e aspetti etici

Lo studio clinico sarà condotto secondo le norme dell'Agenzia Nazionale per lo Sviluppo dei Farmaci (AIFA) e del Ministero della Salute italiano. Un Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC) consiglierà il gruppo di coordinamento dello studio per fornire la supervisione e il monitoraggio della condotta degli studi clinici, per proteggere gli interessi etici e per garantire la sicurezza dei partecipanti e la validità e integrità dei dati dello studio. L'IDMC sarà composto da 2 a 5 membri, selezionati tra trialisti esperti in malattie infettive, statistici, farmacisti ospedalieri ed esperti in rianimazione. Nessun membro



ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

dell'IDMC ha un coinvolgimento diretto nel disegno o nella conduzione dello studio.

Fattibilità e aspetti tecnici

L'intervento dello studio e il diario dei sintomi riferiti dai partecipanti saranno distribuiti ai partecipanti, secondo il protocollo dello studio, da:

- Ambulatori ospedalieri in un'area dedicata degli ospedali per i pazienti COVID-19 positivi;
- Ambulatori territoriali con setting predisposto dai medici di medicina generale (MMG) o dalle aziende sanitarie territoriali (ASL)
- Visita domiciliare da parte del medico di base o USCAR, se ammessi da indicazioni AIFA e organizzazione regionale

Attualmente l'AIFA ha approvato solo la somministrazione di MoAbs in ambiente intra-ospedaliero, quindi tutte le procedure di sperimentazione, compresa la somministrazione del farmaco e la gestione del follow-up, saranno eseguite secondo le indicazioni dell'AIFA e le disposizioni normative, e dall'organizzazione a livello regionale.

Al fine di ampliare il setting di somministrazione e di creare una rete senza precedenti tra gli operatori sanitari intra ed extra-ospedalieri, la SIMIT e altre società scientifiche (la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie -SIMG), potrebbero essere coinvolte nello studio.

La possibilità di somministrazione precoce di una terapia specifica rappresenta un'opportunità di fondamentale importanza nella gestione dei pazienti non ospedalizzati e implica l'utilizzo di una rete territoriale in grado di identificare i pazienti COVID all'insorgenza dei primi sintomi di malattia o comunque nelle prime ore di diagnosi di laboratorio.

Screening e arruolamento differito

Per soddisfare il criterio di testare e trattare contestualmente in tutti i casi in cui è tecnicamente fattibile, screening, arruolamento, randomizzazione, somministrazione della terapia e osservazione degli effetti collaterali immediati, devono occorrere nello stesso giorno, nel setting assistenziale in cui viene fatta la prima osservazione del paziente. L'unica eccezione a questo schema, è data dalla possibilità di screenare telefonicamente il paziente da parte del MMG quando il paziente si trova ancora al domicilio con successivo invio al centro di somministrazione più vicino al domicilio del paziente.

Screening, arruolamento, randomizzazione, somministrazione e osservazione contestuale

La somministrazione del farmaco nei POC territoriali (strutture COVID post-acute e strutture residenziali territoriali) può essere gestita da un team specifico (team territoriale), che sarà responsabile della somministrazione sicura del farmaco ed effettuerà il periodo di osservazione.

Presso il centro di riferimento per la somministrazione dovranno essere effettuate le seguenti procedure:


ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE

“Lazzaro Spallanzani”

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
UOC Immunodeficienze Virali

Direttore: Dott. Andrea Antinori

- raccolta delle caratteristiche demografiche;
- raccolta dell’anamnesi patologica remota, prossima e farmacologica;
- esecuzione dell’esame obiettivo e verifica dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, respiratoria, temperatura);
- esecuzione degli esami di laboratorio (previsti dal protocollo di studio);
- esecuzione di test sierologico per SARS-CoV-2;
- esecuzione di tampone molecolare nasofaringeo per la PCR e sequenziamento genotipico.

Follow up

Le attività di follow up saranno svolte presso il centro di somministrazione della terapia in collaborazione con il Medico di Medicina Generale dell’assistito e del MMG afferente al network di ricerca SIMG che ha effettuato l’arruolamento. In caso di somministrazione presso una struttura residenziale, il follow up verrà svolto dal Team che ha provveduto alla somministrazione in collaborazione con il Medico di Medicina Generale dell’assistito e del MMG afferente al network di ricerca SIMG che ha effettuato l’arruolamento.

La tabella seguente riassume per ciascuna fase e per ciascun POC, con le figure professionali coinvolte:

SETTING ASSISTENZIALE CUI IL PAZIENTE AFFERISCE O IN CUI SI TROVA ALLA PRIMA VALUTAZIONE	FIGURE PROFESSIONALI/STRUTTURE OPERATIVE COINVOLTE IN BASE A SETTING ASSISTENZIALE (POINT OF CARE, POC) E FASE DI STUDIO		
	SCREENING, ARRUOLAMENTO (quando differibile)	RANDOMIZZAZIONE, SOMMINISTRAZIONE E OSSERVAZIONE (quando contestuale allo screening)	FOLLOW-UP
POC ospedaliero con S.O. di Malattie Infettive	Infettivologo, medico PS	UUOO Malattie Infettive Pronto Soccorso	UUOO Malattie Infettive o MMG del paziente arruolato e/o eventuale MMG rete SIMG che ha arruolato il paziente

**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**

"Lazzaro Spallanzani"

*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico***UOC Immunodeficienze Virali**

Direttore: Dott. Andrea Antinori

POC ospedaliero rete territoriale senza S.O. di Malattie Infettive	MMG rete SIMG, medico PS	Personale UUOO COVID-19 o equivalenti, riferimento a UUOO Malattie Infettive	Personale UUOO COVID-19 o equivalenti o UUOO Malattie Infettive (previo contatto)/MMG del paziente arruolato e eventuale MMG rete SIMG che ha arruolato il paziente
POC territoriale presso struttura dedicata COVID postacuti	MMG rete SIMG, medici USCA	Personale della UUOO postacuti COVID-19, riferimento a UUOO Malattie Infettive	Personale della struttura postacuti COVID/ MMG del paziente arruolato e eventuale MMG rete SIMG che ha arruolato il paziente
POC territoriale residenziale	MMG rete SIMG, medici USCA	Personale team territoriale o team infettivologico dedicato	Personale team territoriale/ MMG del paziente arruolato e eventuale MMG rete SIMG che ha arruolato il paziente
Domicilio	MMG rete SIMG, medici USCA	Riferimento paziente al presidio infettivologico più favorevole per somministrazione terapia (vedi sopra)	Personale team territoriale/ MMG del paziente arruolato e eventuale MMG rete SIMG che ha arruolato il paziente