

SINOSSI

Titolo dello studio	Studio clinico randomizzato, controllato, in aperto a gruppi paralleli, multicentrico, di fase 3, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità degli anticorpi monoclonali Casirivimab più Imdevimab e Sotrovimab in pazienti con COVID-19 in fase precoce (AntiCov).
EudraCT Number	2021-004035-88
Promotore	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
Centro Coordinatore	Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma (Prof. Luca Richeldi)
Obiettivi dello studio	<p>Gli obiettivi primari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none">- Esplorare l'efficacia degli anticorpi monoclonali (casirivimab più imdevimab e sotrovimab) e della terapia standard nei pazienti con COVID-19 valutando la progressione di malattia misurata come ricoveri, desaturazione ossiemoglobinica $\geq 4\%$, o saturazione periferica $\leq 92\%$, durante il periodo di follow-up di 30 giorni nei pazienti a basso rischio di progressione di malattia.- Esplorare l'efficacia degli anticorpi monoclonali (casirivimab più imdevimab e sotrovimab) nei pazienti con COVID-19 valutando la progressione di malattia misurata come ricoveri, desaturazione ossiemoglobinica $\geq 4\%$, o saturazione periferica $\leq 92\%$, durante il periodo di follow-up di 30 giorni nei pazienti ad alto rischio di progressione di malattia. <p>Gli Obiettivi Secondari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none">- Valutare sicurezza e tollerabilità dei trattamenti di studio nel periodo di follow-up (30 giorni)- Verificare la riduzione della mortalità a 30 giorni dalla positività per SARS-Cov-2- Valutare l'impatto degli anticorpi monoclonali sulla produttività nei luoghi di lavoro/scuola in termini di perdita dei giorni di lavoro (giorni di malattia)/scuola durante il periodo di follow-up di 30 giorni.
Endpoints	<p><u>Endpoint Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Progressione della malattia definita come: ricovero, desaturazione di ossigeno $\geq 4\%$ e saturazione di ossigeno periferica $\leq 92\%$ durante il periodo di follow-up (30 giorni). <p><u>Endpoint Secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Incidenza e gravità degli eventi avversi (AE), con gravità determinata secondo la scala di gravità a 5 punti (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versione 5.0 [NCI CTCAE, v.5.0]) durante il periodo di follow-up (30 giorni)- Percentuale di pazienti ricoverati in Pronto Soccorso per malattia COVID-19 durante il periodo di follow-up- Mortalità per tutte le cause a causa della malattia COVID-19- Numero di giorni persi sul luogo di lavoro/scuola durante il periodo di follow-up di 30 giorni.

Disegno dello Studio	Studio clinico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, multicentrico, di fase IIb/IV volto a valutare la sicurezza ed efficacia degli anticorpi monoclonali casirivimab più imdevimab, sotrovimab e terapia standard nei pazienti con COVID-19 con sintomi lievi moderati a basso rischio di progressione di malattia, e valutare la sicurezza ed efficacia degli anticorpi monoclonali casirivimab più imdevimab e sotrovimab nei pazienti con COVID-19 con sintomi lievi moderati ad alto rischio di progressione di malattia.
Study Population	<p><u>Criteri di inclusione</u></p> <p>Per entrambe le coorti di studio (alto e basso rischio)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni 2. Aver firmato il Consenso informato 3. Acconsentire alla raccolta di un campione tramite tampone nasofaringeo 4. Pazienti non ospedalizzati 5. Avere uno o più sintomi COVID-19, di entità lieve o moderata, quali febbre, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, dolori muscolari, sintomi di natura gastrointestinale, o respiro corto 6. Avere un campione di positività per l'infezione virale SARS-CoV-2 <p><u>Criterio per la stratificazione del rischio</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Essere ad alto rischio di sindrome COVID-19 severa, definita con la presenza di una o più delle condizioni che seguono: età ≥ 65 anni; BMI ≥ 30 kg/m²; malattia renale cronica; malattia polmonare cronica, che include BPCO (BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva), asma (moderata o severa), interstiziopatia polmonare, fibrosi cistica, ipertensione polmonare; diabete; problemi cardiaci (come insufficienza cardiaca, coronaropatia, cardiomiopatie o ipertensione), stato di immunocompromissione; malattie epatiche; ictus o malattie cerebrovascolari <p>I soggetti che soddisfano i criteri di inclusione ma non la condizione di alto rischio saranno inclusi nel gruppo basso rischio.</p> <p><u>Criteri di esclusione</u></p> <p>I partecipanti verranno esclusi dallo studio se saranno presenti uno o più dei seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avere una saturazione SpO₂ $\leq 92\%$ o PaO₂/FiO₂ < 300 2. Frequenza respiratoria ≥ 30 al minuto 3. Frequenza cardiaca ≥ 125 al minuto 4. Ricovero in ospedale per malattia COVID-19 5. Insufficienza respiratoria secondaria dovuta al COVID-19 6. Avere note allergie ad uno qualsiasi dei componenti utilizzati nella formulazione degli interventi 7. instabilità emodinamica 8. Sospetta o dimostrata grave infezione batterica, fungina, virale o di altro tipo (oltre a COVID-19) che a parere dello sperimentatore potrebbe costituire un rischio durante l'intervento 9. Avere qualsiasi comorbidità che richieda un intervento chirurgico entro 7 giorni o che sia considerata pericolosa per la vita entro 29 giorni 10. Avere qualsiasi malattia, condizione o disturbo sistemico concomitante grave che, a parere dello sperimentatore, dovrebbe precludere la partecipazione a questo studio 11. Avere nel passato un test sierologico SARS-CoV-2 positivo

	<p>12. Aver ricevuto un intervento sperimentale per la profilassi SARS-CoV-2 entro 30 giorni prima della somministrazione (sono consentiti i vaccini anti-COVID-19)</p> <p>13. Aver ricevuto un trattamento con un anticorpo monoclonale specifico per SARS-CoV-2</p> <p>14. Avere una storia di trattamento al plasma COVID-19 convalescente</p> <p>15. Aver partecipato, negli ultimi 30 giorni, a uno studio clinico che prevedesse un intervento sperimentale. Se il precedente intervento sperimentale ha una lunga emivita, pari a 5 emivite o 30 giorni, a seconda di quale sia più lungo, dovrebbe essere trascorso il tempo necessario</p> <p>16. Sono contemporaneamente iscritti a qualsiasi altro tipo di ricerca medica giudicata compatibile a livello medico o scientifico con questo studio</p> <p>17. Donna incinta o in allattamento</p>
Trattamento di Studio	<p>I trattamenti previsti per questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casirivimab 1200 mg + imdevamib 1200 mg (Regeneron-Roche), - Sotrovimab 500 mg (GlaxoSmithKline), - standard di cura*. <p>* standard di cura (SOC) definito, secondo le "RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19. Vers. 2 – Agg. 26/04/2021" [12] come: Terapia sintomatica: Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.</p>
Durata Pianificata dello studio	<p>Periodo di set-up: 1 mese</p> <p>Periodo di arruolamento: 8 mesi</p> <p>Periodo di trattamento: singola infusione entro 72 ore dal primo campione positivo per SARS-CoV-2</p> <p>Periodo di follow-up: 1 mese</p> <p>Analisi dei dati e produzione del final study report: 2 mesi</p>
Sample size	<p>La dimensione del campione è discussa per l'endpoint primario di efficacia dello studio, definito come la percentuale di pazienti clinicamente peggiorati al giorno 30 dopo la somministrazione del farmaco in studio.</p> <p>La dimensione del campione è giustificata separatamente per i pazienti a basso e ad alto rischio.</p> <p><u>Coorte di pazienti a basso rischio:</u></p> <p>Le considerazioni sulla dimensione del campione per questa coorte di pazienti si basano sulla precisione della stima per la percentuale di pazienti clinicamente peggiorati al giorno 30.</p> <p>Non esiste un'ipotesi statistica formale, quindi tutti i risultati degli endpoint di efficacia e sicurezza saranno presentati con intervalli di confidenza (IC) al 95% e spiegati in modo descrittivo.</p> <p>Per questa coorte è prevista una dimensione del campione di circa 100 pazienti per gruppo di trattamento. Un totale di 300 pazienti a basso rischio sarà randomizzato in questa coorte.</p> <p>Nel gruppo di trattamento Standard of Care è prevista una percentuale di pazienti peggiorati pari al 5%. Pertanto, una dimensione del campione di 100 pazienti produce un intervallo di confidenza bilaterale del 95% con un'ampiezza pari al 9,6% quando la percentuale del gruppo di trattamento è del 5%.</p>

	<p>Nel gruppo casirivimab 1200 mg più imdevimab 1200 mg così come nel gruppo sotrovimab 500 mg è prevista una percentuale di pazienti peggiorati pari all'1,5%.</p> <p>Pertanto, una dimensione del campione di 100 pazienti per ciascun gruppo di trattamento produce un intervallo di confidenza bilaterale con un'ampiezza pari al 6,2% quando la percentuale del gruppo di trattamento è 1,5%.</p> <p>Per i calcoli è stata utilizzata la formula di Clopper-Pearson.</p> <p><u>Coorte di pazienti ad alto rischio:</u></p> <p>Non è previsto alcun confronto statistico tra i due gruppi di trattamento sperimentale.</p> <p>Il test della proporzione di un campione viene utilizzato per valutare se le percentuali dei gruppi di trattamento (P1) sono significativamente diverse da un valore ipotizzato (P0). Questa è chiamata l'ipotesi della disuguaglianza.</p> <p>Un campione di 80 pazienti per gruppo di trattamento raggiunge l'80% di potenza per rilevare una differenza (P1-P0) del 10% utilizzando un test esatto a due code con un livello di significatività (alfa) del 5%. Questi risultati presuppongono che la percentuale di popolazione ipotizzata sotto l'ipotesi nulla (P0) sia 15% e sia 5% sotto l'ipotesi alternativa (P1). Un totale di 180 pazienti ad alto rischio sarà randomizzato in questa coorte.</p> <p>Complessivamente, la dimensione del campione dello studio sarà pari a 460 pazienti.</p>
Analisi statistica	<p>Di seguito viene descritta l'analisi statistica prevista al momento della pianificazione dell'indagine. Un piano dettagliato di analisi statistica (SAP) sarà pubblicato dopo l'inizio dello studio. I contenuti del SAP includeranno gli obiettivi dell'indagine, il tipo di analisi primaria, una chiara specificazione di tutti gli endpoint primari e secondari, descrizioni complete e dettagliate dei metodi statistici per l'analisi dei dati e affronteranno questioni speciali come la definizione dei principali violazioni del protocollo, valori mancanti procedura di sostituzione, considerazioni sul potere e analisi esplorative. Il piano sarà rivisto e potrebbe essere aggiornato prima del blocco del database dello studio.</p> <p>Tutte le analisi statistiche e l'elaborazione dei dati verranno eseguite utilizzando il software SAS® (versione 9.4 o successiva) su un sistema operativo Windows 10 PRO.</p> <p>Le statistiche descrittive saranno fornite in tabelle riepilogative in base al tipo di variabile.</p> <p>Le variabili continue saranno riassunte da statistiche descrittive (numero di casi, media e deviazione standard [DS], mediana, minimo e massimo). Le variabili categoriali saranno riassunte utilizzando conteggi di pazienti e percentuali.</p> <p>Tutti i p-value saranno arrotondati alla terza cifra decimale. Se non diversamente specificato, il livello di significatività utilizzato per i test statistici sarà 0,05 e verranno utilizzati i test a due code.</p> <p>L'analisi statistica sarà eseguita separatamente per i pazienti a basso e ad alto rischio.</p> <p>Tutti i dati raccolti saranno presentati in elenchi di dati per paziente.</p>