



**Studio clinico adattativo, randomizzato, controllato con placebo, sull'uso di  
ANTICorpi monoclonali nei pazienti affetti da forma lieve-moderata di COVID-19  
(MANTICO)**

**SINOSSI DEL PROTOCOLLO DI STUDIO**

**Sponsor**

**AOUI Verona**

**Principal Investigator**

Evelina Tacconelli<sup>1</sup>

**Co-Principal Investigator**

Carlo Tascini<sup>2</sup>

**Comitato Scientifico e Statistico**

Evelina Tacconelli<sup>1</sup>

Fulvia Mazzaferri<sup>1</sup>

Alessia Savoldi<sup>1</sup>

Elena Carrara<sup>1</sup>

Massimo Mirandola<sup>1</sup>

Eleonora Cremonini<sup>1</sup>

Gloria Santoro<sup>1</sup>

Erica De Carli<sup>1</sup>

Andrea Ripoli<sup>3</sup>

Giovanna Scroccaro<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sezione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

<sup>2</sup> Azienda Sanitaria Univesitaria del Friuli Centrale, Unità Operativa Complessa di Malattie infettive, Udine

<sup>3</sup> Fondazione Toscana G. Monasterio

<sup>4</sup> Regione del Veneto, Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici

EUDRACT N: 2021-002612-31

Finanziatore: AIFA



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA  
VERONA

(D.Lgs. n. 517/1999 - Art. 3 L.R. Veneto n. 18/2009)



---

DIPARTIMENTO AD ATTIVITÀ INTEGRATA MEDICO-GENERALE

---

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI - *Direttore: Prof.ssa Evelina Tacconelli*

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 8243 - Fax 045 812 8245

e-mail: [evelina.tacconelli@univr.it](mailto:evelina.tacconelli@univr.it) – [malattie.infettive@aovr.veneto.it](mailto:malattie.infettive@aovr.veneto.it)

---

## Sommario

<b>1</b>	<b>DISEGNO DELLO STUDIO.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>POPOLAZIONE IN STUDIO.....</b>	<b>4</b>
2.1	CRITERI DI INCLUSIONE .....	4
2.2	CRITERI DI ESCLUSIONE .....	5
<b>3</b>	<b>INTERVENTO.....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>OBIETTIVI ED ENDPOINT.....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>RIASSUNTO DELLO SCHEMA DELLE ATTIVITÀ.....</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>EVENTUALI STUDI ANCILLARI.....</b>	<b>8</b>
<b>7</b>	<b>ANALISI STATISTICA.....</b>	<b>8</b>
7.1	DETERMINAZIONE DEL SAMPLE SIZE.....	8
7.2	ANALISI AD INTERIM PIANIFICATA.....	9
7.3	ANALISI DI SOTTOGRUPPO .....	10
<b>8</b>	<b>FATTIBILITÀ .....</b>	<b>10</b>

## 1 DISEGNO DELLO STUDIO

Trial adattativo di gruppo-sequenziale di fase 3, randomizzato in singolo cieco, controllato con placebo, multicentrico, volto a valutare l'efficacia di anticorpi monoclonali neutralizzanti umani per il trattamento di pazienti non ospedalizzati di almeno 50 anni, affetti da COVID-19 in una fase precoce dell'infezione (entro 4 giorni dall'esordio dei sintomi). Questo disegno consente, sulla base dei risultati di analisi intermedie (analisi ad interim) da realizzarsi in momenti prefissati dello studio, l'interruzione precoce della sperimentazione per ragioni di sicurezza, futilità o per manifesta efficacia di un trattamento sperimentale. Essendo al momento previsti due bracci, i risultati delle analisi intermedie consentiranno di proseguire l'arruolamento di entrambi i gruppi sperimentali o di terminarne uno o entrambi.

Tutti i partecipanti saranno assegnati in modo casuale ed in egual misura nel braccio di controllo e in ciascuno di due bracci sperimentali (1:1:1). La lista di randomizzazione sarà effettuata sulla base di blocchi permutati con apposita procedura per garantire un arruolamento uniforme rispetto ai centri partecipanti e conferire maggiore validità estrinseca ai risultati dello studio. La gestione della randomizzazione avverrà mediante una piattaforma interattiva (REDCap®).

I partecipanti, a differenza dello sperimentatore e del personale del centro sperimentatore autorizzato a collaborare alla realizzazione dello studio, non saranno a conoscenza del braccio di studio assegnato dalla randomizzazione. Per tale motivo sarà somministrato un placebo rispettando le stesse procedure ed utilizzando gli stessi strumenti dei bracci sperimentali.

La scelta della somministrazione del placebo è essenziale per minimizzare il rischio di dropout. Lo studio senza placebo presenterebbe, infatti, un alto rischio che numerosi pazienti con forma lieve/moderata siano persi al follow up. Un rapporto di monitoraggio settimanale sarà prodotto dal centro coordinatore sulla base dei dati inseriti nel sistema di data capturing (RedCap) ed inviato ad ogni centro partecipante. Sulla base del report, una teleconferenza sarà organizzata dal centro coordinatore in modo da chiarire in tempo reale le incongruenze ed intervenire tempestivamente in caso di necessità.

## 2 POPOLAZIONE IN STUDIO

### 2.1 Criteri di inclusione

- Sono da considerarsi idonei all'inclusione nello studio, partecipanti che rispondono ai seguenti criteri:
- Età  $\geq 50$  anni
- Consenso informato del partecipante o del suo rappresentante legale
- Prima diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 mediante ricerca su tampone naso-faringeo eseguito non più di 4 giorni prima della somministrazione dei trattamenti sperimentali (sono considerati validi sia test molecolari che test antigenici di terza generazione)
- Saturazione di ossigeno  $\geq 94\%$  in aria ambiente
- Comparsa di almeno un sintomo non più di 4 giorni prima della somministrazione dei trattamenti sperimentali. Il momento della comparsa dei sintomi è definito come il momento in cui il paziente ha manifestato la comparsa di almeno uno tra i seguenti sintomi associati all'infezione da SARS-CoV-2 (FDA, Settembre 2020)
  - Congestione o ostruzione nasale
  - Tosse
  - Faringodinia
  - Temperatura corporea  $> 37.3^{\circ}\text{C}$
  - Mialgie
  - Astenia - Cefalea
  - Anosmia o ageusia
  - Nausea o vomito
  - Diarrea

## 2.2 Criteri di esclusione

- Criteri di AIFA per l'utilizzo degli anticorpi monoclonali (le definizioni dei criteri potranno essere modificate prima dell'inizio dello studio sulla base di nuove comunicazioni di AIFA per la definizione di tali criteri)
  - Body Mass Index (BMI)  $\geq 35$
  - Malattia renale cronica
  - Diabete non controllato
  - Immunodeficienze primitive
  - Immunodeficienze secondarie
  - Malattia cardio-cerebrovascolare nel paziente con almeno 55 anni di età
  - BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche nel paziente con almeno 55 anni di età
- Ospedalizzazione o necessità di ospedalizzazione al momento dell'arruolamento nello studio (la residenza presso una casa di riposo o residenza protetta non costituisce un criterio di esclusione)
- Frequenza respiratoria  $\geq 25$  atti respiratori/minuto
- Frequenza cardiaca  $\geq 125$  battiti al minuto
- Saturazione di ossigeno periferica  $\leq 93\%$  in aria ambiente o fabbisogno di ossigeno-terapia supplementare rispetto alla norma del paziente
- Allergia nota a qualsiasi dei componenti usati per la formulazione del prodotto in studio
- Infezione batterica, fungina, virale (oltre a SARS-CoV-2) o di altra natura, sospetta o confermata, di entità tale da costituire un potenziale motivo di ricovero nei successivi 30 giorni
- Qualsiasi comorbidità che richieda un intervento chirurgico entro 7 giorni o che costituisca un reale pericolo di vita entro 90 giorni dalla somministrazione dei trattamenti in studio
- Precedenti test sierologici positivi per SARS-CoV-2
- Test positivi per SARS-CoV-2 precedenti a quello considerato criterio di inclusione per questo studio
- Precedenti trattamenti con anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2
- Precedente somministrazione di plasma convalescente per SARS-CoV-2
- Precedente vaccinazione anti-SARS-CoV-2
- Partecipazione entro i precedenti 30 giorni, ad uno studio clinico che prevedeva la somministrazione di un trattamento sperimentale
- Personale direttamente coinvolto con il presente studio
- Gravidanza e allattamento
- Donne in età fertile o uomini sessualmente attivi che rifiutano di praticare metodi contraccettivi efficaci per almeno 6 mesi dalla somministrazione dei trattamenti in studio
- Impossibilità di tipo logistico/organizzativa a seguire il protocollo durante il follow-up

## 3 INTERVENTO

BRACCIO	BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB	CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB	PLACEBO
<b>Tipo</b>	Trattamento in studio	Trattamento in studio	Placebo
<b>Dosaggio</b>	700 mg/1400 mg in 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 0.9%	1200 mg/1200 mg in 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 0.9%	250 mL soluzione cloruro di sodio 0.9%
<b>Via di somministrazione</b>	Endovena	Endovena	Endovena

<b>Utilizzo</b>	Sperimentale	Sperimentale	Braccio di controllo
-----------------	--------------	--------------	----------------------

#### 4 OBIETTIVI ED ENDPOINT

Obiettivi	Endpoint
<b>Primari</b>	
Confrontare l'efficacia dei trattamenti sperimentali rispetto al placebo sulla progressione di COVID19 in pazienti non ospedalizzati di almeno 50 anni	Progressione di malattia COVID-19, definita come (1) ricovero in ospedale oppure (2) fabbisogno di ossigeno-terapia supplementare a domicilio oppure (3) decesso, entro 14 giorni dalla randomizzazione
<b>Secondari</b>	
Confrontare l'efficacia dei trattamenti sperimentali rispetto al placebo in merito ad altri endpoint clinici rilevanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di accessi effettuati in Pronto Soccorso senza ospedalizzazione seguente entro 28 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Durata ossigeno-terapia supplementare entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Durata dell'eventuale ricovero ospedaliero entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Fabbisogno di ventilazione non invasiva entro 28 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Durata della ventilazione non invasiva entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Fabbisogno di ventilazione meccanica entro 28 dalla randomizzazione</li> <li>• Durata della ventilazione meccanica entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Mortalità a 28 e 90 giorni dalla randomizzazione</li> </ul>
Confrontare l'efficacia dei trattamenti sperimentali rispetto al placebo in merito ad endpoint laboratoristici	Variazioni dei seguenti parametri ematochimici a 7/14/28 giorni dalla randomizzazione: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</li> <li>• ALT, Aspartato aminotrasferasi (U/L)</li> <li>• ALP, Fosfatasi alcalina (U/L)</li> <li>• Amilasi (U/L)</li> <li>• Bilirubina totale (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</li> <li>• D-dimero (<math>\mu\text{g/L}</math>)</li> <li>• Glucosio (mmol/L)</li> <li>• Ferritina (<math>\mu\text{g/L}</math>)</li> <li>• LDH, Lattato deidrogenasi (U/L)</li> <li>• Sodio (mmol/L)</li> <li>• Potassio (mmol/L)</li> <li>• CRP, Proteina C Reattiva (mg/L)</li> <li>• Procalcitonina (ng/mL)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emoglobina (g/dL)</li> <li>• Leucociti (<math>\times 10^9/L</math>), neutrofili (<math>\times 10^9/L</math>), linfociti (<math>\times 10^9/L</math>)</li> <li>• Piastrine (<math>\times 10^9/L</math>)</li> </ul>
Confrontare l'efficacia dei trattamenti sperimentali rispetto al placebo in merito alla negativizzazione del tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2	Negatività della ricerca di SARS-CoV-2 mediante tampone molecolare naso-faringeo (PCR) a 7/14/21/28/90 giorni dalla randomizzazione
Confrontare l'efficacia dei trattamenti sperimentali rispetto al placebo relativamente agli endpoint riportati dai pazienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata della febbre entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Durata dei sintomi entro 90 giorni dalla randomizzazione</li> <li>• Giorni di astensione lavorativa (incluso smart working) entro 90 giorni dalla randomizzazione (solo in caso di occupazione lavorativa)</li> <li>• Misurazione della qualità di vita associata allo stato di salute mediante la somministrazione del questionario SF-36 (Short Form-36 Health Survey) al giorno 28/90 dalla randomizzazione</li> </ul>
Confrontare i trattamenti sperimentali rispetto al placebo in merito all'insorgenza di eventi avversi	Eventi avversi che conducono all'interruzione dell'infusione del farmaco o eventi avversi gravi

## 5 RIASSUNTO DELLO SCHEMA DELLE ATTIVITÀ

	Screening, baseline, somministrazione IMP/placebo	Follow-up <sup>#</sup>				
Giorno	Giorno 1	7 ± 2 giorni	14 ± 2 giorni	21 ± 2 giorni	28 ± 2 giorni	90±14 giorni
Consenso informato	X					
Criteri di inclusione/esclusione	X					
Dati demografici e storia clinica	X					
Terapie concomitanti	X	X	X		X	X
Randomizzazione	X					
Somministrazione IMP/placebo	X					
<b>Endpoint</b>						
Ospedalizzazione	X-----X					
Durata ospedalizzazione/i	X-----X					
Ossigeno supplementare	X-----X					
Durata ossigeno supplementare	X-----X					
Ventilazione non invasiva	X-----X					
Durata ventilazione non invasiva	X-----X					
Ventilazione meccanica	X-----X					
Durata ventilazione meccanica	X-----X					
Sopravvivenza		X	X	X	X	X
Accessi effettuati in Pronto Soccorso	X-----X					
Durata della febbre	X-----X					
Durata dei sintomi	X-----X					
Giorni di lavoro persi	X-----X					
SF-36	X				X	X

Tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2		X	X**	X**	X**	X**
<b>Farmacovigilanza</b>						
Eventi avversi riportati dal paziente	X#-----X#			X	X	X
Esame obiettivo	X*	X	X		X	
Segni vitali	X*	X	X		X	
Esami emato-chimici	X	X	X		X	
Elettrocardiogramma	X*	X	X		X	

IMP, trattamenti sperimentali; SF-36, Short Form-36 Health Survey

\* Effettuati sia prima della randomizzazione che dopo due ore dal termine dell'infusione dei farmaci sperimentali

\*\* Ripetuto solo in caso di persistente positività dell'esame precedente

# Valutazione telefonica ogni 48 ore, dal giorno 2 al giorno 14, ad eccezione dei giorni in cui è programmata la visita ambulatoriale di follow-up

## 6 EVENTUALI STUDI ANCILLARI

### 1. Sottostudio immunologico (vedi Allegato 1)

➤ Endpoint primario: quantificazione dei linfociti (totale e sottopopolazioni) circolanti nel sangue periferico ai vari timepoints dello studio.

➤ Endpoint secondari:

Quantificazione (totale e sottopopolazioni), descrizione morfologica e fenotipica dei monociti circolanti nel sangue periferico ai vari timepoints dello studio;

Quantificazione delle citochine: CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CXCL10/IP-10, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12 p70 e TGF- $\beta$ , in campioni di siero ai vari timepoints dello studio;

Analisi trascrittomica dei T cell receptors ai vari timepoints dello studio;

Analisi trascrittomica dei B cell receptors ai vari timepoints dello studio;

Misurazione dell'espressione di inflammasome NLRP3, caspase 1,3,4,5 e citochine proinfiammatorie intracellulari (PBMCs).

### 2. Follow-up clinico dei pazienti a 6/12/18 mesi (progetto ORCHESTRA, WP2 - Task 2.6 – Allegato 2)

➤ Endpoint primari: 1) prevalenza di sequelae cliniche a medio-lungo termine; 2) ospedalizzazione; 3) decesso

➤ Endpoint secondario: analisi re-infezioni e sequenziamento dei ceppi

Durata Pianificata dello studio: 12 mesi

## 7 ANALISI STATISTICA

### 7.1 Determinazione del sample size

Per il calcolo del sample size sono stati considerati anche gli algoritmi predittivi della popolazione americana con infezione da SARS-CoV-2 (CDC, 2021), che ha stimato che la percentuale di ricoveri ospedalieri per SARS-CoV-2 è 7.1% nella popolazione generale, 18.7% in quella con età superiore a 50 anni e 25.7% per età superiore a 65 anni. In considerazione del parere favorevole all'utilizzo dei medesimi anticorpi monoclonali nello stesso tipo di pazienti (Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA) tali categorie di pazienti ad alto rischio sono state escluse dal presente studio. A seguito dell'esclusione si stima una progressione di malattia del 5% nei bracci sperimentali verso il 12% nel braccio placebo (riduzione del 7%) ai fini della determinazione della dimensione del campione in studio. Lo studio adattativo di gruppo sequenziale avrà tre bracci di cui due sperimentali ed uno di controllo. Nel caso di uno studio a campione prefissato, con  $\alpha = 0.025$  per il test ad una coda ed una potenza del 90%, arriveremmo all'arruolamento di 332 pazienti per gruppo, considerando un fattore di inflazione di Pollock di 1.2 [Jennison, C.J. and Turnbull, B.W. Group sequential methods with applications to clinical trials. Chapman and Hall, Boca Raton, FL, 2000], il campione massimo considerato nello studio è di 420 pazienti per gruppo; per un massimo totale di 1260 (due gruppi di trattamento e un



gruppo di controllo). Considerano la perdita al follow up del 5% le numerosità campionarie massime salgono a 420 per gruppo, per un massimo totale di 1260.

Essendo lo studio in oggetto adattativo sequenziale di gruppo, ed essendo Bayesiano l'approccio sia al suo disegno che alla sua analisi, per il calcolo del campione sono state effettuate simulazioni imponendo (Berry, 2011)

1. un prior non informativo sull'effetto del trattamento,  $d = p_{trattati} - p_{controlli}$
2. due criteri di interruzione per successo:  $P(d > 0 | D) > 0.975$  e  $P(d > 0.07 | D) > 0.5$
3. un criterio di interruzione per futilità:  $P(d < 0.02 | D) > 0.5$
4. un totale di 420 pazienti per gruppo da dividere in più stadi

Oltre alla condizione classica sull'errore di tipo 1, si considera quindi come successo un effetto del trattamento maggiore al 7%, e come insuccesso un effetto del trattamento minore al 2%.

Sono stati considerati più disegni, con diverso numero di stadi e diverso numero di pazienti per stadio, e per ciascun disegno sono state effettuate 100000 simulazioni, variando l'effetto del trattamento da -0.10 a +0.10. Le prestazioni migliori in termini di potenza e numerosità del campione sono risultate essere quelle di un disegno a 5 stadi (4 analisi di interim e una analisi finale), considerando 84 pazienti per gruppo ad ogni stadio. Per l'effetto atteso del 7% abbiamo una numerosità campionaria attesa di 157 pazienti per gruppo, con una probabilità di interruzione per successo maggiore di 0.5 già alla seconda analisi di interim.

Il calcolo delle probabilità di interruzione è stato svolto con il pacchetto R gsbDesign la distribuzione binomiale è stata approssimata con quella normale utilizzando la trasformazione logit dell'odds ratio del trattamento.

## 7.2 Analisi ad interim pianificata

L'effettuazione dell'analisi ad interim dovrà essere realizzata a seguito di un preliminare cleaning dei dati. Per garantire la qualità dei dati, verrà effettuato un monitoraggio settimanale della raccolta dei dati digitalizzati per ogni sito di arruolamento con la eventuale correzione degli errori ed un ritardo massimo di 7 giorni.

I dati, a seconda della loro distribuzione, saranno rappresentati come media +/- deviazione standard, mediana e intervallo interquartile o proporzione. Il confronto delle proporzioni sarà effettuato con approccio Bayesiano, assegnando ad esse un prior uniforme. Le distribuzioni posteriori risultanti seguiranno la distribuzione beta; il confronto tra le proporzioni nei due gruppi sarà quindi basato su una differenza di distribuzioni beta, calcolata con un metodo Markov Chain Monte Carlo. Tutti i calcoli saranno eseguiti in ambiente software R. Sarà prodotto un piano di analisi statistica (SAP) separato che fornirà una descrizione più completa delle analisi statistiche pianificate, tuttavia di seguito si fornisce una breve descrizione della strategia di analisi. I gruppi sperimentali saranno confrontati con quello di controllo con un approccio intention-to-treat, ovvero tutti i partecipanti saranno analizzati nel gruppo di trattamento a cui sono stati randomizzati indipendentemente dalla conformità o da altre deviazioni dal protocollo. L'analisi ad interim sarà effettuata solo rispetto all'endpoint primario e si analizzeranno le differenze tra gruppi per verificare l'eventuale la futility o superiority di uno o entrambi i bracci sperimentali.

## 7.3 Analisi finale pianificata

Sulla base del piano di analisi statistica (SAP) descritto nel paragrafo precedente saranno analizzati dopo aver completato l'arruolamento, aver atteso la maturazione degli endpoint ed aver fatto l'ultimo cleaning del dataset esso verrà congelato per l'effettuazione delle analisi e si procederà al confronto tra gruppi sperimentali e controllo con lo stesso approccio intention-to-treat descritto precedentemente. In relazione alla scala di misura ed alla distribuzione i test statici saranno di tipo non parametrico (test della probabilità esatta di Fisher, Wilcoxon-Mann-Whitney) o parametrico (T-Studenti, anova ecc.). Per l'endpoint primario e secondari saranno utilizzate statistiche descrittive ed analizzate le differenze tra gruppi. Per la stima dell'effetto controllo-trattamento sarà utilizzato un metodo Bayesiano, assegnando alle proporzioni un prior uniforme. Le distribuzioni posteriori risultanti seguiranno la distribuzione beta; il confronto tra le proporzioni nei due gruppi sarà quindi basato su una differenza di distribuzioni beta, calcolata con un metodo Markov Chain Monte Carlo.

Per gli endpoint secondari, dove è prevista una valutazione time-to-event, verrà utilizzata un'analisi di sopravvivenza col metodo del prodotto limite e la modellizzazione avverrà con la regressione di Cox.

Gli endpoint secondari misurati su scala nominale includeranno:

- Proporzione di pazienti in ventilazione non invasiva entro 28 giorni dalla randomizzazione
- Proporzione di pazienti in ventilazione meccanica entro 28 dalla randomizzazione
- Proporzione di decessi a 28 e 90 giorni dalla randomizzazione
- Proporzione di tamponi nasofaringei molecolari (PCR) negativi per la ricerca di SARS-CoV-2 a 7, 14, 21, 28 e 90 giorni dalla randomizzazione
- Per gli endpoint secondari misurati su scala ordinale o ad intervalli includeranno:
  - Numero di accessi effettuati in Pronto Soccorso entro 28 giorni dalla randomizzazione
  - Durata dell'eventuale ricovero ospedaliero
  - Durata dell'eventuale ventilazione non invasiva
  - Durata dell'eventuale ventilazione meccanica
  - Durata dell'eventuale ossigeno-terapia supplementare
  - Durata della febbre
  - Durata dei sintomi
  - Giorni di astensione lavorativa entro 90 giorni dalla randomizzazione
  - Cambiamenti degli score di qualità di vita associata allo stato di salute (SF-36) dal baseline al giorno 7/14/28/90 dalla randomizzazione.

#### 7.4 Analisi di sottogruppo

Le analisi degli endpoint primari e secondari descritte nel precedente paragrafo saranno effettuata per i seguenti sottogruppi:

- età
- sesso
- tempistica di esordio dei sintomi

Se il numero di partecipanti ad un sottogruppo risultasse troppo esiguo (meno del 10% della dimensione campionaria totale), le categorie dei sottogruppi potranno essere ridefinite prima di bloccare il database.

## 8 FATTIBILITÀ

La rete nazionale già definita dei centri partecipanti allo studio è costituita sulla base del network per pazienti con COVID-19 consolidato dal trial Solidarity (Sponsor OMS) (WHO, 2020). I centri già inclusi sono 17 e sono stati selezionati all'interno della rete di Solidarity sulla base dei risultati di un questionario di fattibilità e successivo colloquio con i responsabili dei centri.

Il questionario di fattibilità per lo studio MANTICO, per valutare la capacità organizzativa e la fattibilità dello studio a livello locale, include la valutazione dei seguenti aspetti epidemiologici ed organizzativi:

- Numero di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 registrati nella provincia /Regione
- Esistenza di una rete di collaborazione e correlate procedure tra il centro ospedaliero ed i Medici di Medicina Generale
- Organizzazione del Pronto Soccorso nella valutazione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomatologia lieve
- Presenza di Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA)
- Possibilità di follow-up dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2
- Rete infettivologica con altri Centri della stessa Regione attiva

I centri già inclusi garantiscono la capacità di arruolamento e follow up secondo il protocollo di studio e, sulla base del numero di casi registrati nella seconda settimana di febbraio 2021, garantiscono il raggiungimento del campione stimato.