

SINOSSI DEL EMENDAMENTO 4 AL PROTOCOLLO 216912

Codice EudraCT: 2021-000724-35

Titolo del protocollo in inglese

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Second Generation VIR-7831 Material in Non-Hospitalized Participants with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Titolo del protocollo in italiano

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di Fase II per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di materiale VIR-7831 di seconda generazione in partecipanti non ospedalizzati affetti da malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) da lieve a moderata

Titolo breve

Sicurezza, tollerabilità farmacocinetica e farmacodinamica di materiale VIR-7831 di seconda generazione somministrato per via endovenosa (IV) e intramuscolare (IM) in partecipanti non ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) da lieve a moderata

Razionale

Esiste un bisogno medico urgente di agenti terapeutici per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

Vir Biotechnology, Inc. (Vir) sta sviluppando VIR-7831 (noto anche come GSK4182136, sotrovimab) per il trattamento e la profilassi di COVID-19. VIR-7831 è un anticorpo monoclonale (*monoclonal Antibody* - mAb) immunoglobulina G (IgG1) completamente umano che si lega a un epitopo altamente conservato sul dominio di legame del recettore della proteina spike del virus detto "sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2" (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* - SARS CoV-2).

Alla data del 31 marzo 2021, circa 1350 partecipanti sono stati randomizzati a VIR-7831 (dose da 500 mg) o placebo in due studi clinici: 1057 partecipanti in uno studio che valuta VIR-7831 per il trattamento di soggetti non ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderata (COMET-ICE [NCT04545060]) e 300 partecipanti in uno studio che ha valutato VIR-7831 nel trattamento di soggetti ospedalizzati con COVID-19 (ACTIV-3-TICO [NCT04501978]).

Lo studio COMET-ICE è uno studio *first-in-human* (FIH) di fase II/III senza soluzione di continuità che valuta la sicurezza e l'efficacia di una singola dose endovenosa da 500 mg di VIR-7831 per il trattamento precoce di COVID-19 in partecipanti non ospedalizzati ad alto rischio di progressione e successivo ricovero in ospedale. I partecipanti sono stati randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a VIR-7831 o placebo. Lo studio COMET-ICE è iniziato con una fase di *lead-in* (N= 21) nell'agosto 2020 per valutare la sicurezza e la tollerabilità. Un comitato indipendente di monitoraggio dei dati (*Independent Data Monitoring Committee* - IDMC) si è riunito il 23 settembre 2020 per esaminare i dati di sicurezza in aperto dopo che il ventesimo partecipante della coorte *lead-in* aveva completato il Giorno 15 (1 partecipante ha interrotto lo studio). Non sono stati segnalati decessi o eventi avversi seri fino al momento della revisione da parte dell'IDMC. L'IDMC ha raccomandato il proseguimento dello studio con la fase di espansione per arruolare ulteriori partecipanti in tutti i gruppi di trattamento (~ 1300 partecipanti totali).

Successivamente, l'IDMC si è riunito per esaminare i dati di sicurezza e tollerabilità disponibili il 28 gennaio 2021. Al *cut-off* dei dati del 22 gennaio 2021, erano disponibili dati sulla sicurezza di 526 partecipanti (su 532 arruolati) di cui 405/532 (76%) per cui erano trascorsi almeno 15 giorni dalla somministrazione. I dati disponibili indicano che 99/526 partecipanti (19%) hanno manifestato un evento avverso (*Adverse Event* - AE), con 10 partecipanti (2%) che hanno presentato un AE correlato al trattamento di studio. Un partecipante ha manifestato un evento avverso serio (*Serious Adverse Event* - SAE) di distress respiratorio con insorgenza 10 giorni dopo l'infusione di farmaco in studio che ha portato all'interruzione del follow up dello studio da parte del paziente. Questo evento si è verificato il Giorno 12 e si è risolto il Giorno 27, con una durata di 16 giorni. Nel dataset convalidato condiviso con l'IDMC, sono state segnalati 22 SAE, la maggior parte dei quali rappresentava una progressione respiratoria della malattia COVID-19 che ha portato al ricovero ospedaliero (ovvero, progressione di malattia) che è anche l'endpoint primario di efficacia. Di questi, un partecipante dei 526 per i quali erano disponibili dati sulla sicurezza (<1%) ha manifestato un SAE codificato con *Preferred Term* COVID-19, che è stato successivamente aggiornato a polmonite da COVID-19 ed è stato considerato correlato. L'IDMC ha raccomandato il proseguimento dello studio senza adattamento.

Successivamente l'IDMC si è riunito il 10 Marzo 2021 per una interim analysis pianificata, per valutare i dati di 583 partecipanti. E' stata osservata una riduzione dell'85% dell'endpoint primario di ospedalizzazione o decesso nel braccio in trattamento con VIR-7831 verso il braccio di trattamento con placebo (p=0.002). L'IDMC ha raccomandato che l'arruolamento nello studio fosse interrotto sulla base della straordinaria efficacia [Vir Biotechnology, 2021].

VIR-7831 è stato inoltre in fase di studio per il trattamento di partecipanti ospedalizzati con COVID-19 nello Studio 215149, noto anche come ACTIV-3-TICO, promosso dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. Lo studio ACTIV-3-TICO è uno studio piattaforma randomizzato, in cieco, controllato verso placebo che consente l'aggiunta e l'interruzione di farmaci sperimentali nel corso dello studio. Il sottostudio che valuta VIR-7831 è stato iniziato a dicembre 2020 e ha arruolato circa 500 pazienti per gruppo di trattamento.

La revisione del *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) per lo studio ACTIV-3-TICO per includere il sotto-protocollo VIR-7831 si è tenuta il 25 gennaio 2021. Il DSMB ha revisionato i dati da 148 partecipanti che sono stati randomizzati a VIR-7831 o al placebo condiviso. Nello studio ACTIV-3-TICO è stata segnalata una reazione allergica potenzialmente fatale (anafilassi) durante l'infusione, in un partecipante che ha ricevuto VIR-7831. Il tempo all'insorgenza è stato di 21 minuti dopo l'inizio dell'infusione e l'evento è stato considerato correlato al trattamento in studio. Il partecipante è stato trattato per la reazione allergica e si è ripreso. Il DSMB ha raccomandato la prosecuzione del sottostudio VIR-7831 come pianificato.

Il DSMB si è riunito il 1 marzo 2021 per una revisione pre-pianificata dei dati di sicurezza ed efficacia dello studio ACTIV-3-TICO. Mentre VIR-7831 inizialmente presentava i criteri pre specificati per proseguire nella fase successiva dello studio ACTIV-3 e non erano stati riportati segnali legati alla sicurezza, l'analisi di sensibilità dei dati disponibili ha sollevato preoccupazione sulla grandezza del potenziale beneficio. Il DSMB ha quindi raccomandato di chiudere l'arruolamento nello studio [GlaxoSmithKline plc, 2021a].

Ad oggi, sono disponibili dati parziali di farmacocinetica (PK) della Fase I da soggetti *lead-in* arruolati nello studio COMET-ICE fino al

Giorno di studio 57. La concentrazione massima media (*Mean Maximum Concentration* - C_{max}) di VIR-7831 500 mg era di 219 µg/mL dopo l'infusione IV della durata di 1 ora. La concentrazione sierica media di VIR-7831 osservata al giorno 29 post-somministrazione era di 37.2 µg/mL per la fase di Lead in del COMET-ICE.

Vir ha stretto una partnership con WuXi Biologics per avviare le attività di produzione per consentire un rapido ingresso di VIR-7831 nello studio COMET-ICE (NCT04545060) in pazienti non ospedalizzati con malattia da lieve a moderata ad agosto 2020. Inizialmente, sono stati prodotti due lotti da un pool di cellule (non clonali) trasfettate stabilmente per esprimere le sequenze VIR-7831 (Generazione 1 [Gen1]). Un'ulteriore sostanza farmaceutica cGMP è stata prodotta presso la WuXi Biologics utilizzando un processo di produzione simile ma da un *Master Cell Bank* (MCB) clonale derivato dal pool originale di transfettanti (Generazione 2 [Gen2]). Poiché Gen2 proviene da una banca di cellule di derivazione clonale, costituirà il prodotto commerciale previsto.

Gli studi COMET-ICE e ACTIV-3 TICO hanno utilizzato materiale Gen1. Recentemente sono stati completati studi analitici di comparabilità che valutano la sostanza farmacologica (*Drug Substance* - DS) Gen1 e il prodotto farmaceutico (*Drug Product* - DP) in relazione alla DS e al DP di Gen2. Questi studi comprendevano l'analisi di routine del rilascio e la caratterizzazione estesa, e sono stati progettati e completati in linea con le linee guida Q5E dell'*International Council for Harmonisation* (ICH) (comparabilità dei prodotti biotecnologici/biologici soggetti a cambiamenti nel loro processo di fabbricazione). Questi studi confermano un alto grado di comparabilità analitica e bioanalitica tra Gen1 e Gen2, supportando pertanto l'uso di Gen2 negli studi clinici.

Inoltre, il materiale Gen2 IV è stato utilizzato in combinazione con bamlanivimab, in un braccio dello studio BLAZE-4 (NCT04634409), uno studio clinico con più bracci che valuta gli mAb anti-SARS-CoV-2 di Eli Lilly e Company. In questo braccio, la combinazione di bamlanivimab con VIR-7831 è stata confrontata con placebo (randomizzato secondo un rapporto di 1:1), per il trattamento di COVID-19 da lieve a moderata. L'arruolamento in questo braccio si è concluso con approssimativamente 200 partecipanti il 5 febbraio 2021. Alla data del 17 marzo 2021 non sono stati

identificati problemi di sicurezza. Lo studio BLAZE-4 ha confermato l'endpoint primario con una riduzione relativa del 70% ($p < 0.001$) della alta carica virale persistente (> 5.27 ; cycle threshold value < 27.5) al giorno 7 paragonata al placebo per bamlanivimab e VIR-7831 ha inoltre dimostrato una riduzione statisticamente significativa dei endpoint virologici secondari chiave relativi al cambiamento medio rispetto al baseline della viremia al giorno 3, 5 e 7 se paragonati al placebo [GlaxoSmithKline plc., 2021b].

Poiché Gen2 sarà il prodotto commerciale, Vir propone questo studio per acquisire ulteriore esperienza clinica con Gen2 somministrato sia per via endovenosa (IV) che tramite iniezione intramuscolare (IM) in pazienti non ricoverati con COVID-19 da lieve a moderata, una popolazione di pazienti simile a quella di COMET-ICE per integrare i dati analitici e bioanalitici. Questo studio valuterà la sicurezza, la tollerabilità, l'immunogenicità, la farmacocinetica, e la farmacodinamica (*Pharmacodynamics* - PD) virale delle formulazioni IV e IM di VIR-7831 Gen2 (500 mg IV, 500mg IM e 250 mg IM) somministrate in questa popolazione di trattamento precoce. La Parte A dello studio valuterà VIR-7831 Gen2 e Gen1500 mg somministrati via infusione IV. La Parte B valuterà VIR-7831 Gen2 500 mg somministrato per infusione IV e per iniezione IM e la Parte C valuterà VIR-7831 Gen2 500 mg somministrato per infusione IV e Gen2 250 mg per iniezione IM. L'iniezione intramuscolare di VIR 7831 sarà inoltre valutata nei seguenti studi pianificati:

- Uno studio che valuterà efficacia, sicurezza e tollerabilità di VIR-7831 IM (250 mg e 500 mg) verso VIR 7831 IV (500 mg) per il trattamento di pazienti non ospedalizzati con COVID 19 da lieve a moderato ad alto rischio per la progressione di malattia (VIR-7831- 5008 [GSK study 217114] anche noto come COMET- TAIL)
- Studi che valuteranno VIR-7831 IM (500 mg) come agente in profilassi contro l'infezione da SARS-CoV-2

Obiettivi e endpoint	
Obiettivi	Endpoint
Primari	
Sicurezza (Parte A) Valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità di VIR-7831 Gen2 somministrato per via endovenosa (IV) e di VIR-7831 Gen1 (IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza di eventi avversi (AE) fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi avversi seri (SAE) fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi avversi di speciale interesse (<i>Adverse Events of Special Interest – AESI</i>) fino al Giorno 29 • Insorgenza di anomalie clinicamente significative nella lettura dell'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi di progressione di malattia (non classificati come AE) fino al Giorno 29
Farmacodinamica (Parte B) Valutare la risposta virologica nelle vie respiratorie superiori di VIR-7831 Gen2 somministrato IV (500 mg) e tramite iniezione IM (500 mg).	<ul style="list-style-type: none"> • Media dell'area sotto la curva (AUC) del carico virale di SARS-CoV-2 misurato tramite reazione quantitativa a catena della polimerasi inversa (<i>quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction - qRT-PCR</i>) dal Giorno 1 al Giorno 8 (AUC_{D1-8}) nei campioni ottenuti tramite tampone nasofaringeo
Farmacodinamica (Parte C) Valutare la risposta virologica nelle vie respiratorie superiori di VIR-7831 Gen2 somministrato IV (500 mg) e tramite iniezione IM (250 mg).	<ul style="list-style-type: none"> • Media dell'area sotto la curva (AUC) del carico virale di SARS-CoV-2 misurato tramite reazione quantitativa a catena della polimerasi inversa (<i>quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction - qRT-PCR</i>) dal Giorno 1 al Giorno 8 (AUC_{D1-8}) nei campioni ottenuti tramite tampone nasofaringeo
Secondari	

Obiettivi e endpoint	
Obiettivi	Endpoint
Sicurezza (Parte A) Valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità di VIR-7831 Gen2 IV e Gen1 IV	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza di AE non seri fino alla Settimana 12 • Insorgenza di SAE fino alla Settimana 24 • Insorgenza di AESI fino alla Settimana 24 • Insorgenza di anomalie clinicamente significative nella lettura dell'ECG a 12 derivazioni fino alla Settimana 12 • Insorgenza di eventi di progressione di malattia (non classificati come AE) fino alla Settimana 24
Sicurezza (Parte B e C) Valutare il profilo di sicurezza e di tollerabilità di VIR-7831 Gen2 somministrato come infusione IV e iniezione IM fino al Giorno 29	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza di eventi avversi (AE) fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi avversi seri (SAE) fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi avversi di speciale interesse (AESI) fino al Giorno 29 • Insorgenza di anomalie clinicamente significative nella lettura dell'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni fino al Giorno 29 • Insorgenza di eventi di progressione di malattia (non classificati come AE) fino al Giorno 29
Sicurezza (Parte B e C) Valutare il profilo di sicurezza e di tollerabilità di VIR-7831 Gen2 somministrato come infusione IV e iniezione IM fino alla fine dello studio (<i>End of Study</i> - EOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza di AE non seri fino alla Settimana 12 • Insorgenza di SAE fino alla Settimana 24 • Insorgenza di AESI fino alla Settimana 24 • Insorgenza di anomalie clinicamente significative nella lettura dell'ECG a 12 derivazioni fino alla Settimana 12 • Insorgenza di eventi di progressione di malattia (non classificati come AE) fino alla Settimana 24
Virologia (Parte A) Caratterizzare l'effetto di VIR-7831 Gen2 IV e Gen1 IV sul profilo di eliminazione del virus (<i>shedding</i> virale) nelle vie respiratorie superiori	<ul style="list-style-type: none"> • Variazione rispetto al basale del carico virale a tutte le visite fino al Giorno 29 misurato tramite qRT-PCR da campioni ottenuti da tamponi salivari e del turbinato medio nasale

Obiettivi e endpoint	
Obiettivi	Endpoint
Virologia (Parte B e C) Caratterizzare l'effetto di VIR-7831 Gen2 IV e Gen2 IM sul profilo eliminazione del virus (<i>shedding</i> virale) nelle vie respiratorie superiori	<ul style="list-style-type: none"> Variazione rispetto al basale del carico virale a tutte le visite fino al Giorno 29 misurato tramite qRT-PCR da campioni ottenuti da tamponi nasofaringei Proporzione di partecipanti con carico virale non rilevabile a tutte le visite fino al Giorno 29 dello studio misurato tramite qRT-PCR da campioni ottenuti da tamponi nasofaringei Media dell'area sotto la curva del carico virale di SARS-CoV-2 misurato tramite qRT-PCR dal Giorno 1 al Giorno 5 (AUC_{D1-5}) e dal Giorno 1 al Giorno 11 (AUC_{D1-11})
Virologia (Parte B e C) Caratterizzare l'effetto di VIR-7831 Gen2 IV e Gen2 IM sulla clearance del carico virale nelle vie respiratorie superiori	<ul style="list-style-type: none"> Proporzione di soggetti con carico virale persistentemente alto al Giorno 8 valutato tramite qRT-PCR da campioni ottenuti da tamponi nasofaringei (fare riferimento alla Sezione 8.3 del Protocollo)
Farmacocinetica (Parte A, Parte B e Parte C) Valutare la farmacocinetica (PK) di VIR-7831 Gen2 IV e IM e di Gen1 IV nel siero	<ul style="list-style-type: none"> PK sierica di VIR-7831
	<ul style="list-style-type: none">
Esplorativi	
Resistenza (Parte A, Parte B e Parte C) Monitorare la presenza al basale e l'emergenza di mutanti SARS-CoV-2 resistenti a VIR-7831	<ul style="list-style-type: none"> Presenza al basale ed emergenza di mutanti SARS-CoV-2 con resistenza virale
Immunogenicità (Parte A, Parte B e Parte C) Valutare l'immunogenicità di VIR-7831 Gen2 IV e IM e di Gen1 IV	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza e titolo (se applicabile) di anticorpi anti-farmaco (<i>Anti-Drug-Antibody</i> – ADA) sierici verso VIR-7831
Immunologia (Parte A, Parte B e Parte C) Valutare l'effetto di VIR-7831 Gen2 IV e IM e Gen1 IV sulla risposta immunitaria	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza e titolo (se applicabile) di anticorpi anti-nucleocapsidi (anti-N), anti Spike (anti-S) e anti receptor binding domain (anti-RBD) di SARS-CoV-2 al baseline Incidenza e titolo (se applicabile) di anticorpi anti N SARS-CoV-2 al Giorno 29

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli di Fase II di VIR-7831, un anticorpo monoclonale (mAb) contro SARS-CoV-2, in pazienti non ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderata, di età uguale o superiore a 18 anni. Lo studio è composto dalle Parti A, B e C.

Disegno della Parte A

La Parte A dello studio è in doppio cieco e tutti i partecipanti saranno randomizzati secondo un rapporto di 3:1 a ricevere un'unica infusione endovenosa da 500mg di materiale in studio Gen2 o di un ugual volume di Gen1. Viene incluso un braccio di studio con Gen1 per mantenere le condizioni di cecità rispetto alla ricezione di Gen1 rispetto a Gen2 VIR-7831 durante la conduzione dello studio, compresa la valutazione degli esiti di sicurezza. Saranno valutate la sicurezza, la tollerabilità, la virologia, l'immunogenicità e la PK.

Disegno della Parte B

La Parte B dello studio sarà in aperto e i partecipanti saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a ricevere una dose da 500 mg di materiale Gen2 tramite infusione IV o iniezione intramuscolare (IM). Nella parte B sarà valutata (PD) la carica virale, tramite campioni dalle alte vie respiratorie, la sicurezza, la tollerabilità, l'immunogenicità e la PK. La parte B dello studio comprenderà una fase di *Lead-in* (n=20) con valutazioni frequenti per le reazioni nel sito di iniezione (*Injection Site Reaction* – ISR), per le reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Related Reaction* – IRR), e per la sicurezza, insieme al prelievo di campioni per PK.

Il 13May2021, il Joined Safety review Team (JSRT) dopo aver rivisto i dati di 66 soggetti arruolati nella Parte B (tutti i soggetti della fase Lead in e alcuni soggetti della fase di expansion) ha confermato l'assenza di serie preoccupazioni per la sicurezza. In base a questa revisione dei dati di sicurezza il JSRT ha concordato con la proposta di ridurre il monitoraggio post dosaggio al giorno 1 da 2 ore a 1 ora per la parte B dello studio.

Disegno della Parte C:

La Parte C dello studio sarà in aperto e i partecipanti saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a ricevere una dose da 500 mg di materiale Gen2 tramite infusione IV o una dose di 250 mg di materiale Gen2 per iniezione intramuscolare (IM). I partecipanti saranno stratificati in base alla precedente esposizione ad un autorizzato ed approvato vaccino per SARS-CoV-2. Nella parte C sarà valutata la PD della carica virale, tramite campioni dalle alte vie respiratorie, la sicurezza, la tollerabilità, l'immunogenicità e la PK. La parte C dello studio comprenderà una fase di *Lead-in* (n=20) con valutazioni frequenti di sicurezza per permettere al JSRT di determinare se il monitoraggio post dose può essere ridotto (da 1 ora a 30 min). La fase Lead in includerà inoltre la raccolta di campioni di PK.

Riassunto breve

Il presente studio si svolgerà in 3 parti (Parte A, Parte B e Parte C). Lo scopo dello studio è valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, l'immunogenicità e la PD virale del materiale Gen2 VIR-7831. Tutti i partecipanti riceveranno le cure standard (*Standard of Care* - SoC) per la malattia COVID-19 durante questo studio, incluso il ricovero in ospedale se ritenuto necessario dallo sperimentatore responsabile.

Sarà avviato per primo l'arruolamento nella Parte A dello studio, che valuta Gen2 per via endovenosa (IV). L'arruolamento nella Parte B dello studio, che valuta 500 mg Gen2 IV e 500 mg Gen2

intramuscolare (IM), non sarà collegato alla Parte A. L'arruolamento nella Parte C dello studio, che valuterà 500 mg Gen2 IV e 250 mg Gen2 IM, non sarà collegato alla Parte A o alla Parte B.

Parte A:

- Durata del trattamento: infusione IV singola il Giorno 1.
- Monitoraggio al Giorno 1: circa 9 ore per le valutazioni di sicurezza e il prelievo intensivo per PK.
- Durata dello studio: 24 settimane.
- *Blinded JSRT*: revisionerà tutti i dati di sicurezza disponibili ad intervalli regolari. Mentre l'endpoint primario di sicurezza è fino al Giorno 29, le valutazioni di sicurezza continueranno durante lo studio fino al suo termine (*End of Study – EOS*) (Settimana 24).
- Dopo il Giorno 1, le visite successive per le attività dello studio e il monitoraggio clinico saranno condotte come visite presso l'ospedale (ad eccezione della Settimana 16, che sarà un contatto telefonico).

Parte B:

- Durata del trattamento: Singola somministrazione via infusione IV o iniezione IM al Giorno 1.
- Monitoraggio al Giorno 1: circa 2 ore dopo la somministrazione nella fase *Lead-in* e 1 ora dopo la somministrazione nella fase di Espansione (in base alla revisione del JSRT) per le valutazioni di sicurezza.
- Durata dello studio: 24 settimane.
- Il JSRT revisionerà tutti i dati di sicurezza disponibili ad intervalli regolari. Il JSRT riesaminerà per ciascun braccio di trattamento i dati aggregati di sicurezza e tollerabilità in aperto fino al Giorno 3 per i partecipanti alla fase *Lead-in* (n=20). L'arruolamento nella parte B dello studio continuerà nella fase di Espansione una volta completato l'arruolamento *Lead-in* (n=20), ma il monitoraggio al Giorno 1 rimarrà a 2 ore dopo la somministrazione per i nuovi partecipanti fino a quando il JSRT non fornirà una raccomandazione che tale monitoraggio nella fase di Espansione può essere ridotto a 1 ora dopo la dose.
- Dopo il Giorno 1, le visite successive per le attività di studio e il monitoraggio clinico saranno condotte tramite visite a domicilio o in ospedale (ad eccezione della Settimana 6 e della Settimana 16 sia per la fase di *Lead-in* che per la fase di Espansione e della Settimana 8 per la fase di Espansione, che saranno contatti telefonici).

Il 13May2021, il Joined Safety review Team (JSRT) dopo aver rivisto i dati di 66 soggetti arruolati nella Parte B (tutti i soggetti della fase *Lead in* e alcuni soggetti della fase di *expantion*) ha confermato l'assenza di serie preoccupazioni per la sicurezza. In base a questa revisione dei dati di sicurezza il JSRT ha concordato con la proposta di ridurre il monitoraggio post dosaggio al giorno 1 da 2 ore a 1 ora per la parte B dello studio.

Parte C:

- Durata del trattamento: Singola somministrazione via infusione IV o iniezione IM al Giorno 1.
- Monitoraggio al Giorno 1: circa 1 ore dopo la somministrazione nella fase *Lead-in* e 30 min dopo la somministrazione nella fase di Espansione (in base alla revisione del JSRT) per le valutazioni di sicurezza.
- Durata dello studio: 24 settimane.

- Il JSRT revisionerà tutti i dati di sicurezza disponibili ad intervalli regolari. Il JSRT riesaminerà per ciascun braccio di trattamento i dati aggregati di sicurezza e tollerabilità in aperto fino al Giorno 3 per i partecipanti alla fase *Lead-in* (n=20). L'arruolamento nella parte C dello studio continuerà nella fase di Espansione una volta completato l'arruolamento *Lead-in* (n =20), ma il monitoraggio al Giorno 1 rimarrà a 1 ore dopo la somministrazione per i nuovi partecipanti fino a quando il JSRT non fornirà una raccomandazione che tale monitoraggio nella fase di Espansione può essere ridotto a 30 minuti dopo la dose.

Popolazione in studio

Criteri di inclusione

I partecipanti sono idonei alla partecipazione in studio solo se si applicano tutti i seguenti criteri:

Età

1. Parte A: I partecipanti devono avere un'età uguale o superiore a 18 anni al momento dell'ottenimento del consenso informato.

Parte B e C: I partecipanti devono avere un'età ≥ 18 anni e < 70 al momento dell'ottenimento del consenso informato. La restrizione aggiuntiva dell'età < 70 anni per la Parte B e C è a scopi logistici, per il fatto che il presente studio e lo studio COMET-TAIL (uno studio che somministrerà VIR-7831 via iniezione IM la cui pianificazione è attualmente in corso), che stanno arruolando popolazioni simili (pazienti non ospedalizzati affetti da COVID-19 da lieve a moderata), possono utilizzare molti degli stessi centri per l'arruolamento dei partecipanti. Lo studio COMET-TAIL, che richiede che un partecipante sia ad alto rischio di progressione a malattia severa e/o di età ≥ 55 anni, arricchirà l'arruolamento per i partecipanti di età uguale o superiore a 70 anni.

Nota: per i partecipanti dei centri in Corea del Sud, riferitevi al criterio di inclusione 6.

Tipo di partecipanti e caratteristiche della malattia

2. Partecipanti che presentano un risultato positivo al test per SARS-CoV-2 (tramite qualsiasi test validato, ad es. RT-PCR su qualsiasi tipo respiratorio) ≤ 7 giorni prima dell'arruolamento

E

Saturazione di ossigeno $\geq 94\%$ in aria ambiente

E

Affetti da COVID-19 definita da uno o più dei seguenti sintomi: febbre, brividi, tosse, mal di gola, malessere generale, cefalea, dolore articolare o muscolare, variazioni dell'olfatto e del gusto, vomito, diarrea, dispnea da sforzo

E

≤ 7 dall'insorgenza dei sintomi

Requisiti relative ai rapporti sessuali e ai metodi contraccettivi/di barriera

3. Nessuna restrizione relativa al genere
4. Le partecipanti di sesso femminile devono soddisfare e acconsentire ad attenersi ai seguenti criteri relativi alla contraccezione. L'utilizzo di metodi contraccettivi da parte delle donne deve essere coerente con le normative locali riguardo ai metodi contraccettivi per i partecipanti agli studi clinici.

Una partecipante di sesso femminile è idonea alla partecipazione se non è in gravidanza o allattamento, e se si applica una delle seguenti condizioni:

- a. Si tratta di una donna non potenzialmente fertile (*Woman of Non-Chilbearing Potential – WONCBP*) come definito nella Sezione 10.4 del Protocollo

OPPURE

- b. Si tratta di una donna potenzialmente fertile (*Woman of Childbearing Potential – WOCBP*) e utilizza un metodo contraccettivo di elevata efficacia, con un tasso di insuccesso <1% come descritto nella Sezione 10.4 del Protocollo durante il periodo di trattamento in studio fino a 24 settimane dopo l'ultima somministrazione del trattamento in studio. Lo sperimentatore dovrebbe valutare il potenziale di insuccesso del metodo contraccettivo (ad es. mancata aderenza, inizio recente) in relazione alla somministrazione della prima dose di trattamento in studio

Una WOCBP deve avere un test di gravidanza ad elevata sensibilità (sulle urine o sul siero come richiesto dalle normative locali) negativo prima della prima somministrazione di trattamento in studio. Fare riferimento alla Sezione 8.4.7 "*Pregnancy Testing*" del Protocollo.

- Se un test di gravidanza sulle urine non può essere confermato come negativo (ad esempio il risultato è ambiguo), è richiesto un test di gravidanza sul siero. In tali casi, la partecipante deve essere esclusa dalla partecipazione se il risultato del test di gravidanza sul siero è positivo.
- La Sezione 1.3 del Protocollo riporta ulteriori requisiti relativi ai test di gravidanza durante e dopo il trattamento in studio.

Lo sperimentatore è responsabile della revisione dell'anamnesi, dell'anamnesi mestruale e dell'attività sessuale recente al fine di diminuire il rischio di inclusione di una donna in stato di gravidanza precoce non rilevata.

Consenso informato

5. Partecipanti in grado di dare il proprio consenso informato come descritto nella Sezione 10.1.3 del Protocollo, che comprende la conformità ai requisiti e alle restrizioni elencate nel consenso informato

OPPURE

Se i partecipanti non sono in grado di dare il proprio consenso informato scritto, saranno seguite delle procedure alternative per il consenso come descritto nella Sezione 10.1.3 del Protocollo.

Altri Criteri di Inclusione

6. Solo per la Corea del Sud: I partecipanti devono avere un'età uguale o superiore a 19 anni al momento dell'ottenimento del consenso informato.

Criteri di esclusione

I partecipanti sono esclusi dalla partecipazione allo studio se si applica uno qualsiasi dei seguenti criteri.

Condizioni mediche

1. Pazienti attualmente in regime di ricovero o per cui lo sperimentatore ritiene probabile la necessità di un ricovero nelle 24 ore successive.

Nota: Per i partecipanti dei centri in Corea del Sud riferirsi al criterio di esclusione 16.

2. Sintomi coerenti con COVID-19 severa definiti da dispnea a riposo o distress respiratorio o necessità di supplementazione di ossigeno.
3. Partecipanti per cui, a giudizio dello sperimentatore, è probabile il decesso nei 7 giorni successivi.
4. Partecipanti severamente immunocompromessi, compresi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, pazienti oncologici in trattamento con chemioterapia immunosoppressiva o immunoterapia, pazienti con trapianto di organo solido o trapianto di cellule staminali allogeniche nei 3 mesi precedenti, qualsiasi anamnesi di trapianto di cuore o polmone o corticosteroidi sistemici a lungo termine ad alto dosaggio (equivalente a ≥ 20 mg al giorno di prednisone o equivalente sistemico per oltre 2 settimane).
5. Ipersensibilità nota a qualsiasi costituente presente nel prodotto sperimentale.
6. Pregressa anafilassi o ipersensibilità ad un anticorpo monoclonale.
7. Per la Parte B e per la Parte C dello studio – Partecipanti affetti da qualsiasi condizione che proibisce la ricezione di iniezioni intramuscolari a giudizio dello sperimentatore, quali disturbi della coagulazione, diatesi emorragica, o trombocitopenia.

Esperienza di studi clinici pregressa/concomitante

8. Arruolamento in qualsiasi studio con vaccino sperimentale nei 180 giorni precedenti o in un qualsiasi studio con farmaco sperimentale nei 30 giorni precedenti al Giorno 1 o entro 5 emivite del prodotto sperimentale, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.
9. Arruolamento in qualsiasi studio su vaccini sperimentali per SARS-CoV-2.

Altre esclusioni

10. Le seguenti esclusioni correlate alla vaccinazione sono applicabili:
 - a. Parte A e Parte B soltanto: Ricezione di un vaccino contro SARS-CoV-2 in qualsiasi momento. La vaccinazione con un vaccino autorizzato e approvato contro SARS-CoV-2 non sarà consentita per 90 giorni successivi al trattamento.

NOTA PER LA PARTE C: aver ricevuto un vaccino autorizzato ed approvato contro SARS-CoV-2 NON è un criterio di esclusione.

 - b. Parte A, Parte B e Parte C: Ricezione di qualsiasi vaccino nelle 48 ore precedenti l'arruolamento, Non saranno consentite vaccinazioni per 90 giorni dopo la somministrazione.
11. Ricezione di plasma convalescente da un paziente guarito da COVID-19 o di un mAB anti SARS-CoV-2 nei 3 mesi precedenti.
12. Partecipanti che, a giudizio dello sperimentatore, è improbabile che siano in grado di rispettare i requisiti del Protocollo fino al Giorno 29.

Numero di pazienti

Parte A:

Circa 40 partecipanti arruolati di età uguale o superiore ai 18 anni saranno assegnati in modo casuale ad uno schema di randomizzazione secondo un rapporto di 3:1 (Gen2: Gen1) per valutare il trattamento in studio. Qualsiasi partecipante che riceva il trattamento in studio sarà considerato valutabile.

Parte B:

La parte B arruolerà un totale di circa 150 partecipanti di età uguale o superiore a 18 anni fino a < 70 anni con una carica virale rilevabile al basale (Giorno 1).

Nella fase di *Lead-in* della parte B, saranno arruolati circa 20 partecipanti e assegnati in modo casuale (secondo un rapporto di 1:1) a ricevere Gen2 500 mg IV o Gen2 500 mg IM. Il JSRT effettuerà in cieco una revisione delle reazioni del sito di iniezione (ISR), delle reazioni correlate all'infusione (IRR) e di altri dati di sicurezza e tollerabilità fino al Giorno 3.

L'arruolamento nella fase di Espansione inizierà dopo il completamento dell'arruolamento nella fase di *Lead-in*; tuttavia, il passaggio da 2 ore a 1 ora di monitoraggio post-iniezione o post-infusione non si è verificata fino a quando non è stata ricevuta la raccomandazione di ridurre i tempi di monitoraggio dal JSRT il 13 maggio 2021, a seguito della revisione dei dati al Giorno 3 dalla fase di *Lead-in*. Nella fase di Espansione, circa 130 partecipanti saranno assegnati casualmente (secondo un rapporto di 1:1) a ricevere Gen2 500 mg IV o Gen2 500 mg IM. Qualsiasi partecipante che riceva il trattamento in studio sarà considerato valutabile.

Nella fase di Espansione della Parte B potrà essere arruolato un numero maggiore di partecipanti se le valutazioni in cieco dei dati del carico virale al basale (Giorno 1) che sono disponibili dalla Parte A dello studio e dalla fase *Lead-in* della Parte B (totale anticipato di 40-60 carichi virali basali dalle due parti combinate) dimostrano che ci sono soggetti con un carico virale non rilevabile al basale. Se si determina che è necessario arruolare ulteriori partecipanti, l'arruolamento totale atteso sarà aggiornato in base alle stime della percentuale di partecipanti con virus non rilevabile al basale utilizzando i dati dai partecipanti alla Parte A e alla fase *Lead-in* della Parte B. In questo caso saranno arruolati ulteriori partecipanti fino a un massimo di 110 per braccio (220 in totale per la Parte B) e saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a Gen2 500 mg IV o IM per ottenere circa 75 partecipanti per braccio nella Parte B con un carico virale rilevabile al basale.

Parte C:

La parte C arruolerà un totale di circa 150 partecipanti di età uguale o superiore a 18 anni fino a < 70 anni con una carica virale rilevabile al basale (Giorno 1).

Nella fase di *Lead-in* della parte C, saranno arruolati circa 20 partecipanti e assegnati in modo casuale (secondo un rapporto di 1:1) a ricevere Gen2 500 mg IV o Gen2 250 mg IM. Il JSRT effettuerà in cieco una revisione delle reazioni del sito di iniezione (ISR), delle reazioni correlate all'infusione (IRR) e di altri dati di sicurezza e tollerabilità fino al Giorno 3.

L'arruolamento nella fase di Espansione della Parte C inizierà dopo il completamento dell'arruolamento nella fase di *Lead-in*; tuttavia, il passaggio da 1 ore a 30 minuti di monitoraggio post-iniezione o post-infusione non si è verificata fino a quando non sarà ricevuta la raccomandazione di ridurre i tempi di monitoraggio dal JSRT, a seguito della revisione dei dati al Giorno 3 dalla fase di *Lead-in*. Nella fase di Espansione, circa 130 partecipanti saranno assegnati casualmente (secondo un rapporto di 1:1) a ricevere Gen2 500 mg IV o Gen2 250 mg IM. Qualsiasi partecipante che riceva il trattamento in studio sarà considerato valutabile.

Nella fase di Espansione della Parte C potrà essere arruolato un numero maggiore di partecipanti se le valutazioni in cieco dei dati del carico virale al basale (Giorno 1) che sono disponibili dalla Parte A dello studio e dalla fase *Lead-in* della Parte B (totale anticipato di 40-60 carichi virali basali dalle due parti combinate) dimostrano che ci sono soggetti con un carico virale non rilevabile al basale. Se si determina che è necessario arruolare ulteriori partecipanti, l'arruolamento totale atteso sarà aggiornato in base alle stime della percentuale di partecipanti con virus non rilevabile al basale utilizzando i dati dai partecipanti alla Parte A e alla fase *Lead-in* della Parte B. In questo caso saranno arruolati ulteriori partecipanti fino a un massimo di 110 per braccio (220 in totale per la Parte C) e

saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a Gen2 500 mg IV o Gen2 250 mg IM per ottenere circa 75 partecipanti per braccio nella Parte C con un carico virale rilevabile al basale.

Nota: Per tutte le parti dello studio “arruolato” significa il consenso del partecipante, o del suo rappresentante legale, alla partecipazione ad uno studio clinico a seguito del completamento del processo di consenso informato e delle procedure di screening. I potenziali partecipanti che vengono sottoposti a screening allo scopo di determinare l’eleggibilità per lo studio, ma non partecipano allo studio, non sono considerati arruolati a meno che non specificato diversamente nel protocollo.

Gruppi e Durata del Trattamento

Parte A:

Le valutazioni di screening saranno effettuate entro 1 giorno prima dell’inizio dell’infusione. Dopo il completamento delle valutazioni di screening e delle valutazioni basali, i partecipanti eleggibili saranno randomizzati secondo un rapporto di 3:1 a VIR-7831 Gen2 o Gen1, per mezzo della tecnologia a risposta interattiva (*Interactive Response Technology – IRT*) in condizioni di cecità e saranno trattati con una dose singola IV del trattamento in studio il Giorno 1. Lo screening può essere effettuato lo stesso giorno della randomizzazione e della somministrazione (Giorno 1). Tutti i partecipanti riceveranno SoC in accordo ai protocolli istituzionali, oltre al trattamento in studio.

Parte B:

Le valutazioni di screening saranno effettuate entro 1 giorno prima dell’inizio dell’infusione IV o dell’iniezione IM. Dopo il completamento delle valutazioni di screening e delle valutazioni basali, i partecipanti eleggibili saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a ricevere una dose singola di VIR-7831 Gen2 IV (500mg) o Gen2 IM (500 mg), tramite IRT il Giorno 1. La Parte B sarà in aperto, e i partecipanti riceveranno solo il trattamento cui sono stati assegnati (ovvero, non viene somministrato placebo aggiuntivo IV o IM). Lo screening potrà essere svolto lo stesso giorno della randomizzazione e del trattamento (Giorno 1). Tutti i partecipanti riceveranno SoC in accordo ai protocolli istituzionali, oltre al trattamento in studio.

Parte C:

Le valutazioni di screening saranno effettuate entro 1 giorno prima dell’inizio dell’infusione IV o dell’iniezione IM. Dopo il completamento delle valutazioni di screening e delle valutazioni basali, i partecipanti eleggibili saranno randomizzati secondo un rapporto di 1:1 a ricevere una dose singola di VIR-7831 Gen2 IV (500mg) o Gen2 IM (250 mg), tramite IRT il Giorno 1. La Parte C sarà in aperto, e i partecipanti riceveranno solo il trattamento cui sono stati assegnati (ovvero, non viene somministrato placebo aggiuntivo IV o IM). Lo screening potrà essere svolto lo stesso giorno della randomizzazione e del trattamento (Giorno 1). Tutti i partecipanti riceveranno SoC in accordo ai protocolli istituzionali, oltre al trattamento in studio.

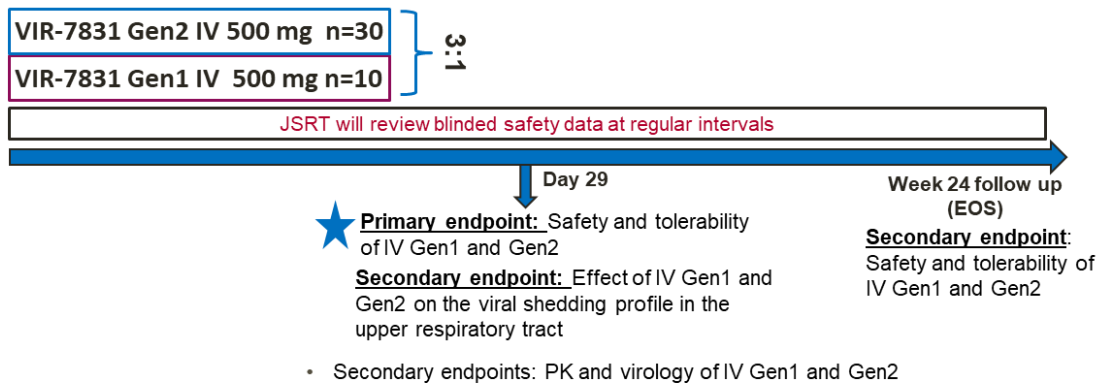
Joint Safety Review Team (JSRT):

Il JSRT che comprende membri di ricerca clinica, di farmacovigilanza e statistici di Vir e GSK, revisionerà i dati di sicurezza in condizioni di cecità per la Parte A di questo studio a intervalli regolari. Il JSRT sarà in aperto per la Parte B e C dello studio e i dati saranno valutati in accordo con il *Treatment-Sensitive Data Plan for Open-Label Randomized Study*. Non sarà effettuata una revisione di routine in corso d’opera dei dati di sicurezza aggregati per braccio di trattamento a nessuna delle riunioni del JSRT se non alle due riunioni del JSRT successive al Giorno 3 (una per la Parte B e una per la Parte C) che determineranno se il tempo di monitoraggio post trattamento potrà

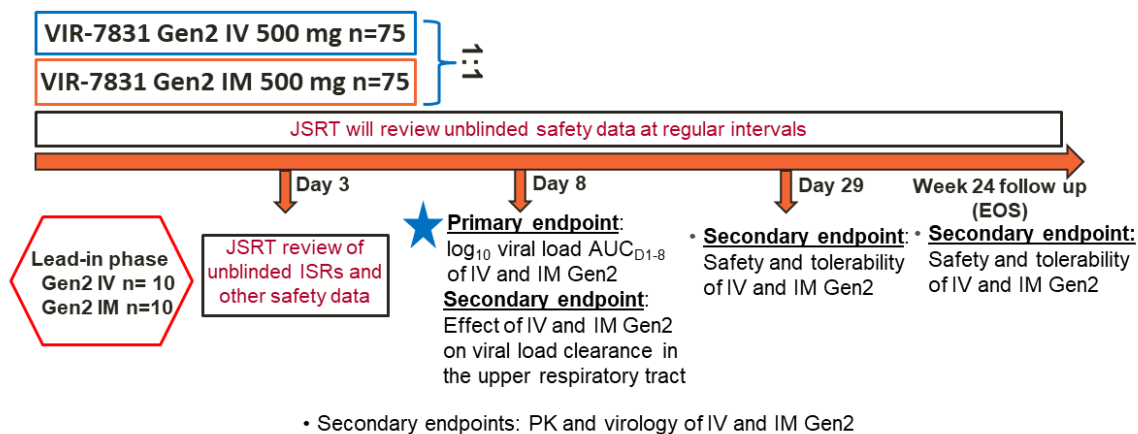
essere ridotto. In aggiunta , la condivisione di potenziali segnali di sicurezza rifletterà dati aggregati non separati per gruppo di trattamento. Il team di Sicurezza potrebbe avere la necessità di revisionare report di casi singoli in aperto a supporto degli obblighi regolatori di notifica e/o potenziali segnali di sicurezza che potrebbero richiedere la valutazione del JSRT. La natura oggettiva dell'endpoint primario (PD virologica) supporta ulteriormente il fatto che il team centralizzato e il JSRT rimangano in aperto. I dettagli relativi al processo del JSRT saranno disponibili nei rispettivi documenti del *Safety Review Team* (SRT).

Schema dello studio 216912

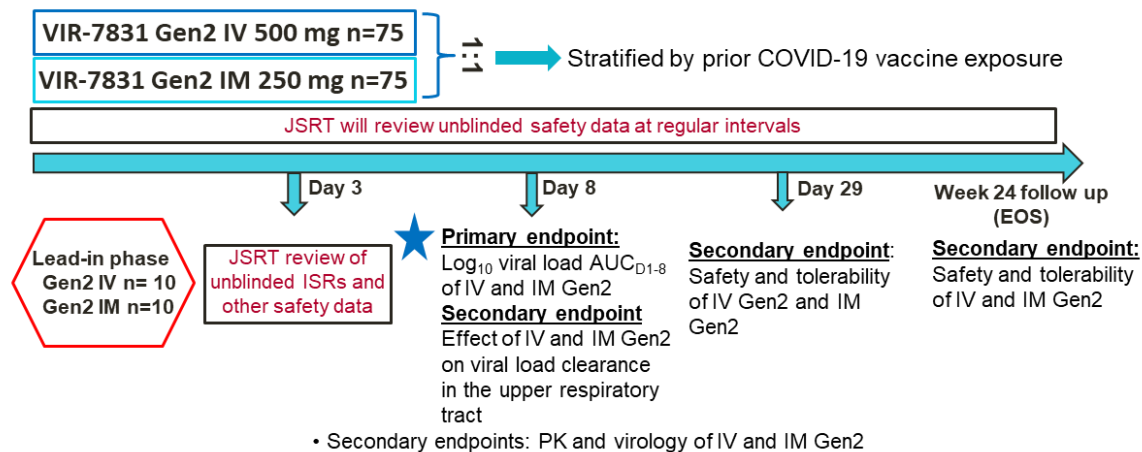
Part A



Part B



Part C



Schema delle attività: Parte A

		W1			W2			W3	W4	W6	W8	W12	W16	W20	W24	Notes
Study Visit Day ± Visit Window	Screening (Day 0/1)	Day 1	Day 2	Day 5	Day 8	Day 11	Day 15 ± 1d	Day 22 ± 1d	Day 29 ± 2d	Day 43 ± 3d	Day 57 ± 4d	Day 85 ± 7d	Day 113 ± 7d	Day 141 ± 7d	Day 169 ± 7d	
Site visit or call ¹	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Site	Call ¹	Site	Site	<p>In case of early discontinuation or withdrawal (ED or EW) all Week 24 activities should be performed.</p> <ol style="list-style-type: none"> The site phone call may be replaced with a clinic visit at the discretion of the investigator. Data on the history of COVID-19 illness prior to enrollment should be collected in the specific eCRF. As per institution diagnostic protocols. All screening procedures must be completed within 1 day prior to dosing. Screening and dosing may take place on the same day. Including height and weight. If screening and dosing occur on the same day: full physical examination, pre-treatment vital signs, and pre-treatment safety lab assessments only need to be performed once, and only the triplicate ECGs prior to infusion are required; an additional single 12-lead ECG prior to infusion is not required. Record Day 1 vital signs: prior to dosing, then every 15 minutes during IV infusion, and at approximately 1, 2, 6, and 8 hours after end of infusion. Vital signs on other days should be performed once daily. Day 1: triplicate ECGs prior to infusion and within 30 minutes of end of infusion. All other timepoints are single 12-lead ECG once daily. Urine for albumin to creatinine ratio should be collected on Day 1 (pre-dose) and on Day 2. Other safety labs on Day 1 should also be collected pre-dose. Urine or serum pregnancy test, as required by local guidelines. Refer to Section 8.4.7 On Day 1, sample collection will occur pre-dose, end of infusion and at approximately 1, 2, 6, and 8 hours following end of infusion. On other days, samples will be collected once daily. On Day 1, sample collection will occur pre-dose. At screening, only SAEs related to study participation or a GSK product will be reported.
Informed consent	X															
Demography	X															
COVID-19 Disease History ²	X															
Medical history (incl. comorbidities and tobacco use)	X															
SARS-CoV-2 diagnostic test (if not previously confirmed) ³	X															
Randomization ⁴		X														
Study intervention administration		X														
Full physical examination	X ^{5,6}	X														
COVID-19 signs/symptoms review		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital Signs (BP, PR, RR, temperature and oxygen saturation)	X ⁶	X ⁷	X	X	X	X	X	X	X						X	
12-lead ECG ⁸	X ⁶	X		X		X						X				
Safety lab assessments	X ⁶	X ⁹	X ⁹	X	X											
Pregnancy test ¹⁰	X														X	
Blood sample for PK analysis ¹¹		X ¹¹	X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	
Blood sample for anti-drug antibody		X ¹²							X			X		X	X	
Nasal mid-turbinate swab for virology		X ¹²	X	X	X	X	X	X	X							
Saliva sampling for virology		X ¹²	X	X	X	X	X	X	X							
Blood sample for Anti-SARS-CoV-2 antibody (serum)		X ¹²							X							
AE review		<===== X =====>														
SAE review	X ¹³	<===== X =====>														
AESI, disease-related events, and concomitant medication review		<===== X =====>														

Schema delle attività: Parte B

Study Visit Day ± Visit Window		Screening (Day 0/1)	W1				W2				W3	W4	W6	W8	W12	W16	W20	W24	Notes
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 8	Day 11	Day 15 ± 1d	Day 22 ± 1d	Day 29 ± 2d	Day 43 ± 3d	Day 57 ± 4d	Day 85 ± 7d	Day 113 ± 7d	Day 141 ± 7d	Day 169 ± 7d		
Site visit ¹ , home visit ¹ , or call ²		Visit	Visit	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Call	Visit ¹ /Call ³	Visit ¹	Call	Visit ¹	Visit ¹	In case of early discontinuation or withdrawal (ED or EW) all Week 24 activities should be performed.		
Screening only	Informed consent	X																1. Visits other than Screening and Day 1 may take place at home, where local home nursing support is available.	
	Demography	X																2. Phone calls may be replaced by a visit at investigator's discretion.	
	COVID-19 Disease History ⁴	X																3. Week 8/Day 57 must be an in-person visit for the Lead-in phase, but may be a phone call for the Expansion phase.	
	Medical history (incl. comorbidities and tobacco use)	X																4. Data on the history of COVID-19 illness prior to enrollment should be collected in the specific eCRF.	
	SARS-CoV-2 diagnostic test (if not previously confirmed) ⁵	X																5. As per institution diagnostic protocols.	
	Randomization ⁶		X															6. All screening procedures must be completed within 1 day prior to dosing. Screening and dosing may take place on the same day.	
	Study intervention administration		X															7. Including height and weight.	
Assessments	Full physical examination	X ^{7,8}	X															8. If screening and dosing occur on the same day: full physical examination, pre-treatment vital signs, and pre-treatment safety lab assessments are only performed once, and the single screening ECG is not required (pre- and post-dose triplicate ¹¹ ECGs are still required).	
	COVID-19 signs/symptoms review		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9. For Lead-in and Expansion phases prior to JSRT recommendation: Record Day 1 vital signs within 1 hour prior to dosing, and at the end of infusion (IV infusion only) then approximately 30 minutes, 1 hour and 2 hours after dosing. For Expansion phase after the 13 May 2021 JSRT review: Record Day 1 vital signs within 1 hour prior to dosing, and at the end of infusion (IV infusion only) then approximately 30 minutes and 1 hour after dosing. For both phases: Vital signs on other days should be performed once daily.	
	Vital Signs (BP, PR, RR, temperature and oxygen saturation)	X ⁸	X ⁹	X	X	X	X	X	X	X								10. For Lead-in and Expansion phases prior to JSRT recommendation: Local injection site tolerability assessment on Day 1 at approximately 1 and 2 hours post-dose and on Days 2 and 3 for all participants. Expansion phase after the 13 May 2021 JSRT review: Local injection site tolerability assessment on Day 1 at approximately 1 hour post-dose, those with severe ISRs on Day 1 need to be assessed in-person at Day 2 or 3. All ISRs to be followed by PI to resolution.	
	Local injection site tolerability assessment (IM injections only)		X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰													11. Day 1: triplicate ECGs prior to dosing and within 30 minutes of end of infusion or post-injection. All other timepoints are single 12-lead ECGs.	
	12-lead ECG ¹¹	X ⁸	X			X		X						X				12. Day 1 safety labs should be collected pre-dose. Urine for albumin to creatinine ratio should be collected on Day 1 (pre-dose) and on Day 2.	
Sample collection	Safety lab assessments	X ⁸	X ¹²	X ¹²		X	X				X							13. Urine or serum pregnancy test, as per local guidelines. See 8.4.7	
	Pregnancy test ¹³	X																14. Day 1, sample collection will occur pre-dose (IM and IV) and at end of infusion (IV only). On other days, samples will be collected once daily.	
	Blood sample for PK analysis (Lead-in phase) ¹⁴		X ¹⁴	X	X	X	X		X		X		X	X		X	X	15. On Day 1, sample collection will occur pre-dose.	
	Blood sample for PK analysis (Expansion phase) ¹⁴		X ¹⁴		X		X		X		X			X		X	X	16. At screening, only SAEs related to study participation or a GSK product will be reported.	
	Blood sample for anti-drug antibody		X ¹⁵								X			X		X	X		
	Nasopharyngeal swab for virology		X ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X	X								
	Blood sample for Anti-SARS-CoV-2 antibody (serum)		X ¹⁵								X								
AE review			<===== X =====>																
SAE review		X ¹⁶	<===== X =====>																
AESI, disease-related events, and concomitant medication review			<===== X =====>																

Schema delle attività: Parte C

Study Visit Day ± Visit Window		Screening (Day 0/1)	W1				W2		W3	W4	W6	W8	W12	W16	W20	W24	Notes
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 8	Day 11	Day 15 ± 1d	Day 22 ± 1d	Day 29 ± 2d	Day 43 ± 3d	Day 57 ± 4d	Day 85 ± 7d	Day 113 ± 7d	Day 141 ± 7d	
Site visit ¹ , home visit ¹ , or call ²		Visit	Visit	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Visit ¹	Call	Visit ¹ /Call ³	Visit ¹	Call	Visit ¹	Visit ¹	In case of early discontinuation or withdrawal (ED or EW) all Week 24 activities should be performed.
Screening only	Informed consent	X															
	Demography	X															2. Phone calls may be replaced by a visit at investigator's discretion.
	COVID-19 Disease History ⁴	X															3. Week 8/Day 57 must be an in-person visit for the Lead-in phase, but may be a phone call for the Expansion phase.
	Medical history (incl. comorbidities and tobacco use)	X															4. Data on the history of COVID-19 illness prior to enrollment should be collected in the specific eCRF.
	SARS-CoV-2 diagnostic test (if not previously confirmed) ⁵	X															5. As per institution diagnostic protocols.
	Randomization ⁶		X														6. All screening procedures must be completed within 1 day prior to dosing. Screening and dosing may take place on the same day.
	Study intervention administration		X														7. Including height and weight.
Assessments	Full physical examination	X ^{7,8}	X														8. <u>If screening and dosing occur on the same day:</u> full physical examination, pre-treatment vital signs, and pre-treatment safety lab assessments are only performed once, and the single screening ECG is not required (pre- and post-dose triplicate ¹¹ ECGs are still required).
	COVID-19 signs/symptoms review		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9. <u>For Lead-in and Expansion phases prior to JSRT recommendation:</u> Record Day 1 vital signs within 1 hour prior to dosing and at the end of infusion (IV infusion only) and then approximately 30 minutes and 1 hour after dosing. <u>For Expansion phase if JSRT recommend reduced 30-minutes post-dose monitoring:</u> Record Day 1 vital signs within 1 hour prior to dosing, at the end of infusion (IV infusion only), and approximately 30 minutes after dosing. <u>For both phases:</u> Vital signs on other days should be performed once daily.
	Vital Signs (BP, PR, RR, temperature and oxygen saturation)	X ⁸	X ⁹	X	X	X	X	X	X	X						X	10. <u>For Lead-in and Expansion phases prior to JSRT recommendation:</u> Local injection site tolerability assessment on Day 1 at approximately 1 hour post-dose and on Days 2 and 3 for all participants. <u>Expansion phase if JSRT recommend reduced 30-minutes monitoring:</u> Local injection site tolerability assessment on Day 1 at approximately 30 minutes post-dose, those with severe ISRs on Day 1 need to be assessed in-person at Day 2 or 3. All ISRs to be followed by PI to resolution.
	Local injection site tolerability assessment (IM injections only)		X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰												11. Day 1: triplicate ECGs prior to dosing and within 30 minutes of end of infusion or post-injection. All other timepoints are single 12-lead ECGs.
	12-lead ECG ¹¹	X ⁸	X			X		X					X				12. Day 1 safety labs should be collected pre-dose. Urine for albumin to creatinine ratio should be collected on Day 1 (pre-dose) and on Day 2.
Sample collection	Safety lab assessments	X ⁸	X ¹²	X ¹²		X	X			X							13. Urine or serum pregnancy test, as per local guidelines. See 8.4.7
	Pregnancy test ¹³	X														X	14. Day 1, sample collection will occur pre-dose (IM and IV) and at end of infusion (IV only). On other days, samples will be collected once daily.
	Blood sample for PK analysis (Lead-in phase) ¹⁴		X ¹⁴	X	X	X	X		X		X	X		X	X		15. On Day 1, sample collection will occur pre-dose.
	Blood sample for PK analysis (Expansion phase) ¹⁴		X ¹⁴		X		X		X			X		X	X		16. At screening, only SAEs related to study participation or a GSK product will be reported.
	Blood sample for anti-drug antibody		X ¹⁵							X			X		X	X	
	Nasopharyngeal swab for virology		X ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X							
	Blood sample for Anti-SARS-CoV-2 antibody (serum)		X ¹⁵							X							
AE review			<===== X =====>														
SAE review		X ¹⁶	<===== X =====>														
AESI, disease-related events, and concomitant medication review			<===== X =====>														