

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO: STUDIO MULTICENTRICO, OSSERVAZIONALE, DI FOLLOW-UP A 6 MESI, SU PAZIENTI AFFETTI DA COVID 19 PRECEDENTEMENTE ARRUOLATI IN UNO STUDIO RO7496998 (AT527)

NUMERO DI PROTOCOLLO: CV43140

NUMERO DELLA VERSIONE: 1

NUMERO EUDRACT: 2021-000627-12

NUMERO IND: 149508

NUMERO NCT: Da determinare

FARMACO IN ESAME: Non pertinente

FASE: Fase III

INDICAZIONE: COVID-19

SPONSOR: F. Hoffmann-La Roche Ltd (al di fuori degli Stati Uniti)
Atea Pharmaceuticals, Inc. (Stati Uniti)

Obiettivi ed endpoint

L'obiettivo di questo studio è valutare le sequele a lungo termine della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in pazienti con diagnosi di COVID-19, precedentemente arruolati in uno studio su RO7496998 (AT-527) (ovvero, lo studio originario), per circa 6 mesi dopo la fine dello studio originario. Gli obiettivi specifici per lo studio e i corrispondenti endpoint sono descritti di seguito.

Obiettivo primario	Endpoint corrispondente
• Valutare i sintomi a lungo termine dei pazienti con diagnosi di COVID-19	• Riepiloghi descrittivi, nel tempo, dei sintomi della COVID-19, valutati attraverso il diario dei sintomi della COVID-19 (voci 1–14)
Obiettivi secondari	Endpoint corrispondenti
• Valutare l'HRQoL dei pazienti con diagnosi di COVID-19	• Impatto dei sintomi di dispnea su attività specifiche, valutato mediante l'uso del questionario PROMIS-Dyspnea al Giorno 1 e ai Mesi 1, 2, 3, 4, 5 e 6 • HRQoL respiratoria specifica, valutata mediante l'uso di SGRQ al Giorno 1 e ai Mesi 1, 2, 3, 4, 5 e 6
• Valutare l'utilizzo delle risorse mediche per i pazienti con diagnosi di COVID-19	• Percentuale di pazienti con visite mediche –correlate al COVID-19 fino alla fine dello studio (definite come ricovero, visita al pronto soccorso, visita d'urgenza, visita ambulatoriale dal medico o visita di telemedicina, in cui il COVID-19 o sintomi correlati al COVID-19 costituivano il motivo principale della visita)

Obiettivi secondari (continua)	Endpoint corrispondenti (continua)
<ul style="list-style-type: none"> Valutare gli esiti a lungo termine del COVID-19 in pazienti con diagnosi di COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di pazienti con mortalità per qualsiasi causa Percentuale di pazienti con decesso attribuibile alla progressione del COVID-19 Percentuale di pazienti reinfezzati con SARS-CoV-2 Percentuale di pazienti con qualsiasi infezione post-trattamento, tra cui, a titolo esemplificativo, polmonite o sepsi batterica, virale o micotica Frequenza di complicanze correlate al COVID-19 (ad es., decesso, ricovero, polmonite confermata radiologicamente, insufficienza respiratoria acuta, sepsi, coagulopatia, pericardite, miocardite, insufficienza cardiaca)
<ul style="list-style-type: none"> Valutare gli eventi avversi in pazienti con diagnosi di COVID-19 precedentemente arruolati in uno studio su RO7496998 (AT-527) 	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza e gravità degli eventi avversi e degli eventi avversi seri, con gravità determinata in base ai criteri NCI CTCAE v5.0
Obiettivi esplorativi	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la gravità dei sintomi dei pazienti con diagnosi di COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Gravità dei sintomi auto-riferiti, valutata settimanalmente attraverso l'uso di PGIS
<ul style="list-style-type: none"> Valutare lo stato di salute e i punteggi di utilità dei pazienti con diagnosi di COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Utilità dello stato di salute, valutata mediante EQ-5D-5L al Giorno 1 e ai Mesi 1, 2, 3, 4, 5 e 6 Utilità lavorativa o scolastica, valutata tramite WPAI+CIQ: SHP al Giorno 1, Mesi 3 e 6
<ul style="list-style-type: none"> Identificare biomarcatori in grado di accrescere il grado di conoscenza e comprensione della biologia della malattia 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalenza di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 nel tempo Livelli di biomarcatori nei campioni di sangue e urine e loro relazione con gli esiti a lungo termine o altri endpoint dei biomarcatori
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'efficacia di un dispositivo indossabile per tenere traccia dei cambiamenti nei modelli fisiologici e comportamentali a seguito dell'infezione da COVID-19, come consentito dai Paesi 	<ul style="list-style-type: none"> Variazione della frequenza cardiaca nel tempo Variazione della SpO₂ nel tempo Variazione dell'attività nel tempo Variazione dei pattern del sonno nel tempo

COVID-19=malattia da coronavirus 2019; EQ-5D-5L=Questionario a 5 dimensioni e 5 livelli; HRQoL=Qualità della vita correlata alla salute; NCI CTCAE v5.0=Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute, Versione 5.0; PGIS=Impressione globale del paziente sulla gravità; PROMIS=Sistema informativo per la misurazione degli esiti riferiti dal paziente; SARS-CoV-2=Grave sindrome respiratoria acuta da coronavirus-2; SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire (Questionario respiratorio di St. George); SpO₂=Saturazione di ossigeno capillare periferico; WPAI+CIQ: SHP=questionario sulla compromissione della produttività lavorativa e delle attività, più domande sulla compromissione in classe: Problemi di salute specifici.

Disegno dello studio

Descrizione dello studio

Si tratta di uno studio di follow-up di fase III, non terapeutico, osservazionale, multicentrico, per valutare gli esiti a lungo termine per circa 6 mesi in pazienti con diagnosi di COVID-19 precedentemente arruolati in uno studio RO7496998 (AT-527), denominato anche studio originario.

Questo studio di follow-up non prevede l'assunzione di alcun farmaco dello studio o altro trattamento. In tutto il presente protocollo, "farmaco dello studio" si riferisce al trattamento somministrato nello studio originario prima di questo studio (CV43140).

Tutti i pazienti precedentemente arruolati in uno studio di fase III su RO7496998 (AT-527) saranno informati dell'opportunità di partecipare a questo studio (CV43140). Ove possibile, si cercherà di fornire il consenso dei pazienti a questo studio nello stesso momento in cui i pazienti acconsentono allo studio originario. Al più tardi, i pazienti devono fornire il consenso alla visita del Giorno 1 (basale) di questo studio (CV43140), prima della prima valutazione.

La visita del Giorno 1 (basale) può coincidere con la visita finale dello studio originario, o non appena possibile dopo la visita finale ed entro 7 giorni. Gli esiti dello studio saranno valutati misurando gli endpoint specifici nei pazienti a intervalli di tempo giornalieri (ovvero, misurazioni continue tramite dispositivi indossabili di livello consumatore), settimanali o mensili per circa 6 mesi. I pazienti compileranno il diario dei sintomi di COVID-19 e l'impressione globale di gravità del paziente ogni settimana; il questionario informativo sulla misurazione degli esiti riferiti dal paziente sulla dispnea, il questionario respiratorio di St. George e il questionario EuroQol a 5-Dimensioni e 5-Livelli ogni mese; il questionario sulla produttività lavorativa e la compromissione delle attività, più le domande sulla compromissione in classe: Problemi di salute specifici alla visita del Giorno 1, ai Mesi 3 e 6.

I pazienti saranno valutati attraverso farmaci concomitanti, tamponi nasofaringei (come clinicamente indicato), campioni di sangue e campioni di urina. I pazienti saranno attentamente monitorati per segni e sintomi del COVID-19 ed eventi avversi; gli eventi avversi saranno classificati in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute v5.0. I pazienti saranno valutati mensilmente in visite mediche correlate al COVID-19.

Inoltre, in base alle normative e alle indennità locali e nazionali, i pazienti utilizzeranno un dispositivo indossabile (ad es., Apple Watch), fornito dallo sponsor, su base continuativa, per acquisire frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno capillare periferica, attività e schemi del sonno per tutta la durata dello studio. I dati memorizzati nel dispositivo indossabile verranno caricati tramite un dispositivo smart. Al termine di questo studio, i pazienti dovranno restituire il dispositivo smart e il dispositivo indossabile.

Numero di pazienti

Si prevede che in questo studio si arruoleranno circa 1.040 pazienti con diagnosi di COVID-19 precedentemente arruolati in uno studio di fase III RO7496998 (AT-527).

Popolazione target

Criteri di inclusione

Per accedere allo studio, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

Modulo di consenso informato firmato (firmato dal rappresentante legalmente autorizzato del paziente per i pazienti che non hanno raggiunto la maggiore età)

Modulo di assenso firmato ove appropriato, come stabilito in base all'età del paziente, al singolo centro e agli standard nazionali

Età ≥ 18 anni (indipendentemente dal peso) al momento della firma del modulo di consenso informato o età ≥ 12 a < 18 anni (peso ≥ 40 kg) al momento della firma del modulo di consenso informato (e del modulo di assenso)

Capacità di attenersi al protocollo dello studio, secondo il parere dello sperimentatore

Al paziente è stata diagnosticata il COVID-19 ed è stato arruolato in uno studio di fase III su RO7496998 (AT-527) COVID-19.

Nota: I pazienti che hanno completato tutte le valutazioni dello studio nello studio originario sono idonei, indipendentemente dal fatto che abbiano completato o interrotto anticipatamente il farmaco dello studio.

Criteri di esclusione

Saranno esclusi dall'ingresso nello studio i pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri:

Partecipazione a uno studio interventistico al momento dell'arruolamento o intenzione di arruolarsi in uno studio interventistico durante questo studio

Qualsiasi condizione medica grave o anomalia dei test clinici di laboratorio che, a giudizio dello sperimentatore, precluda la sicura partecipazione del paziente e il completamento dello studio

Fine dello studio

La conclusione di questo studio è definita come la data in cui si verifica l'ultima visita dell'ultimo paziente o la data in cui si ottiene dall'ultimo paziente l'ultimo punto dati richiesto per l'analisi statistica o il follow-up di sicurezza, a seconda di quale evento si verifichi più tardi. Si prevede che la fine dello studio avrà luogo all'incirca 6 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Inoltre, lo sponsor potrà decidere di interrompere lo studio in qualsiasi momento.

Durata dello studio

Si prevede che lo studio avrà una durata totale di circa 10 mesi dallo screening del primo paziente alla fine dello studio. La durata totale dello studio potrà essere estesa se passeranno a questo studio i pazienti provenienti da ulteriori studi di Fase III su RO7496998 (AT-527).

Prodotti medicinali sperimentali

Questo è uno studio osservazionale e non vi è alcun prodotto medicinale sperimentale nello studio.

Metodi statistici**Analisi primaria**

L'obiettivo primario di questo studio è valutare i sintomi a lungo termine di pazienti con diagnosi di COVID-19 precedentemente arruolati in uno studio su RO7496998 (AT-527) (ovvero, uno studio originario), per circa 6 mesi dopo la fine dello studio originario.

Ciò sarà valutato in base al seguente endpoint:

Riepiloghi descrittivi, nel tempo, dei sintomi del COVID-19, valutati attraverso il diario dei sintomi del COVID-19 (voci 1–14)

Questo endpoint sarà esplorato utilizzando statistiche riassuntive descrittive nel tempo e sarà specificato nel Piano di analisi statistica (Statistical Analysis Plan, SAP). Poiché l'analisi primaria è di natura descrittiva, non vi sarà alcuna verifica formale di ipotesi nell'analisi dell'endpoint primario. La popolazione di analisi sarà costituita da tutti i pazienti arruolati nello studio.

I dettagli dei metodi di analisi statistica e degli endpoint saranno descritti nel SAP dello studio che sarà finalizzato prima del completamento dello studio.

Determinazione della dimensione del campione

Questo studio è di natura osservazionale e progettato per scopi di stima e di generazione di ipotesi. La dimensione del campione di circa 1.040 pazienti si basa sulla valutazione di fattibilità del centro piuttosto che su considerazioni statistiche.

Analisi ad interim

Sebbene non sia prevista alcuna analisi ad interim per questo studio, se necessario, a supporto di una domanda di immissione in commercio alle autorità sanitarie, potrebbero essere condotte analisi di sicurezza ad interim.

Appendice 1 Calendario delle attività

Mese	Giorno 1 ^a	Mese 1	Mese 2	Mese 3	Mese 4	Mese 5	Mese 6	ET/UV ^b
(Finestra temporale per la visita)		± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	
Consenso informato ^a	x							
PRO ^c								
Diario dei sintomi di COVID-19 ^d	Da prelevare settimanalmente							x
PGIS ^d	Da prelevare settimanalmente							x
Questionario sulla dispnea PROMIS	x	x	x	x	x	x	x	x
Questionario respiratorio di St. George	x	x	x	x	x	x	x	x
EQ-5D-5L	x	x	x	x	x	x	x	x
WPAI+CIQ: SHP	x			x			x	x
Valutazione della/e visita/e medica/che ^e	x	x	x	x	x	x	x	x
Tampone NP per SARS-CoV-2 RT-PCR, analisi genetica e saggio BioFire [®] (guidato dai sintomi) ^{f, g}	Come clinicamente indicato							
Campione di siero per biomarcatori e anticorpi anti-SARS-CoV-2	x			x			x	x

Mese	Giorno 1 ^a	Mese 1	Mese 2	Mese 3	Mese 4	Mese 5	Mese 6	ET/UV ^b
(Finestra temporale per la visita)		± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	± 7 giorni	
Campione di siero per biomarcatori e anticorpi anti-SARS-CoV-2 (guidato dai sintomi) ^h	Come clinicamente indicato							
Campione di sangue per RNA	x			x			x	x
Campione di sangue per HbA _{1c}	x							
Campione di urina per la ricerca esplorativa sui biomarcatori	x			x			x	
Campione di sangue per WGS o WES (facoltativo) ⁱ	x							
Raccolta di un dispositivo indossabile per la misurazione della frequenza cardiaca, della SpO ₂ , e del ritmo di attività e del sonno ^j	In modo continuativo							
Farmaci concomitanti ^k	←							→
Eventi avversi ^l	←							→

COVID-19=malattia da coronavirus 2019; EQ-5D-5L=Euro-QoL-5D-5-L; ET=interruzione anticipata; HbA_{1c}=emoglobina A1c; NP=nasofaringeo; PGIS=impressione globale del paziente sulla gravità; PRO=esito riferito dal paziente; PROMIS=sistema informativo per la misurazione degli esiti riferiti dal paziente; RT-PCR=reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa; SpO₂=saturazione dell'ossigeno capillare periferico; UV=visita non programmata; WES=sequenziamento dell'intero esoma; WGS=sequenziamento dell'intero genoma; WPAI+CIQ: SHP=questionario sulla compromissione della produttività lavorativa e delle attività, più domande sulla compromissione in classe: Problemi di salute specifici.

Nota: Tutte le valutazioni a ogni visita, a eccezione dei prelievi di campioni, possono essere condotte da remoto (ad es., via telefono o computer). Per i pazienti presso i centri partecipanti che hanno fornito il consenso informato scritto a partecipare a visite infermieristiche "mobili", alcune valutazioni o procedure selezionate (ad es., la raccolta dei campioni) possono essere eseguite da un infermiere qualificato presso il domicilio del paziente o in un altro luogo idoneo.

- ^a La visita del Giorno 1 (basale) può coincidere con la visita finale dello studio originario, o non appena possibile dopo la visita finale ed entro 7 giorni. Il consenso informato deve essere documentato prima che sia eseguita qualsiasi valutazione dello studio. Ove possibile, si cercherà di fornire il consenso dei pazienti a questo studio nello stesso momento in cui i pazienti acconsentono allo studio originario.
- ^b Una visita non programmata rappresenta una visita non specificata dal protocollo, ma ritenuta necessaria dallo sperimentatore o dallo sponsor (ad es., per la valutazione di un evento avverso). Le valutazioni devono essere eseguite come clinicamente indicato.
- ^c I questionari PRO devono essere compilati dal paziente prima che il paziente riceva qualsiasi informazione sullo stato della malattia e prima dell'esecuzione delle valutazioni non-PRO. Le valutazioni devono essere condotte nell'ordine indicato nel programma di cui sopra.
- ^d Il diario dei sintomi di COVID-19 sarà compilato dal paziente ogni settimana, ricordando i sintomi di maggiore intensità manifestati nei 7 giorni. Questo questionario deve essere compilato entro 48 ore appena si apre la finestra di compilazione ogni 7 giorni. Il PGIS sarà compilato ogni settimana, alla stessa ora del diario dei sintomi del COVID-19, per tutta la durata dello studio.
- ^e Tutti i dettagli devono essere registrati nell'eCRF a tutte le visite. Per i dettagli della valutazione, vedere la Sezione [4.5.5.3 del protocollo](#).
- ^f Il tampone NP guidato dai sintomi per la RT-PCR COVID-19, l'analisi genetica e il saggio BioFire® devono essere condotti a qualsiasi visita o UV, quando lo sperimentatore lo ritenga giustificato. Per "guidato dai sintomi" si intende un paziente con qualsiasi sintomo "simile al COVID-19" (vedere [Appendice 2 del protocollo](#) per i sintomi di esempio). I pazienti devono contattare immediatamente il centro all'insorgenza di qualsiasi sintomo "simile al COVID-19" per garantire la raccolta tempestiva di campioni appropriati.
- ^g Almeno due tamponi nasofaringei, uno per ciascuna narice, saranno prelevati e inviati a un laboratorio centrale, come clinicamente indicato. I risultati dei tamponi nasofaringei non saranno disponibili durante lo studio. Pertanto, se si sospetta una reinfezione da COVID-19, è a discrezione dello sperimentatore eseguire un test diagnostico locale.
- ^h Il campione di siero guidato dai sintomi per i biomarcatori e gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 deve essere condotto a qualsiasi visita o UV, quando lo sperimentatore ritiene giustificato. Per "guidato dai sintomi" si intende un paziente con qualsiasi sintomo/i "simile al COVID-19" (vedere [Appendice 2 del protocollo](#) per i sintomi di esempio). I pazienti devono contattare immediatamente il centro all'insorgenza di qualsiasi sintomo "simile al COVID-19" per garantire la raccolta tempestiva di campioni appropriati.
- ⁱ Non applicabile per un centro che non abbia ottenuto l'approvazione per il WGS o il WES. Eseguito solo per i pazienti presso i centri partecipanti che hanno fornito il consenso informato scritto a partecipare e non hanno precedentemente fornito un campione di sangue per il WGS nello studio originario. Se il campione non viene prelevato alla visita del Giorno 1 per qualsiasi motivo, potrà essere prelevato in qualsiasi momento successivo.

- ^j In base alle normative e alle indennità locali e nazionali, ai pazienti sarà fornito un dispositivo indossabile (ad es., Apple Watch), ove possibile, da utilizzare in occasione della visita del Giorno 1 su base continuativa. Ai pazienti saranno fornite informazioni relative all'uso del dispositivo (ad es., carica, proprietà waterproof e supporto). I dati memorizzati nel dispositivo indossabile saranno caricati tramite un dispositivo smart preferibilmente su base giornaliera.
- ^k Verranno registrati i farmaci (ad es., farmaci su prescrizione, farmaci da banco, vaccini, rimedi erboristici o omeopatici, integratori alimentari) e l'ossigeno supplementare utilizzati da un paziente durante lo studio. Qualsiasi vaccinazione contro il COVID-19 che sia avvenuta prima dell'arruolamento del paziente nello studio o durante lo studio sarà registrata nell'eCRF relativa ai farmaci concomitanti, incluso il prodotto o il marchio/il marchio commerciale o il produttore aziendale, se disponibile (esempi: vaccino Pfizer anti-COVID-19, vaccino Moderna anti-COVID-19) e data/e di somministrazione, se nota/e. Se non disponibile, riferire come vaccino anti-COVID-19.
- ^l Dopo aver ottenuto il consenso informato, tutti gli eventi avversi devono essere raccolti dalla visita del Giorno 1 di questo studio fino alla fine dello studio. Per gli eventi avversi in corso che si sono verificati prima della visita del Giorno 1 di questo studio, l'evento avverso sarà segnalato come indicato nella Sezione 5.1.