

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO:	STUDIO MULTICENTRICO DI FASE III, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO PER VALUTARE L'EFFICACIA, LA SICUREZZA E L'ATTIVITÀ ANTIVIRALE DI RO7496998 (AT-527) IN PAZIENTI NON OSPEDALIZZATI CON COVID-19 LIEVE O MODERATO
NUMERO DI PROTOCOLLO:	CV43043
NUMERO DELLA VERSIONE:	1
NUMERO EUDRACT:	2020-005759-18
NUMERO IND:	149508
NUMERO NCT:	da stabilire
PRODOTTO SPERIMENTALE:	RO7496998 (AT-527)
FASE:	fase III
INDICAZIONE:	COVID-19
SPONSOR:	F. Hoffmann-La Roche Ltd (Stati Uniti esclusi) Atea Pharmaceuticals, Inc. (Stati Uniti)

Obiettivi ed endpoint

Lo studio è volto a valutare l'efficacia, la sicurezza, l'attività antivirale e la farmacocinetica di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo in pazienti adulti e adolescenti non ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019 da lieve a moderata (COVID-19). Gli obiettivi specifici e gli endpoint corrispondenti sono descritti di seguito.

Obiettivo primario	Endpoint corrispondente
<ul style="list-style-type: none">• Valutare l'efficacia di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none">• Tempo all'alleviamento o al miglioramento dei sintomi di COVID-19 (voci 1–12 del Diario dei sintomi di COVID-19), mantenuto per una durata di 21,5 ore e definito come illustrato di seguito:<ul style="list-style-type: none">– Per i nuovi sintomi: tempo dalla randomizzazione all'alleviamento dei sintomi di COVID-19 (ossia un punteggio di 0 [nessuno] o 1 [lieve] sul Diario dei sintomi di COVID-19).– Per i sintomi preesistenti: tempo dalla randomizzazione al mantenimento o miglioramento dei sintomi del paziente (nota: il miglioramento richiede almeno il miglioramento di una singola categoria rispetto al basale sulla scala Likert).

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019.

Obiettivi secondari	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'efficacia di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo all'alleviamento dei sintomi definito come il tempo dalla randomizzazione al momento in cui il seguente criterio è soddisfatto e mantenuto per almeno 21,5 ore: <ul style="list-style-type: none"> Punteggio di 0 o 1 per le voci 1–12 del Diario dei sintomi di COVID-19. Tempo al miglioramento di una categoria dal basale, con presentazione dei sintomi di COVID-19, mantenuto per una durata di 21,5 ore e definito come il tempo dalla randomizzazione al miglioramento di almeno una categoria rispetto al basale sulla scala Likert. Tempo all'alleviamento di singoli sintomi definito come il tempo dalla randomizzazione al momento in cui il seguente criterio è soddisfatto e mantenuto (per ogni singolo sintomo) per almeno 21,5 ore: <ul style="list-style-type: none"> Punteggio di 0 o 1 per le voci 1–14 del Diario dei sintomi di COVID-19. Percentuale di pazienti che richiede il ricovero per COVID-19. Percentuale di pazienti sottoposti a ≥ 1 visita correlata sotto il profilo medico al COVID-19 entro la fine dello studio; tale visita è definita in termini di ricovero, accesso al pronto soccorso, visita d'urgenza, visita ambulatoriale o in telemedicina, avente come motivazione principale il COVID-19. Durata della febbre (tempo al ritorno allo stato di assenza di febbre [temperatura $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$] e permanenza in questa condizione per almeno 21,5 ore). Frequenza di complicanze correlate al COVID-19 (per es., decesso, ricovero, polmonite confermata da esame radiologico, insufficienza respiratoria acuta, sepsi, coagulopatia, pericardite, miocardite e insufficienza cardiaca). Percentuale di pazienti con qualsiasi infezione post-trattamento. Percentuale di pazienti con mortalità per tutte le cause.
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'attività antivirale di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Variazione rispetto al basale della quantità di RNA virale di SARS-CoV-2, misurata mediante il metodo di RT-qPCR a ogni rilevazione. Tempo alla cessazione della propagazione del virus di SARS-CoV-2, misurata avvalendosi del metodo di RT-qPCR. Percentuale di pazienti positivi alla presenza dell'RNA del virus di SARS-Cov-2, misurata avvalendosi del metodo di RT-qPCR in specifiche rilevazioni. AUC in termini di quantità di RNA virale di SARS-CoV-2, misurata mediante il metodo di RT-qPCR.
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la sicurezza di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza e gravità (quest'ultima determinata secondo i criteri NCI-CTCAE v5.0) degli eventi avversi. Variazione rispetto al basale dei segni vitali, inclusa la SpO₂ Variazione rispetto al basale dei risultati degli esami clinici di laboratorio mirati.

AUC = area sotto la curva concentrazione–tempo; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; NCI-CTCAE v5.0 = Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute, versione 5.0; RT-qPCR = reazione a catena della polimerasi quantitativa a seguito di trascrittasi inversa; SARS-CoV = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus; SpO₂ = saturazione di ossigeno nei capillari dei tessuti periferici.

Obiettivi secondari (segue)	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Definire il profilo PK di AT-511 e dei principali metaboliti nel plasma 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrazione plasmatica di AT-511 (la forma base libera di RO7496998 [AT-527]), AT-551, AT-229 e AT-273 (un surrogato della concentrazione intracellulare del metabolita trifosfato attivo AT-9010) in determinate rilevazioni.
Obiettivi esplorativi	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'attività antivirale di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Sostituzioni emergenti dal trattamento di amminoacidi nei geni virali di SARS-CoV-2 (nsp12 e potenzialmente altri geni). Stato/Concentrazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 in specifiche rilevazioni. Variazione rispetto al basale del valore della concentrazione di SARS-CoV-2 a ogni rilevazione. Tempo alla cessazione della propagazione del virus di SARS-CoV-2, misurata in termini di concentrazione del virus. Percentuale di pazienti con concentrazione positiva di virus di SARS-CoV-2 in specifiche rilevazioni. Curva AUC della concentrazione di virus di SARS-CoV-2. Suscettibilità al farmaco in pazienti con virus valutabile in specifiche rilevazioni.
<ul style="list-style-type: none"> Identificare e/o valutare i biomarcatori che sono predittivi della risposta a RO7496998 (AT-527) (ossia biomarcatori predittivi), surrogati precoci dell'efficacia, associati con la progressione a uno stato di malattia più grave (ossia biomarcatori prognostici), in grado di fornire prove dell'attività di RO7496998 (AT-527) (ovvero biomarcatori farmacodinamici) o in grado di contribuire all'accrescimento della conoscenza e della comprensione della biologia della malattia e del profilo di sicurezza del farmaco 	<ul style="list-style-type: none"> Relazione tra biomarcatori nel sangue, tampone rinofaringeo, Nasosorption™ e campioni di saliva e il profilo di efficacia, sicurezza, PK o altri endpoint correlati ai biomarcatori.

AUC = area sotto la curva concentrazione–tempo; PK = farmacocinetica; SARS-CoV = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus.

Obiettivi esplorativi (segue)	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare i punteggi della qualità dello stato di salute (Health Status Utility) e PGIS dei pazienti trattati con RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Impressione complessiva del paziente sulla gravità dei sintomi di COVID-19, valutata ricorrendo a PGIS al Giorno 14 e al Giorno 29. Variazione rispetto al basale dei punteggi basati sull'indice sulla qualità dello stato di salute (Health Utility Index) EQ-5D-5L e VAS in rilevazioni specifiche.

COVID-19=malattia da coronavirus 2019; EQ-5D-5L=questionario a 5 livelli EuroQol 5-Dimension; PGIS= Patient Global Impression of Severity; VAS= scala analogica visiva.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza, l'attività antivirale e la farmacocinetica di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo in pazienti adulti e adolescenti non ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderato in contesto ambulatoriale.

Lo studio arruolerà circa 1386 pazienti (di cui circa 100 adolescenti, fino a un massimo di 150, e la parte restante costituita da adulti) con sindrome respiratoria acuta grave confermata da infezione da coronavirus-2 (SARS-COV-2). I pazienti saranno randomizzati entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Al momento dell'arruolamento, i pazienti devono presentare condizioni stabili, come previsto dai criteri di idoneità, e non necessitare di ricovero. I pazienti che, a giudizio del medico curante, sono suscettibili di essere interessati da un imminente peggioramento e necessitare di ricovero, saranno esclusi dallo studio. Analogamente, saranno esclusi i pazienti per i quali, all'atto dello screening, è confermata la presenza di altre infezioni virali o batteriche attive.

I pazienti saranno randomizzati quanto prima dopo lo screening ed entro 48 ore. I pazienti che non soddisfano i criteri di partecipazione a questo studio (inidoneità alla fase di screening) non possono essere sottoposti a nuovo screening durante il medesimo episodio di malattia. Lo sperimentatore registrerà il motivo dell'inidoneità alla fase di screening nella voce interattiva o nel sistema di risposta basato sul Web.

I pazienti idonei saranno randomizzati a ricevere RO7496998 (AT-527) o placebo corrispondente prima o al Giorno 1, secondo un rapporto di 2:1. Ai pazienti saranno somministrati per via orale 550 mg di RO7496998 (AT-527) o placebo corrispondente (due compresse da 275 mg) due volte al giorno per 5 giorni. La randomizzazione sarà stratificata in base alla regione geografica (Nord America, Europa e resto del mondo [ROW]) e alla presenza di un fattore di alto rischio (sì/no). Una percentuale minima del 40% della popolazione complessiva dello studio presenterà un fattore di alto rischio di ricovero in ragione del COVID-19. Si prevede una percentuale minima del 40% anche per la popolazione altrimenti sana. I pazienti possono presentare ≥ 1 fattore di rischio di ricovero a seguito del COVID-19.

Lo studio consta di due fasi: una fase di trattamento di 5 giorni e una fase di follow-up di sicurezza ed efficacia di 28 giorni, caratterizzate da visite dello studio obbligatorie nei Giorni 1, 2, 3, 5, 7 e 14. Alcune di queste visite possono essere effettuate da un'unità di infermieristica domiciliare o in telemedicina. Oltre alle visite dello studio obbligatorie, sono previste telefonate il Giorno 21 (± 2 giorni) e il Giorno 28 (± 2 giorni). La visita di fine dello studio si svolgerà il Giorno 33 (± 3 giorni), preferibilmente in forma di consulto telefonico, ma in alcuni casi può essere condotta di persona, ad esempio se il paziente si sta arruolando in uno studio su RO7496998 (AT-527) con follow-up di maggiore durata. La durata totale dello studio per ogni paziente sarà pari a circa 33 giorni.

In occasione delle visite dello studio, i pazienti saranno sottoposti a valutazione mediante esame obiettivo, rilevamento dei segni vitali (inclusa la saturazione di ossigeno nei capillari dei tessuti periferici [SpO₂]), annotazione delle terapie concomitanti, esami clinici di laboratorio, tamponi rinofaringei (RF), Nasosorption e prelievo di campioni di saliva. Inoltre, saranno raccolti campioni per farmacocinetica (PK) da pazienti adulti e adolescenti. È altresì possibile che una coorte di 65 pazienti adulti venga sottoposta a prelievo di campioni intensivo di carattere facoltativo per farmacocinetica e rilevamento di biomarcatori. I pazienti saranno attentamente monitorati sotto il profilo di segni e sintomi di COVID-19, visite correlate dal punto di vista medico al COVID-19 a cui ci si è sottoposti ed eventi avversi; gli eventi avversi saranno classificati in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 del National Cancer Institute.

RO7496998 (AT-527) — F. Hoffmann La Roche Ltd e Atea Pharmaceuticals, Inc.

Sinossi CV43043, versione 1 del 12 feb 2021

Nel corso delle fasi di trattamento e follow-up di sicurezza, i pazienti registreranno i sintomi sul Diario dei sintomi di COVID-19 e prenderanno nota della temperatura corporea. La temperatura dovrà essere rilevata e registrata quattro volte al giorno (al mattino, a mezzogiorno, alla sera e all'ora di coricarsi) nei Giorni 1–5, due volte al giorno (al mattino e alla sera) nei Giorni 6–10 e una volta al giorno (alla sera) nei Giorni 11–29. I sintomi del COVID-19 dovranno essere annotati due volte al giorno (al mattino e all'ora di coricarsi) nei Giorni 1–14 e una volta al giorno (all'ora di coricarsi) nei Giorni 15–29.

In caso di ricovero dei pazienti durante la fase di trattamento dello studio, le visite di follow-up proseguono, ove possibile, fino alla fine dello studio.

I partecipanti a questo studio potrebbero essere idonei a passare a uno studio osservazionale distinto per un follow-up di durata maggiore.

Questo studio sarà condotto in circa 180 centri in tutto il mondo.

Un Comitato esterno indipendente di monitoraggio dei dati (iDMC) valuterà la sicurezza in base alle politiche e alle procedure descritte in dettaglio nel relativo atto costitutivo.

Numero di pazienti

In questo studio, è previsto l'arruolamento di circa 1386 pazienti non ospedalizzati (di cui circa 100 adolescenti, fino a un massimo di 150, e la parte restante costituita da adulti) con COVID-19, da lieve a moderato, con o senza fattori di alto rischio.

Popolazione bersaglio

Criteri di inclusione

I pazienti devono soddisfare i seguenti criteri per l'ammissione allo studio:

Concessione da parte del paziente, del genitore o del tutore legale del consenso/dell'assenso informato scritto ai fini della partecipazione allo studio; l'assenso deve essere appropriato in virtù del livello di comprensione del paziente.

Età ≥ 18 anni (indipendentemente dal peso) al momento della firma del consenso informato o età compresa tra ≥ 12 e < 18 anni (peso ≥ 40 kg) al momento della firma del consenso (e dell'assenso) informato.

Capacità, a giudizio dello sperimentatore, di rispettare tutti gli aspetti del protocollo dello studio, inclusa la fornitura di campioni per gli esami di virologia.

Un minimo di tre dei seguenti sintomi di intensità almeno moderata (punteggio ≥ 2 come da Diario dei sintomi di COVID-19): congestione nasale o naso che cola, mal di gola, tosse, respiro affannoso, dolori muscolari, stanchezza, cefalea, brividi o sudorazione, sensazione di caldo o di essere febbricitante, nausea, vomito o diarrea.

Test diagnostico con risultato positivo al SARS-CoV-2 (reazione a catena della polimerasi a seguito di trascrittasi inversa [RT-PCR] o test antigenico rapido convalidato) ≤ 72 ore prima della randomizzazione.

La documentazione precedente attestante il risultato positivo (RT-PCR e test antigenico rapido convalidato) del test condotto ≤ 72 ore prima della randomizzazione è accettabile.

Nota: i centri devono registrare i dettagli del test di screening del paziente nell'eCRF. I test casalinghi non sono accettabili e richiedono un test di conferma da parte del centro.

Sintomi compatibili con COVID-19 di entità lieve o moderata, in base a quanto stabilito dallo sperimentatore, con insorgenza ≤ 5 giorni prima della randomizzazione.

Per le donne in età fertile e le ragazze al o in post-menarca (età ≥ 12 - < 18 anni): consenso all'astensione (astensione dai rapporti eterosessuali) o all'utilizzo di un metodo contraccettivo adeguato durante la fase di trattamento e per i 30 giorni successivi all'assunzione dell'ultima dose di RO7496998 (AT-527).

Le pazienti sono considerate in età fertile quando sono in post-menarca, non hanno raggiunto lo stato di post-menopausa (≥ 12 mesi consecutivi di amenorrea in assenza di cause identificate diverse dalla menopausa) e non sono sterili in modo permanente in ragione di un intervento chirurgico (quale, rimozione di ovaie, tube di Falloppio e/o utero) o di un'altra causa determinata dallo sperimentatore (per es., agenesia mülleriana). La definizione di "in età fertile" può essere adattata in modo da allinearsi con le linee guida o le normative locali. Il metodo di contraccezione scelto dalle pazienti in età fertile deve essere definito allo screening.

Di seguito sono riportati alcuni esempi di metodi contraccettivi adeguati: legatura bilaterale delle tube; sterilizzazione maschile; contraccettivi ormonali; dispositivi intrauterini a rilascio

di ormoni; dispositivi intrauterini in rame; preservativo maschile o femminile con o senza spermicida e cappuccio, diaframma o spugna con spermicida.

I metodi contraccettivi ormonali devono essere integrati con un metodo barriera.

L'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e abituale della paziente. L'astinenza periodica (per es., metodo Ogino-Knaus, metodo dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulatorio) e il coito interrotto non sono metodi contraccettivi adeguati. Se previsto dalle linee guida o dalle normative locali, nel Modulo di consenso informato interessato saranno illustrati i metodi contraccettivi adeguati riconosciuti a livello locale e fornite informazioni sull'affidabilità dell'astinenza.

Criteri di esclusione

I pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri verranno esclusi dalla partecipazione allo studio:

Segni clinici indicativi di malattia da COVID-19 che richiede il ricovero in ospedale, definita dalla presenza di una delle seguenti condizioni:

Nei pazienti adulti: frequenza respiratoria ≥ 30 , battito cardiaco ≥ 125 bpm, $SpO_2 \leq 93\%$ in aria ambiente.

Nei pazienti adolescenti: frequenza respiratoria ≥ 30 , battito cardiaco ≥ 130 bpm, $SpO_2 \leq 93\%$ in aria ambiente.

Ricovero in ospedale prima della randomizzazione o al momento della randomizzazione a causa del COVID-19.

Nota: se la politica locale, per es., in Giappone, prevede l'isolamento o l'internamento per COVID-19 in un ospedale o in una struttura simile, ma i pazienti interessati da tali misure soddisfano i criteri di inclusione, questo criterio di esclusione potrebbe non essere applicabile.

A giudizio dello sperimentatore, il paziente è suscettibile di essere interessato da un imminente peggioramento e necessitare di ricovero.

Trattamento con un farmaco sperimentale entro 5 emivite o 30 giorni (a seconda di quale sia il più lungo) antecedenti alla randomizzazione.

Trattamento con un agente terapeutico per COVID-19 anti-SARS-CoV-2 inclusi, a titolo esemplificativo, altri antivirali ad azione diretta o indiretta, desametasone, interferoni, plasma di pazienti guariti, anticorpi monoclonali anti-SARS CoV-2, immunoglobuline per uso endovenoso o altri trattamenti approvati in virtù dell'Emergency Use Authorization (USA) nelle ultime 2 settimane antecedenti alla visita di screening.

Uso concomitante di inibitori o induttori della glicoproteina-P elencati nel protocollo come terapia vietata.

Allergia o ipersensibilità nota ai componenti del farmaco in studio.

Gravidanza o allattamento al seno o intenzione di rimanere incinta durante lo studio o entro 30 giorni dall'assunzione dell'ultima dose di RO7496998 (AT-527).

Le pazienti in età fertile devono ottenere un risultato negativo dal test di gravidanza allo screening prima di iniziare ad assumere il farmaco in studio.

Risultati anomali degli esami di laboratorio allo screening, definiti come rispondenti a uno dei seguenti gruppi di criteri:

ALT o AST $> 5 \times$ limite superiore della norma (ULN);

bilirubina totale $> 1,5 \times$ ULN, tranne nel caso in cui il paziente soffra di malattia di Gilbert nota;

clearance della creatinina < 60 mL/min

WBC totale $< 2.500/mm^3$ o ANC $< 800 \times 10^9/L$ ($1500 \mu L$);

conta piastrinica $< 80 \times 10^9/L$.

Necessità di assumere farmaci vietati durante lo studio.

Infezione virale o batterica attiva nota al momento dello screening.

Qualsiasi condizione medica clinicamente significativa o valori anomali di laboratorio che, a giudizio dello sperimentatore, comprometterebbe la sicurezza del paziente o influire sul suo rispetto del protocollo o sulle osservazioni di sicurezza/efficacia durante lo studio.

Fine dello studio

La fine di questo studio è definita in termini di data in cui si verifica l'ultima visita (ossia la telefonata di follow-up di sicurezza) dell'ultimo paziente o di data di ricevimento dell'ultimo dato, dall'ultimo paziente, previsto per l'analisi statistica o il follow-up, a seconda dell'evento che si verifica per ultimo. Lo studio dovrebbe concludersi circa 33 giorni dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Lo Sponsor può, altresì, decidere di interrompere lo studio in qualsiasi momento.

Durata dello studio

La durata totale dello studio, dallo screening del primo paziente alla fine dello studio, dovrebbe essere di circa 6 mesi.

Medicinali sperimentali

Il medicinale sperimentale per questo studio è RO7496998 (AT-527) o placebo corrispondente.

Prodotto sperimentale (farmaco sperimentale)

Per quanto concerne i pazienti randomizzati a ricevere il farmaco in studio, RO7496998 (AT-527) sarà fornito sotto forma di compresse da 275 mg. Nel dettaglio, due compresse saranno somministrate per via orale due volte al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5.

Comparatore

Per quanto attiene ai pazienti randomizzati a ricevere il placebo, quest'ultimo sarà fornito sotto forma di compresse da 275 mg. Nello specifico, due compresse saranno somministrate per via orale due volte al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5.

Metodi statistici

Analisi primaria

L'obiettivo di efficacia primario di questo studio è la valutazione dell'efficacia di RO7496998 (AT-527) rispetto al placebo in pazienti adulti e adolescenti sulla base del seguente endpoint:

Tempo all'alleviamento o miglioramento dei sintomi di COVID-19 (voci 1–12 del Diario dei sintomi di COVID-19), mantenuto per una durata di 21,5 ore (24 ore meno il 10% per consentire una certa flessibilità in termini di tempistiche delle valutazioni) e definito come illustrato di seguito:

Per i nuovi sintomi: tempo dalla randomizzazione all'alleviamento dei sintomi di COVID-19 (ossia un punteggio di 0 [nessuno] o 1 [lieve] sul Diario dei sintomi di COVID-19).

Per i sintomi preesistenti: tempo dalla randomizzazione al mantenimento o miglioramento dei sintomi del paziente (nota: il miglioramento richiede almeno il miglioramento di una singola categoria rispetto al basale sulla scala Likert).

La definizione dell'endpoint di efficacia primario include sia l'alleviamento dei nuovi sintomi di COVID-19 sia il mantenimento/miglioramento dei sintomi preesistenti di COVID-19 per ammettere l'eventualità che alcuni pazienti possano avere condizioni concomitanti con sintomi simili a quelli osservati con il COVID-19 (per es., tosse in un paziente con malattia polmonare ostruttiva cronica). Allo screening, i pazienti saranno analizzati mediante una valutazione della gravità dei sintomi di COVID-19 da 14 voci al fine di identificare i sintomi preesistenti (entro i 30 giorni antecedenti) e stabilire se sono peggiorati in ragione del COVID-19. I sintomi non preesistenti sono, pertanto, considerati nuovi sintomi e devono raggiungere un alleviamento prolungato (punteggio di 0 o 1) per soddisfare l'endpoint.

Il tempo mediano all'alleviamento o al miglioramento dei segni e dei sintomi (TTAIS) sarà oggetto di confronto tra i bracci di trattamento rispettivamente con RO7496998 (AT-527) e placebo utilizzando il test dei ranghi logaritmici stratificato in tre regioni (ovverosia Nord America, Europa e Resto del mondo) e in relazione al fattore di alto rischio (sì/no), entrambi inclusi come fattori di stratificazione. Saranno riportati diagrammi di Kaplan-Meier, tempo mediano alla risposta, IC al 95% e valore p.

Il test dei ranghi logaritmici si rivela più potente se l'ipotesi dei rischi proporzionali è valida. L'ipotesi dei rischi proporzionali sarà verificata mediante rappresentazione con grafico logaritmico del rischio cumulativo per gruppo di trattamento. Se l'ipotesi dei rischi proporzionali non dovesse essere valida, si ricorrerà al test di Gehan-Wilcoxon per l'analisi dei dati. Una descrizione dettagliata ed esaustiva dei metodi di indagine dei dati e di quelli di analisi pianificati sarà fornita nel Piano di analisi statistica (SAP).

La stima è intesa come la variazione mediana nel tempo dalla randomizzazione all'attenuamento o al miglioramento dei segni e dei sintomi di COVID-19 in pazienti con COVID-19 lieve o moderato. Questa misura assoluta sarà valutata nel corso dello studio fino al Giorno 29 e l'effetto del trattamento primario sarà esaminato confrontando il braccio con RO7496998 (AT-527) e il braccio con placebo. Gli eventi intercorrenti sono quelli sopraggiunti dopo l'inizio del trattamento e precludono

RO7496998 (AT-527) — F. Hoffmann La Roche Ltd e Atea Pharmaceuticals, Inc.

Sinossi CV43043, versione 1 del 12 feb 2021

l'osservazione della variabile o ne influenzano l'interpretazione. Gli eventi intercorrenti saranno conteggiati mediante regole di censura statistica. I pazienti persi al follow-up, che non soddisfano l'endpoint primario, che muoiono o interrompono lo studio per qualsiasi motivo prima di raggiungere l'endpoint primario saranno censurati statisticamente al Giorno 29. Non sono previste riduzioni della dose o cross-over del trattamento. Verrà adottato un approccio di politica terapeutica in base al quale i farmaci di soccorso e concomitanti verranno ignorati e saranno impiegate le osservazioni raccolte dopo l'uso.

La popolazione di analisi di efficacia primaria corrisponderà alla popolazione infetta con intenzione al trattamento modificata (modified intent-to-treat) (mITTi), la quale consta di tutti i pazienti che sono stati randomizzati al trattamento, hanno ricevuto una dose del farmaco in studio e sono risultati positivi al metodo di reazione a catena della polimerasi quantitativa a seguito di trascrittasi inversa (RT-qPCR) per quanto riguarda il SARS-CoV-2 in qualsiasi momento durante lo studio.

Determinazione della dimensione del campione

La dimensione del campione prevista per la popolazione mITTi è pari a 1248 pazienti. Si presume che il tasso di RT-qPCR positivo per SARS-CoV-2 sarà del 90%. Pertanto, saranno sottoposti a randomizzazione circa 1386 pazienti allo scopo di garantire un numero adeguato di pazienti nella popolazione mITTi. Il numero totale di pazienti randomizzati può variare in base alla percentuale di pazienti che sono RT-qPCR positivo durante lo studio.

La dimensione del campione richiesta è stata calcolata per garantire almeno il 90% di potenza per rilevare una differenza di 2 giorni nel TTAIS mediano di COVID-19 tra il gruppo con RO7496998 (AT-527) e quello con placebo, sulla base di un TTAIS ipotizzato pari a 10 giorni nel gruppo con placebo. I pazienti saranno randomizzati a ricevere RO7496998 (AT-527) o placebo secondo un rapporto di 2:1. Lo studio richiederà 1248 pazienti nella popolazione mITTi sulla base di un tasso di eventi previsto del 90% (1122 eventi richiesti) affinché il test dei ranghi logaritmici abbia almeno il 90% di potenza con un livello di significatività bilaterale di 0,025, nell'ipotesi di una distribuzione esponenziale. È consentito arruolare ulteriori pazienti per osservare 1122 eventi, intendendo un evento come tale quando soddisfa l'endpoint primario.

Analisi intermedia

Analisi intermedia pianificata

Non è prevista alcuna analisi intermedia per questo studio.

Analisi intermedia facoltativa

Al fine di adattarsi alle informazioni potenzialmente emergenti durante lo studio, lo Sponsor può scegliere di condurre un'analisi di efficacia e/o un'analisi virologica a carattere intermedio. I dettagli completi saranno preliminarmente specificati in un SAP prima della conduzione dell'analisi intermedia e includeranno la ratio e le specifiche per garantire che lo studio conservi i più elevati standard di integrità.

In caso di conduzione di un'analisi di efficacia intermedia, lo Sponsor non avrà accesso alle informazioni sull'origine dei dati. L'analisi intermedia sarà condotta da un gruppo statistico esterno e riesaminata dall'iDMC. Le interazioni tra l'iDMC e lo Sponsor verranno condotte come specificato nell'atto costitutivo dell'iDMC stesso.

La decisione di condurre le analisi di efficacia intermedie opzionali, unitamente alla ratio, alla tempistica e ai dettagli statistici per l'analisi, sarà documentata nel SAP, il quale sarà trasmesso alle autorità sanitarie competenti prima dello svolgimento dell'analisi intermedia in questione. L'atto costitutivo dell'iDMC verrà aggiornato per documentare le potenziali raccomandazioni che quest'ultimo può rivolgere allo Sponsor a seguito dell'analisi (per es., interruzione dello studio per efficacia positiva o inutilità); tale atto costitutivo sarà, altresì, messo a disposizione delle autorità sanitarie competenti.

In caso di conduzione di un'analisi virologica intermedia, lo Sponsor avrà accesso alle informazioni sull'origine dei dati. L'analisi intermedia sarà condotta dallo Sponsor per confermare un adeguato effetto antivirale. I pazienti che contribuiscono all'analisi virologica intermedia saranno esclusi dalle analisi finali di efficacia e virologia e saranno sostituiti al fine di preservare la potenza dell'endpoint primario; pertanto non vi sarà alcuna correzione del valore alfa per l'analisi finale. L'analisi virologica intermedia comporterà una valutazione precoce dei parametri virologici nel tempo e può includere un'analisi statistica formale della variazione della concentrazione dal basale. I dettagli saranno specificati in un SAP intermedio distinto che sarà perfezionato prima della conduzione dell'analisi intermedia.

Programma delle attività

Giorno	Screening	Trattamento ^a					Monitoraggio					UV	ET ^{b, d} (± 2 giorni)
	Da -2 a -1	1 ^b	2 ^b	3 ^b	4	5 ^b	7 ^{a, b}	14 ^{a, b}	21 (± 2 giorni) (TC)	28 (± 2 giorni) (TC)	33 ^c (± 3 giorni) (TC)		
Consenso informato	X ^e												
Dati demografici	x												
Anamnesi medica e condizioni al basale	x												
Valutazione della gravità dei sintomi	x ^f												
Valutazione dei sintomi preesistenti	x ^f												
Segni vitali, inclusi temperatura e SpO ₂ ^g	x	x		x		x	x	x				x	x
Altezza e peso	x												
Esame obiettivo completo ^h	x												
Esame obiettivo circoscritto ⁱ		x		x		x	x	x				x	x
Valutazione delle visite mediche sostenute ^j							x	x	x	x	x	x	x
Diario dei sintomi di COVID-19 ^k		Due volte al giorno nei Giorni 1–14							Quotidianamente nei Giorni 15–29				
PGIS		Quotidianamente nei Giorni 1–29											
EQ-5D-5L		x					x	x	x	x			x
Temperatura autodichiarata ^l		Quattro volte al giorno nei Giorni 1–5, due volte al giorno nei Giorni 6–10, quotidianamente nei Giorni 11–29											
Esami ematologici ^m	x ⁿ					x ⁿ						(x)	x
Esami chimici ^o	x ⁿ					x ⁿ						(x)	x
Coagulazione (INR, aPTT, PT, D-dimero e fibrinogeno)	x ⁿ					x ⁿ						(x)	x
Test di gravidanza ^p	x												

COVID-19=malattia da coronavirus 2019; ET=interruzione anticipata; PBMC=cellula mononucleata da sangue periferico; PK=farmacocinetica; PGIS=Patient Global Impression of Severity; RT-PCR=reazione a catena della polimerasi a seguito di trascrittasi inversa; SARS-CoV-2=sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus-2; SpO₂=saturazione di ossigeno nei capillari dei tessuti periferici; TC=telefonata; UV=visita non programmata; WGS=sequenziamento dell'intero genoma.

Note: Nel Giorno 1 del trattamento, tutte le valutazioni devono essere eseguite **prima della somministrazione** e nei Giorni di trattamento 2–5, ove possibile, tutte le valutazioni devono essere eseguita prima della somministrazione, se non diversamente specificato.

Le valutazioni tra parentesi (x) devono essere eseguite secondo necessità.

- ^a In relazione ai pazienti dei centri partecipanti che hanno fornito il consenso informato scritto a sottoporsi alle visite delle unità di infermieristica mobili, le valutazioni o le procedure selezionate possono essere eseguite da personale infermieristico qualificato presso il domicilio del paziente per le visite successive al Giorno 1. Per i pazienti che hanno fornito il consenso informato scritto, le procedure possono essere eseguite da un medico presso il domicilio del paziente per qualsiasi visita.
- ^b Tutte le valutazioni (eccetto la raccolta dei campioni) relative a queste visite possono essere condotte da remoto (per es., telefonicamente o in telemedicina), in clinica o a domicilio.
- ^c La visita di fine dello studio può essere effettuata di persona, per telefono o in telemedicina.
- ^d I pazienti che completano il trattamento in studio o interrompono anticipatamente l'assunzione del farmaco in studio devono proseguire il completamento delle valutazioni, come indicato, fino al termine dello studio. I pazienti che interrompono la partecipazione allo studio torneranno in clinica per una visita di interruzione anticipata 7 (±2) giorni dopo la loro ultima dose di farmaco in studio. I pazienti che interrompono lo studio dopo il Giorno 14 non dovranno sottoporsi alla visita di interruzione anticipata.
- ^e Il consenso informato deve essere documentato prima dello svolgimento di qualsiasi procedura di screening specifica per lo studio.
- ^f Allo screening, la valutazione della gravità dei sintomi e quella dei sintomi preesistenti devono essere eseguite congiuntamente per verificare l'idoneità del paziente.
- ^g Include SpO₂, temperatura, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e pressione sanguigna sistolica e diastolica rilevate mentre il paziente è in posizione seduta.
- ^h Include la valutazione di capo, occhi, orecchie, naso e gola e sistemi cardiovascolare, cutaneo, muscolo-scheletrico, respiratorio, gastrointestinale, genito-urinario (come richiesto dal quadro clinico) e neurologico.
- ^{io} Eseguire un esame circoscritto guidato dai sintomi, come richiesto dal quadro clinico.
- ^j Per i pazienti che hanno fornito il consenso informato scritto, la valutazione delle visite mediche sostenute può essere completata da un medico/personale infermieristico qualificato presso il domicilio del paziente. Questa valutazione può essere completata anche in telemedicina con un medico o presso il centro. Tutti i dettagli devono essere registrati nell'eCRF per tutte le visite. Per i dettagli della valutazione, si veda la Sezione **Error! Reference source not found.**
- ^k Il Diario dei sintomi di COVID-19 dovrà essere compilato dal paziente due volte al giorno nei Giorni 1–14, nel dettaglio al mattino e prima di coricarsi. In seguito, nei Giorni 15–29, il Diario dei sintomi di COVID-19 dovrà essere completato una volta al giorno prima di coricarsi.

- ^l La temperatura corporea dovrà essere rilevata e registrata dal paziente quattro volte al giorno (al mattino, a mezzogiorno, alla sera e all'ora di coricarsi) nei Giorni 1–5, due volte al giorno (al mattino e alla sera) nei Giorni 6–10 e una volta al giorno (alla sera) nei Giorni 11–29.
- ^m Gli esami ematologici includono la conta leucocitaria, la conta eritrocitaria, il valore di emoglobina, il valore di ematocrito, la conta piastrinica e la conta differenziale (neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, linfociti e altre cellule).
- ⁿ Allo screening e al Giorno 5, i campioni di sicurezza (ematologia, chimica e coagulazione) verranno analizzati a livello locale.
- ^o Pannello ematochimico (siero o plasma): bicarbonato o anidride carbonica totale (se considerato standard di cura per la regione), sodio, potassio, cloruro, glucosio, BUN o urea, creatinina, proteine totali, albumina, fosfato, calcio, bilirubina totale e diretta, ALP, ALT, AST, trigliceridi, CK, CRP, ferritina, colesterolo, amilasi, lipasi, urato, procalcitonina e LDH.
- ^p Allo screening, tutte le donne in età fertile verranno sottoposte a un test di gravidanza, che può essere urinario o sierico a seconda delle linee guida locali.
- ^q Eseguiti prima o allo screening, i tamponi rinofaringei saranno analizzati, a livello locale, per rilevare il SARS-CoV-2 mediante test diagnostici approvati (RT-PCR o test antigenico rapido convalidato).
- ^r I campioni di tampone e di saliva devono essere raccolti ogni giorno all'incirca alla stessa ora, ove possibile. Il campione per il Giorno 1 deve essere raccolto **prima della somministrazione**. Ad ogni visita verranno prelevati almeno due tamponi rinofaringei, uno per narice. Se il paziente rifiuta un tampone rinofaringeo, è possibile eseguire il prelievo mediante tampone nasale da ogni narice.
- ^s Solo per il campione di saliva al Giorno 2: i pazienti possono prelevare il campione a domicilio e portarlo presso il centro il Giorno 3 (se si sottopongono a visite presso il centro); in alternativa, il personale infermieristico/il medico dell'unità mobile può ritirare il campione al Giorno 3 (se i pazienti hanno fornito il consenso alle visite a domicilio).
- ^t Campioni facoltativi raccolti solo da pazienti adulti che hanno fornito il consenso al prelievo di campioni intensivo per PK e biomarcatori.
- ^u A partire dal campione ematico, si otterrà un campione di plasma, dopo elaborazione PBMC; tale campione sarà conservato per la ricerca sui biomarcatori. Non è necessario alcun prelievo di sangue aggiuntivo. In occasione di alcune rilevazioni, i campioni per PBMC potrebbero non essere raccolti qualora i requisiti di stabilità del campione ai fini dell'elaborazione non fossero soddisfatti. Per ulteriori dettagli, si veda il manuale per gli esami di laboratorio.
- ^v Al Giorno 1, al Giorno 5 e al Giorno 14, prelevare un campione di Nasosorption dopo i tamponi rinofaringei.
- ^w Non applicabile per i centri ai quali non è stata accordata l'approvazione per WGS. Il prelievo riguarderà solo i pazienti presso i centri partecipanti che hanno fornito il consenso informato scritto corrispondente. Qualora il campione non fosse raccolto, per qualsiasi motivo, durante la visita del Giorno 1, si può procedere in qualsiasi momento successivo.
- ^x Il trattamento in studio sarà assunto due volte al giorno a distanza di 12 ore per un totale di 10 dosi. Per i dettagli, si veda la Sezione **Error! Reference source not found.**
- ^y Saranno registrati i farmaci (per es., farmaci da prescrizione, farmaci da banco, vaccini, trattamenti a base di erbe o omeopatici e integratori alimentari) e l'ossigeno supplementare utilizzati da un paziente in aggiunta al trattamento obbligatorio previsto dal protocollo dai 7 giorni antecedenti all'inizio dell'assunzione del farmaco in studio sino al follow-up di fine dello studio il Giorno 33. Qualsiasi vaccinazione anti-COVID-19 verificatasi prima che il paziente si arruoli nello studio o durante lo studio sarà registrata nell'eCRF dei farmaci concomitanti, inclusa la relazione sul prodotto, il marchio o l'azienda produttrice, ove disponibile (esempi: vaccino anti-COVID-19 Pfizer, vaccino anti-COVID-19 Moderna) e data di somministrazione se nota. Se i dati non sono disponibili, annotare come "vaccino anti-COVID-19".

^z Dopo aver ottenuto il consenso informato, ma prima dell'inizio del farmaco in studio, devono essere riportati solo gli eventi avversi gravi causati da un intervento obbligatorio previsto dal protocollo. Dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco in studio, devono essere riportati tutti gli eventi avversi sino alla telefonata di follow-up di fine dello studio al Giorno 33.