

1.1 Sinossi

Titolo del protocollo: Studio clinico in 2 parti, che include una parte condotta per la prima volta sull'uomo, in aperto, a dose singola crescente (Fase 1), seguita da una parte randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo (Fase 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19 di entità da lieve a moderata

N. di protocollo dello Sponsor: EXEVIR0101

Fase dello studio: Fase1/Fase2

Sponsor: ExeVir Bio

Razionale:

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia infettiva che colpisce principalmente il sistema respiratorio; è causata da una grave sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e può portare a morbidità e mortalità significative. Si è rapidamente evoluta in una pandemia globale per la quale si stanno sviluppando con urgenza trattamenti e vaccini.

L'infezione da SARS-CoV2 si verifica attraverso il legame virale alle cellule ospiti del tratto respiratorio, principalmente attraverso l'interazione della proteina "spike" virale con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) della cellula ospite. Il virus si replica rapidamente nel tratto respiratorio superiore, con una carica virale che raggiunge il picco entro la prima settimana dall'insorgenza dei sintomi, e successivamente nel tratto respiratorio inferiore. Alcuni studi suggeriscono un picco nella carica virale già nello stadio prodromico dell'infezione. Inoltre un gran numero di soggetti infetti resta asintomatico. I sintomi sono variabili sia per tipo che per gravità. I sintomi più comuni sono febbre, tosse secca e affaticamento. Altri meno comuni includono perdita del gusto o dell'olfatto, congestione nasale, congiuntivite, mal di gola, mal di testa, dolore muscolare o articolare, eruzione cutanea, nausea/vomito, diarrea, brividi o capogiri. Il ricovero ospedaliero è necessario soprattutto per i soggetti che sviluppano distress respiratorio. Questa sindrome può progredire rapidamente e diventare molto grave, richiedendo ventilazione meccanica invasiva e ricovero in terapia intensiva. La patogenesi del COVID-19 grave è una risposta immunitaria aberrante con sovrapproduzione di citochine proinfiammatorie e danno al parenchima polmonare. Fattori legati all'ospite come età avanzata, sesso maschile e condizioni mediche sottostanti sembrano essere fattori che predispongono allo sviluppo di una malattia grave. L'approccio di neutralizzare il virus mirando direttamente alla sua capacità di legarsi alla cellula ospite tramite la proteina spike è un approccio razionale nell'arresto della cascata di infezione (replicazione virale) e infiammazione polmonare/sistemica.

XVR011 è un frammento anticorpale (VHH) a singolo dominio (solo catena pesante) che è collegato alla parte Fc di una sottoclasse 1 di immunoglobulina G (IgG1) umana. Il componente VHH è stato derivato da un anticorpo solo a catena pesante proveniente da un lama, che era stato inoculato con proteina spike di SARS-CoV-1. Una volta identificato il SARS-CoV-2, il VHH è risultato essere soggetto a reattività crociata alla sua proteina spike. Il VHH si lega a un epitopo sul dominio legante il recettore della proteina spike di SARS-CoV-2 e, attraverso l'ingombro sterico, blocca l'interazione della proteina spike con il recettore ACE2 e impedisce così al virus di entrare nella cellula e replicarsi. Il sito di legame è parzialmente nascosto e si prevede che sia meno sensibile alla pressione genetica e alla mutazione virale. La sequenza amminoacidica del VHH è stata ulteriormente umanizzata e ottimizzata per aumentare la sua potenza antivirale. In XVR011, due VHH sono legati a un frammento cristallizzabile (Fc) di IgG1 umano con lo scopo di ottenere un'emivita simile a quella di un anticorpo presente in natura, ovvero di circa 21 giorni. L'Fc è stato modificato per silenziare parzialmente la funzione effettrice. Ciò è stato fatto per ridurre al minimo il potenziale di rafforzamento della malattia anticorpo-dipendente. Si prevede che il complesso XVR011-virus venga eliminato mediante meccanismi aspecifici come la pinocitosi aspecifica.

La rapida neutralizzazione di SARS-CoV-2 prima che il sistema immunitario abbia raggiunto il punto in cui è stata scatenata un'eccessiva reazione infiammatoria può potenzialmente ridurre la morbilità e la mortalità associate a COVID-19. Il potenziale che ha XVR011 di raggiungere questo obiettivo è in corso di valutazione in questa sperimentazione clinica di fase 1/2 in pazienti con COVID-19 sintomatico ricoverati in ospedale, ma per i quali la componente infiammatoria non richiede ancora un trattamento in terapia intensiva o ventilazione meccanica. L'obiettivo è quello di neutralizzare il virus più rapidamente, ottenere un recupero più veloce, ridurre la necessità di cure mediche e prevenire il ricorso alla ventilazione meccanica e/o alla terapia intensiva.

Obiettivi ed endpoint:

Obiettivi della PARTE 1	Endpoint della PARTE 1
<p>Primario</p> <p>Valutare la sicurezza di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti con EA correlati al trattamento di grado ≥ 3 entro il periodo FU di 28 giorni • Percentuale di pazienti con EA (tutti e quelli in condizioni serie) di qualsiasi grado e indipendentemente dalla causalità entro il periodo FU di 28 giorni • Percentuale di pazienti con reazioni correlate all'infusione entro 24 ore dal trattamento • Percentuale di pazienti con reazioni di ipersensibilità entro il periodo FU di 28 giorni
<p>Secondari</p> <p>Valutare l'efficacia di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo alla guarigione (ovvero il quadro clinico raggiunge un livello da 1 a 3 sulla scala ordinale a 8 punti) entro il periodo FU di 28 giorni • Durata totale dell'ossigenoterapia entro il periodo FU di 28 giorni • Percentuale di pazienti che richiedono ventilazione meccanica entro il periodo FU di 28 giorni • Percentuale di pazienti che richiedono il trasferimento nell'UTI entro il periodo FU di 28 giorni • Tempo alla dimissione dall'ospedale • Percentuale di pazienti con quadro clinico che evolve verso ciascun livello della scala ordinale a 8 punti ai Giorni 2, 3, 4, 8, 15, 22 e 29, rispetto al basale • Percentuale di pazienti con sintomi correlati a COVID-19 • Tasso di mortalità per qualsiasi causa entro il periodo FU di 28 giorni

Obiettivi della PARTE 1	Endpoint della PARTE 1
Valutare l'attività antivirale di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Variazione rispetto al basale (Giorno 1 pre-dose) della carica virale (RT-qPCR) dei campioni nasofaringei in occasione del Giorno 1, Giorno 3, Giorno 8 e il giorno della dimissione
Esplorativi Valutare l'effetto di un'unica infusione endovenosa di XVR011 sui biomarcatori della malattia in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Biomarcatori ematici (tra cui, senza pretesa di esaustività, CRP, LDH, D-dimeri, fibrinogeno, conta assoluta dei neutrofili, conta linfocitaria) al basale (Giorno 1 pre-dose), nei Giorni 2, 3, 4, 8, 15, 22 e il giorno della dimissione Campione di sangue facoltativo per l'analisi futura dei biomarcatori esplorativi al basale (Giorno 1 pre-dose) e il Giorno 3
Valutare la farmacocinetica (PK) di XVR011 dopo un'unica infusione endovenosa in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Concentrazioni ematiche di XVR011 e parametri PK (C_{max}, AUC, $t_{1/2}$) nei Giorni 1, 2, 4, 8, 15 e 29
Valutare l'immunogenicità di XVR011 dopo un'unica infusione endovenosa in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> ADA e nAb al basale (Giorno 1 pre-dose), il Giorno 15 e il Giorno 29

ADA = anticorpi anti-farmaco; EA = evento avverso; AUC = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo; C_{max} = concentrazione plasmatica massima osservata; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C-reattiva;; FU = follow-up; LDH = lattato deidrogenasi; nAb = anticorpi anti-farmaco neutralizzanti; RT-qPCR = reazione a catena della polimerasi quantitativa con trascrittasi inversa; $t_{1/2}$ = emivita di eliminazione terminale plasmatica apparente; UTI = unità di terapia intensiva.

Obiettivi della PARTE 2	Endpoint della PARTE 2
Primario Valutare l'efficacia di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none"> Tempo alla guarigione (ovvero il quadro clinico raggiunge un livello da 1 a 3 sulla scala ordinale a 8 punti) entro il periodo FU di 28 giorni
Secondari Valutare ulteriormente l'efficacia di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none"> Durata totale dell'ossigenoterapia entro il periodo FU di 28 giorni Percentuale di pazienti che richiedono ventilazione meccanica entro il periodo FU di 28 giorni Percentuale di pazienti che richiedono il trasferimento nell'UTI entro il periodo FU di 28 giorni Tempo alla dimissione dall'ospedale Percentuale di pazienti con quadro clinico che evolve verso ciascun livello della scala ordinale a 8 punti ai Giorni 2, 3, 4, 8, 15, 22 e 29, rispetto al basale Percentuale di pazienti con sintomi correlati a COVID-19 Tasso di mortalità per qualsiasi causa entro il periodo FU di 28 giorni
Valutare l'attività antivirale di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none"> Variazione rispetto al basale (Giorno 1 pre-dose) della carica virale (RT-qPCR) dei campioni nasofaringei in occasione del Giorno 1, Giorno 3, Giorno 8 e il giorno della dimissione
Valutare la sicurezza di un'unica infusione endovenosa di XVR011 in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none"> Percentuale di pazienti con EA correlati al trattamento di grado ≥ 3 entro il periodo FU di 28 giorni Percentuale di pazienti con EA (tutti e quelli in condizioni serie) di qualsiasi grado e indipendentemente dalla causalità entro il periodo FU di 28 giorni Percentuale di pazienti con reazioni correlate all'infusione entro 24 ore dal trattamento Percentuale di pazienti con reazioni di ipersensibilità entro il periodo FU di 28 giorni

Obiettivi della PARTE 2	Endpoint della PARTE 2
Esplorativi Valutare l'effetto di un'unica infusione endovenosa di XVR011 sui biomarcatori della malattia in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none">• Biomarcatori ematici (tra cui, senza pretesa di esaustività, CRP, LDH, D-dimeri, fibrinogeno, conta assoluta dei neutrofili, conta linfocitaria) al basale (Giorno 1 pre-dose), nei Giorni 2, 3, 4, 8, 15 e il giorno della dimissione• Campione di sangue facoltativo per l'analisi futura dei biomarcatori esplorativi al basale (Giorno 1 pre-dose) e il Giorno 3
Determinare i parametri PK di XVR011 dopo un'unica infusione endovenosa in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19	<ul style="list-style-type: none">• Concentrazioni ematiche di XVR011 e parametri PK (C_{max}, AUC, $t_{1/2}$) nei Giorni 1, 4, 8, 15 e 29
Valutare l'immunogenicità di XVR011 dopo un'unica infusione endovenosa in pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19, rispetto al placebo	<ul style="list-style-type: none">• ADA e nAb al basale (Giorno 1 pre-dose), il Giorno 15 e il Giorno 29

ADA = anticorpi anti-farmaco; EA = evento avverso ; AUC = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo; C_{max} = concentrazione plasmatica massima osservata; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; CRP = proteina C-reattiva;; FU = follow-up; UTI = unità di terapia intensiva; LDH = lattato deidrogenasi; nAb = anticorpi anti-farmaco neutralizzanti; RT-qPCR = reazione a catena della polimerasi quantitativa con trascrittasi inversa; $t_{1/2}$ = emivita di eliminazione terminale plasmatica apparente;.

Disegno complessivo:

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2 in 2 parti per valutare l'efficacia e la sicurezza di XVR011 in pazienti ricoverati per COVID-19.

Parte 1: La Parte 1 consiste in uno studio in aperto, a dose singola crescente, di fase 1 per valutare la sicurezza di XVR011 somministrato come singola infusione endovenosa, a 3 livelli di dosaggio, e valutare la farmacocinetica (PK), la farmacodinamica (PD) e l'efficacia iniziale del trattamento. I pazienti idonei saranno arruolati in 3 coorti successive di 9 pazienti ciascuna. Due pazienti in ciascuna coorte fungeranno da pazienti sentinella e ciascuno sarà monitorato per almeno 24 ore (il primo paziente sentinella sarà monitorato per 24 ore prima che il secondo paziente sentinella venga trattato e monitorato per 24 ore) prima che i pazienti rimanenti possano ricevere la dose. La decisione di aprire la Coorte 2 dipenderà dalla revisione dei dati raccolti dai pazienti arruolati nella Coorte 1 dopo che l'ultimo paziente è stato trattato e monitorato per 24 ore. La stessa strategia sarà seguita per la Coorte 3 (per i dettagli, vedere Sezione 6.6.1).

Quando tutti i pazienti arruolati nella Parte 1 avranno completato la visita del Giorno 4, sarà eseguita un'analisi ad interim e tutti i dati ad interim disponibili saranno esaminati dal comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC), che consiglierà se la Parte 2 potrà essere avviata e quale sarà la dose di XVR011 per la Parte 2.

Parte 2: La Parte 2 consiste in uno studio di Fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza, la PK e la PD di XVR011 somministrato al livello di dosaggio raccomandato determinato nella Parte 1. Un totale di 252 pazienti idonei sarà randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere XVR011 o placebo. Per la Parte 2, l'uso concomitante di remdesivir sarà consentito come standard di cura (SoC), in base ai requisiti locali. L'uso di remdesivir come SoC deve essere confermato prima della randomizzazione e sarà incluso come fattore di stratificazione.

Sia per la Parte 1 che per la Parte 2 lo studio prevede 3 periodi: Screening (Giorno -1), Periodo di trattamento (Giorno 1) e Periodo di follow-up (da 7 a 8 visite, dal Giorno 2 al Giorno 29):

- **Screening (Giorno -1):** I pazienti ricoverati in ospedale che forniscono il consenso informato saranno sottoposti a valutazioni di screening il prima possibile, preferibilmente entro 24 ore dal ricovero in ospedale, per valutare la loro idoneità in base ai criteri di inclusione ed esclusione.
- **Periodo di trattamento (Giorno 1):** Entro 36 ore dal ricovero in ospedale, i pazienti riceveranno una singola infusione endovenosa del trattamento dello studio sotto supervisione medica per tutta la durata dell'infusione e per due ore dopo la fine dell'infusione. Questo trattamento sarà somministrato in aggiunta al trattamento SoC.
- **Periodo di follow-up (dal Giorno 2 al Giorno 29):** I pazienti rimarranno ricoverati fino ad almeno il Giorno 4 (ovvero almeno 72 ore dopo la somministrazione del trattamento dello studio). Le valutazioni dello studio saranno eseguite ogni giorno fino al Giorno 4 e successivamente ogni settimana fino al Giorno 29 (visita di fine studio [EOS]). Dopo il Giorno 4, i pazienti le cui condizioni cliniche sono migliorate sufficientemente a giudizio dello sperimentatore, possono essere dimessi dall'ospedale. I pazienti dimessi dall'ospedale prima dell'EOS dovranno presentarsi a una visita aggiuntiva il giorno della dimissione dall'ospedale e dovranno ripresentarsi al centro dello studio per ciascuna visita dello studio fino all'EOS. Per i pazienti arruolati nella Parte 2, le visite presso il centro che si verificano dopo la dimissione dall'ospedale possono essere eseguite presso il centro dello studio o possono essere sostituite da visite infermieristiche domiciliari eseguite presso il domicilio del paziente da un

infermiere domiciliare o da un operatore sanitario analogamente qualificato, fatta eccezione per la visita EOS eseguita presso il centro dello studio per tutti i pazienti.

Dichiarazione di divulgazione:

- **Parte 1:** Si tratta di uno studio di trattamento sequenziale con 3 coorti di dose in aperto.
- **Parte 2:** Si tratta di uno studio di trattamento a gruppi paralleli con 2 bracci di trattamento in cieco per i partecipanti e lo sperimentatore.

Numero di partecipanti:

- **Parte 1:** Saranno arruolati circa 27 pazienti idonei in 3 coorti successive di 9 pazienti ciascuna.
- **Parte 2:** Circa 252 pazienti idonei saranno randomizzati a 1 dei 2 trattamenti dello studio (168 pazienti nel braccio XVR011, 84 pazienti nel braccio con placebo).

Nota: “Arruolato” implica che il paziente o il suo rappresentante legale ha fornito il consenso a partecipare a uno studio clinico dopo aver completato il processo di consenso informato. I potenziali pazienti che vengono sottoposti a screening allo scopo di determinarne l'idoneità allo studio, ma che non partecipano allo studio, sono considerati “screen failures “.**Gruppi di trattamento e durata:**

La durata totale della partecipazione del paziente è di 30 giorni, inclusi screening (1 giorno), periodo di trattamento (1 giorno), periodo di follow-up (28 giorni). Tutti i pazienti riceveranno una dose singola di trattamento dello studio il Giorno 1 dello studio.

- **Parte 1:**
 - Coorte 1 (livello 1 di dosaggio): Dose singola di XVR011 250 mg in 25 ml, somministrata come infusione endovenosa di 25 minuti a una velocità di 10 mg/min.
 - Coorte 2: Dose singola di XVR011 500 mg in 50 ml, somministrata come infusione endovenosa di 50 minuti a una velocità di 10 mg/min.
 - Coorte 3: Dose singola di XVR011 1000 mg in 100 ml, somministrata come infusione endovenosa di 100 minuti a una velocità di 10 mg/min.

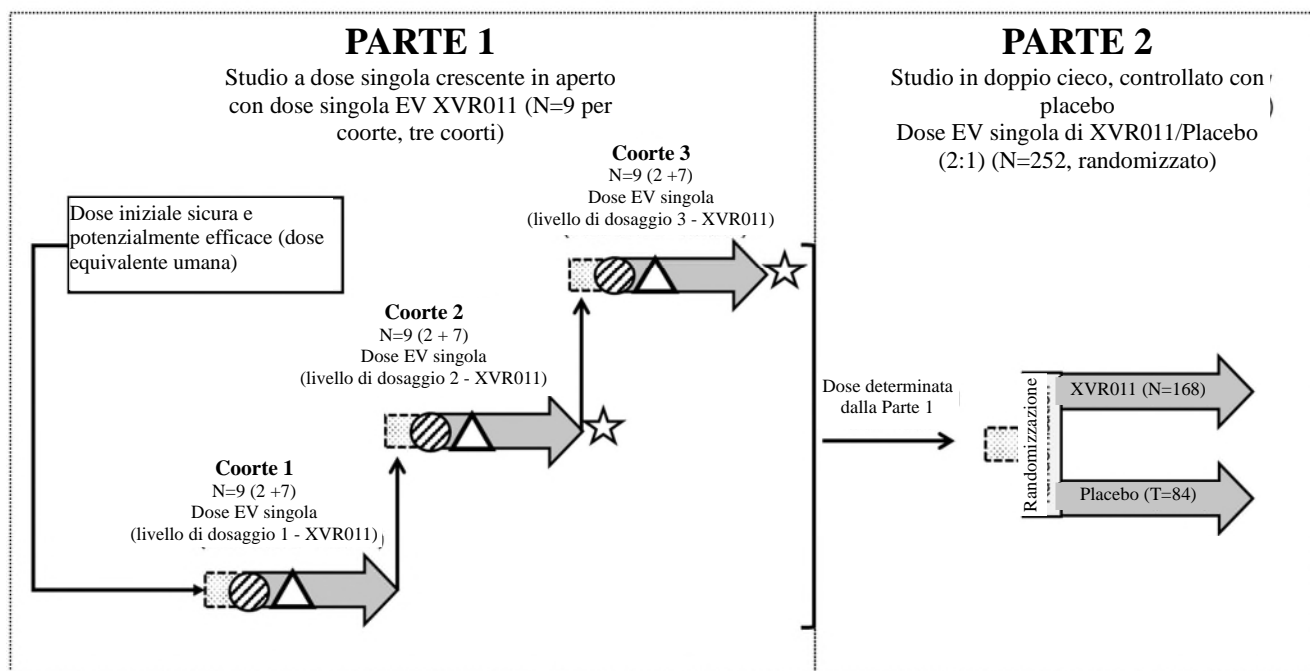
- **Parte 2:**

- Braccio XVR011: Dose singola di XVR011 (livello di dosaggio 1, 2 o 3 della Parte 1) somministrata come infusione endovenosa con il tempo e la velocità di infusione corrispondenti al livello di dosaggio selezionato della Parte 1.
- Braccio con placebo: Dose singola di placebo somministrata come infusione endovenosa con il tempo e la velocità di infusione corrispondenti al livello di dosaggio selezionato della Parte 1.

Comitato per il monitoraggio dei dati: Sì

1.2 Schemi

Figura 1-1: Panoramica del disegno dello studio



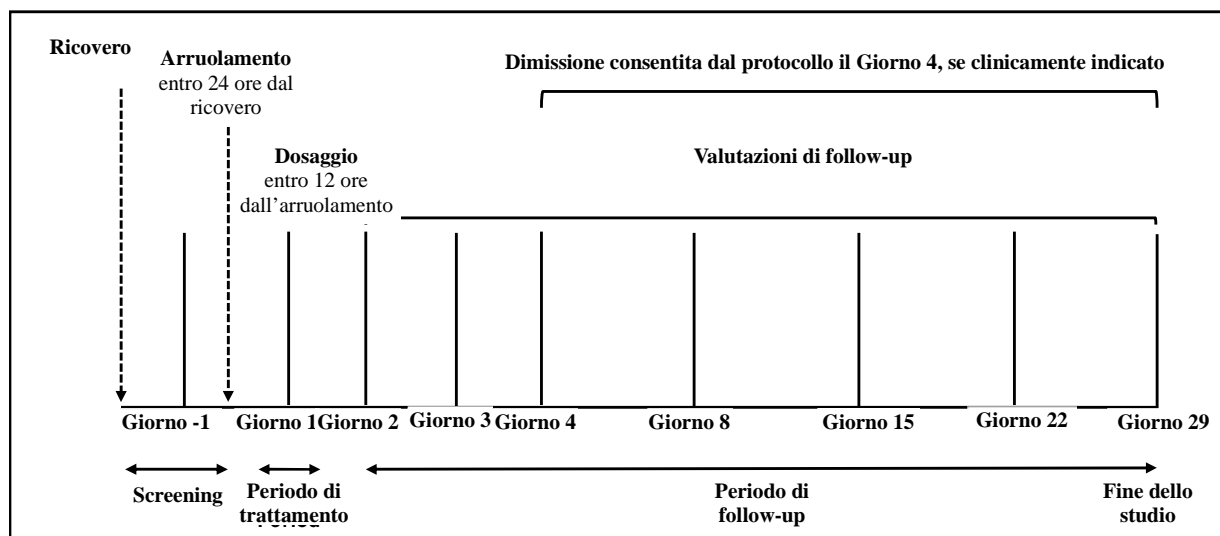
EV = per via endovenosa; SAD = dose singola crescente; XVR011 = farmaco dello studio

- Paziente sentinella (Giorno 1): attento monitoraggio di due pazienti sentinella per 24 ore dopo il trattamento e se si verifica un EA correlato al trattamento di grado ≥ 3 , un ulteriore paziente sentinella sarà trattato e monitorato attentamente per 24 ore prima dell'arruolamento dell'intera coorte di 9 pazienti
- △ Se 2 o 3 pazienti sentinella presentano EA correlati al trattamento di grado ≥ 3 , l'IDMC deciderà se continuare l'arruolamento nella Coorte 1 o iniziare l'arruolamento nella Coorte 2. La stessa strategia sarà utilizzata per la Coorte 2 e la Coorte 3.
- ☆ Il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) valuterà i dati di sicurezza e i dati PK provvisori prima di proseguire con la Parte 2
- ↑ L'incremento della dose (l'arruolamento nella Coorte 2 inizierà se meno di 3 pazienti nella Coorte 1 avranno manifestato qualsiasi EA correlato al trattamento di grado ≥ 3). L'arruolamento nella Coorte 3 seguirà la stessa strategia.

Screening (Giorno -1)

Periodo di trattamento (Giorno 1) Periodo di follow-up (dal Giorno 2 al Giorno 29), Dimissione (Giorno >4), EoS (Giorno 29)

Selezione della dose per la Parte 2 in base alla decisione dell'IDMC

Figura 1-2: Diagramma dello studio

1.3 Calendario delle attività (SoA)

Tabella 1-1 Calendario delle attività – Parte 1

	Screening ^a	Periodo di trattamento	Periodo di follow-up (FU)							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimis- sione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (±2 ore)	3 (±4 ore)	4 (±4 ore)	8 (±24 ore)	15 (±24 ore)	22 (±24 ore)	da >4 a <30 (±24 ore)	29 (±24 ore)
Procedure amministrative										
Consenso informato	X									
Criteri di idoneità	X									
Dati demografici	X									
Anamnesi medica	X									
Registrazione del trattamento IWRS ^b	X	X								

	Screening ^a	Periodo di trattamento	Periodo di follow-up (FU)							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimis- sione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (±2 ore)	3 (±4 ore)	4 (±4 ore)	8 (±24 ore)	15 (±24 ore)	22 (±24 ore)	da >4 a <30 (±24 ore)	29 (±24 ore)
Sicurezza										
Parametri vitali	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo	X	X (pre-dose) ^f	X ^f	X ^f	X ^f				X ^f	X ^f
ECG a 12 derivazioni	X								X	X
Eventi avversi ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami di laboratorio										
Parametri di laboratorio di sicurezza (ematologia, chimica clinica, parametri di coagulazione, clearance della creatinina stimata)	X	X (pre-dose) ^m	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomarcatori		X (pre-dose)	X	X	X	X	X	X	X	
Campione di sangue facoltativo per future analisi esplorative sui biomarcatori (laboratorio centrale)		X (pre-dose)		X						
Test di gravidanza (solo per WOCBP) ^h	X									X
FSH (solo donne in età post-menopausale) ⁱ	X									

	Screening ^a	Periodo di trattamento	Periodo di follow-up (FU)							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimissione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (±2 ore)	3 (±4 ore)	4 (±4 ore)	8 (±24 ore)	15 (±24 ore)	22 (±24 ore)	da >4 a <30 (±24 ore)	29 (±24 ore)
Test anticorpale anti-SARS-CoV-2		X (pre-dose)								
Carica virale del campione nasofaringeo		X (pre-dose)		X		X			X	
Efficacia										
Stato clinico (scala ordinale a 8 punti)		X (pre-dose)	Ogni giorno fino alla dimissione dall'ospedale e ad ogni visita dopo la dimissione dall'ospedale							
Parametri respiratori ^c		X (pre-dose)	X	X	X	X	X	X	X	X
Sintomi correlati a COVID-19 ⁱ		X (pre-dose)	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j
Farmacocinetica										
Campione di sangue per PK ^l		X pre- e post-dose ^l	X ^l		X ^l	X ^l	X ^l			X ^l
Campioni di sangue per ADA e nAb		X (entro 60 minuti prima della somministrazione della dose)					X			X
Infusione del trattamento dello studio										
Infusione del trattamento dello studio		X ^d								

ADA = anticorpo anti-farmaco; EA = evento avverso; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; ECG = elettrocardiogramma; ED = interruzione anticipata; EOS = fine dello studio; FSH = ormone follicolo-stimolante; IWRS = sistema interattivo di risposta sul web; nAb = anticorpo anti-farmaco neutralizzante; PK = farmacocinetica; SAE = evento avverso grave; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, WOCBP = donna in età fertile.

- Le valutazioni di screening saranno eseguite il prima possibile e preferibilmente entro 24 ore dal ricovero in ospedale.
- L'arruolamento deve avvenire preferibilmente entro 24 ore dal ricovero ospedaliero (ovvero registrazione nell'IWRS).
- Dettagli sull'ossigenoterapia (durata e tipo), frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno in aria ambiente e con ossigenoterapia.
- Somministrazione del trattamento dello studio entro 36 ore dal ricovero ospedaliero e sotto supervisione medica per tutta la durata dell'infusione e per due ore dopo la fine dell'infusione. I pazienti saranno attentamente monitorati per 24 ore dopo aver ricevuto XVR011.
- Le visite 6, 7 e 8 devono essere eseguite presso il centro dello studio.
- Esame mirato ai sintomi o all'anamnesi.
- Lo sperimentatore effettuerà una valutazione dell'intensità per ciascun EA e SAE segnalato durante lo studio, secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versione 5.0.

- h. Le donne in età fertile (Appendice 5) saranno sottoposte a un test di gravidanza sulle urine. In caso di risultato positivo, sarà eseguito un test di gravidanza sul siero.
- i. Se applicabile a giudizio dello sperimentatore, lo stato menopausale deve essere confermato da un livello di FSH nell'intervallo post-menopausale, in particolare nelle donne in post-menopausa che non utilizzano contraccettivi ormonali o terapia ormonale sostitutiva.
- j. Lo sperimentatore o un suo incaricato eseguirà la valutazione dei segni e dei sintomi utilizzando il sistema di punteggio dei segni e sintomi della Food and Drug Administration (FDA) (valutazione di 14 sintomi comuni correlati a COVID-19).
- k. La visita EOS o ED deve essere effettuata presso il centro dello studio.
- l. I campioni PK saranno prelevati entro 60 minuti dalla somministrazione della dose, 30 ± 15 minuti post-dose (dalla fine dell'infusione) il Giorno 1, 24 ± 2 ore post-dose il Giorno 2, 72 ± 2 ore post-dose il Giorno 4, il Giorno 8, il Giorno 15 e il Giorno 29
- m. I parametri di laboratorio di sicurezza del Giorno 1 (basale) non devono essere ripetuti se i corrispondenti parametri di laboratorio di screening sono stati eseguiti entro 24 ore dall'inizio del trattamento

Tabella 1–2 Calendario delle attività – Parte 2

	Scree- ning ^a	Periodo di tratta- mento	Periodo FU							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimis- sione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (± 2 ore)	3 (± 4 ore)	4 (± 4 ore)	8 (± 24 ore)	15 (± 24 ore)	22 (± 24 ore)	da >4 a <30 (± 24 ore)	29 (± 24 ore)
Procedure amministrative										
Consenso informato	X									
Criteri di idoneità	X									
Dati demografici	X									
Anamnesi medica	X									
Randomizzazione ^b	X	X								
Sicurezza										
Parametri vitali	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo	X	X (pre- dose) ^f	X ^f	X ^f	X ^f				X ^f	X ^f
ECG a 12 derivazioni	X								X	X
Eventi avversi ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Scree- ning ^a	Periodo di tratta- mento	Periodo FU							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimis- sione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (±2 ore)	3 (±4 ore)	4 (±4 ore)	8 (±24 ore)	15 (±24 ore)	22 (±24 ore)	da >4 a <30 (±24 ore)	29 (±24 ore)
Esami di laboratorio										
Parametri di laboratorio di sicurezza (ematologia, chimica clinica, parametri di coagulazione, clearance della creatinina stimata)	X	X (pre-dose) ^m	X		X	X	X		X	X
Biomarcatori		X (pre-dose)	X	X	X	X	X		X	
Campione di sangue facoltativo per future analisi esplorative sui biomarcatori (laboratorio centrale)		X (pre-dose)		X						
Test di gravidanza (solo per WOCBP) ^h	X									X
FSH (solo donne in età post-menopausale) ⁱ										
Test anticorpale anti-SARS-CoV-2		X (pre-dose)								
Carica virale del campione nasofaringeo		X (pre-dose)		X		X			X	
Efficacia										
Stato clinico (scala ordinale a 8 punti)		X (pre-dose)	Ogni giorno fino alla dimissione dall'ospedale e ad ogni visita dopo la dimissione dall'ospedale							
Parametri respiratori ^c		X (pre-dose)	X	X	X	X	X	X	X	X
Sintomi correlati a COVID-19 ^j		X (pre-dose)	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j	X ^j

	Scree- ning ^a	Periodo di tratta- mento	Periodo FU							
Visita	1	2	3	4	5	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Dimis- sione	EOS / ED ^k
Giorno dello studio (finestra temporale di tolleranza)	-1	1	2 (±2 ore)	3 (±4 ore)	4 (±4 ore)	8 (±24 ore)	15 (±24 ore)	22 (±24 ore)	da >4 a <30 (±24 ore)	29 (±24 ore)
Farmacocinetica										
Campione di sangue per PK ^l		X pre- e post-dose ^l			X ^l	X ^l	X ^l			X ^l
Campioni di sangue per ADA e nAb		X (entro 60 minuti prima della somminist razione della dose)					X			X
Infusione del trattamento dello studio										
Infusione del trattamento dello studio		X ^d								

ADA = anticorpo anti-farmaco; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; ECG = elettrocardiogramma; ED = interruzione anticipata; EOS = fine dello studio; nAb = anticorpo anti-farmaco neutralizzante; PK = farmacocinetica; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, WOCBP = donna in età fertile.

- Le valutazioni di screening saranno eseguite il prima possibile e preferibilmente entro 24 ore dal ricovero in ospedale.
- L'arruolamento deve avvenire preferibilmente entro 24 ore dal ricovero ospedaliero (ovvero alla randomizzazione).
- Dettagli sull'ossigenoterapia (durata e tipo), frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno in aria ambiente e con ossigenoterapia.
- Somministrazione del trattamento dello studio entro 36 ore dal ricovero ospedaliero e sotto supervisione medica per tutta la durata dell'infusione e per due ore dopo la fine dell'infusione.
- Le visite 6, 7 e 8 che si verificano dopo la dimissione del paziente dall'ospedale possono essere effettuate a domicilio o presso il centro dello studio.
- Esame mirato ai sintomi o all'anamnesi.
- Lo sperimentatore effettuerà una valutazione dell'intensità per ciascun EA e SAE segnalato durante lo studio, secondo i Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versione 5.0.
- Le donne in età fertile (Appendice 5) saranno sottoposte a un test di gravidanza sulle urine. In caso di risultato positivo, sarà eseguito un test di gravidanza sul siero.
- Se applicabile a giudizio dello sperimentatore, lo stato menopausale deve essere confermato da un livello di FSH nell'intervallo post-menopausale, in particolare nelle donne in post-menopausa che non utilizzano contraccettivi ormonali o terapia ormonale sostitutiva.
- Lo sperimentatore o un suo incaricato eseguirà la valutazione dei segni e dei sintomi utilizzando il sistema di punteggio dei segni e sintomi della Food and Drug Administration (FDA) (valutazione di 14 sintomi comuni correlati a COVID-19).
- La visita EOS o ED deve essere effettuata presso il centro dello studio.
- I campioni PK saranno prelevati entro 60 minuti dalla somministrazione della dose, 30 ± 15 minuti post-dose (dalla fine dell'infusione) il Giorno 1, 72 ± 2 ore post-dose il Giorno 4, il Giorno 8, il Giorno 15 e il Giorno 29
- I parametri di laboratorio di sicurezza del Giorno 1 (basale) non devono essere ripetuti se i corrispondenti parametri di laboratorio di screening sono stati eseguiti entro 24 ore dall'inizio del trattamento