

1 SINTESI DEL PROTOCOLLO

1.1 Sinossi

Titolo del protocollo: Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in adulti per determinare la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità di AZD1222, un vaccino a vettore ChAdOx1 non replicante, per la prevenzione della COVID-19

Titolo breve: Studio di Fase III, in doppio cieco, controllato con placebo di AZD1222 per la prevenzione della COVID-19 negli adulti

Razionale: L'obiettivo dello studio è valutare la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità di AZD1222 per la prevenzione della COVID-19. La pandemia di COVID-19 ha causato gravi problemi ai sistemi sanitari e significative ripercussioni socioeconomiche. Attualmente, non sono disponibili trattamenti specifici contro la COVID-19 ed è urgentemente necessario uno sviluppo accelerato del vaccino. Un vaccino sicuro ed efficace per la prevenzione della COVID-19 avrebbe un notevole impatto sulla salute pubblica.

Obiettivi ed endpoint

Obiettivi ^a	Descrizione di estimand ^b /endpoint
PRIMARI	
1 Stimare l'efficacia di 2 dosi di AZD1222 per via IM rispetto al placebo per la prevenzione della COVID-19 in adulti di età ≥ 18 anni	Popolazione: Serie di analisi completamente vaccinata.
	Endpoint: Una risposta binaria, in cui un partecipante sieronegativo al basale è definito come un caso di COVID-19 se la sua prima comparsa della malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2 si verifica a 15 giorni o più dopo la seconda dose dell'intervento dello studio. In caso contrario, un partecipante non è definito come un caso di COVID-19.
	Eventi intercorrenti: Per i partecipanti che si ritirano dallo studio prima di avere soddisfatto i criteri per l'endpoint primario di efficacia, l'assenza di dati dovuta al ritiro di questi partecipanti sarà trattata come mancato superamento dello screening (ovvero, considerata non soddisfacente i criteri); i partecipanti che si ritirano prima dei 15 giorni successivi la seconda dose, o che presentano un caso prima dei 15 giorni successivi la seconda dose, saranno esclusi dall'analisi dell'endpoint primario.
	Misura di sintesi: VE, calcolata come rischio relativo 1 (il rischio relativo è l'incidenza di infezione nel gruppo del vaccino rispetto all'incidenza di infezione nel gruppo del controllo).
	a) Incidenza di EA nei 28 giorni successivi ciascuna dose dell'intervento dello studio.

Obiettivi ^a	Descrizione di estimand ^b /endpoint
2 Valutare la sicurezza e la tollerabilità di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo in adulti di età ≥ 18 anni.	b) Incidenza di SAE, MAAE e AESI dal Giorno 1 post-trattamento fino al Giorno 730.
3 Valutare la reattogenicità di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo in adulti di età ≥ 18 anni (solo il sottostudio).	Incidenza di EA locali e sistemici segnalati nei 7 giorni successivi ciascuna dose dell'intervento dello studio.
SECONDARI	
1 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2.	Percentuale di partecipanti che presenta una risposta post-trattamento (da negativa al basale a positiva dopo il trattamento con l'intervento dello studio) per gli anticorpi anti-nucleocapside del SARS-CoV-2 nel tempo.
2 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione della COVID-19 sintomatica in base ai criteri dei CDC.	L'incidenza del primo caso di malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2 che si manifesti ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio secondo i criteri dei CDC.
3 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione della COVID-19 sintomatica secondo la definizione dell'Università di Oxford.	L'incidenza del primo caso di malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2 che si manifesti ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio utilizzando i criteri di definizione del quadro sintomatologico dell'Università di Oxford.
4 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione della COVID-19 in tutti i partecipanti allo studio, a prescindere dall'evidenza di pregressa infezione da SARS-CoV-2.	L'incidenza del primo caso di malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2 che si manifesti ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio, a prescindere dall'evidenza di pregressa infezione da SARS-CoV-2.
5 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione della COVID-19 sintomatica grave o critica.	L'incidenza di malattia sintomatica grave o critica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2 che si manifesti ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio.
6 Stimare l'efficacia di 2 dosi IM di AZD1222 rispetto a placebo per la prevenzione di visite al pronto soccorso associate alla COVID-19.	L'incidenza di visite al pronto soccorso associate alla COVID-19 che si verifichino ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio.
7 Valutare le risposte anticorpali all'antigene S di AZD1222 dopo 2 dosi IM di AZD1222 o placebo (solo per le visite del sottostudio e correlate alla malattia).	a) GMT e GMFR post-trattamento dal valore basale del giorno di somministrazione a 28 giorni dopo ciascuna dose per valori di anticorpi S-RBD anti-SARS-CoV-2 (saggio sierologico MSD).
	b) La percentuale di partecipanti con una sierorisposta post-trattamento (aumento ≥ 4 volte nei titoli dal valore basale del giorno di somministrazione a 28 giorni dopo ciascuna dose) agli antigeni S-RBD di AZD1222 (saggio sierologico MSD).

Obiettivi ^a	Descrizione di estimand ^b /endpoint
<p>8 Determinare i livelli sierici degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 in seguito a 2 dosi IM di AZD1222 o placebo (solo per le visite del sottostudio e correlate alla malattia).</p>	<p>a) GMT e GMFR post-trattamento dal valore basale del giorno di somministrazione a 28 giorni successivi a ciascuna dose per anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 (saggio per wild-type o saggio per pseudo-neutralizzazione).</p>
	<p>b) Percentuale di partecipanti con una sieroriposta post-trattamento (aumento ≥ 4 volte nei titoli dal valore basale del giorno di somministrazione a 28 giorni successivi a ciascuna dose) ad AZD1222, misurata in base agli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 (saggio wild-type o saggio di pseudo-neutralizzazione).</p>

^a Sottostudio: il sottostudio verrà condotto solo negli USA. I primi partecipanti randomizzati in ciascuna fascia di età negli USA, tra cui 1.500 partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, 750 partecipanti di età compresa tra 56 e 69 anni e 750 partecipanti di età ≥ 70 anni, parteciperanno anche a un sottostudio per valutare la reattogenicità e l'immunogenicità di AZD1222.

Visite correlate alla malattia: I partecipanti che presentano sintomi di qualificazione saranno sottoposti al test per il SARS-CoV-2 e, in caso di risultato positivo, dovranno completare le visite correlate alla malattia.

^b L'estimand è l'obiettivo della valutazione per rispondere al quesito scientifico di interesse posto dall'obiettivo primario. Le caratteristiche di un estimand includono la popolazione di interesse, la variabile (o endpoint) di interesse, la specificazione del modo in cui gli eventi intercorrenti si riflettono nel quesito scientifico di interesse e la sintesi per livello di popolazione per la variabile.

EA = evento avverso; AESI = evento avverso di particolare interesse; CDC = Centri per la prevenzione e il controllo delle malattie; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; GMFR = aumento della piega media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; IFN- γ = interferone gamma; IM = intramuscolare; MAAE = evento avverso assistito da un medico; MSD = Meso Scale Discovery; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa; RBD = dominio legante il recettore; S = Spike; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; USA = Stati Uniti d'America; VE = efficacia del vaccino.

Per gli obiettivi esplorativi, vedere Sezione **Error! Reference source not found.**

Disegno complessivo: D8110C00001 è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico per valutare la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità di AZD1222 rispetto al placebo per la prevenzione di COVID-19. A questo studio parteciperanno circa 300 centri in tutto il mondo.

I partecipanti saranno adulti di età ≥ 18 anni sani o con malattie croniche clinicamente stabili ed esposti ad un rischio maggiore di entrare a contatto con SARS-CoV-2 e contrarre COVID-19. Indicativamente, 40.000 partecipanti saranno randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi IM di 5×10^{10} vp (nominali, $\pm 1,5 \times 10^{10}$ vp) di AZD1222 (n = circa 27.000) o placebo in soluzione fisiologica (n = circa 13.000) a 4 settimane di distanza, nei Giorni 1 e 29. La randomizzazione sarà stratificata per età (da ≥ 18 anni a < 65 anni e ≥ 65 anni) con almeno il 25% dei partecipanti arruolabili nello strato di età superiore. I partecipanti che hanno ricevuto la prima dose dell'intervento dello studio tra il 28 agosto 2020 e il 6 settembre 2020 riceveranno la seconda dose dell'intervento dello studio al di fuori della finestra temporale dello studio.

Tutti i partecipanti saranno valutati rispetto all'efficacia e alla sicurezza. I primi partecipanti randomizzati in ciascuna fascia di età negli USA, tra cui 1.500 partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, 750 partecipanti di età compresa tra 56 e 69 anni e 750 partecipanti di età ≥ 70 anni, parteciperanno anche a un sottostudio per valutare la reattogenicità e l'immunogenicità di AZD1222.

Un gruppo di revisione della sicurezza del protocollo (PSRT) fornirà supporto nella sorveglianza per la sicurezza in cieco durante lo studio. Inoltre, un comitato di controllo dei dati e della sicurezza (DSMB) del vaccino contro la COVID-19, indipendente e organizzato dal National Institutes of Health e dal National Institute for Allergy and Infectious Diseases, fornirà una supervisione al fine di garantire una conduzione sicura ed etica dello studio. Un comitato indipendente esperto di AESI neurologici sarà disponibile per fornire servizi di revisione e consulenza al PSRT e al DSMB del vaccino contro la COVID-19 su richiesta, riguardo alla diagnosi e alla valutazione del nesso di causalità di AESI neurologici selezionati.

I partecipanti proseguiranno lo studio per 2 anni dopo la somministrazione della prima dose dell'intervento dello studio (Giorno 730). Se sarà dimostrato che AZD1222 è sicuro ed efficace in base all'analisi dell'endpoint primario e dopo la discussione con l'FDA statunitense, con altre autorità regolatorie se opportuno e con il DSMB del vaccino COVID-19, ai partecipanti assegnati al gruppo con placebo potrebbe essere offerto AZD1222 se vi saranno dosi disponibili. I partecipanti del gruppo placebo che saranno trattati con AZD1222 continueranno a essere seguiti nello studio.

Dichiarazione di trasparenza: Si tratta di uno studio di prevenzione a gruppi paralleli con 2 bracci, in cieco per i partecipanti, lo sperimentatore e lo sponsor.

Numero di partecipanti: Indicativamente, 44.000 partecipanti saranno sottoposti a screening per ottenere fino a circa 40.000 partecipanti assegnati casualmente all'intervento dello studio, tra cui circa 27.000 partecipanti randomizzati al braccio con AZD1222 e circa 13.000 partecipanti randomizzati al braccio con placebo di soluzione fisiologica.

Nota: Per "arruolato" si intende un partecipante, o un suo rappresentante legalmente accettabile, che abbia fornito l'autorizzazione a partecipare a uno studio clinico, in seguito al completamento della procedura di consenso informato. I potenziali partecipanti sottoposti a screening al fine di determinarne l'idoneità allo studio, ma non assegnati allo studio in modalità casuale, sono considerati "mancati superamenti dello screening".

Gruppi e durata dell'intervento: I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi IM di 5×10^{10} vp (nominali, $\pm 1,5 \times 10^{10}$ vp) di AZD1222 o placebo di soluzione fisiologica. L'intervento dello studio verrà somministrato il Giorno 1 e il Giorno 29.

Comitato per il monitoraggio dei dati: Sì

Metodi statistici

Endpoint primario di efficacia

L'endpoint primario di efficacia è costituito da una risposta binaria, in cui un partecipante sieronegativo al basale è definito come caso di COVID-19 se la sua prima comparsa di malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per SARS-CoV-2 si verifica ≥ 15 giorni dopo la seconda dose dell'intervento dello studio. In caso contrario, un partecipante non è definito come caso di COVID-19.

Dimensione del campione

Indicativamente, 44.000 partecipanti saranno sottoposti a screening, in modo che indicativamente 40.000 partecipanti siano randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi IM di 5×10^{10} vp (nominali, $\pm 1,5 \times 10^{10}$ vp) di AZD1222 (gruppo attivo, n = circa 27.000) o placebo di soluzione fisiologica (gruppo di controllo, n = circa 13.000) a distanza di 4 settimane, nei Giorni 1 e 29.

I calcoli della dimensione del campione si basano sull'endpoint primario di efficacia e sono derivati secondo un modello di regressione di Poisson modificato (Zou 2004). I calcoli tengono conto di un'analisi ad interim e primaria; la tempistica di tali analisi sarà determinata dal numero di eventi osservati nello studio. L'analisi ad interim sarà condotta quando sarà disponibile circa il 50% della quantità totale di informazioni statistiche. È stata utilizzata una funzione di spesa alfa di Lan-DeMets per controllare l'errore complessivo di tipo I al 5% con un valore alfa dello 0,31% all'analisi ad interim e del 4,9% all'analisi primaria. I calcoli presumono una perdita al follow-up minima, poiché si prevede che i partecipanti rimarranno nello studio. Tutti i partecipanti saranno seguiti per l'intera durata dello studio.

Per l'analisi di efficacia primaria sono richiesti circa 150 eventi corrispondenti alla definizione di endpoint primario di efficacia nella popolazione di partecipanti non sieropositivi al basale tra i gruppi attivi e di controllo, per rilevare una VE del 60% con una potenza $> 90\%$. Questi calcoli presumono un tasso di attacchi osservato indicativamente dello 0,6% e si basano su un test a 2 code, in cui il limite inferiore dell'IC al 95,10% bilaterale per la VE deve superare il 30%, con una stima puntuale osservata di almeno il 50%.

Sarà condotta un'analisi di efficacia ad interim quando indicativamente 75 eventi che soddisfano la definizione di endpoint primario saranno stati segnalati tra i gruppi attivi e di controllo all'interno della popolazione di partecipanti non sieropositivi al basale, che forniranno una potenza $> 70\%$ per rilevare una VE del 70% e $> 90\%$ per rilevare una VE del 75%. Questi calcoli presumono un tasso di attacchi osservato indicativamente dello 0,4% e si basano su un test a 2 code, in cui il limite inferiore dell'IC al 99,69% bilaterale per la VE deve superare il 30%, con una stima puntuale osservata di almeno il 50%. Un risultato statisticamente significativo all'analisi ad interim non sarà considerato un motivo di

interruzione dello studio, ma verrà invece interpretato come valutazione precoce dell'efficacia.

Estimand primario

L'estimand primario sarà utilizzato per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia. Sarà basato sui partecipanti nella serie di analisi completamente vaccinata, definita come tutti i partecipanti randomizzati sieronegativi al basale, che ricevono due dosi dell'intervento dello studio e che rimangono nello studio 15 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose, i quali non abbiano contratto in precedenza l'infezione da COVID-19 confermata positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2, analizzati secondo il loro trattamento randomizzato. Per i partecipanti con eventi multipli sarà utilizzato solo il primo evento per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia. La serie di eventi intercorrenti per questo estimand comprende partecipanti che si ritirino dallo studio prima di avere soddisfatto l'endpoint primario di efficacia. Gli eventi intercorrenti saranno gestiti utilizzando la strategia di politica per il trattamento e l'assenza di dati in seguito al ritiro di questi partecipanti sarà trattata come mancante (ovvero, conteggiata come non soddisfacente i criteri). I partecipanti che si ritireranno prima dei 15 giorni successivi la seconda dose o che presenteranno un caso prima dei 15 giorni successivi la seconda dose saranno esclusi dall'analisi dell'endpoint primario.

Analisi di efficacia primaria

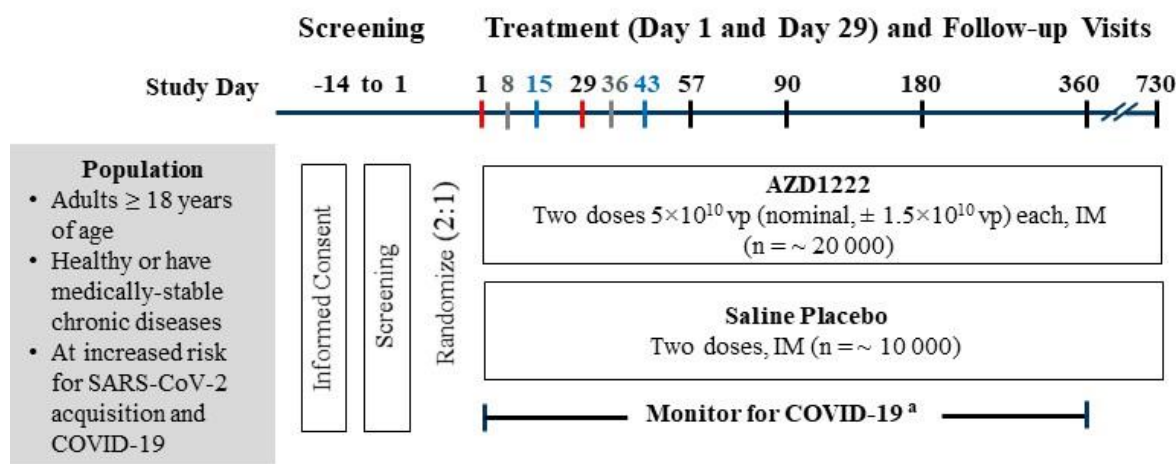
Come analisi di efficacia primaria, il piano prevede di utilizzare l'estimand primario e un modello di regressione di Poisson con varianza robusta (Zou 2004) per analizzare l'endpoint primario di efficacia, inclusi braccio di studio ed età come covariate e la registrazione del tempo di follow-up come compensazione. La VE sarà stimata dal modello che fornirà la riduzione relativa del rischio (RRR) dell'incidenza di malattia sintomatica positiva all'RT-PCR per il SARS-CoV-2. La VE viene calcolata come $RRR = 100 * (\text{rischio relativo} - 1)$, ovvero l'incidenza di infezione nel gruppo di vaccino rispetto all'incidenza di infezione nel gruppo di controllo, espressa in termini percentuali. In occasione dell'analisi ad interim, la VE sarà presentata con un IC al 99,69% bilaterale e la significatività statistica sarà raggiunta se l'IC al 99,69% bilaterale sarà $> 30\%$. Il criterio di successo per l'analisi ad interim sarà costituito dalla significatività statistica con una stima puntuale della VE osservata di almeno il 50%. In occasione dell'analisi primaria, la VE sarà presentata con un IC bilaterale al 95,10% e la significatività statistica sarà raggiunta se l'IC bilaterale al 95,10% è $> 30\%$. Il criterio di successo per l'analisi primaria dello studio sarà la significatività statistica con una stima puntuale della VE osservata di almeno il 50%.

Le ipotesi del modello saranno verificate e sarà valutata la robustezza dell'analisi primaria. Il modello di regressione di Poisson con una varianza robusta garantisce flessibilità per esplorare approcci di imputazione multipli utilizzando, ad esempio, il tasso osservato di attacchi con il placebo per imputare dati mancanti. Se il modello di regressione di Poisson con varianza

robusta non convergerà, sarà applicato un approccio alternativo. I dettagli completi saranno documentati nel Piano di analisi statistica (SAP).

1.2 Schema

Figura 1 Disegno dello studio



Screening	Screening
Treatment (Day 1 and Day 29) and Follow-up Visits	Visite di trattamento (Giorno 1 e Giorno 29) e di follow-up
Study Day	Giorno dello studio
Population	Popolazione
Adults ≥ 18 years of age	Adulti di età ≥ 18 anni
Healthy or have medically-stable chronic diseases	Sani o con malattie croniche clinicamente stabili
At increased risk for SARS-CoV-2 acquisition and COVID-19	A rischio maggiore di entrare in contatto con il SARS-CoV-2 e contrarre la COVID-19
Informed Consent	Consenso informato
Randomize (2:1)	Randomizzazione (2:1)
Two doses 5×10^{10} vp (nominal, $\pm 1.5 \times 10^{10}$ vp) each, IM (n ~ 20.000)	Due dosi 5×10^{10} vp (nominali, $\pm 1.5 \times 10^{10}$ vp) ciascuna, IM (n ~ 20.000)
Saline Placebo	Placebo di soluzione fisiologica
Two doses, IM (n ~ 10.000)	Due dosi IM (n ~ 10.000)
Monitor for COVID-19 ^a	Monitoraggio per la COVID-19 ^a

^a I partecipanti che presentano sintomi di qualificazione saranno sottoposti a un test per il SARS-CoV-2 e, in caso di esito positivo, dovranno completare le visite correlate alla malattia.

Barre rosse (Giorno 1 e Giorno 29): somministrazione dell'intervento dello studio.

Barre grigie (Giorno 8 e Giorno 36): le visite consisteranno in contatti telefonici, non visite presso il centro dello studio.

Barre blu (Giorno 15 e Giorno 43): le visite saranno eseguite solo per i partecipanti al sottostudio. I primi partecipanti randomizzati in ciascuna fascia di età negli USA, tra cui 1.500 partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, 750 partecipanti di età compresa tra 56 e 69 anni e 750 partecipanti di età ≥ 70 anni, parteciperanno anche a un sottostudio per valutare la reattogenicità e l'immunogenicità di AZD1222.

COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; IM = intramuscolare; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; USA = Stati Uniti d'America; vp = particelle virali.

1.3 Programma delle attività (SoA)

Le tabelle SoA comprendono:

- Tabella 1, Periodo di screening
- Tabella 2, Periodo di trattamento e follow-up – Studio principale (esclusi i partecipanti al sottostudio)
- Tabella 3, Periodo di trattamento e follow-up – Sottostudio
- Tabella 4, Visite correlate alla malattia (partecipanti con sintomi clinici di qualificazione)

Tabella 1 Programma delle attività: Periodo di screening

Procedura / Giorno dello studio	Dal Giorno -14 al Giorno 1^a	Per i dettagli, consultare la Sezione
Consenso informato: studio principale	X	Error! Reference source not found.
Consenso informato: campione genetico e analisi (facoltativo)	X	Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Assegnazione del numero SID	X	Error! Reference source not found.
Anamnesi medica	X	Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Esame obiettivo completo, inclusi peso e altezza	X	Error! Reference source not found.
Segni vitali (inclusa pulsossimetria)	X	Error! Reference source not found.
Test di gravidanza – urine o siero (solo per WOCBP) ^b	X	Error! Reference source not found.
Valutazioni per SAE	X	Error! Reference source not found.
Farmaci concomitanti	X	Error! Reference source not found.
Verifica dei criteri di idoneità	X	Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.

^a Se lo screening e la somministrazione avvengono nella stessa visita, è richiesta solo una valutazione.

^b Se il test urinario è positivo o indeterminato, sarà eseguito un test sierologico quantitativo β -hCG per conferma.

β -hCG = beta-gonadotropina corionica umana; SAE = evento avverso serio; SID = identificazione del soggetto; WOCBP = donne in età fertile.

Tabella 2 Programma delle attività: Periodo di trattamento e follow-up – Studio principale (esclusi i partecipanti al sottostudio)

Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up									Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	29	36 ^a	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	da -3 a +7	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Anamnesi medica	X									Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Esame obiettivo mirato	X									Error! Reference source not found.
Segni vitali (inclusa pulsossimetria)	X									Error! Reference source not found.
Test di gravidanza – urine o siero (solo per WOCBP) ^b	X (Pre-dose)		X (Pre-dose)							Error! Reference source not found.
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	Se pertinente, per il trattamento di SAE, MAAE o AESI				Error! Reference source not found.

Tabella 2 Programma delle attività: Periodo di trattamento e follow-up – Studio principale (esclusi i partecipanti al sottostudio)


Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up									Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	29	36 ^a	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	da -3 a +7	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Verifica dei criteri di idoneità	X									Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Analisi genomica facoltativa, campione genetico esplorativo	X (Pre-dose)									Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Somministrazione dell'intervento dello studio	X		X							Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Valutazioni dell'efficacia										
Contatti telefonici settimanali/e-mail/messaggio di testo - monitoraggio dei sintomi di qualificazione per la COVID-19 ^c										Error! Reference

Tabella 2 Programma delle attività: Periodo di trattamento e follow-up – Studio principale (esclusi i partecipanti al sottostudio)

Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up									Per i dettagli, consultare la Sezione source not found.
Giorno	1	8 ^a	29	36 ^a	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	da -3 a +7	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Tampone nasale RT-PCR per il SARS-CoV-2 (laboratorio locale)	X (Pre-dose)									Error! Reference source not found.
Campione di siero per test sierologico per il SARS-CoV-2	X (Pre-dose)		X (Pre-dose)		X	X	X	X	X	
Valutazioni dell'immunogenicità										
Campione di siero per valutazione esplorativa	X (Pre-dose)		X (Pre-dose)		X					Error! Reference source not found.
Valutazioni della sicurezza										
EA	X	X	X	X	X					Error! Reference source not found.
SAE, MAAE e AESI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Contatto telefonico per il monitoraggio della sicurezza		X		X						

^a Non si tratta di una visita presso il centro dello studio; i partecipanti saranno contattati telefonicamente per il monitoraggio della sicurezza.

^b Se il test urinario risulta positivo o indeterminato, sarà eseguito un test sierologico quantitativo β-hCG per conferma.

^c Contatto settimanale con i partecipanti per ricordare loro di presentarsi al centro dello studio per i test per il SARS-CoV-2 in caso manifestino sintomi di qualificazione

EA = evento avverso; AESI = evento avverso di particolare interesse; β-hCG = gonadotropina corionica umana; MAAE = evento avverso assistito da un medico; NA = non applicabile; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; WOCBP = donne in età fertile.

Tabella 3 Programma delle attività (SoA): Periodo di trattamento e follow-up – Sottostudio (solo partecipanti USA)

Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up											Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	15	29	36 ^a	43	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	±1	da -3 a +7	±3	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Anamnesi medica	X											Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Esame obiettivo mirato	X											Error! Reference source not found.
Segni vitali (inclusa pulsossimetria)	X											Error! Reference source not found.
Test di gravidanza – urine o siero (solo per WOCBP) ^b	X (Pre-dose)			X (Pre-dose)								Error! Reference source not found.
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	Se pertinente, per il trattamento di SAE, MAAE o AESI				Error! Reference source not found.
Verifica dei criteri di idoneità	X											Error! Reference source not found.,

Tabella 3 Programma delle attività (SoA): Periodo di trattamento e follow-up – Sottostudio (solo partecipanti USA)


Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up											Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	15	29	36 ^a	43	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	±1	da -3 a +7	±3	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
												Error! Reference source not found.
Analisi genomica facoltativa, campione genetico esplorativo	X (Pre-dose)											Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.
Somministrazione dell'intervento dello studio	X			X ^c								Error! Reference source not found.
Valutazioni dell'efficacia												
Contatti telefonici settimanali/e-mail/messaggio di testo - monitoraggio dei sintomi di qualificazione per la COVID-19 ^d												Error! Reference source not found.
Tampone nasale RT-PCR per il SARS-CoV-2 (laboratorio locale)	X (Pre-dose)											

Tabella 3 Programma delle attività (SoA): Periodo di trattamento e follow-up – Sottostudio (solo partecipanti USA)

Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up											Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	15	29	36 ^a	43	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	±1	da -3 a +7	±3	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Campione di siero per test sierologico per il SARS-CoV-2	X (Pre- dose)		X	X (Pre- dose)		X	X	X	X	X	X	Error! Reference source not found.
Valutazioni dell’immunogenicità												
Campione di siero per la valutazione degli anticorpi nAb indotti da ChAdOx1	X (Pre- dose)			X (Pre- dose)			X		X	X	X	Error! Reference source not found.
Campione di siero per esami sierologici del CoV stagionale	X (Pre- dose)			X (Pre- dose)			X		X	X		
PBMC per la valutazione delle risposte dei linfociti B e T ^e	X (Pre- dose)		X			X						Error! Reference source not found.
Campione di siero per la valutazione degli anticorpi nAb del SARS-CoV-2	X (Pre- dose)		X	X (Pre- dose)		X	X		X	X		
Assorbimento nasale per le risposte della mucosa al SARS-CoV-2	X (Pre- dose)		X	X (Pre- dose)		X	X		X	X		
Campione di siero per la sierologia della concorrenza ad ACE2	X (Pre- dose)			X (Pre- dose)			X		X			
Valutazioni della sicurezza												

Tabella 3 Programma delle attività (SoA): Periodo di trattamento e follow-up – Sottostudio (solo partecipanti USA)

Procedura	Periodo di trattamento e di follow-up											Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	8 ^a	15	29	36 ^a	43	57	90	180	360	730	
Finestra (giorni)	ND	±3	±1	da -3 a +7	±3	±3	±3	±5	±10	± 15	± 30	
Eventi avversi attesi, locali e sistemici, predefiniti (registrati giornalmente dal partecipante nell'e-Diary/EA attesi)	X (fino al Giorno 8)			X (fino al Giorno 36)								Error! Reference source not found.
EA	X	X	X	X	X	X	X					Error! Reference source not found.
SAE, MAAE e AESI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Contatto telefonico per il monitoraggio della sicurezza		X			X							

^a Non si tratta di una visita presso il centro dello studio; i partecipanti saranno contattati telefonicamente per il monitoraggio della sicurezza.

^b Se il test urinario è positivo o indeterminato, sarà eseguito un test sierologico quantitativo β-hCG per conferma.

^c I partecipanti che hanno ricevuto la prima dose dell'intervento dello studio tra il 28 agosto 2020 e il 6 settembre 2020 riceveranno la seconda dose dell'intervento dello studio al di fuori della finestra temporale dello studio.

^d Contatto settimanale con i partecipanti per ricordare loro di presentarsi al centro dello studio per i test di SARS-CoV-2, se hanno sintomi di qualificazione

^e Le PBMC saranno isolate da circa 300 partecipanti presso centri di studio selezionati, come indicato nel manuale di laboratorio.

ACE2 = enzima di conversione dell'angiotensina 2; EA = evento avverso (causato dal trattamento); AESI = evento avverso di interesse speciale; β-hCG = gonadotropina corionica umana; CoV = coronavirus; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; MAAE = evento avverso assistito da un medico; NA = non applicabile; nAb = anticorpo neutralizzante; PBMC = cellule mononucleate di sangue periferico; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; USA = Stati Uniti d'America; WOCBP = donne in età fertile.

Tabella 4 Programma delle attività (SoA): Visite correlate alla malattia (partecipanti con sintomi clinici di qualificazione)



Procedura ^a	Visita presso il centro	Raccolta domiciliare da parte del partecipante				Visita presso il centro solo per i partecipanti positivi al SARS-CoV-2			Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	3	5	8	11	14	21	28	
Finestra (giorni)	ND	±1	±1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
Anamnesi medica	X					X	X	X	Error! Reference source not found.
Esame obiettivo breve	X					X	X	X	Error! Reference source not found.
Segni vitali (inclusa pulsossimetria)	X					X	X	X	Error! Reference source not found.
Farmaco concomitante									Error! Reference source not found.
Valutazioni dell'efficacia									
Dispositivo sanitario digitale									Error! Reference source not found.

Tabella 4 Programma delle attività (SoA): Visite correlate alla malattia (partecipanti con sintomi clinici di qualificazione)



Procedura ^a	Visita presso il centro	Raccolta domiciliare da parte del partecipante				Visita presso il centro solo per i partecipanti positivi al SARS-CoV-2			Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	3	5	8	11	14	21	28	
Finestra (giorni)	ND	±1	±1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
Sintomi associati a COVID-19 (registrato giornalmente nell’e-Diary dal partecipante)									Error! Reference source not found.
Valutazioni di virologia									
Tampone nasale RT-PCR per il SARS-CoV-2 (laboratorio locale)	X								Error! Reference source not found.
Tampone nasofaringeo									
RT-PCR per il SARS-CoV-2 (laboratorio centrale)	X					X	X	X	Error! Reference source not found.
Sequenziamento del SARS-CoV-2 (laboratorio centrale)	X					X			
Pannello respiratorio	X								Error! Reference source not found.
Campione di saliva per la diffusione virale ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	Error! Reference source not found.

Tabella 4 Programma delle attività (SoA): Visite correlate alla malattia (partecipanti con sintomi clinici di qualificazione)

Procedura ^a	Visita presso il centro	Raccolta domiciliare da parte del partecipante				Visita presso il centro solo per i partecipanti positivi al SARS-CoV-2			Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	3	5	8	11	14	21	28	
Finestra (giorni)	ND	±1	±1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
Valutazioni dell'immunogenicità									
PBMC per le risposte dei linfociti B e T	X ^c					X			Error! Reference source not found.
Campione di siero per la valutazione degli anticorpi nAb del SARS-CoV-2	X					X		X	
Assorbimento nasale per le risposte della mucosa al SARS-CoV-2	X					X		X	
Campione di siero per la sierologia della concorrenza ad ACE2	X					X		X	Error! Reference source not found.
Campione di siero per valutazioni esplorative	X					X		X	
Valutazioni della sicurezza									
SAE, MAAE e AESI									Error! Reference source not found.
Contatto telefonico per il monitoraggio della sicurezza		X		X					

^a In seguito alla disponibilità dei risultati dell'RT-PCR per il SARS-CoV-2, solo i partecipanti positivi al test continueranno con le visite correlate alla malattia, incluse eventuali raccolte da effettuarsi a domicilio. I partecipanti che risulteranno negativi al test per il SARS-CoV-2 riceveranno istruzioni per la sospensione di tutte le visite correlate alla malattia e la restituzione del dispositivo sanitario digitale (vedere Sezione **Error! Reference source not found.**).

^b La raccolta del campione di saliva per la diffusione virale è facoltativa nei centri fuori dagli USA e può avvenire dopo aver completato una valutazione di fattibilità.

^c Le PBMC saranno prelevate dai primi 3.000 partecipanti circa (massimo), ove possibile, alla visita per la malattia del Giorno 1 e da qualsiasi partecipante che al Giorno 1 presenti un risultato positivo al test SARS-CoV-2 da test RT-PCR locale (vedere Sezione **Error! Reference source not found.**).

Tabella 4 Programma delle attività (SoA): Visite correlate alla malattia (partecipanti con sintomi clinici di qualificazione)

Procedura ^a	Visita presso il centro	Raccolta domiciliare da parte del partecipante				Visita presso il centro solo per i partecipanti positivi al SARS-CoV-2			Per i dettagli, consultare la Sezione
Giorno	1	3	5	8	11	14	21	28	
Finestra (giorni)	ND	±1	±1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	

ACE2 = enzima di conversione dell'angiotensina 2; AESI = evento avverso di interesse speciale; CoV = coronavirus; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; MAAE = evento avverso assistito da un medico; NA = non applicabile; nAb = anticorpo neutralizzante; PBMC = cellule mononucleate di sangue periferico; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa; SAE = evento avverso serio; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.

