

SINOSSI DELLO STUDIO CLINICO

HIPRA-HH-5

UNO STUDIO DI FASE III, IN APERTO, A BRACCIO SINGOLO, MULTICENTRICO, PER LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA E DELL'IMMUNOGENICITÀ DI UNA VACCINAZIONE DI RICHIAMO CON UNA PROTEINA RICOMBINANTE CANDIDATA A BASE DI ETERODIMERO DI FUSIONE RBD (PHH-1V) CONTRO IL SARS-COV-2, IN ADULTI VACCINATI CONTRO IL COVID-19

Sponsor: HIPRA SCIENTIFIC, S.L.U.
Avda. La Selva, 135
17170 Amer (Girona), Spagna

EudraCT: 2022-000074-25

Prodotto oggetto di sperimentazione: PHH-1V

Data di pubblicazione: 28 gennaio 2022

N. della versione: 2.0

Sostituisce l'edizione n. (data) V1.0 (11 gennaio 2022)

DICHIARAZIONE DI RISERVATEZZA

Le informazioni contenute nel presente documento sono riservate e di proprietà di HIPRA SCIENTIFIC S.L.U e non possono essere copiate, citate, rilasciate o pubblicate senza l'approvazione scritta di HIPRA SCIENTIFIC S.L.U. Si avvisano gli sperimentatori che le informazioni contenute in questo documento potrebbero essere soggette a modifiche e revisioni. Qualsiasi conclusione riguardante l'efficacia e la sicurezza deve essere considerata provvisoria.

SINOSI DELLO STUDIO CLINICO

Codice del protocollo	HIPRA-HH-5	
Titolo dello studio	Uno studio di fase III, in aperto, a braccio singolo, multicentrico per la valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con una proteina ricombinante candidata a base di eterodimero di fusione RBD (PHH-1V) contro il SARS-CoV-2, in adulti vaccinati contro il COVID-19	
N. EudraCT	2022-000074-25	
Fase clinica	III	
Centri / paesi	Fase III: questa fase dello studio clinico sarà eseguita in circa 20 centri situati in Spagna, Italia e Portogallo, con arruolamento competitivo.	
Durata dello studio	Per la valutazione della sicurezza, ciascun soggetto sarà seguito per 26 settimane (182 giorni) dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo il giorno 0. Per la valutazione dell'immunogenicità, ciascun soggetto sarà seguito per 52 settimane (365 giorni) dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo il giorno 0	
Fase III: Obiettivi ed endpoint primari	Obiettivo/i	Endpoint
	1. Valutare la sicurezza e la tollerabilità di PHH-1V come dose di richiamo in soggetti adulti sani già vaccinati contro il COVID-19 con i vaccini Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria o Janssen.	Sicurezza: 1.1. Numero, percentuale e caratteristiche delle reazioni locali e sistemiche sollecitate fino al giorno 7 dopo la vaccinazione. 1.2. Numero, percentuale e caratteristiche degli eventi avversi locali e sistemici non sollecitati (AEs) fino al giorno 28 dopo la vaccinazione. 1.3. Numero e percentuale di eventi avversi gravi (SAE) fino al termine dello studio. 1.4. Numero e percentuale di eventi avversi di particolare interesse (AESI) fino al termine dello studio. 1.5. Numero e percentuale di eventi avversi di interesse medico (MAAE) relativi al vaccino in studio fino al termine dello studio.

		1.6. Variazioni di grado 3 e 4 rispetto al basale rilevate nei parametri di laboratorio relativi alla sicurezza ai giorni 14, 91 e 182 dopo la vaccinazione.
Fase III: Obiettivi ed endpoint secondari	1. Determinare e confrontare le variazioni dell'immunogenicità misurata in termini di neutralizzazione dello pseudovirus contro il ceppo Wuhan (noto anche come ceppo L) e contro Omicron, e qualsiasi altra variante di preoccupazione (VOC) nel periodo epidemiologico, rispetto al basale ed ai giorni 14, 91, 182 e 365 dopo la somministrazione della dose di richiamo del vaccino HIPRA (PHH-1V) in un sottogruppo di partecipanti.	1.1 Titolo di neutralizzazione contro i ceppi Wuhan e Omicron, e qualsiasi altro VOC rilevante nel periodo epidemiologico, misurato come concentrazione inibitoria 50 (IC ₅₀) mediante un saggio di neutralizzazione basato su pseudovirioni (PBNA) e riportato come concentrazione reciproca per ogni singolo campione e titolo geometrico medio (GMT) per l'analisi statistica descrittiva al basale e ai giorni 14, 91, 182 e 365. 1.2 Variazione della media geometrica (GMFR) dei titoli anticorpali neutralizzanti dal basale al giorno 14.
	2. Valutare l'immunogenicità misurata attraverso la quantificazione degli anticorpi totali contro il dominio di legame al recettore della proteina Spike del SARS-CoV-2, misurata mediante un test immunologico in elettrochemiluminescenza (ECLIA) al basale e ai giorni 14, 91, 182 e 365 dopo la somministrazione del vaccino di richiamo HIPRA (PHH-1V) in un sottogruppo di partecipanti.	2.1 Titoli di anticorpi leganti misurati per ogni singolo campione e GMT per l'analisi statistica descrittiva al basale e ai giorni 14, 91, 182 e 365. 2.2 Variazione della media geometrica (GMFR) dei titoli anticorpali leganti dal basale al giorno 14. 2.3 La percentuale di soggetti che dopo la dose di richiamo hanno sperimentato un cambiamento ≥ 4 volte dei titoli anticorpali leganti dal basale al giorno 14.
Fase III: Obiettivi ed endpoint esplorativi	1. Valutare il numero di soggetti con infezioni da SARS-CoV-2 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V.	1.1. Numero e percentuale di soggetti con infezioni da SARS-CoV-2 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V secondo i criteri di infezione da COVID-19 per tutta la durata dello studio.
	2. Valutare il numero di infezioni gravi da COVID-19 ≥ 14 giorni dopo aver ricevuto la dose di PHH-1V.	2.1 Numero e percentuale di infezioni gravi da COVID-19 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V fino al termine dello studio.

		<p>2.2 Numero e percentuale di ricoveri ospedalieri associati a COVID-19 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V fino al termine dello studio.</p> <p>2.3 Numero e percentuale di ricoveri in unità di terapia intensiva (UTI) associati a COVID-19 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V fino al termine dello studio.</p> <p>2.4 Numero e percentuale di ventilazioni non invasive associate a COVID-19 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V fino al termine dello studio.</p> <p>2.5 Numero e percentuale di decessi associati a COVID-19 ≥ 14 giorni dopo il richiamo con PHH-1V fino al termine dello studio.</p>
	<p>3. Valutare le risposte mediate dalle cellule T contro la glicoproteina SARS-CoV-2 al basale e al giorno 14 in soggetti che hanno ricevuto due dosi di vaccino Vaxzevria e PHH-1V come richiamo. La risposta mediata dalle cellule T sarà eseguita in un sottogruppo formato da 30 soggetti.</p>	<p>3.1 Risposta mediata dalle cellule T alla proteina SARS-CoV-2 misurata in termini di stimolazione delle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC) mediante immunospot legato all'enzima (ELISpot) al basale e al giorno 14. Questa analisi sarà eseguita su 30 soggetti.</p>
	<p>4. Valutare le risposte mediate da cellule T Th-1/Th-2 contro la glicoproteina S del SARS-CoV-2 al basale e al giorno 14 in soggetti che hanno ricevuto due dosi di vaccino Vaxzevria e PHH-1V come richiamo. La risposta mediata dalle cellule T Th-1/Th-2 sarà eseguita in un sottogruppo di 30 soggetti.</p>	<p>3.2 Risposta delle cellule T CD4+/CD8+ alla proteina del SARS-CoV-2 misurata in termini di stimolazione in vitro delle PBMC mediante test di colorazione delle citochine al basale e al giorno 14. Questa analisi sarà eseguita su 30 soggetti.</p>

Popolazione in studio	Fase III: sarà somministrata una dose di richiamo con vaccino HIPRA (PHH-1V) a circa 3000 adulti di età superiore ai 16 anni.
Disegno dello studio	<p>È uno studio clinico di fase III, in aperto, a braccio singolo e multicentrico per la determinazione di sicurezza, reattogenicità, tollerabilità e immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con una proteina ricombinante candidata a base di eterodimero di fusione del dominio di legame del recettore (RBD) contro SARS-CoV-2 sviluppato da HIPRA (PHH-1V).</p> <p>In questo studio di fase III, circa 3000 soggetti idonei ai quali è già stata somministrata:</p> <ul style="list-style-type: none">• Una dose di: Comirnaty + infezione da COVID-19 (prima o dopo la vaccinazione) o,• Una dose di: Spikevax + infezione da COVID-19 (prima o dopo la vaccinazione) o,• Una dose di: Vaxzevria + infezione da COVID-19 (prima o dopo la vaccinazione) o,• Una dose di: Janssen + infezione da COVID-19 (prima o dopo la vaccinazione) o,• Una dose di: Janssen o,• Due dosi omologhe di: Comirnaty + Comirnaty (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi omologhe di: Spikevax + Spikevax (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi omologhe di: Vaxzevria + Vaxzevria (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi omologhe di: Janssen + Janssen (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi eterologhe di: Comirnaty + Spikevax (o viceversa) (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi eterologhe di: Vaxzevria + Comirnaty (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) o,• Due dosi eterologhe di: Vaxzevria + Spikevax (con o senza infezione da COVID-19, prima, tra o dopo le due dosi) <p>almeno un minimo di 91 giorni e preferibilmente un massimo di 240 giorni dopo l'ultima dose, o almeno 30 giorni dopo l'infezione da COVID-19, saranno vaccinati con una singola dose di richiamo di PHH-1V il giorno 0.</p> <p>Per la valutazione della sicurezza, possono essere reclutati soggetti che hanno contratto il COVID-19 prima, dopo o tra le due dosi dei vaccini.</p> <p>L'immunogenicità sarà valutata in un sottogruppo formato da circa l'8% dei soggetti reclutati (250 soggetti) in Spagna senza storia di infezione da SARS-CoV-2. Il</p>

	<p>sottogruppo di immunogenicità sarà formato da soggetti già vaccinati nel seguente modo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Circa 100 soggetti con due dosi di Vaxzevria almeno 91 giorni prima della somministrazione del richiamo con PHH-1V (piattaforma vaccinale a vettore adenovirale).<ul style="list-style-type: none">○ In circa 30 di questi 100 soggetti, l'immunogenicità cellulare sarà valutata come obiettivo esplorativo.• Circa 100 partecipanti che hanno ricevuto un priming eterologo con due dosi di vaccini autorizzati diversi (vaccino Vaxzevria combinato con vaccino mRNA) almeno 91 giorni prima della somministrazione del richiamo con PHH-1V.• Circa 50 soggetti che hanno ricevuto due dosi di Spikevax almeno 91 giorni prima della somministrazione del richiamo con PHH-1V (piattaforma vaccinale mRNA). <p>L'immunogenicità sarà valutata in tutti i partecipanti di 16 o 17 anni in Spagna che non sono mai stati infettati da COVID-19 e vaccinati con:</p> <ul style="list-style-type: none">• Due dosi di vaccino Pfizer almeno 91 giorni prima della somministrazione del richiamo con PHH-1V. <p>Per la valutazione dell'immunogenicità, saranno esclusi i soggetti che hanno avuto un'infezione da COVID-19.</p> <p>Il giorno 0 verrà consegnato a tutti i soggetti un diario in formato cartaceo per registrare le reazioni locali e sistemiche sollecitate dopo la vaccinazione fino al giorno 7. Gli eventi avversi non sollecitati saranno riportati fino al giorno 28. SAE, AESI e MAAE saranno riportati durante l'intera durata dello studio. I soggetti torneranno al centro i giorni 14, 91, 182 (visita finale per il 92% dei partecipanti) e 365 (visita finale per l'8% dei partecipanti alla valutazione dell'immunogenicità) per la raccolta di campioni di sangue e il follow-up sulla sicurezza.</p> <p>I soggetti riceveranno una singola dose di richiamo il giorno 0 e saranno tenuti sotto osservazione per 15 minuti dopo la vaccinazione.</p> <p>Sarà disponibile un comitato di monitoraggio sulla sicurezza dei dati (DSMB) che potrà controllare i dati relativi alla sicurezza in qualsiasi momento dello studio, se necessario e/o se richiesto da uno dei PI coinvolti qualora vengano osservati eventi avversi gravi (SAE).</p> <p>Al completamento delle valutazioni sulla sicurezza al giorno 14 sui primi 1000 soggetti arruolati sarà eseguita una prima analisi ad interim per valutare la sicurezza di PHH-1V.</p> <p>Al completamento delle valutazioni sulla sicurezza al giorno 14 sui primi 2500 soggetti arruolati sarà eseguita una seconda analisi ad interim per valutare la sicurezza di PHH-1V.</p> <p>Inoltre, una volta che saranno disponibili i dati del giorno 14 di tutti i soggetti arruolati nel sottogruppo per la valutazione dell'immunogenicità verrà eseguita una terza analisi ad interim per valutare la risposta immunogenica della dose di</p>
--	---

	richiamo di PHH-1V osservata.
Studio in cieco	Il presente studio non è in cieco in quanto si tratta di uno studio clinico a braccio singolo.
Criteri di selezione	<p>I criteri di inclusione ed esclusione per l'arruolamento sono descritti di seguito. In caso di dubbi su tali criteri, lo sperimentatore deve consultare il rappresentante dello sponsor atto a risolvere eventuali problemi prima di arruolare un partecipante allo studio.</p> <p>Criteri di inclusione</p> <p>I soggetti devono soddisfare tutti i seguenti criteri per essere considerati idonei allo studio:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Maschio o femmina, ≥ 16 anni al giorno 0.2. Il partecipante deve fornire il consenso nel quale indica che comprende lo scopo e i rischi potenziali ed è disposto e in grado di partecipare allo studio nel rispetto di tutti i requisiti e delle procedure dello studio (visite programmate, analisi di laboratorio, diario compilato, ecc.). Nei soggetti di 16 e 17 anni, oltre al loro consenso, sarà necessario che la partecipazione allo studio venga approvata dai rispettivi tutori legali con il modulo del consenso informato.3. Partecipante al quale è stato eseguito un programma di vaccinazione SARS-CoV-2 riconosciuto dalle autorità nazionali con uno dei seguenti vaccini: Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria o Janssen almeno 91 giorni e preferibilmente un massimo di 240 giorni prima del giorno 0. Sono ammesse vaccinazioni primarie omologhe ed eterologhe. Possono essere inclusi anche soggetti con una storia di infezione da COVID-19 non grave. <p>Seguendo lo schema vaccinale riconosciuto dalle autorità locali, i soggetti possono partecipare nei seguenti casi:</p> <p><u>Per la valutazione della sicurezza:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- due dosi di uno qualsiasi dei vaccini di cui sopra (omologhi o eterologhi)- due dosi di uno qualsiasi dei vaccini di cui sopra (omologhi o eterologhi) + infezione non grave da COVID-19 (prima, tra o dopo la seconda dose).- una dose di uno qualsiasi dei vaccini di cui sopra + infezione non grave da COVID-19 (prima o dopo la dose).- una dose di vaccino Janssen. <p>NOTA: infezioni non gravi da COVID-19 dopo ≥ 14 giorni dalla seconda dose sono consentite se superate almeno 30 giorni prima del giorno 0 (30 giorni dal giorno della conferma dell'infezione da COVID-19 tramite RT-PCR o RAT).</p> <p><u>Per la valutazione dell'immunogenicità:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Due dosi di Vaxzevria non precedute da infezione da COVID-19- Due dosi di Spikevax non precedute da infezione da COVID-19- Due dosi eterologhe di diversi vaccini autorizzati (Vaxzevriacombinato con vaccino mRNA) non precedute da infezione da COVID-19.

	<ul style="list-style-type: none">- Nei soggetti di 16 o 17 anni in Spagna, due dosi di Comirnaty non precedute da infezione da COVID-19. <ol style="list-style-type: none">4. Possono partecipare soggetti affetti da patologie sottostanti se sono stabili e ben controllate a giudizio dello sperimentatore. Una condizione medica stabile è definita come una malattia che non richiede cambiamenti significativi della terapia o ricovero per peggioramento della malattia nei 3 mesi che precedono lo screening e per la quale non sono previsti cambiamenti significativi nel trattamento o un ricovero per peggioramento nel prossimo futuro.5. Il partecipante accetta di non donare sangue, componenti ematiche e midollo osseo almeno 3 mesi prima e dopo la vaccinazione.6. L'uso dei contraccettivi deve essere coerente con le disposizioni locali per i partecipanti a studi clinici.<ol style="list-style-type: none">a. Partecipanti di sesso femminile in età fertile [definite come qualsiasi donna che abbia sperimentato il menarca e che non sia in postmenopausa* (ovvero con ≥ 12 mesi di amenorrea prima dello screening senza una causa alternativa) a meno che non sia chirurgicamente sterile]:<ol style="list-style-type: none">i. Disporre di un test di gravidanza negativo il giorno della vaccinazione.ii. Utilizzare qualsiasi metodo contraccettivo accettabile dal giorno 0 e fino ad 8 settimane dopo la vaccinazione. Sono considerati metodi contraccettivi accettabili:<ol style="list-style-type: none">1. Contraccezione ormonale (solo progestinica o combinata): orale, iniettabile o transdermica (cerotto).2. Dispositivo intrauterino.3. Partner vasectomizzato (il partner vasectomizzato deve essere l'unico partner della partecipante).4. L'astinenza sessuale**, come forma di contraccezione, è accettabile se in linea con lo stile di vita della partecipante.5. Uso di profilatticob. Partecipanti maschi:<ol style="list-style-type: none">i. Partecipanti vasectomizzati.ii. Astenersi dalla donazione di sperma per almeno 28 giorni dopo il giorno 0.iii. Accettare di utilizzare un profilattico maschile può essere considerato in donne con partner potenzialmente fertile, dallo screening e per almeno 28 giorni dopo il giorno 0.iv. L'astinenza sessuale**, come forma di contraccezione, è accettabile se in linea con lo stile di vita del partecipante.
--	--

	<p>* In donne che non usano contraccezione ormonale o terapia ormonale sostitutiva può essere considerato un livello elevato di ormone follicolo-stimolante (FSH) nel range postmenopausale per confermare lo stato postmenopausale.</p> <p>** L'astinenza sessuale è considerata un metodo efficace solo se definita come astinenza da rapporti eterosessuali dallo screening fino ad 8 settimane dopo la somministrazione del vaccino per le partecipanti donne e dallo screening fino a 4 settimane <u>dopo la somministrazione del vaccino</u> per i partecipanti uomini. L'astinenza periodica (ad es., calendario, ovulazione) e il coito interrotto non sono metodi contraccettivi accettabili.</p> <p>Criteri di esclusione</p> <p>I partecipanti che presentano uno dei seguenti criteri saranno esclusi dallo studio:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Storia di anafilassi dopo una dose di qualsiasi vaccinazione precedente.2. Infezione grave da SARS-CoV-2. Nota: la gravità si riferisce a qualsiasi episodio di COVID-19 che richiede ≥ 24 ore di ricovero.3. Al partecipante sono stati somministrati o si prevede che gli vengano somministrati:<ol style="list-style-type: none">a. Vaccini vivi attenuati (autorizzati) entro 4 settimane prima o dopo aver ricevuto qualsiasi vaccino dello studio.b. Altri vaccini non vivi (autorizzati) entro 14 giorni prima e dopo aver ricevuto qualsiasi vaccino dello studio.4. Stato di gravidanza o allattamento allo screening o al giorno 0 (momento della vaccinazione) o volontà/intenzione di rimanere incinta durante lo studio. <p><u>Condizioni mediche</u></p> <ol style="list-style-type: none">5. Partecipante affetto da una malattia acuta clinicamente significativa (ciò non include malattie minori autolimitanti come una leggera diarrea) o febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) al momento dello screening o entro 48 ore prima del giorno previsto per la vaccinazione (giorno 0).6. Partecipante che ha subito un intervento chirurgico con necessità di ricovero (definito come permanenza in ospedale per > 24 ore) prima della vaccinazione e non è stato dimesso dall'ospedale al giorno 0; oppure che dovrà subire un intervento chirurgico pianificato con necessità di ricovero entro 12 settimane dalla somministrazione del vaccino dello studio. Procedure chirurgiche minori che non richiedono ricovero sono accettate.7. Partecipante affetto da qualsiasi tumore maligno attivo anche se in trattamento, tranne (a discrezione dello sperimentatore):<ol style="list-style-type: none">a. Cancro della pelle non melanoma adeguatamente trattato senza evidenza di malattia.
--	---

	<p>b. Carcinoma cervicale uterino in situ adeguatamente trattato senza evidenza di malattia.</p> <p>c. Carcinoma anale in situ adeguatamente trattato senza evidenza di malattia.</p> <p>d. Cancro alla prostata localizzato.</p> <p>8. Partecipante affetto da un disturbo psichiatrico grave e non stabile che potrebbe influenzare la sua partecipazione allo studio (ad es., depressione grave in corso e non stabile, ideazione suicidaria recente, grave disturbo alimentare, psicosi).</p> <p>9. Partecipante affetto da uso problematico o a rischio di sostanze psicoattive, compreso l'alcool (tranne il tabacco) che può compromettere il follow-up dello studio. Per uso problematico o a rischio di sostanze psicoattive si intende un uso che causa danni evidenti, come la dipendenza o qualsiasi altro problema fisico, psicologico o sociale o che comporti un rischio elevato di subire tali danni. Potrebbero essere incluse le conseguenze negative che il consumo provoca a terzi.</p> <p>10. Partecipante affetto da un disordine di sanguinamento (ad es., carenza di fattori coagulanti, disordine piastrinico), discrasia ematica, oppure uso continuo di anticoagulanti o qualsiasi condizione che, in base all'opinione dello sperimentatore, controindica iniezioni intramuscolari o flebotomie frequenti. È consentito l'uso di ≤ 325 mg di aspirina o ≤ 75 mg di clopidogrel al giorno come profilassi ma non combinato.</p> <p>11. Partecipante con funzione anormale del sistema immunitario dovuta a malattie autoimmuni, asplenia, infezioni ricorrenti o immunodeficienza congenita/acquisita. Sono ammessi partecipanti con condizioni cliniche stabili (ad es., tiroidite autoimmune, malattia celiaca, diabete di tipo 1) sotto trattamento senza effetti immunomodificanti (ad es., idrossiclorochina, rituximab, ciclosporina) e i partecipanti affetti da HIV con conta delle cellule T CD4 ≥ 400 cellule/mm³ sotto trattamento antiretrovirale stabile con carica virale completamente soppressa ≥ 1 anno [sono ammessi uno o due blip non consecutivi (carica virale HIV ≤ 500 copie virali)].</p> <p>12. Partecipanti affetti da disturbi cardiovascolari, respiratori, epatici, neurologici, gastrointestinali, renali o qualsiasi altro disturbo medico clinicamente significativo e instabile, come giudicato dallo sperimentatore e definito come malattia che richiede il ricovero o l'aggiunta di nuovi trattamenti o importanti aggiustamenti della dose entro 3 mesi prima dello screening.</p> <p><u>Terapia precedente/concomitante e partecipazione ad altri studi clinici.</u></p> <p>13. Somministrazione cronica o ricorrente (per almeno 14 giorni) di farmaci immunosoppressori sistemici (somministrati per via orale o parenterale) nelle 12 settimane che precedono la somministrazione prevista del vaccino in studio (giorno 0). È ammesso l'uso di una dose di prednisone < 10 mg al giorno o equivalente e di corticosteroidi somministrati per via oculare, topica, inalatoria e nasale.</p>
--	---

	<p>14. Partecipante che ha ricevuto immunoglobuline e/o prodotti emoderivati 12 settimane prima della vaccinazione (giorno 0) o prevede di riceverli durante lo studio.</p> <p>15. Partecipante che ha ricevuto una qualsiasi immunoterapia (anticorpi monoclonali, plasma) volta a prevenire o trattare il COVID-19 nei 90 giorni che precedono la somministrazione prevista del vaccino in studio.</p> <p>16. Partecipazione a qualsiasi studio che preveda l'uso di un prodotto sperimentale (farmaco, farmaco biologico, dispositivo) entro 12 settimane prima della vaccinazione e durante lo studio.</p> <p>17. Partecipante che ha donato ≥ 450 ml di componenti ematiche nelle 12 settimane che precedono lo screening.</p> <p>18. Partecipante affetto da qualsiasi condizione medica e/o riscontro diagnostico che, secondo il parere dello sperimentatore, potrebbe aumentare i rischi, interferire con lo studio o compromettere l'interpretazione dei dati dello studio.</p>
Prodotto in sperimentazione	Somministrazione singola del vaccino COVID-19 HIPRA (PHH-1V).
Prodotto di riferimento	Non applicabile
Via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio	<p>Il prodotto in sperimentazione viene somministrato per via intramuscolare. Si presenta nella seguente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccino COVID-19 HIPRA (PHH-1V) in flacone multidose da 10 ml pronto per l'uso. Ogni dose sarà formata da 0,5 ml di PHH-1V (40 μg di proteina). Pertanto, ogni flacone disporrà di 10 dosi di vaccino PHH-1V.
Popolazioni in analisi	<p>Nel protocollo del presente studio sono incluse le seguenti popolazioni in analisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Arruolati (EP): tutti i soggetti che hanno firmato il modulo di consenso informato (ICF). Intention to treat (ITT): tutti gli individui randomizzati, indipendentemente dallo stato del trattamento dei soggetti nello studio. Intention to treat modificato (mITT): tutti i soggetti del gruppo ITT che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione, hanno ricevuto una dose del farmaco in studio e non sono risultati positivi al COVID-19 entro 14 giorni dalla somministrazione del farmaco in studio. Immunogenicità (IGP): tutti i soggetti del sottogruppo di immunogenicità del mITT che hanno avuto un risultato valido del test di immunogenicità prima di ricevere il farmaco in studio e almeno un risultato valido dopo la somministrazione. Sicurezza (SP): tutti i soggetti arruolati che hanno ricevuto il farmaco in

	studio. Questa popolazione sarà utilizzata per tutte le analisi di sicurezza.
Metodi statistici e analisi pianificate	<p>Dimensione del campione:</p> <p>Si propone una dimensione del campione di 3000 partecipanti.</p> <p>Tale dimensione del campione, insieme ai partecipanti arruolati nella Fase IIb, soddisfa i requisiti sulla popolazione minima per la sicurezza stabilita in (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1, 2018; FDA CBER, 2020).</p> <p>Analisi ad interim:</p> <p>Al completamento delle valutazioni sulla sicurezza al giorno 14 sui primi 1000 soggetti arruolati sarà eseguita una prima analisi ad interim per valutare la sicurezza di PHH-1V.</p> <p>Al completamento delle valutazioni sulla sicurezza al giorno 14 sui primi 2500 soggetti arruolati sarà eseguita una seconda analisi ad interim per valutare la sicurezza di PHH-1V.</p> <p>Inoltre, una volta che saranno disponibili i dati del giorno 14 di tutti i soggetti arruolati nel sottogruppo per la valutazione dell'immunogenicità, verrà eseguita una terza analisi ad interim per valutare la risposta immunogenica osservata nella dose di richiamo di PHH-1V.</p> <p>Metodi statistici:</p> <p>Sugli endpoint primari e secondari non sarà eseguita nessuna analisi statistica formale.</p> <p>Per le variabili complessive per punto temporale sarà eseguita un'analisi descrittiva. Le variabili categoriche saranno espresse come numero di casi e frequenze (%) e le variabili continue saranno presentate per numero di osservazioni non mancanti, media, deviazione standard (DS), mediana, minimo e massimo; per le variabili relative all'immunogenicità saranno presentati il titolo medio geometrico, la concentrazione media geometrica, la GMFR e le deviazioni standard, come opportuno. Le variabili dicotomizzate per l'immunogenicità saranno presentate come frequenze e percentuali. Saranno forniti anche gli intervalli di confidenza (IC) al 95%, come opportuno.</p> <p>In generale, non verrà eseguita l'imputazione dei dati mancanti. In merito agli endpoint esplorativi relativi agli endpoint di immunogenicità e alle cellule T, i valori zero saranno imputati alla metà del limite inferiore di quantificazione (LLOQ). Qualora per l'imputazione siano ritenuti opportuni altri parametri, le informazioni saranno dettagliate nel piano di analisi statistica (SAP).</p> <p>Il titolo medio geometrico (GMT), la concentrazione media geometrica (GMC), la GMFR e le deviazioni standard saranno calcolati sulla base dei titoli trasformati in log. Il calcolo dell'IC al 95% si baserà sulla distribuzione t dei titoli trasformati in log o sulla differenza dei titoli trasformati in log per GMT e GMFR, rispettivamente, poi nuovamente trasformati nella scala originale.</p> <p>Ulteriori dettagli sulla metodologia applicata alle analisi riassuntive e statistiche dei</p>

	<p>dati raccolti in questo studio saranno dettagliati nel SAP dello studio.</p> <p>Analisi della sicurezza</p> <p>Le reazioni locali sollecitate e gli eventi sistemici dal giorno 0 al giorno 7 dopo la vaccinazione di richiamo saranno presentati per intensità e cumulativamente in base ai livelli di gravità.</p> <p>Gli eventi avversi di reattogenicità locale e sistemica non sollecitati dal giorno 0 al giorno 28 dopo la vaccinazione di richiamo saranno presentati per intensità e cumulativamente in base ai livelli di gravità.</p> <p>Gli eventi avversi e i SAE saranno classificati secondo la terminologia MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) e raggruppati per SOC (System Organ Class) e PT (Preferred Term). I riepiloghi degli AE locali e sistemici sollecitati saranno presentati per SOC e PT per gli eventi che si verificano entro il giorno 7. Inoltre, gli AEs saranno raggruppati per intensità massima e relazione causale al farmaco in studio. Sarà presentato un riepilogo separato di AESI, comprese le condizioni mediche potenzialmente immunomediate (PIMMC) e MAAE.</p> <p>I parametri di laboratorio saranno riepilogati come valori effettivi e cambiamento dal basale nel tempo. Saranno riportate le tabelle dei cambiamenti dal basale al peggior valore dello studio e dal basale al valore dei giorni 14, 91 e 182.</p> <p>Le analisi di sicurezza per la Fase III saranno eseguite utilizzando la SP e per ogni schema di vaccinazione primaria.</p> <p>Analisi di immunogenicità</p> <p>Per ciascun sottogruppo di soggetti inclusi nella popolazione per le analisi di immunogenicità, saranno presentati i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none">• Titolo anticorpale neutralizzante e anticorpi leganti totali misurati per ogni singolo campione e GMT con i relativi intervalli di confidenza al 95% al basale e ai giorni 14, 91, 82 e 365• Variazione della media geometrica (GMFR) dei titoli anticorpali neutralizzanti e degli anticorpi leganti totali dal basale al giorno 14.• Percentuale di soggetti che dopo la dose di richiamo sperimentano un cambiamento ≥ 4 volte dei titoli anticorpali leganti totali dal basale al giorno 14.
Vaccinazione dopo la partecipazione allo studio	<p>I partecipanti al presente studio possono ricevere un'ulteriore vaccinazione di un vaccino commerciale per ottenere permessi per viaggi internazionali, se necessario, 3 mesi dopo aver ricevuto il richiamo di HIPRA, qualora in tale data il vaccino HIPRA non sia ancora incluso nel certificato europeo COVID-19.</p>