

1 Klinischer Prüfplan – finale Version



Titel der klinischen Prüfung: EINE RANDOMISIERTE DOPPELBLINDE, PLACEBOKONTROLLIERTE, PARALLEL-GRUPPIERTE, MULTIZENTRISCHE, ERSTE KLINISCHE PHASE-IB/II-STUDIE ZUR BEURTEILUNG DER SICHERHEIT, VERTRÄGLICHKEIT, PHARMAKOKINETIK, PHARMAKODYNAMIK, IMMUNOGENITÄT UND WIRKSAMKEIT VON COR-101 (SARS COV-2 NEUTRALISIERENDER ANTIKÖRPER) BEI HOSPITALISIERTEN PATIENTEN MIT MITTELSCHWERER BIS SCHWERER COVID-19 ERKRANKUNG

Prüfplancode: COR-101/001

Kurzbeschreibung: COR-101 Behandlung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COVID-19 Erkrankung

Prüfpräparat Nummer:	Noch nicht vergeben
EudraCT Nummer:	2020-005952-39
Name des Prüfpräparats:	COR-101
Entwicklungsphase:	Ib/II
Indikation:	Behandlung symptomatischer Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19)
Sponsor:	CORAT Therapeutics GmbH Inhoffenstr. 7 38124 Braunschweig Germany Telefon: +49 1522 4047488 Email: a.herrmann@corat-therapeutics.com
Protokoll Version:	Final (v1.0)
Protokoll Datum:	30 Jan 2021

-VERTRAULICH-

Dieses Dokument und sein Inhalt sind Eigentum der CORAT Therapeutics GmbH und vertraulich zu behandeln. Jede unbefugte Vervielfältigung oder Verwendung dieses Dokuments ist verboten.

Dieses Dokument ist vertraulich.

2 SYNOPSE

Studientitel:	EINE RANDOMISIERTE DOPPELBLINDE, PLACEBOKONTROLLIERTE, PARALLEL-GRUPPIERTE, MULTIZENTRISCHE, ERSTE KLINISCHE PHASE-IB/II-STUDIE ZUR BEURTEILUNG DER SICHERHEIT, VERTRÄGLICHKEIT, PHARMAKOKINETIK, PHARMAKODYNAMIK, IMMUNOGENITÄT UND WIRKSAMKEIT VON COR-101 (SARS COV-2 NEUTRALISIERENDER ANTIKÖRPER) BEI HOSPITALISIERTEN PATIENTEN MIT MITTELSCHWERER BIS SCHWERER COVID-19 ERKRANKUNG
Prüfplancode:	COR-101/001
Prüfer/Studienzentren:	Teil 1 (Phase Ib): Bis zu 6 Studienzentren in Deutschland Teil 2 (Phase II): Schätzungsweise 15 Studienzentren in Europa
Entwicklungsphase:	Phase Ib/II
Ziele:	<p>Teil 1:</p> <p>Das primäre Ziel von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von COR-101 in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zur Placebo-Kontrolle (beide als Zusatz-Therapie zur Standardbehandlung) bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COVID-19 Erkrankung). <p>Die sekundären Ziele von Teil 1 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der vorläufigen Wirksamkeit einer Einzeldosis von COR-101 in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zur Placebo-Kontrolle (beide als Zusatz-Therapie zur Standardbehandlung) bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COVID-19 Erkrankung. • Beurteilung der Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und Immunogenität einer Einzeldosis von COR-101 in verschiedenen Dosisstufen im Vergleich zur Placebo-Kontrolle (beide als Zusatz-Therapie zur Standardbehandlung) bei hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19 Erkrankung. <p>Teil 2:</p> <p>Das primäre Ziel von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Einzeldosis von COR-101 im Vergleich zur Placebo-Kontrolle (beide als Zusatz-Therapie zur Standardbehandlung) bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COVID-19 Erkrankung. <p>Das sekundäre Ziel von Teil 2 ist:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der PK, PD und Immunogenität einer Einzeldosis von COR-101 bei hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19 Erkrankung.
<p>Studien-Endpunkte:</p>	<p>Teil 1:</p> <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs), behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), Mortalität und AEs, die einen medizinischen Eingriff erfordern, bis Tag 28. <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte von Teil 1 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression an den Tagen 6, 14, 21 und 28, definiert als der Anteil der Patienten, die nicht mehr leben oder ein respiratorisches Versagen aufweisen. Atmungsversagen ist definiert als die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven mechanischen Beatmung, High-Flow-Sauerstoff, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bis zu den Tagen 6, 14, 21 und 28. • Anteil der Patienten mit Krankheitsrückgang, nachgewiesen durch Verschwinden der Symptome an den Tagen 6, 14, 21 und 28. • Anteil der Patienten mit viraler Clearance an den Tagen 6, 14, 21 und 28 gemessen aus Nasopharyngealabstrichproben. • Sterblichkeit an Tag 28. • Sterblichkeit an Tag 60. • Anteil der Patienten ohne respiratorisches Versagen an Tag 28. • Prozentsatz der Patienten, die jeden Schweregrad auf der 8-Punkte-Ordinalskala des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) an den Tagen 6, 14, 21 und 28 angeben. • Veränderung des National Early Warning Score 2 (NEWS2) gegenüber dem Ausgangswert an den Tagen 6, 14, 21 und 28. • Zeit bis zur negativen Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für SARS-CoV-2 gemessen aus Nasopharyngealabstrichproben. <p>Der sekundäre PK-Endpunkt von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COR-101 Serumkonzentrationen und PK-Parameter einschließlich maximaler (oder Spitzen-) Serumkonzentration (C_{max}), Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}), Fläche unter der Kurve bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-t}), Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich ($AUC_{0-\infty}$), Zeit, die benötigt wird, um die Plasmakonzentration auf $\frac{1}{2}$ ihres Anfangswertes zu reduzieren ($t_{1/2}$), Eliminationsratenkonstante der terminalen Phase (λ_z), Prozentsatz der Fläche unter der auf unendlich extrapolierten Kurve (%AUC_{extra}), mittlere Verweildauer (MRT), Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von dem Arzneimittel befreit wird (CL),

	<p>scheinbares Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (V_z) nach einer Einzeldosis.</p> <p>Der sekundäre PD-Endpunkt von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Veränderung der SARS-CoV-2-Viruslast gegenüber dem Ausgangswert, gemessen aus nasopharyngealen Abstrichproben durch quantitative RT-PCR an den Tagen 2, 4, 6, 14, 21, 28 und 60. <p>Der sekundäre Sicherheitsendpunkt von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• AEs einschließlich SAEs, Grad 3 und 4 AEs die während der Nachbeobachtungszeit von Tag 28 bis Tag 60 auftreten. <p>Der explorative Immunogenitätspunkt von Teil 1 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prozentsatz der Patienten mit nachweisbaren Anti-COR-101-Antikörpern (ADA) im Blut an den Tagen 28 und 60 (falls möglich).• Prozentsatz der Patienten mit nachweisbaren neutralisierenden Antikörpern (nAb) gegen COR-101 im Blut an den Tagen 28 und 60 (falls möglich). <p>Teil 2:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression an den Tagen 6, 14, 21 und 28, definiert als der Anteil der Patienten, die nicht mehr leben oder ein respiratorisches Versagen aufweisen. Atmungsversagen ist definiert als die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven mechanischen Beatmung, High-Flow-Sauerstoff oder ECMO bis zu den Tagen 6, 14, 21 und 28. <p>Der primäre Sicherheitsendpunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inzidenz von AEs: SAEs, TEAEs, Mortalität und AEs, die einen medizinischen Eingriff erfordern, bis Tag 28. <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte von Teil 2 sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit Krankheitsrückgang, nachgewiesen durch Verschwinden der Symptome an den Tagen 6, 14, 21 und 28.• Anteil der Patienten mit viraler Clearance an Tag 6, 14, 21 und 28 gemessen aus Nasopharyngealabstrichproben.• Sterblichkeit an Tag 28.• Sterblichkeit an Tag 60.• Anteil der Patienten ohne respiratorisches Versagen an Tag 28.• Prozentsatz der Patienten, die jeden Schweregrad auf der 8-Punkte-Ordinalskala des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) an den Tagen 6, 14, 21 und 28 angeben.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des National Early Warning Score 2 (NEWS2) gegenüber dem Ausgangswert an den Tagen 6, 14, 21 und 28. • Zeit bis zur negativen Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für SARS-CoV-2 gemessen aus Nasopharyngealabstrichproben. <p>Der sekundäre PK-Endpunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COR-101 Serumkonzentrationen und PK-Parameter einschließlich C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, t_{1/2}, λ_z, %AUC_{extra}, MRT, CL, und V_z nach einer Einzeldosis. <p>Der sekundäre PD-Endpunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Viruslast von SARS-CoV-2 gegenüber dem Ausgangswert, gemessen aus nasopharyngealen Abstrichproben durch quantitative RT-PCR an den Tagen 2, 4, 6, 14, 21, 28 und 60. <p>Der sekundäre Immunogenitätspunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der Patienten mit nachweisbaren ADA im Blut an den Tagen 28 und 60 (falls möglich). • Prozentsatz der Patienten mit nAb gegen COR-101 im Blut an den Tagen 28 und 60 (falls möglich). <p>Der sekundäre Sicherheitsendpunkt von Teil 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs einschließlich SAEs, Grad 3 und 4 AEs die während der Nachbeobachtungszeit von Tag 28 bis Tag 60 auftreten. <p>Die exploratorischen Endpunkte von Teil 1 und Teil 2 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderungen (Verbesserungen) der Biomarkerwerte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Komplementkomponente 3 (C3), Ferritin, Interleukin 6 (IL-6) und den löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) im Serum sowie die Anzahl der Neutrophilen und Lymphozyten von Tag 1 bis Tag 28. • Eine explorative Analyse der Auswirkung des SARS-CoV-2-Virenstamms auf die Veränderung der SARS-CoV-2-Viruslast gegenüber dem Ausgangswert kann ebenfalls durchgeführt werden.
<p>Studiendesign:</p>	<p>Dies ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallelgruppierte, multizentrische, erste klinische Phase Ib/II Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK, PD, Immunogenität und Wirksamkeit von COR-101 (SARS-CoV-2 neutralisierender Antikörper) bei hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19 Erkrankung. Diese Studie besteht aus 2 Teilen: In Teil 1 werden einzelne aufsteigende Dosen verabreicht, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von COR-101 zu beurteilen und die geeignete Dosis für Teil 2 auszuwählen. In Teil 2, ebenfalls eine Einzeldosisstudie, werden erneut Sicherheit, Verträglichkeit und PK untersucht, das primäre Ziel ist jedoch die Erhebung von Wirksamkeitsnachweisen. Alle Patienten werden</p>

	<p>randomisiert und erhalten entweder COR-101 oder Placebo zusätzlich zu der besten verfügbaren Standardbehandlung. Für die Studie wird ein Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss (DSMB) eingerichtet.</p> <p><u>Teil 1: Phase Ib (einfach aufsteigende Dosis, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, multizentrisch)</u></p> <p>In Teil 1 erhalten die Patienten eine einzelne intravenöse (IV) Infusion von COR-101 oder Placebo an Tag 1 und werden bis zu 60 Tage lang nachbeobachtet, einschließlich einer Fernüberwachung, wenn der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird. Proben für Sicherheitslabortests, PK-, PD- und Immunogenitätsuntersuchungen können bei Bedarf mit alternativen Methoden entnommen werden (z. B. durch eine häusliche Krankenschwester oder bei einer Krankenschwester oder in der Praxis des Prüfarztes [Ambulanz]). Zusätzliche Sicherheitskontrollen werden an Tag 60 durchgeführt. Standardbehandlung ist erlaubt und wird empfohlen.</p> <p>Informationen zur Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, PK, PD und Immunogenität werden bis zum Tag 60 gesammelt. Maximal 45 Patienten, 4 Kohorten mit jeweils 7 bis 13 Patienten, werden in diese Studie aufgenommen. Das Screening für die Studie beginnt innerhalb von 3 Tagen vor der eigentlichen Verabreichung. Patienten, die randomisiert werden, aber aus der Studie ausscheiden, bevor sie das Studienmedikament erhalten, werden als Drop-outs betrachtet. Diese Patienten werden ersetzt. Patienten, die randomisiert werden und eine vollständige Dosis des Studienmedikaments erhalten, die aber anschließend vorzeitig aus der Studie ausscheiden oder sterben, werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Behandlungskohorten sind wie folgt geplant:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 4.0 mg/kg COR-101 (n=5) oder Placebo (n=2)• Kohorte 2: 10.0 mg/kg COR-101 (n=10) oder Placebo (n=2)• Kohorte 3: 25.0 mg/kg COR-101 (n=10) oder Placebo (n=3)• Kohorte 4: 40.0 mg/kg COR-101 (n=10) oder Placebo (n=3) <p>Die Randomisierung erfolgt je nach Dosis-Kohorte (entweder 2,5:1 oder 3,3:1 oder 5:1). Es wird keine Zentrums- oder Risikostratifizierung durchgeführt.</p> <p>Jede Dosiskohorte beginnt mit einer Sentinel-Gruppe von n = 1 (aktive Dosis) und n = 1 (Placebo). Für alle Dosiskohorten erfolgt die Dosierung der nachfolgenden Patienten in der jeweiligen Kohorte nach Auswertung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten der Patienten in der Sentinel-Gruppe.</p> <p>In Teil 1 wird eine Sicherheitsbewertung durch den Sponsor für die Sentinel-Gruppe sowie nach Abschluss jeder Dosiskohorte (48 Stunden nach der Dosierung) durchgeführt, um die Sicherheitsinteressen der Studienpatienten zu schützen. Die Dosis-Eskalation wird nur fortgesetzt,</p>
--	--

	<p>wenn die vorherige Dosisstufe als sicher bewertet wurde (keine Abbruchregel erreicht).</p> <p>Nach Abschluss von Teil 1 wird eine Sitzung des Daten- und Sicherheitsüberwachungsgremiums (DSMB) abgehalten, um auf der Grundlage der Analyse der Daten zum Krankheitsverlauf an Tag 28 über die Dosis bzw. Dosen zu beraten, die in Teil 2 eingesetzt werden soll(en), und um die Durchführung und die Sicherheitsaspekte von Teil 1 zu überwachen. Es wird eine Überprüfung der Sicherheitsdaten von Teil 1 durch das DSMB stattfinden, bevor mit Teil 2 der Studie begonnen wird.</p> <p>Das DSMB setzt sich aus 3 unabhängigen Experten zusammen, die den Verlauf und die Sicherheitsdaten beurteilen. Die Aufgabe des DSMB ist es, die ethische Durchführung der Studie zu gewährleisten und die Sicherheitsinteressen der Patienten in dieser Studie zu schützen. Das DSMB überwacht die Studiendurchführung und die Sicherheitsaspekte von Teil 1 und Teil 2 und gibt dem Leiter der klinischen Prüfung/Sponsor seine Zustimmung/Empfehlungen zum Abbruch der Studie oder zur Änderung des Studienprotokolls. Das DSMB kann dem Leiter der klinischen Prüfung/Sponsor auch die Empfehlung zum Abbruch eines Patienten aufgrund von Sicherheitsberichten geben.</p> <p>Die Sicherheitsberichte umfassen eine vollständige Liste von AEs, einschließlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) und SAEs, die demografischen Daten der Patienten und Krankheitssymptome sowie die infundierte Dosis. Ein AESI, schwerwiegend oder nicht schwerwiegend, ist ein Ereignis von wissenschaftlichem und medizinischem Interesse, das spezifisch für das Produkt des Sponsors ist und für das eine fortlaufende Überwachung und eine schnelle Mitteilung (≤ 72 Stunden) durch den Prüfarzt an den Sponsor angemessen sein kann. Ein solches Ereignis könnte weitere Untersuchungen rechtfertigen, um es zu charakterisieren und zu verstehen. Abhängig von der Art des Ereignisses kann auch eine schnelle Kommunikation des Sponsors der Studie mit anderen Parteien (z. B. Aufsichtsbehörden) gerechtfertigt sein. Im Falle von COR-101 in dieser Studie umfassen AESIs akute Infusionsreaktionen, und Atemversagen. Anweisungen für die Handhabung sind in Abschnitt 9.5 aufgeführt. In Bezug auf den Studienablauf und das Auftreten von AESI sind AESIs dargestellt durch:</p> <ul style="list-style-type: none">• Akute Infusionsreaktion (<24 Stunden)• Respiratorisches Versagen <p>AESIs werden dem DSMB immer als Teil des Patientensicherheitsberichts mitgeteilt; auch das Nichtauftreten wird erwähnt. Zusätzliche Daten werden den DSMB-Mitgliedern auf Anfrage zur Verfügung gestellt.</p> <p>In Teil 1 und 2 der Studie erhält das DSMB bei Auftreten einer Abbruchregel einen Sicherheitsbericht.</p>
--	--

	<p>Weitere Details wie DSMB-Mitglieder und Zeitpläne werden in einer DSMB-Charta festgelegt.</p> <p>Die detaillierte Liste der Daten, die für die Bewertung der Sicherheit durch den Sponsor und das DSMB zur Verfügung gestellt werden, besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none">• Demografische Daten des Patienten• Medizinisch-chirurgische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen• Krankheitssymptome bei Studienbeginn<ul style="list-style-type: none">○ Größe, Gewicht und Body-Mass-Index○ Systolischer und diastolischer Blutdruck○ Herzfrequenz○ Respiratorische Frequenz○ SpO₂○ Körpertemperatur• Vorangegangene und begleitende Medikation• Infundierte Medikamentendosis• Liste aller AEs• Liste aller SAEs• Liste der AESIs (Infusionsreaktion, respiratorisches Versagen) <p>Zusätzliche Dokumente, die auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vitalparameter, auch jeden Tag nach Verabreichung des Studienmedikaments:<ul style="list-style-type: none">○ Gewicht und Body-Mass-Index○ Systolischer und diastolischer Blutdruck○ Herzfrequenz○ Respiratorische Frequenz○ SpO₂○ Körpertemperatur• Klinische Laboruntersuchungen einschließlich:<ul style="list-style-type: none">○ Hämatologie○ Blutbiochemie (einschließlich C-reaktives Protein [CRP])○ Gerinnung (einschließlich D-Dimer)○ Urinanalyse○ Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter
--	---

	<p>Die Patienten werden im Krankenhaus engmaschig überwacht, um akute Reaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung des Studienmedikaments) und Anzeichen einer Krankheitsverschlimmerung (am häufigsten innerhalb weniger Tage nach Verabreichung des Studienmedikaments) zu erkennen. Nur in Teil 1 erfordert die Überwachung der akuten Infusionsreaktion einen Krankenhausaufenthalt in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <p>In Teil 1 und Teil 2 werden Abbruchkriterien-Ereignisse, die während der Infusion auftreten, sofort an den Sponsor gemeldet und sind für einzelne Patienten wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inakzeptable klinische Verträglichkeit im Zusammenhang mit dem Studienmedikament (Werte über Grad 3 der common terminology criteria for adverse events [CTCAE] Kriterien oder für AEs, die vor der Verabreichung des Studienmedikaments berichtet wurden: Anstieg ≥ 2 Grad)• SAE oder andere Befunde, die nach dem Ermessen Prüfarztes das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig erscheinen lassen und/oder darauf hindeuten, dass die Fortsetzung der Dosierung abgebrochen werden sollte. <p>Für den Fall, dass eine Notfall-Entblindung für einen bestimmten Patienten aufgrund von AEs oder Bedenken hinsichtlich der Sicherheit oder des Wohlbefindens des Patienten erforderlich ist, kann der Prüfarzt den Randomisierungscode für den Patienten über das IWRS aufzulösen, wodurch die Entblindung erfasst wird. Die Entblindung sollte nur in Fällen angewendet werden, in denen die Kenntnis der Behandlung für die weitere klinische Behandlung erforderlich ist. Der Prüfarzt ist dafür verantwortlich, den Medical Monitor und/oder den Sponsor so schnell wie möglich über ein solches Ereignis zu informieren. Die Entblindung und ihre Ursache werden im eCRF dokumentiert.</p> <p>Wenn die Verblindung eines Prüfarztes für die Studienbehandlung eines bestimmten Patienten aufgehoben wird, wird der betreffende Patient aus der Studie ausgeschlossen, es sei denn, es gibt ethische Gründe, die gegen einen Ausschluss sprechen; in solchen Fällen muss die Genehmigung des medizinischen Monitors und/oder des Leiters der klinischen Prüfung eingeholt werden.</p> <p>Wenn die Verblindung notfallmäßig aufgehoben wird, wird der Patient für den Rest der Studiendauer zur Sicherheitsbeurteilung weiter beobachtet.</p> <p>Wenn das/die oben genannte(n) Ereignis(se) eintritt/treten, wird die Patientenaufnahme bis zur Überprüfung des/der Ereignisse(s) durch das DSMB ausgesetzt.</p> <p>Die vordefinierten Abbruchregeln für die Studie sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tod eines Patienten, bei dem der Prüfarzt einen Zusammenhang zwischen der Todesursache und dem Studienmedikament feststellt
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Zweimaliges Auftreten von Toxizitäten des Grades 3 oder höher in derselben Kohorte während Teil 1 der Studie, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehen• Zweimaliges Auftreten einer klinisch signifikanten Laboranomalie des Grades 3 oder höher in derselben Kohorte während Teil 1 der Studie, die vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurde <p>Jede Entscheidung zum Abbruch der Studie, die auf den oben genannten Kriterien beruht, wird vom DSMB geprüft, und es wird eine Entscheidung über die Weiterführung der Studie getroffen.</p> <p>Begründung für die Dosisauswahl: Die erste Dosis im Menschen wird auf der Grundlage nichtklinischer Sicherheitsdaten als sicher angesehen und wird voraussichtlich zu einer systemischen Exposition in Form von AUC und Cmax von etwa 1/30 der systemischen Exposition führen, die in der 2-wöchigen Wiederholungsdosisstudie an Mäusen erreicht wurde. Darüber hinaus wird erwartet, dass die Cmax in dem Bereich liegt, der zu Plasma- und BALF-Konzentrationen führt, die die ersten therapeutischen Effekte auslösen können.</p> <p><u>Teil 2: Phase II (doppelblind, randomisiert, parallel-gruppiert, placebokontrolliert, multizentrisch)</u></p> <p>Die Auswahl der Dosis für Teil 2 wird auf der Grundlage der in Teil 1 generierten Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit, PK, PD, Immunogenität und Wirksamkeit erfolgen.</p> <p>Teil 2 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte, parallelarmige, multizentrische Phase-II-Studie bei hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19 Erkrankung. Basierend auf den Daten aus Teil 1, kann Teil 2 entweder 1 oder 2 aktive Behandlungsarme umfassen. Wenn in Teil 2 2 Dosisstufen von COR-101 verabreicht werden, werden insgesamt 216 Patienten in die Studie aufgenommen (1:1:1-Randomisierung von COR-101 Dosisstufe 1 vs. COR-101 Dosisstufe 2 vs. Placebo), mit 72 Patienten in jeden Prüfpräparat-Arm und 72 Patienten in den Placebo-Arm. Wenn in Teil 2 nur 1 Dosisstufe von COR-101 verabreicht wird, werden 112 Patienten in den Prüfpräparat-Arm und 56 Patienten in den Placebo-Arm (insgesamt 168 Patienten, Verhältnis 2:1) eingeschlossen.</p> <p>Die Dosisstufen von Teil 2 werden nach der Auswertung der Gesamtdaten zu Sicherheit, Verträglichkeit, PK, PD, Immunogenität und Wirksamkeit aus den abgeschlossenen Dosierungsperioden von Teil 1 ausgewählt und liegen innerhalb des in Teil 1 bewerteten Bereichs (d. h. zwischen 4,0 mg/kg und 40 mg/kg bzw. der maximal verträglichen Dosis, je nachdem, welche niedriger ist und bei der eine Sättigung der PD-Effekte erwartet wird). Die Dosisstufen in Teil 1 und Teil 2 würden dazu beitragen, eine PD-Antwort zu erforschen und werden auf einer Wirkstoffkonzentration basieren, bei der eine virale Clearance erwartet wird. Der Stichprobenumfang und die statistische Analyse von Teil 2 können auf der</p>
--	---

	<p>Grundlage der Daten aus Teil 1 geändert werden. Das unabhängige DSMB wird im Falle einer unerwarteten Toxizität informiert.</p>
<p>Auswahl der Patienten:</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Personen müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient muss bereit und in der Lage sein, eine informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu geben und sich an die im Protokoll angegebenen Verfahren zu halten, oder bei Erwachsenen, die aufgrund ihres Gesundheitszustands (z. B. zu schwach oder geschwächt, schwere Atemnot) oder aufgrund von Lese- und Schreibproblemen nicht einwilligungsfähig sind, muss der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter (LAR) des Patienten bereit und in der Lage sein, im Namen des Patienten eine informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu geben, wie dies von den lokalen Aufsichtsbehörden, institutionellen Prüfungsgremien (IRBs)/unabhängigen Ethikkommissionen (IECs) oder lokalen Gesetzen erlaubt ist. 2. Der Patient ist ein männlicher oder weiblicher Erwachsener ≥ 18 Jahre (gemäß lokaler Gesetzgebung), der zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung volljährig ist. 3. Der Patient wird aufgrund von COVID-19 in ein Krankenhaus eingeliefert (<72 Stunden vor der Randomisierung) und hat einen positiven SARS-CoV-2 Test nach lokalem Standard. 4. Der Patient weist mittelschwere bis schwere klinische Symptome auf, die auf eine mäßige oder schwere Erkrankung mit COVID-19 vor der Studienbehandlung an Tag 1 hinweisen: <ol style="list-style-type: none"> a. Radiologisch oder klinisch bestätigte COVID-19-Erkrankung b. Klinische Anzeichen, die auf eine mittelschwere/schwere Erkrankung mit COVID-19 hindeuten, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz ≥ 20 Atemzüge pro Minute, oder • $SpO_2 > 93\%$ oder $\leq 93\%$ bei Raumluft oder, • Herzfrequenz ≥ 90 bzw. ≥ 125 Schläge pro Minute bei mittelschwerer bzw. schwerer Erkrankung • Keine klinischen Anzeichen, die auf eine kritische COVID-19 Erkrankung hinweisen <p>Zu beachten: Um die Beurteilung des Schweregrads von COVID-19 zu standardisieren, werden Atemfrequenz, SpO_2 und Herzfrequenz gemessen, wenn der Patient Raumluft bekommt (d. h. ohne zusätzlichen Sauerstoff) und sich mindestens 5 Minuten lang in Ruhe befindet.</p> 5. Der Patient stimmt zu, ab dem Screening bis zum Tag 60 nicht an einer anderen klinischen Studie zur Antikörpertherapie und ab dem Screening bis zum Tag 28 nicht an einer anderen Prüfmedikation teilzunehmen, von der erwartet wird, dass sie die Endpunkte der Studie beeinträchtigt. 6. Männer, deren Sexualpartnerinnen Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) sind, müssen zustimmen, eine der folgenden

	<p>Verhütungsvorschriften vom Zeitpunkt der ersten Dosis des Screenings bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation einzuhalten:</p> <ol style="list-style-type: none">a. Vasektomie mit Dokumentation einer Azoospermie.b. Sexuelle Abstinenz (definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).c. Männliches Kondom plus Verwendung einer der folgenden Verhütungsoptionen durch die Partnerin: Subdermales Implantat zur Empfängnisverhütung; Intrauterinpessar oder Intrauterinsystem; orales Kontrazeptivum, entweder kombiniert oder Gestagen allein; injizierbares Gestagen; kontrazeptiver Vaginalring; perkutane kontrazeptive Pflaster. <p>Die obige Liste ist eine allumfassende Auflistung derjenigen Methoden, die der folgenden Definition von hochwirksam entsprechen: mit einer Ausfallrate von weniger als 1 % pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung und, falls zutreffend, in Übereinstimmung mit dem Produktetikett. Bei Nicht-Produkt-Methoden (z. B. männliche Sterilität) bestimmt der Prüfer, was eine konsequente und korrekte Anwendung ist. Der Prüfer ist dafür verantwortlich sicherzustellen, dass die Patienten die korrekte Anwendung dieser Verhütungsmethoden verstehen.</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, eine der folgenden Verhütungsvorschriften vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation einzuhalten:</p> <ol style="list-style-type: none">a. Sexuelle Abstinenz (definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr ab dem Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).b. Verwendung einer der folgenden kontrazeptiven Optionen plus Verwendung eines Kondoms durch den männlichen Partner: kontrazeptives subdermales Implantat; Intrauterinpessar oder Intrauterinsystem; orales Kontrazeptivum, entweder kombiniert oder Gestagen allein; injizierbares Gestagen; kontrazeptiver Vaginalring; perkutane kontrazeptive Pflaster.c. Vasektomie des männlichen Partners mit Dokumentation einer Azoospermie. <p>Die obige Liste ist eine allumfassende Auflistung derjenigen Methoden, die der folgenden Definition von hochwirksam entsprechen: mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung und, falls zutreffend, in Übereinstimmung mit dem Produktetikett. Der Prüfartz ist dafür verantwortlich sicherzustellen, dass die Patientinnen die korrekte Anwendung dieser</p>
--	---

Verhütungsmethoden verstehen. Frauen ohne reproduktives Potenzial sind definiert als: a) prämenopausale Frauen mit einer der folgenden Maßnahmen: dokumentierte Tubenligatur; dokumentierter hysteroskopischer Tubenverschluss mit anschließender Bestätigung eines bilateralen Tubenverschlusses; Hysterektomie; oder dokumentierte bilaterale Oophorektomie. b) Postmenopausal, definiert als 12 Monate spontane Amenorrhoe (in fraglichen Fällen wird eine Blutprobe mit gleichzeitigen Follikel-stimulierenden Hormon- und Östradiolspiegeln verlangt, die vor Ort getestet werden und mit der Menopause übereinstimmen [siehe lokale Laborreferenzbereiche für bestätigende Spiegel]). Frauen, die eine Hormonersatztherapie (HRT) durchführen und deren Menopausenstatus fraglich ist, müssen eine der oben aufgeführten hochwirksamen Verhütungsmethoden anwenden, wenn sie ihre HRT während der Studie fortsetzen wollen.

Ausschlusskriterien:

Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sind von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:

1. Der Patient hat nach Meinung des Prüfarztes keine Überlebenschance von >48 Stunden über Tag 1 hinaus.
2. Der Patient hat eine Diagnose von asymptomatischer COVID-19, milder COVID-19 oder kritischer COVID-19 an Tag 1.
 - a. Asymptomatische COVID-19 ist definiert als ein Patient mit einem positiven SARS-CoV-2-Test mittels Standard-RT-PCR-Assay oder gleichwertigem Test, der jedoch keine Symptome aufweist.
 - b. Milde COVID-19 ist definiert als ein Patient mit einem positiven SARS-CoV-2-Test mittels Standard-RT-PCR-Assay oder einem gleichwertigen Test und mit Symptomen einer leichten Erkrankung (insbesondere keine Dyspnoe), aber ohne klinische Anzeichen, die auf eine moderate, schwere oder kritische COVID-19 hinweisen.
 - c. Kritische COVID-19 ist definiert als ein Patient mit einem positiven SARS-CoV-2-Test durch einen Standard-RT-PCR-Assay oder einen gleichwertigen Test und mit mindestens einem der folgenden Punkte: Schock, definiert durch einen systolischen Blutdruck <90 mm Hg oder einen diastolischen Blutdruck <60 mm Hg oder einen Bedarf an Vasopressoren; Atemversagen, das eine endotracheale Intubation und invasive mechanische Beatmung erfordert, Sauerstoffzufuhr über eine High-Flow-Nasenkanüle (erwärmter, befeuchteter, über eine verstärkte Nasenkanüle zugeführter Sauerstoff mit Flussraten >20 L/min mit einem Anteil des zugeführten Sauerstoffs ≥ 0.5), nicht-invasive Überdruckbeatmung,

	<p>ECMO oder klinische Diagnose eines Atemversagens (d. h. klinische Notwendigkeit für eine der vorangegangenen Therapien, aber die vorangegangenen Therapien können aufgrund von Ressourcenbeschränkungen nicht verabreicht werden) und/oder Multiorganfunktionsstörung/-versagen.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Der Patient hat einen Child-Pugh-Score >A.4. Der Patient hat eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <30 mL/min/1,73m² oder ist dialysepflichtig.5. Der Patient hat eine dokumentierte Anamnese einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder einer chronischen oder aktiven Hepatitis B oder C zum Zeitpunkt des Screenings.6. Der Patient weist beim Screening klinisch signifikante EKG-Anomalien auf.7. Der Patient hat während des Krankenhausaufenthalts und vor Tag 1 der Studie einen neu aufgetretenen Schlaganfall oder ein Anfallsleiden erlitten.8. Der Patient hat eine Vorgeschichte mit relevanter ZNS-Pathologie oder eine aktuelle relevante ZNS-Pathologie.9. Der Patient hat eine kongestive Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association Klasse ≥III.10. Der Patient hat eine akute linksventrikuläre Insuffizienz oder einen Myokardinfarkt.11. Screening: Body-Mass-Index (BMI), beim Screening und an Tag 1, > 32,0 kg/m², maximal eingeschlossenes Körpergewicht: 120 kg.12. Eine Patientin, die schwanger ist oder plant, während der Studie schwanger zu werden, stillt oder einen positiven Schwangerschaftstest beim Screening (durch Serum) oder vor der Dosierung an Tag 1 (durch Urin) hat, wie durch humane Choriongonadotropin-Tests bestimmt.13. Die Patientin/ der Patient plant eine Eizell- oder Samenspende oder Eizellen-/Samen einzulagern ab Tag 1 bis 30 Tage nach der Verabreichung des Studienmedikaments.14. Der Patient hat eine bekannte Geschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, die die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würde.15. Der Patient hat in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeit gegen eines der Studienmedikamente oder Bestandteile davon oder eine Vorgeschichte von Medikamenten- oder anderen Allergien (einschließlich systemischer Anaphylaxie), die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors die Teilnahme kontraindizieren würden.16. Der Patient hat innerhalb des folgenden Zeitraums vor dem ersten Dosierungstag in der aktuellen Studie an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen und/oder plant die Teilnahme an einer solchen: 30 Tage, 5 Halbwertszeiten oder die
--	--

	<p>doppelte Dauer der biologischen Wirkung des Prüfpräparates (je nachdem, was länger ist).</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Der Patient hat Immunglobuline (oder andere Antikörper), Rekonvaleszenzplasma oder andere monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 innerhalb von 120 Tagen vor der Randomisierung erhalten. 18. Der Patient wird innerhalb von 72 Stunden in ein anderes Krankenhaus verlegt, das kein Studienzentrum ist. Hinweis: Wenn der Prüfarzt über Einweisungsrechte für das Verlegungskrankenhaus verfügt, kann der Patient für die Randomisierung in Betracht gezogen werden. 19. Der Patient ist bei CORAT Therapeutics, dem Auftragsforschungsinstitut (CRO) oder dem direkt an der klinischen Studie beteiligten Personal des Prüfzentrums beschäftigt. 20. Der Prüfer trifft die Entscheidung, dass die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten ist, oder der Patient hat nach Meinung des Prüfers einen Zustand, der eine sichere Durchführung des Prüfplans nicht zulässt. 21. Nur für Teil 1: Der Patient hat innerhalb von 120 Tagen vor Beginn der Behandlung in der Studie eine COVID-19-Impfung erhalten.
<p>Geplanter Stichprobenumfang:</p>	<p>Ungefähr 261 Patienten (45 Patienten in Teil 1 und 216 Patienten in Teil 2, abhängig von der Anzahl der Behandlungsarme) werden in diese Studie aufgenommen werden. Die Stichprobengröße für jede Kohorte von Teil 1 beruht auf empirischen Annahmen und zielt darauf ab, Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von COR-101 zu liefern. Der Stichprobenumfang der Kohorten mit Dosen $\geq 10\text{mg/kg}$ Körpergewicht von COR-101 wird auf 10 Patienten in dem/den Verum/COR-101-Arm/en hochskaliert, um eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit zu ermöglichen. Für diese Subgruppenanalyse ist die statistische Power begrenzt, da die Gesamtzahl der Patienten 20 beträgt (n=10 des jeweiligen Verum-Arms kombiniert mit der Gesamtzahl von 10 Patienten, die Placebo erhalten). Für Teil 2 werden, basierend auf dem exakten Test von Fisher, unter der Annahme, dass die Rate der Krankheitsprogression an Tag 28 10% bzw. 30% für die COR-101- und Placebogruppe beträgt, 72 Patienten pro Behandlungsgruppe (insgesamt 216 Patienten, Verhältnis 1:1:1) in Teil 2 benötigt, um eine Power von 80% zu erreichen. Wenn nur eine Dosisstufe von COR-101 in Teil 2 verabreicht wird, werden unter den gleichen Annahmen 112 Patienten in der COR-101-Gruppe und 56 Patienten in der Placebo-Gruppe (insgesamt 168 Patienten, Verhältnis 2:1) benötigt. Die Stichprobengröße von Teil 2 kann auf der Grundlage der sich ergebenden Daten aus Teil 1 geändert werden.</p>
<p>Untersuchte Therapie:</p>	<p>COR-101 ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (mAb), der SARS-CoV-2 direkt an der Anheftung an menschliche Zellen hindert, indem er spezifisch an die Rezeptorbindende Domäne des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 bindet. COR-101 wird als Konzentrat für eine Lösung</p>

	zur IV-Infusion mit 10 mg/mL (10,5 mL) in 10-mL-Durchstechflaschen geliefert. Das Produkt wird einem unverblindeten Apotheker zur Verfügung gestellt, der die Lösung zur Infusion gemäß dem Apothekenhandbuch zubereitet. Die Lösung wird per IV-Infusion über 3 Stunden verabreicht. Die Durchstechflaschen und die vorbereiteten Infusionsbeutel müssen bei 2 bis 8°C gelagert werden.
Referenz-Therapie:	Das Placebo besteht aus 10 mM L-Histidin, 30 mM L-Argininhydrochlorid, 5% (w/v) Saccharose, 0,05% (w/v) Polysorbat 80, pH 5,5 (10,5 mL) in einer 10 mL Durchstechflasche zur Verdünnung für die IV-Verabreichung. Die Lösung wird einem unverblindeten Apotheker zur Verfügung gestellt, der die Lösung gemäß dem Apothekenhandbuch zur Infusion vorbereitet. Die Lösung wird per IV-Infusion über 3 Stunden verabreicht. Die Placeboflaschen und die vorbereiteten Infusionsbeutel müssen bei 2 bis 8°C gelagert werden.
Dauer der Behandlung:	Sowohl für Teil 1 als auch für Teil 2 ist die Behandlung eine einmalige intravenöse Verabreichung, wobei die Patienten 28 Tage lang nachbeobachtet werden und eine zusätzliche Sicherheitsnachuntersuchung an Tag 60 stattfindet.
Wirksamkeitsbeurteilungen:	Die folgenden Wirksamkeitsbeurteilungen werden erhoben: <ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 Symptome • COVID-19 Schweregrad • Klinischer Status bezogen auf COVID-19 auf der 8-Punkte-Ordinalskala des NIAID • Überlebensstatus • Status des respiratorischen Versagens, definiert als Bedarf an invasiver oder nicht-invasiver mechanischer Beatmung, High-Flow-Sauerstoff oder ECMO • NEWS2 score • Nasopharyngealer SARS-CoV-2-Test durch quantitativen RT-PCR-Assay
Sicherheitsbeurteilungen:	Für die Sicherheitsbeurteilung werden folgende Daten erfasst: <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische/chirurgische Anamnese und begleitende Erkrankungen • Demografische Daten einschließlich Geschlecht, Alter und Rasse • Frühere und begleitende Medikationen • Vitalparameter einschließlich: • Größe, Gewicht und Body-Mass-Index • Systolischer und diastolischer Blutdruck • Herzfrequenz • Respiratorische Frequenz • SpO2 • Körpertemperatur • Körperliche Untersuchungen • Klinische Laboruntersuchungen einschließlich:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologie ○ Blutbiochemie (einschließlich C-reaktives Protein [CRP]) ○ Gerinnung (einschließlich D-Dimer) ○ Urinanalyse ○ Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter <ul style="list-style-type: none"> ● AEs, SAEs, und AESIs
Pharmakokinetische Beurteilungen:	<p><u>Teil 1:</u> Die PK-Proben werden wie folgt entnommen: Tag 1 (Prä-Dosis, 1, 4 und 6 Stunden nach Beginn der Infusion), Tag 2 (24 Stunden nach der Dosis) und Tag 4 (72 Stunden nach der Dosis). Die Proben werden an den Tagen 6, 14, 21, 28 und 60 entnommen, wenn möglich.</p> <p><u>Teil 2:</u> PK-Proben werden an der Prä-Dosis, an Tag 14, 28 und 60 (wenn möglich) gesammelt.</p>
Pharmakodynamische Beurteilungen:	<p><u>Teil 1:</u> Nasopharyngeale Abstriche für die PD-Analyse (Viruslast von SARS-CoV-2) werden an Tag 1 (vor der Dosis), Tag 2 (24 Stunden nach der Dosierung), Tag 4 (72 Stunden nach der Dosierung) und, wenn möglich, an den Tagen 6, 14, 21, 28 und 60 genommen.</p> <p>Zur Validierung der Virusstämme können die an der Basislinie gesammelten Proben können auch für eine SARS-CoV-2-Genomsequenzierung verwendet werden.</p> <p><u>Teil 2:</u> Nasopharyngeale Abstriche für die PD-Analyse (Viruslast von SARS-CoV-2) werden an Tag 1 (Prä-Dosis) und an den Tagen 6, 14, 21, 28 und 60, wenn möglich, genommen.</p>
Immunogenitätsuntersuchungen:	<p>Es werden Proben zur Bestimmung von ADA gegen COR-101 an der Prä-Dosis, an Tag 28 und 60, wenn möglich, sowie im Falle von SUSARs entnommen. Weitere Analysen von nAb werden durchgeführt, wenn Proben positiv für ADA sind.</p>
Biomarker-Messungen:	<p>Unter anderem IL-6, Ferritin, C3, sIL-2R an Tag 1 (Prä-Dosis) und den Tagen 6, 14, 21, und 28.</p>
Statistische Methoden und geplante Auswertungen:	<p>Alle Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit, Immunogenität, PK und PD werden nach Dosisgruppen zusammengefasst und mit Hilfe von deskriptiven Statistiken dargestellt. Die Ergebnisse der Datenanalyse für Teil 1 und Teil 2 werden separat berichtet. Die Informationen während der Nachbeobachtungszeit werden separat berichtet. Für beide Teile werden geeignete zusammenfassende Statistiken präsentiert. Für kontinuierliche Variablen werden die Daten mit der Anzahl der Patienten (N), dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Median, dem Minimum und dem Maximum nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Für kategoriale Variablen werden die Daten mit der Anzahl und dem Anteil der Patienten für jede Kategorie nach Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Für die Variablen zur Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses werden der Median und das 90%ige Konfidenzintervall (CI) angegeben, sofern dieses erreicht wurde. Alle Details für die Zusammenfassung und die Analysemethoden werden im statistischen Analyseplan (SAP) detailliert beschrieben.</p>

	<p>Analyse der Populationen:</p> <p><u>Intent-to-Treat Analysis (ITT) Set:</u> Alle Patienten in Teil 2, die zu COR-101 oder Placebo randomisiert wurden.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse-Set:</u> Alle Patienten, die eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, einschließlich derjenigen, die vor Abschluss der Studie ausgeschieden sind. Dies schließt Patienten ein, die eine volle oder partielle Dosis erhalten haben.</p> <p><u>PK-Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und mindestens einen auswertbaren PK-Parameter nach der Basislinie aufweisen, ohne Protokollabweichungen oder wichtige Ereignisse, die die PK beeinflussen.</p> <p><u>PD-Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben und für die mindestens eine PD-Bewertung nach der Basislinie vorliegt.</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Alle AEs werden mit der neuesten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1, kodiert, mit CTCAE bewertet und nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit AEs, SAEs, Grad 3 und 4 AEs, AEs, die eine medizinische Intervention erfordern, und AEs, die zum vorzeitigen Abbruch führen, werden zusammengefasst. AEs können nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament zusammengefasst werden, wenn dies für angemessen erachtet wird.</p> <p>Für klinische Laboruntersuchungen und Vitalparameter werden deskriptive Statistiken verwendet, um den Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Sicherheitsanalyseset zusammenzufassen. Der Ausgangswert ist definiert als der letzte Wert vor der Dosis. Der Prozentsatz der Patienten mit Werten außerhalb des Labor-Normalbereichs, die Shift-Tabelle für Labor-Normalität und der Prozentsatz der Patienten mit nachweisbaren neutralisierenden Antikörpern gegen COR-101 werden dargestellt.</p> <p>Zu den PK-Parametern, die nach der Einzeldosis zu bewerten sind, gehören: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z, $\%AUC_{extra}$, MRT, CL, und V_z. Einige PK-Parameter werden auf der Basis unveränderter Daten und zusätzlich auf einer dosis- und körperrgewichtsjustierten Basis bewertet (AUC_{norm}, $C_{max, norm}$, $V_{z, norm}$, Dosis korrigiert für 1 mg COR-101). Die Serumkonzentrationen und PK-Parameter von COR-101 werden mit Hilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst, einschließlich des geometrischen Mittels und des Variationskoeffizienten (CV%), wo dies angemessen ist. Es werden grafische Darstellungen der Serumkonzentrationsdaten über die Zeit für COR-101 erstellt.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken werden verwendet, um das PD-Profil von COR-101 im PD-Analyse-Set zu beschreiben. Deskriptive Statistiken</p>
--	---

	<p>werden verwendet, um den Wert und die Veränderung der Viruslast von SARS-CoV-2 gegenüber dem Ausgangswert im PD-Analyseset zusammenzufassen. Der Ausgangswert ist definiert als der letzte PD-Wert vor der Dosis. Eine vollständige Beschreibung der PK- und PD-Analysen wird im SAP dargestellt.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Teil 2 ist der Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression bis Tag 28, definiert als der Anteil der Patienten, die nicht am Leben sind oder ein respiratorisches Versagen aufweisen. Atmungsversagen ist definiert als die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven mechanischen Beatmung, High-Flow-Sauerstoff, ECMO bis Tag 28. Die Zusammenfassungen werden nach Behandlungsgruppen durchgeführt. Jede Dosisstufe von COR-101 wird mit dem Placebo in Bezug auf den Anteil der Patienten verglichen, die ein respiratorisches Versagen haben oder bis Tag 28 nicht mehr leben. Diese Analyse wird am ITT durchgeführt.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression an Tag 28 wird mittels logistischer Regression mit Behandlung, Stratifikationsfaktor und anderen Risikofaktoren als Ko-Varianten analysiert. Eine Schätzung des Unterschieds, das entsprechende 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert werden bereitgestellt. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen können in der SAP angegeben werden.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression an Tag 14, der Anteil der Patienten mit Krankheitsrückbildung an Tag 28, der Anteil der Patienten ohne Atemstillstand an Tag 28 und die Sterblichkeitsrate an den Tagen 28 und 60 werden mit den gleichen statistischen Methoden wie bei der primären Analyse analysiert.</p> <p>Der Mantel-Haenszel-Test mit Reihenmittelwert wird für die Schweregradbewertung auf einer 8-Punkte-Ordinalskala verwendet, während das Mixed Model für wiederholte Messungen für die Veränderung von NEWS2 gegenüber dem Ausgangswert verwendet wird. Die Zeit bis zur negativen quantitativen RT-PCR wird mittels Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell kann für die Analyse der Zeit bis zur negativen quantitativen RT-PCR verwendet werden.</p> <p>Andere explorative Endpunkte, die mit Biomarkern assoziiert sind, werden gegebenenfalls ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.</p>
--	--