

Titolo del protocollo

Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.

Numero EudraCT: 2020-001386-37

Versione: 2 del 25-03-2020

Codice: RCT-TCZ-COVID-19

Promotore: Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia

Principal investigator

Salvarani Carlo^{1,2}; Costantini Massimo³

Comitato Scientifico (in ordine alfabetico)

Boni Fabrizio⁴; Dolci Giovanni²; Facciolongo Nicola⁵; Massari Marco⁶

Comitato statistico (in ordine alfabetico)

Bruzzi Paolo⁷; Cavuto Silvio⁸; Merlo Domenico Franco⁸

¹ SOC Reumatologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ² Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; ³ Direttore Scientifico IRCCS Reggio Emilia; ⁴ SOC Internistica Multidisciplinare ospedale Civile Guastalla, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁵ SOC Pneumologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁶ SOC Malattie Infettive Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁷ SC Epidemiologia Clinica, Policlinico San Martino Genova; ⁸ Infrastruttura Ricerca e Statistica, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia.

Contatti dei PI**Salvarani Carlo**

Unità Operativa Complessa di Reumatologia,
Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e UNIMORE
Email: carlo.salvarani@ausl.re.it; Tel. 0522 296616

Costantini Massimo

Direzione Scientifica
Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia
Email: massimo.costantini@ausl.re.it; Tel 335 5477208

Background

SARS-CoV2 è un virus della famiglia delle Coronaviridae identificato per la prima volta alla fine del 2019 e che sta causando una epidemia in Italia, colpendo al momento principalmente Lombardia, Emilia-Romagna, Veneto e Piemonte. L'epidemia è iniziata nella città cinese di Whuan, diffondendosi al momento a oltre 100 nazioni e il 30 gennaio 2020 è stata dichiarata “emergenza di sanità pubblica di interesse internazionale” dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Al 10 Marzo 2020 in Italia sono stati registrati 10.149 casi, di cui 1.417 in Emilia-Romagna, 877 ricoverati in Terapia Intensiva e 631 deceduti. Nei casi più severi l'infezione causa una polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria che può necessitare di ventilazione meccanica. L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato COVID-19 una pandemia.

Il trattamento dell'infezione da coronavirus è fondamentalmente sintomatico, con terapia di supporto in unità di cura intensiva per i pazienti con malattia più grave. Il SARS-CoV2, come il SARS-CoV e il MERS-CoV, è capace di indurre nell'ospite una immunoriposta eccessiva, aberrante e non efficace che è associata ad una grave patologia polmonare, solitamente una polmonite interstiziale, che può portare il paziente a morte (1-4). Alcuni pazienti con SARS-CoV2 sviluppano una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con un caratteristico quadro radiologico. In molti pazienti, con malattia grave, l'infezione da questo virus è anche associata ad una “tempesta” citochinica che è caratterizzata dall'incremento delle concentrazioni plasmatiche di varie citochine, tra cui la citochina pro-infiammatoria interleuchina-6 (IL-6) che gioca un ruolo chiave in tale risposta immunitaria aberrante (1-6).

Inoltre i dati disponibili provenienti dalla recente letteratura sulla infezione da SARS-CoV2 in Cina hanno evidenziato che questa esagerata risposta infiammatoria provocata dal virus rappresenta in questi pazienti uno dei più importanti fattori prognostici negativi. Nei pazienti che sopravvivono, tale eccessiva/aberrante immunoriposta può portare ad un danno polmonare cronico e a fibrosi polmonare con disabilità e ridotta qualità della vita (7, 8). Uno studio in vitro ha dimostrato che l'induzione di IL-6 occorre già dopo 2 ore dopo l'infezione in un astrociti di topo ed è strettamente correlato alla replicazione virale. Si può ipotizzare che terapie che hanno come bersaglio citochine coinvolte in questa eccessiva/aberrante risposta infiammatoria, possono avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2.

Tocilizumab (TCZ) è un Ab monoclonale umanizzato IgG I k diretto contro il recettore umano di IL-6 (IL-6R) che si lega a IL-6R, sia nella sua forma solubile, che in quella di membrana (sIL-6R e mIL-6R), bloccando il “signaling” in entrambi i recettori. IL-6 è prodotta da vari tipi cellulari, inclusi i monociti e i fibroblasti ed è coinvolta in numerosi processi: attivazione T cellule, induzione delle proteine di fase acuta, stimolazione e differenziazione della crescita cellulare dei precursori ematopoietici, proliferazione delle cellule epatiche, del derma e neurali, metabolismo osseo e lipidico. Elevati livelli di IL-6 sono implicati nella patogenesi di vari disordini infiammatori e autoimmuni, come l'artrite

reumatoide (AR), l'arterite a cellule giganti (ACG), la psoriasi e la malattia di Castleman. Esperienze di terapia a lungo termine con TCZ nella AR e ACG hanno dimostrato che TCZ è una terapia sicura e ben tollerata (9-11). Inoltre, il 50-70% dei pazienti con sindrome da rilascio citochinico (CRS) indotta nei pazienti trattati con CAR T cellule terapia ha una risposta alla terapia con TCZ (12).

L'obiettivo generale di questo studio è valutare se la terapia con TCZ è in grado di ridurre il numero dei pazienti con polmonite da SARS-CoV2 che richiedono una ventilazione meccanica. Si tratta di un obiettivo di interesse primario per il paziente, ma anche per la sanità pubblica che ha l'urgente necessità di ridurre l'accesso alle Unità di Cura Intensive che allo stato attuale non sono in grado di accogliere i numerosi pazienti per cui tale regime assistenziale è necessario.

Obiettivi dello studio**Obiettivo primario**

Valutare l'efficacia del Tocilizumab somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 rispetto alla terapia standard a 2 settimane dall'ingresso in studio

Obiettivi secondari

1. Confrontare l'efficacia del Tocilizumab in termini di ingresso in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva in due gruppi:
 - a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo
 - b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$)
2. Confrontare l'efficacia del Tocilizumab in termini di mortalità per tutte le cause in due gruppi:
 - a. pazienti nei quali è somministrato precocemente come da protocollo
 - b. pazienti nei quali viene somministrato all'aggravamento clinico (per un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) oppure nelle prime 24 ore dopo l'ingresso in Terapia Intensiva.
3. valutare la tossicità del Tocilizumab.
4. Valutare i livelli di IL-6 e PCR e loro correlazione con l'efficacia del trattamento
5. Valutare i livelli di ferritina, LDH e D-dimero e loro correlazione con l'effetto del trattamento
6. valutarne l'andamento del rapporto $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$
7. Valutare l'andamento nel tempo della conta dei linfociti

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio randomizzato di fase 2 in aperto a due braccia. Di fatto si tratta di uno studio in cui in pazienti con polmonite da COVID-19 viene confrontata la somministrazione precoce del Tocilizumab verso la somministrazione del Tocilizumab all'aggravamento. Più specificatamente:

- il braccio sperimentale riceverà la terapia con Tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard.
- il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In caso di aggravamento (per un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno Tocilizumab

Durata dello studio

Lo studio ha una durata di 14 giorni a partire dalla randomizzazione dei pazienti (giorno 1) (vedasi Scheda dello studio: Trattamento e valutazioni).

Criteri di valutazione**Endpoint primario**

Comparsa di uno di questi 3 eventi:

- a. entrata in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva
- b. morte per tutte le cause
- c. aggravamento clinico documentato dal riscontro di un rapporto PaO₂/FiO₂ < 150mm/Hg ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame negativo entro 4 ore

Endpoint secondari

La valutazione degli endpoint secondari viene fatta seguendo l'ordine con cui sono presentati gli obiettivi dello studio. Più precisamente:

1. ingresso in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva
2. mortalità per tutte le cause
3. tossicità misurata secondo gli standard internazionalmente riconosciuti

Criteri di selezione dei pazienti**Popolazione in studio**

La popolazione in studio include i pazienti con polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva.

Criteri di inclusione

1. età > 18 anni
2. Consenso informato per la partecipazione allo studio
3. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2
4. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare)
5. Presenza di sindrome da distress respiratorio acuta con PaO₂/FiO₂ compresi tra 200 e 300 mm/Hg
6. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri:
 - Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni;
 - Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl
 - Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale;

Criteri di esclusione

1. Paziente con sindrome da distress respiratorio con PaO₂/FiO₂ < 200 mm/Hg o in ventilazione non invasiva o in ventilazione invasiva o presenza di shock o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva
2. Insufficienza cardiaca e renale gravi
3. Paziente gravida o in allattamento

4. Paziente che, a giudizio del clinico o per espressa volontà del paziente, non andrà in terapia intensiva indipendentemente dall'evoluzione del quadro polmonare.
5. Ipersensibilità nota al Tocilizumab o ai suoi eccipienti
6. Paziente in trattamento con immunodepressori o farmaci antirigetto
7. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano Tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico
8. ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma
9. Neutrofili < 500/mmc
10. Piastrine < 50.000/mmc
11. Diverticolite o perforazione intestinale
12. Sospetto clinico di tubercolosi latente

Procedure di registrazione e randomizzazione

I pazienti eleggibili saranno registrati in un database centralizzato sviluppato dal Servizio Tecnologie Informatiche e Telematiche (dell'Azienda AUSL-IRCCS di Reggio Emilia).

La randomizzazione avverrà su base competitiva e bilanciata per centro clinico partecipante. La randomizzazione sarà effettuata mediante accesso telefonico presso l'Unità Clinica Trials e Statistica dell'AUSL-IRCCS di Reggio Emilia. Tale operazione determina anche la registrazione dei pazienti arruolati.

Il protocollo di trattamento

Il razionale di utilizzo del Tocilizumab

Le indicazioni autorizzate in EU (da RCP) per Tocilizumab - in associazione con metotressato (MTX) – per le quali il farmaco presenta prove di efficacia e sicurezza sono le seguenti:

- trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).
- trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti >2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici.
- trattamento della poliartrite idiopatica giovanile in combinazione con metotressato (MTX),
- trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor t cell) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici > 2 anni.

Per la sindrome da rilascio citochinico (CRS), la posologia indicata in scheda tecnica è di una dose di 8 mg/Kg ev nei pazienti di peso > 30 kg (o di 12 mg/kg ev nei pazienti di peso <30 kg) da somministrare in 60 minuti. Ogni infusione non dovrebbe superare gli 800 mg.

In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi di CRS dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari. L'intervallo tra due dosi consecutive deve essere di almeno 8 ore.

Non esistono ad oggi studi clinici sull'uso del TCZ nei pazienti con infezione da SARS-CoV2, ma solo alcune recentissime evidenze aneddotiche che sembrano mostrare l'efficacia di Tocilizumab in alcuni casi di grave interessamento polmonare da SARS-CoV2. E' in corso in Cina un studio clinico indipendente (Reg. No.: ChiCTR2000029765 <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>) volto a dimostrare l'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab per via endovenosa in pazienti affetti da polmonite causata da COVID-19 con livelli elevati di IL-6 in cui la somministrazione di Tocilizumab è di 4-8 mg/Kg ev per infusione in due infusioni a distanza di 12 ore, senza eccedere gli 800 mg totali.

Sulla base del meccanismo d'azione del farmaco, della sua possibile azione di contenimento della "tempesta" citochinica che sembra caratterizzare la polmonite grave da SARS-CoV2, in cui una risposta iper-infiammatoria ha un ruolo primario e prognostico negativo e delle evidenze disponibile si ipotizza che il trattamento precoce con Tocilizumab possa essere efficace nei pazienti con interessamento polmonare secondario a SARS-CoV2.

La terapia sperimentale con TCZ

Durata, dosaggio schedula di trattamento

Data la pochissima esperienza e in analogia con la CRS in cui la maggior parte delle risposte si hanno dopo due somministrazioni, alla popolazione in studio sarà applicato il seguente schema posologico:

- TCZ 8 mg/Kg ev fino ad un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio a 12 ore

Il farmaco sperimentale utilizzato all'interno del presente protocollo è:

Tocilizumab (RoActemra) 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa disponibile in diversi formati con medesima concentrazione unitaria (80 mg /4 mL; 200 mg / 10 mL; 400 mg / 20 mL)

Le proprietà fisiche, chimiche e farmaceutiche della formulazioni in studio è contenuta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto ed Investigator's Brochure aggiornato reso disponibile dall'azienda produttrice titolare dell'autorizzazione in commercio (F. Hoffmann-La-Roche).

Il medicinale sperimentale sarà distribuito alla Farmacia dei centri direttamente dall'azienda produttrice titolare dell'AIC, che garantirà adeguato confezionamento, etichettatura e corretta distribuzione del medicinale sperimentale nel pieno rispetto delle leggi applicabili.

I dettagli del rifornimento del medicinale sperimentale, incluse le sue caratteristiche, le modalità di ogni rifornimento, le condizioni di conservazione, saranno specificati dal Promotore alla Farmacia del Centro prima dell'inizio della Sperimentazione.

Lo Sperimentatore (o altro personale delegato al centro) garantirà la corretta gestione del prodotto sperimentale, che non potrà assolutamente essere utilizzato al di fuori del protocollo di studio.

Dovrà essere garantita la registrazione e tracciabilità di tutte le effettive somministrazioni avvenute per ciascun soggetto partecipante allo studio attraverso la compilazione di specifica documentazione studio-specifica resa disponibile ai centri dal Promotore.

Schema Terapeutico

Lo schema terapeutico sperimentale prevede:

1. Tocilizumab 8 mg/kg (dose massima per singola infusione: 800 mg) da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti secondo il seguente schema posologico:

- 1° infusione al T1
- 2° infusione dopo 12 ore dal T1

PREPARAZIONE/MANIPOLAZIONE/STOCCAGGIO/CONTABILITA'

Tocilizumab (RoActemra) 20 mg/mL concentrato per soluzione endovenosa

Il farmaco deve essere conservato in frigorifero (2-8°C), in confezionamento integro, nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima di procedere a diluizione della soluzione concentrata sottoporre a un esame visivo il flacone, onde escludere la presenza di sostanza particellata o segni di alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili.

Istruzioni per la diluizione e somministrazione:

- definire la dose di Tocilizumab concentrato necessario alla singola somministrazione secondo schema terapeutico: 8 mg/kg pari a 0.4 ml/kg di soluzione concentrata; la dose massima per singola infusione è 800 mg.
- prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da una sacca per infusione da 100 mL pari al volume di Tocilizumab concentrato necessario alla dose del paziente (0.4 ml/Kg);
- la dose di Tocilizumab concentrato necessaria deve essere prelevata e immessa nella sacca per infusione da 100 ml;
- il volume finale della sacca per infusione deve essere di 100 ml;
- per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Dopo diluizione, la soluzione per infusione preparata si mantiene stabile dal punto di vista fisico e chimico in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) a 30°C per 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, il personale al centro è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, generalmente non più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Terapia standard

Tutti i pazienti, indipendentemente dal braccio di assegnazione, continueranno a ricevere la terapia già in atto, inclusa quella per la infezione da Sars-CoV2.

Per la durata dello studio non sarà permesso:

- il concomitante uso di bloccanti l'IL-1, JAK inibitori, e TNF inibitori
- l'inizio dello steroide nelle due settimane di studio. Lo steroide potrà essere continuato se il paziente assume già steroide al momento del ricovero.

Valutazione previste

- *Valutazioni previste nelle 2 settimane dello studio o fino all'uscita del paziente dallo studio per decesso, passaggio in terapia intensiva o aggravamento ($PaO_2/FiO_2 < 150\text{mm/Hg}$ ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame negativo entro 4 ore).*
- *Il giorno 1 è il giorno della randomizzazione a prescindere dall'ora in cui sia stata fatta (00-24)*
- *Per le valutazioni al giorno 1 si possono usare gli esami fatti per la valutazione di eleggibilità prima della randomizzazione*
- *Gli esami richiesti sono quelli previsti dal protocollo. Il medico è libero di prescrivere esami aggiuntivi a sua discrezione*

Valutazioni di laboratorio

- **EGA arterioso programmato:** indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente:
 - giorni 1-7 dalla randomizzazione: almeno 1 volta al giorno nella stessa fascia oraria
 - giorno 10 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
 - giorno 14 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
- **EGA arterioso per aggravamento:**
 - In qualsiasi momento sulla base della valutazione clinica
- **Emocromo, SGOT, SGPT, bilirubina, creatinina, PCR, IL-6, LDH, ferritina, D-dimero.**
 - Giorni 1, 3, 7, 14
- **Procalcitonina**
 - Giorno 1

Valutazione clinica

- **P/F (rapporto fra PaO_2 arteriosa e FiO_2)**
 - giorni 1-7 dalla randomizzazione: almeno 1 volta al giorno nella stessa fascia oraria
 - giorno 10 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
 - giorno 14 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
- **temperatura** (rilevata al momento dell'EGA programmato)
- **frequenza respiratoria** (rilevata al momento dell'EGA programmato)

Considerazioni statistiche

Calcolo della dimensione del campione.

La dimensione del campione è stata calcolata congruentemente all'obiettivo primario e in accordo alle seguenti ipotesi:

- 1) Ipotesi nulla (H_0): $\pi_{ctrl} = \pi_{exp} = 0.20$ (π_{ctrl} e π_{exp} sono i tassi di "fallimento" nel gruppo di controllo e sperimentale rispettivamente);
- 2) Ipotesi alternativa (H_1): $\pi_{ctrl} = 0.20$ & $\pi_{exp} = 0.10$ che corrisponde ad una riduzione del 50%;
- 3) Test statistico: chi-quadrato (asintotico);
- 4) Code del test: entrambe (bilaterale);
- 5) errore alpha = 0.05
- 6) potenza statistica = 0.80
- 7) rapporto di allocazione: 1:1

Sulla base di queste assunzioni, si rende necessario un campione di 199 soggetti per gruppo, 398 in totale.

La dimensione del campione è stata calcolata ricorrendo alla PROC POWER implementata nel package SAS/STAT del software SAS, versione 9.4 per Microsoft OS.

Popolazioni in studio

Pazienti arruolati: tutti i soggetti arruolati.

Popolazione Safety: tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti in studio (sperimentale o di controllo).

Pazienti randomizzati: tutti i soggetti arruolati che hanno firmato l'ICF e che sono stati randomizzati (ITT, Intention To Treat).

Analisi statistiche.

Un piano di analisi statistica (SAP) sarà sviluppato e finalizzato prima della chiusura del database (locking) dello studio e descriverà le popolazioni partecipanti da includere nelle analisi, pre-elaborazione e data cleaning, dettagli tecnici e ulteriori analisi secondarie. Questa sezione, pertanto, è un riepilogo delle analisi statistiche pianificate solo per gli endpoint primari e di safety.

Analisi di efficacia.

L'analisi dell'efficacia verrà condotta sulla popolazione randomizzata per le finalità di cui all'obiettivo primario (ITT); un'analisi per protocol (PP) sarà condotta per completezza e con finalità descrittive.

Il tasso di fallimento dei due bracci verrà confrontato usando il test chi-quadrato (in forma asintotica).

Sarà inoltre calcolato l'RR, con il relativo intervallo di confidenza bilaterale al 95%, per facilitare il confronto dei tassi sopra citati da un punto di vista descrittivo.

Il livello convenzionale di 0.05 per la significatività statistica sarà adottato per valutare i p-value.

I calcoli statistici verranno eseguiti utilizzando SAS System, versione 9.4 per Microsoft OS.

Analisi di safety.

Le analisi di safety verranno eseguite solo sulla popolazione di safety sopra definita. Per ciascun paziente e per ogni tipo di tossicità descritto secondo CTCAE, il peggior grado riscontrato durante il trattamento sarà utilizzato per l'analisi descrittiva. Tali dati saranno descritti utilizzando listati e tabelle.

Sicurezza e farmacovigilanza

Individuazione degli eventi avversi

Qualsiasi evento avverso di cui lo Sperimentatore venga a conoscenza dopo completamento del periodo di osservazione e valutazione clinica e che sia giudicato come possibilmente correlato al trattamento dovrà essere segnalato fino alla chiusura dello studio.

Nel corso dello studio, tutti gli eventi avversi e gli eventi avversi associati devono essere seguiti in modo proattivo. Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per ottenere una risoluzione per tutti gli eventi, anche se gli eventi continuano dopo l'interruzione / completamento dello studio. Lo sperimentatore è responsabile di seguire tutti i SAE fino alla risoluzione, fino a quando il soggetto non ritorna allo stato di base o fino a quando la condizione non si sia stabilizzata con l'aspettativa che rimanga cronica, anche se ciò si estende oltre la partecipazione allo studio.

Le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI) necessarie per valutare e classificare una reazione avversa, in base alla natura e alla gravità, compresa la frequenza, sono ricomprese nell'SmPC - riassunto delle caratteristiche del prodotto ed Investigator's Brochure aggiornati per Tocilizumab e forniti dal titolare dell'autorizzazione in commercio (F. Hoffmann-La-Roche).

Definizioni

Evento Avverso (AE)

Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto partecipante allo studio a cui sia stato somministrato il trattamento sperimentale e che non ha necessariamente un rapporto causale con esso. Rientrano in tale definizione effetti derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse, sovradosaggio, tossicità correlata o reazioni di ipersensibilità. Un evento avverso può pertanto essere un segno nocivo e non desiderato (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti al trattamento, ma non necessariamente collegati ad esso. Un evento avverso può verificarsi sia nel periodo di trattamento che in quello di follow-up. Un valore di laboratorio anomalo viene considerato un evento avverso se l'anomalia:

- determina la sospensione definitiva del trattamento;
- richiede modifica / interruzione del trattamento, o qualsiasi altro intervento;
- è giudicato essere di notevole importanza clinica.

Reazione Avversa (AR)

Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata al trattamento sperimentale, a prescindere dalla dose somministrata.

Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria (SAR)

Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- impone un ricovero ospedaliero;
- prolunga il ricovero in corso;
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata;

- risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita;
- mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso.

Evento Avverso Serio Inatteso (SUSAR)

Qualsiasi evento avverso serio imprevisto giudicato serio dall'Investigatore e / o dal Promotore, che non è coerente, né in natura né in severità né in frequenza, con le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI).

Valutazione di un evento avverso

Il Sperimentatore (o altro Medico formato alla registrazione e notifica degli AE) è responsabile della valutazione di un AE relativamente a: serietà, gravità, correlazione, prevedibilità ed esito dell'evento.

Serietà

La serietà di un evento definisce gli obblighi e le tempistiche di notifica. I criteri secondo cui lo Sperimentatore valuterà la serietà dell'AE sono quelli riportati nella definizione di "Evento avverso serio (SAE)".

Severità/Gravità

Il criterio di severità non deve essere confuso con il criterio di serietà che è la guida per la definizione degli obblighi di segnalazione. Al verificarsi di una tossicità per la valutazione di gravità occorrerà fare riferimento a NCI Common Toxicity Criteria, - NCI CTCAE term (Version 5.0).

La gravità degli eventi avversi non elencati nella scala delle tossicità NCI CTCAE term (Version 5.0) sarà valutata sulla base dei seguenti livelli:

1. lieve: l'evento avverso viene facilmente tollerato dal soggetto, causando un disagio minimo e nessuna interferenza con le attività quotidiane; non richiede trattamenti specifici;
2. moderato: l'evento avverso è abbastanza sconcertante da interferire con le normali attività quotidiane ed è migliorato da intervento terapeutico;
3. grave: l'evento avverso impedisce le normali attività quotidiane e necessità di intervento terapeutico specifico;
4. rischio vita: rischio immediato che richiede ospedalizzazione e intervento clinico;
5. morte.

Correlazione

Lo Sperimentatore valuterà la correlazione tra l'AE e il trattamento rispetto alle informazioni di sicurezza di riferimento (RSI), a prescindere dalla dose somministrata:

- Non correlato: quando l'AE non è ritenuto collegato al trattamento;
- Possibile correlazione (o correlato): quando il nesso causale tra l'AE e il trattamento è reso probabile dalla relazione temporale, natura dell'evento e dipendenza dalla sospensione / ripresa del trattamento, mentre è ritenuta improbabile la relazione dell'AE con farmaci concomitanti o patologie di base o eventuali procedure specifiche.

Lo Sperimentatore deve considerare come correlati al trattamento anche gli eventi che sono generati da errori di terapia e utilizzi non previsti nel protocollo, compreso il cattivo utilizzo o l'abuso del prodotto e dalla interazione con un trattamento non sperimentale o di trattamenti concomitanti.

Prevedibilità

Qualora l'AE sia giudicato correlato al trattamento, lo Sperimentatore valuterà la prevedibilità rispetto alle informazioni di sicurezza note. L'AE sarà classificato come:

- Atteso: la reazione è coerente con le informazioni sulla tossicità del trattamento elencate tra le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI).
- Inatteso: la reazione NON è coerente con le informazioni sulla tossicità del trattamento elencate tra le informazioni di sicurezza di riferimento (RSI). Un aumento della

frequenza o della gravità di una reazione avversa grave conosciuta e già documentata è da considerare come inattesa.

Esito dell'evento

Lo Sperimentatore indicherà le azioni intraprese in merito al trattamento (sospensione temporanea, riduzione o interruzione del trattamento) ed indicherà se interventi supplementari e non previsti nel protocollo si sono resi necessari per la gestione dell'evento.

Lo Sperimentatore è responsabile di un adeguato follow up clinico dell'AE fino a risoluzione completa o parziale, stabilizzazione, aggravamento o morte (dovuta all'evento stesso). Questo può significare che in talune circostanze il follow up continui anche al termine dello studio.

Registrazione di un evento avverso

Lo Sperimentatore (o altro Medico formato alla registrazione e notifica degli AE) registrerà gli AE e i SAE sia in CRF che nella documentazione sanitaria e provvederà ad aggiornare il registro permanente degli AE.

In questo studio tutti gli AEs verranno registrati nella della CRF, fatta eccezione per:

- Eventuali condizioni mediche presenti nel paziente riportate alla valutazione basale, prima dell'inizio del trattamento in studio (il peggioramento di tali condizioni nel corso dello studio verrà invece registrato come un AE).
- Un valore anomalo di laboratorio clinicamente non significativo (che non determina uscita dallo studio, un trattamento specifico, la modifica o l'interruzione del trattamento in studio, altri interventi terapeutici) o che a giudizio dello Sperimentatore non sia da ritenersi clinicamente importante. Se il parametro di laboratorio è parte di un stato patologico, solo la diagnosi del medesimo dovrà essere riportata come AE all'interno della CRF. Se possibile, l'anomalia di laboratorio dovrebbe essere registrata come un termine medico e non semplicemente come un risultato di laboratorio anomalo.

All'interno della CRF, lo Sperimentatore dovrà descrivere l'AE con termini medici, dettagliare le informazioni richieste secondo quanto definito rispetto ai criteri di valutazione dell'evento, e registrare la durata dell'AE (data di presentazione e esito).

Un AE risolto che si ripresenti o che aumenti di gravità dovrà essere registrato come un nuovo evento.

Procedure di segnalazione di un evento avverso serio

Tutti i SAE/SUSAR devono essere segnalati dallo Sperimentatore immediatamente e non oltre le 24 ore successive a quando è venuto a conoscenza dell'evento. L'evento, oltre a registrazione in CRF in sezione specifica, sarà verificato rispetto agli obblighi di trasmissione tramite EVCTM.

In caso di decesso verrà data comunicazione anche al Comitato Etico di riferimento.

Raccolta e segnalazione di eventi avversi

Il Promotore notificherà tutti i SUSAR che potrebbero influire negativamente sulla sicurezza dei partecipanti a Eudravigilance (attraverso EVCTM), a tutti gli Sperimentatori e i Comitati etici dei centri partecipanti e al titolare dell'autorizzazione in commercio (F. Hoffmann-La-Roche), entro i termini dell'articolo 17 della Direttiva europea 2001/20 / CE:

- SUSAR fatali o potenzialmente letali entro 7 giorni
- tutti gli altri SUSAR entro 15 giorni.

Il promotore predisporrà una Relazione annuale di sicurezza (DSUR) secondo quanto previsto da normativa applicabile.

Aspetti etici

Questo studio sarà condotto in piena conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki, o le leggi e la normativa italiana, a seconda di quale sia la protezione maggiore per i partecipanti.

Protezione dei dati

L'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, in qualità di promotore afferma il diritto del soggetto alla protezione contro la violazione della privacy e applica le regole per la protezione dei diritti e delle libertà fondamentali delle persone fisiche (partecipanti) in relazione al trattamento dei dati personali in conformità con la GCP e le normative europee e locali. Tutte le informazioni che identificano il paziente saranno mantenute riservate e, nella misura consentita dalle leggi e / o dai regolamenti applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili.

Se il nome del paziente o altre informazioni che consentono potenzialmente l'identificazione del paziente compaiono su qualsiasi documento di studio, deve essere cancellato prima che una copia del documento venga mostrata al Promotore o ai suoi rappresentanti (pseudo-anonimizzazione). Secondo la Direttiva 95/46 / CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati, GDPR), la pseudo-anonimizzazione dei dati del partecipante implica la sostituzione di qualsiasi caratteristica identificativa dei dati con un valore che non consente di identificare direttamente l'interessato. La chiave del codice (ID paziente) rimane presso il Centro clinico ed è coperta dall'obbligo di riservatezza.

I nomi dei partecipanti alla sperimentazione o qualsiasi altro dato che ne consenta l'identificazione non saranno raccolti e registrati nella Case Report Form (CRF). Nella CRF verrà registrato solo il codice del partecipante (ovvero l'ID paziente). Tutte le informazioni raccolte nella CRF saranno rese accessibili agli investigatori autorizzati dal PI in qualità di responsabile del trattamento nel delegation log degli studi di ciascun centro clinico e l'accesso sarà possibile esclusivamente attraverso il nome utente e la password forniti a ogni investigatore che partecipa allo studio. I risultati dello studio raccolti su un database specifico dello studio verranno archiviati in conformità con le leggi sulla protezione dei dati e in conformità con l'Aggiunta Integrata alla ICH E6 (R1) E6R2.

L'Azienda come responsabile del trattamento dei dati garantirà che:

- i pazienti arruolati nello studio ricevono informazioni dettagliate sul perché i loro dati sono necessari e su come verranno utilizzati;
- è in atto una procedura per rispondere alle richieste di informazioni da parte dei soggetti iscritti allo studio;
- è in atto una procedura per trattare tempestivamente qualsiasi richiesta di informazioni sulla gestione dei dati personali o richiesta di accesso nei termini e nei termini stabiliti dalla legislazione applicabile;

e che i responsabili del trattamento dei dati opportunamente identificati garantiranno che:

- i dati clinici sono elaborati solo per la gestione per la quale sono raccolti, come specificato nel protocollo di studio;

- tutti coloro che trattano i dati personali sono responsabili del rispetto delle buone pratiche di protezione dei dati e sono adeguatamente formati e controllati.

In conformità con la GCP, le informazioni sullo studio saranno tenute al sicuro da adeguate misure fisiche, tecniche, organizzative e di altro tipo per salvaguardare i dati dello studio e prevenirne la riproduzione o l'elaborazione non autorizzata o illegale o la perdita o la distruzione accidentale. Le informazioni sullo studio saranno accessibili solo al personale autorizzato e saranno conservate solo per il tempo necessario.

Il responsabile della gestione dei dati adotterà le misure appropriate per garantire che vengano messe in atto misure tecniche e di sicurezza adeguate durante il trasferimento dei dati di studio all'interno dell'unità di gestione dei dati e che tali trasferimenti di dati vengano effettuati in conformità con la legge locale applicabile. L'assicurazione della qualità valuterà regolarmente il processo e le prestazioni in relazione alla gestione delle informazioni personali. Questa politica verrà aggiornata, se necessario, per riflettere le migliori pratiche in materia di gestione, sicurezza e controllo dei dati.

Tutte le responsabilità sopra indicate sono supervisionate dal Responsabile della protezione dei dati, come definito nel Regolamento Articolo 37 UE 2016/679 (GDPR).

Schedula dello studio: Trattamento e valutazioni

Procedure	Baseline	Randomizzazione	Trattamento		Post-trattamento
	(entro 8 ore prima della randomizzazione)		Tocilizumab ev (8 mg/Kg) (T1)	Tocilizumab ev (8 mg/Kg) (T1+12 ore)	Sino a 14 gg da T1
Trattamento		●	X	X	
Consenso Informato	X				
Criteri Inclusion/esclusione	X				
Dati demografici	X				
Esame medico completo	X				
Anamnesi (condizioni mediche correnti/trattamenti farmacologici)	X				
Assistenza respiratoria	X		X	X	X
Esami laboratorio ¹	X		X	X	X
EGA arterioso ²	X		X	X	X
Valutazione clinica ³	X		X	X	X
Trattamenti concomitanti	X		X	X	X
Eventi Avversi ⁴	X		X	X	X

1) Esami di laboratorio:

Emocromo, SGOT, SGPT, bilirubina, creatinina, PCR, IL-6, LDH, ferritina, D-dimero:

- giorni 1, 3, 7, 14

Procalcitonina:

- giorno 1

²) EGA arterioso programmato:

- giorni 1-7 dalla randomizzazione: almeno 1 volta al giorno nella stessa fascia oraria
- giorno 10 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
- giorno 14 dalla randomizzazione: almeno 1 volta

EGA arterioso per aggravamento:

- in qualsiasi momento sulla base della valutazione clinica

³) valutazione clinica:

P/F (rapporto fra PaO₂ arteriosa e FiO₂):

- giorni 1-7 dalla randomizzazione: almeno 1 volta al giorno nella stessa fascia oraria
- giorno 10 dalla randomizzazione: almeno 1 volta
- giorno 14 dalla randomizzazione: almeno 1 volta

⁴) Tutti gli eventi avversi registrati dal momento della firma del consenso informato, per tutto il periodo di trattamento e osservazione fino alla fine dello studio, saranno riportati nel modulo di segnalazione del caso di tossicità e classificati in base al termine CTCAE corrispondente (Versione 5.0).

Bibliografia

- 1) Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33: 869–89.
- 2) Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33: 891–905.
- 3) Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- 4) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- 5) Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; published online Jan 25. DOI:10.1002/jmv.25685.
- 6) Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 529–39.
- 7) Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, et al. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17: 101.
- 8) Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15: 543–50.
- 9) Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May;14(5):339-349.
- 10) Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377:317-328.
- 11) Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, Arrigoni E, Della Casa G, Cerri S, Govoni M, Petricca L, Iannone F, Salvarani C, Sebastiani M. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2019 Oct 29. doi: 10.1111/imj.14670.
- 12) Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23(8):943-947.