

# SINOSI

## TOCIVID-19

*Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19*

**EudraCT Number: 2020-001110-38**  
**clinicaltrials.gov ID NCT04317092**

**Promotore dello studio** Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale –Napoli

### **Comitato Scientifico**

Principal Investigator: Francesco Perrone<sup>1</sup>

Co-Principal Investigators: Paolo Ascierto<sup>1</sup>, Anna Maria Marata<sup>2</sup>, Roberto Parrella<sup>3</sup>, Patrizia Popoli<sup>4</sup>, Carlo Salvarani<sup>5-6</sup>, Maria Carmela Piccirillo<sup>1</sup> (Coordinating Physician)

Investigators: Luigi Atripaldi<sup>3</sup>, Marco Cascella<sup>1</sup>, Massimo Costantini<sup>6</sup>, Giovanni Dolci<sup>5-6</sup>, Nicola Facciolo<sup>6</sup>, Fiorentino Frangola<sup>3</sup>, Marco Massari<sup>6</sup>, Vincenzo Montesarchio<sup>3</sup>, Cristina Mussini<sup>5</sup>, Emanuele Alberto Negri<sup>6</sup>

### **Statisticians**

Ciro Gallo<sup>7</sup>, Paolo Chiodini<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli

<sup>2</sup> Regione Emilia Romagna e CTS AIFA

<sup>3</sup> AORN Ospedali dei Colli – Monaldi - Cotugno - CTO, Napoli

<sup>4</sup> Istituto Superiore di Sanità e CTS AIFA

<sup>5</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

<sup>6</sup> Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

<sup>7</sup> Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

### **Contatti del Promotore**

Unità Sperimentazioni Cliniche - Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli

Tel: +39 081 - 5903571

Fax: +39 081 - 7702938

<http://www.usc-intnapoli.net>

## SINOSI

<b>Titolo dello studio</b>	Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di Tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19
<b>Sigla dello studio</b>	TOCIVID-19
<b>Obiettivo dello studio</b>	Valutare l'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19
<b>Background</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>la polmonite rappresenta la complicanza più frequente e grave in corso di infezione da coronavirus</li><li>IL-6 è uno dei mediatori dell'inflammazione che consegue alla risposta immunitaria contro il virus che si realizza a livello degli alveoli polmonari; tale risposta immunitaria e la conseguente "tempesta citochinica" finiscono con il produrre un significativo danno al parenchima polmonare con una interstiziopatia che riduce notevolmente la funzionalità respiratoria</li><li>Tocilizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il recettore dell'IL-6</li><li>In una esperienza resa nota dai ricercatori Cinesi (XiaolingXu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. chinaXiv: 202003.00026v1) il tocilizumab ha prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in una casistica di 21 pazienti affetti da polmonite severa o critica COVID-19</li><li>Tali risultati hanno dato luogo al disegno di una sperimentazione randomizzata (tocilizumab vs controllo) che dovrebbe chiudersi entro la metà del mese di maggio 2020.</li></ul>
<b>Obiettivo Primario</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ridurre la mortalità in corso di polmonite da COVID-19</li></ul>
<b>Disegno del progetto di studio</b>	Questo progetto è stato scritto al momento della pandemia da coronavirus e mentre in Italia il numero di persone che si infettano o sono ricoverate in ospedale per complicanze respiratorie è drammaticamente in aumento. Pertanto, lo scenario clinico e operativo è estremamente variabile e si prevede che rimarrà tale per un tempo imprevedibile. Inoltre, sono disponibili pochissime prove concrete sul decorso della malattia e molti endpoint intermedi prima dell'uso del farmaco sperimentale.

	<p>Pertanto, è accettato in anticipo che il presente protocollo potrebbe richiedere ripetute modifiche per conformarsi all'evoluzione delle conoscenze sulla pandemia, sul tasso di complicanze e sullo scenario terapeutico per i pazienti che sviluppano polmonite. Si prevede quindi un elevato grado di adattamento, che sarà discusso rigorosamente con il comitato indipendente di monitoraggio dei dati che sarà nominato subito dopo l'approvazione del protocollo.</p> <p><b>Disegno dello studio</b> Al suo concepimento, il progetto di studio include uno studio di fase 2 a braccio singolo e un parallelo studio di coorte, che arruolano pazienti con polmonite COVID-19.</p> <p><b>Studio di fase 2</b> Questo è uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, di fase 2. Tutti i pazienti arruolati sono trattati con tocilizumab. I tassi di letalità a due settimane (14 giorni) e a un mese (30 giorni) sono gli endpoint co-primari. Dai dati disponibili, si può presumere che i tassi di letalità a due settimane e a un mese per la popolazione definita dai criteri di selezione siano rispettivamente del 20% e del 35% (P0). Per verificare l'ipotesi che il farmaco sperimentale possa ridurre del 10% il tasso di letalità (dal 20% al 10% a due settimane e dal 35% al 25% ad un mese dalla registrazione nello studio, P1), 330 pazienti forniranno rispettivamente il 99% e il 95% di potenza, con un errore alfa bilaterale del 2.5% per ogni test. La popolazione della fase 2 sarà definita secondo la strategia intention-to-treatment.</p> <p><b>Studio parallelo di coorte</b> La coorte di studio parallela includerà pazienti che non sono eleggibili per lo studio di fase 2 perché: a) condizioni di emergenza o limiti infrastrutturali o operativi hanno impedito la registrazione prima della somministrazione del farmaco sperimentale o (b) erano stati intubati più di 24ore prima della registrazione o (c) lo studio di fase 2 è chiuso per raggiungimento del campione.</p> <p>Le stesse informazioni pianificate per la coorte di fase 2 sono richieste anche per la coorte parallela di studio. La dimensione del campione della coorte parallela non è definita a priori e la coorte si chiuderà alla fine del progetto complessivo.</p>
<b>Dimensione del campione</b>	Nella coorte di fase 2 verranno arruolati 330 pazienti. Nella coorte parallela di studio il campione non è definito a priori.
<b>Popolazione oggetto di studio</b>	Popolazione in studio: pazienti con polmonite da COVID-19 con deficit di saturazione dell'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero.
<b>Principali criteri</b>	1. Qualsiasi genere

<b>di inclusione</b>	<p>2. Nessun limite di età</p> <p>3. Consenso informato per la partecipazione allo studio (NB. il consenso può essere orale se non è possibile esprimere un consenso scritto. Se il soggetto non è in grado di fornire un consenso informato e un rappresentante autorizzato non è disponibile in tempi molto brevi, il che, a giudizio dell'Investigatore, comprometterebbe il potenziale effetto salvavita del trattamento, il trattamento stesso può essere somministrato senza consenso. Il consenso a rimanere nella ricerca dovrebbe essere richiesto non appena le condizioni del paziente lo consentiranno)</p> <p>4. Diagnosi virologica dell'infezione da Sars-CoV2 (real-time PCR)</p> <p>5. Ricoverato in ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale di polmonite</p> <p>6. Saturazione dell'ossigeno in aria ambiente <math>\leq 93\%</math> o necessità di ossigenoterapia o ventilazione meccanica non invasiva o invasiva (intubazione)</p> <p>7. I pazienti con criteri #4 and #5 che sono già stati trattati con tocilizumab prima della registrazione sono elegibili per la coorte parallela retrospettiva</p>
<b>Principali criteri di esclusione</b>	<p>1. Ipersensibilità nota al tocilizumab o ai suoi eccipienti</p> <p>2. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico</p> <p>3. ALT/AST &gt; 5 volte il limite superiore della norma</p> <p>4. Neutrofili &lt; 500/mm<sup>3</sup></p> <p>5. Piastrine &lt; 50.000/mm<sup>3</sup></p> <p>6. Diverticolite o perforazione intestinale</p>
<b>Durata, dosaggio e schedula del trattamento</b>	<p>Tocilizumab 8 mg/kg fino ad un massimo di 800mg per dose, in infusione della durata di 1 ora. (NB. Si tratta della stessa dose registrata dall'FDA per il trattamento della "tempesta citochinica" conseguente a trattamento con cellule CAR-T)</p> <p>Una seconda somministrazione (stessa dose) può essere somministrata dopo 12 ore se la funzione respiratoria non si è ripristinata, a discrezione dell'Investigatore</p>
<b>Endpoint primario</b>	Tasso di letalità a 14 e 30 giorni dalla registrazione
<b>Endpoint secondari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di letalità a 14 giorni e ad un mese dalla registrazione in relazione al ritardo del trattamento (ricevuto presto dopo la registrazione, ricevuto in ritardo, non ricevuto)</li> <li>Tasso di letalità a 14 giorni e ad un mese dalla registrazione nel sottogruppo dei pazienti di fase 2 che hanno realmente ricevuto il</li> </ul>

	<p>trattamento (ITT modificata)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di letalità a 14 giorni e ad un mese dalla registrazione nella coorte prospettica ITT arruolata con gli stessi criteri di eleggibilità dello studio di fase 2 fino al 24 marzo 2020</li> <li>• Valutazione nelle due corti di : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tempo al decesso</li> <li>○ tempo alla intubazione (per i pazienti precedentemente non intubati)</li> <li>○ tempo alla estubazione definitiva (per i pazienti precedentemente intubati)</li> <li>○ tempo alla indipendenza dalla ventilazione meccanica non invasiva</li> <li>○ tempo alla indipendenza dalla ossigenoterapia</li> </ul> </li> <li>• Andamento dei livelli di IL-6 e CRP e loro correlazione con l'efficacia del trattamento</li> <li>• Andamento del rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></li> <li>• Andamento della temperatura corporea e della conta dei linfociti</li> <li>• Modifiche dello score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</li> <li>• Durata della ospedalizzazione</li> <li>• Risposta radiologica</li> </ul>
<b>Endpoint di sicurezza</b>	Descrivere la tossicità di Tocilizumab
<b>Metodi Statistici</b>	<p>La letalità a 2 settimane è definita come il rapporto tra il numero di soggetti morti entro 14 giorni dall'inizio dello studio di fase 2 e il numero di pazienti arruolati di cui siano disponibili e informazioni basali. La stima puntuale sarà accompagnata dall'intervallo di confidenza esatto al 97.5%.</p> <p>La letalità a 1 mese è definita come il rapporto tra il numero di soggetti morti entro 30 giorni dall'inizio dello studio di fase 2 e il numero di pazienti arruolati di cui siano disponibili e informazioni basali. La stima puntuale sarà accompagnata dall'intervallo di confidenza esatto al 97.5%.</p> <p>Inoltre, i tassi di letalità saranno descritti separatamente per fascia di età e altre caratteristiche di base dei pazienti.</p> <p>Tutte le analisi secondarie saranno considerate come supporto ai risultati primari.</p> <p>Lo studio verrà frequentemente monitorato da un IDMC per quanto riguarda sia i dati di efficacia che di sicurezza.</p>

### Procedure dello studio

Procedure	Basale precedente alla prima somministrazione di tocilizumab (possibilmente non più di un giorno prima)	Periodo di ospedalizzazione dopo il trattamento		Dimissione	Follow-up  Giorno 30
		Prima della eventuale seconda somministrazione di tocilizumab	Ogni giorno durante il ricovero ospedaliero		
Consenso Informato	X				
Criteri di Inclusione ed esclusione	X				
Dati anagrafici	X				
Esame fisico completo, incluso peso e altezza	X				
Anamnesi clinica (incluse patologie precedeti e concomitanti, e terapie mediche in uso)	X				
Emogas analisi <sup>1</sup>	X	X	X	X	
Valutazione dell'assistenza respiratoria	X	X	X	X	
Valutazioni di laboratorio <sup>2</sup>	X	X	X	X	
Livello IL-6 e PCR	X	X	X	X	
ECG	X	X	X	X	
Segni vitali	X	X	X	X	
Score SOFA <sup>3</sup>	X	X	X	X	

Procedure	Basale precedente alla prima somministrazione di tocilizumab (possibilmente non più di un giorno prima)	Periodo di ospedalizzazione dopo il trattamento		Dimissione	Follow-up  Giorno 30
		Prima della eventuale seconda somministrazione di tocilizumab	Ogni giorno durante il ricovero ospedaliero		
TC o RX torace <sup>4</sup>	X			X	
Valutazione degli Eventi Avversi	X	X	X	X	X
Valutazione delle terapie concomitanti	X	X	X	X	
Follow-up di sopravvivenza				X	X

<sup>1</sup>due volte al giorno<sup>2</sup>Esami minimi: emocromo, bilirubina, AST, ALT, creatinina, PT, PTT, LDH, D-dimero<sup>3</sup>Lo score SOFA è calcolato considerando PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, scala dal coma di Glasgow, pressione arteriosa media, e livelli di bilirubina, piastrine e creatinina.<sup>4</sup>La valutazione radiologica è facoltativa. Se è presente la valutazione basale (TC o RX) è prevista una rivalutazione al giorno 7 e successivamente se clinicamente indicata. È richiesta la raccolta dei referti anonimizzati di TC o RX torace mediante caricamento nella scheda raccolta dati elettronica.