

**SINOSI IN ITALIANO**

<b>STUDIO</b>	COVID-SARI-011
<b>FARMACO IN STUDIO:</b>	Sarilumab
<b>TITOLO</b>	STUDIO PILOTA SULL'UTILIZZO DI SARILUMAB IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA COVID-19
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	Valutare la sicurezza e l'efficacia clinica di sarilumab nei pazienti adulti ricoverati in ospedale a causa di una polmonite Covid-19 grave sulla base della percentuale di pazienti che mostrano un miglioramento della funzione respiratoria, descritto come una riduzione $\geq 30\%$ dell'ossigeno richiesto rispetto al basale.
<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b>	<p>Studio monocentrico di dose escalation a singolo braccio in aperto</p> <p>Data l'apparente dose / dose equivalenza PK/PD di 400 mg di tocilizumab a 400 mg di sarilumab, viene proposto un aumento progressivo della dose in base al quale i primi 5 pazienti inclusi saranno trattati con un dosaggio di 200 mg di sarilumab IV. In seguito ad una rivalutazione clinica dopo 12 ore e in caso di assenza di eventi avversi importanti e mancanza di miglioramento della funzione respiratoria e/o persistenza della febbre e marcatori infiammatori persistentemente elevati di nuova somministrazione di 200 mg IV di sarilumab. Nel caso nessun paziente mostri segnali di reazioni avverse e se non viene rilevato un netto miglioramento in <math>&gt; 50\%</math> dei cinque pazienti inizialmente trattati dopo 96 ore dall'ultima somministrazione, il dosaggio sarà aumentato a sarilumab 400 mg IV come prima e seconda dose nei restanti pazienti.</p>
<b>POPOLAZIONE IN STUDIO e NUMERO DI PAZIENTI</b>	Lo studio arruolerà 40 pazienti adulti in totale, per un periodo di circa 6 settimane, ricoverati nell'Unità Interdipartimentale di malattie infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco.
<b>CRITERI DI INCLUSIONE:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età <math>\geq 18</math> anni e <math>&lt;85</math> anni.</li> <li>• Documentata (radiografia del torace o TC), polmonite interstiziale grave (BCRSS <math>\geq 3</math> e <math>&lt;4</math>) con insufficienza respiratoria (che richiede ossigeno supplementare) con test di tampone Covid-19 positivo.</li> <li>• Necessità di una ventilazione con maschera Venturi <math>&gt; 31\%</math> (6L / minuto).</li> <li>• Livelli aumentati di D-dimero (<math>&gt; 1500</math> ng / mL) o D-dimero che aumentano progressivamente (oltre 3 misurazioni consecutive) e raggiungono <math>\geq 1000</math> ng / mL.</li> <li>• Consenso informato firmato.</li> </ul>

<b>CRITERI DI ESCLUSIONE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Et� &lt;18 anni o ≥ 85 anni.</li> <li>• AST / ALT &gt; 5x ULN.</li> <li>• Conta dei neutrofili inferiore a 500 cellule / mL.</li> <li>• Conteggio PTL inferiore a 50.000 cellule / mL.</li> <li>• Sepsis documentata dovuta a infezioni diverse da Covid-19.</li> <li>• Presenza di gravi comorit� (come BPCO, diabete o cardiomiopatie) che possono causare, secondo il giudizio clinico, un risultato sfavorevole.</li> <li>• Diverticolite complicata o perforazione intestinale.</li> <li>• Terapia immunosoppressiva dovuta al trapianto di organi.</li> </ul>
<b>FARMACO IN STUDIO</b>	<p>I primi 5 pazienti saranno trattati con un dosaggio di 200 mg di sarilumab IV come prima dose, seguito da una rivalutazione clinica dopo 12 ore e, in caso di assenza di eventi avversi importanti e di mancanza di miglioramento della funzione respiratoria e/o persistenza della febbre e marcatori infiammatori persistentemente elevati, somministrati nuovamente con ulteriori 200 mg di sarilumab.</p> <p>Se non viene rilevato un netto miglioramento (come definito nell'obiettivo primario) in &gt; 50% dei cinque pazienti inizialmente trattati dopo 96 ore dall'ultima somministrazione, il dosaggio sar� aumentato a sarilumab 400 mg IV come prima e seconda dose nei restanti pazienti.</p> <p>Preparazione della dose da 200 mg IV: una siringa preriempita monodose contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg / ml) aggiunta a 100 ml di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione endovenosa di 1 ora.</p> <p>400 mg di preparazione della dose per via endovenosa: due siringhe preriempite monodose, ciascuna contenente 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg / ml) aggiunti a 100 ml di cloruro di sodio allo 0,9% per un'infusione endovenosa di 1 ora.</p>
<b>OBIETTIVO PRIMARIO</b>	<p>L'obiettivo principale di questo studio � quello di valutare la sicurezza e l'efficacia clinica di sarilumab nei pazienti adulti ricoverati in ospedale a causa di una polmonite Covid-19 grave sulla base della percentuale di pazienti che mostrano un miglioramento della funzione respiratoria, descritto come una riduzione ≥30% dell'ossigeno richiesto rispetto al basale.</p>

<b>OBIETTIVI SECONDARI</b>	<p>Potenziale efficacia di sarilumab nella polmonite Covid-19:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nei pazienti con febbre al basale, valutazione del tempo alla risoluzione della febbre, definita come temperatura corporea <math>\leq 36,6</math> ° C axilla, <math>\leq 37,8</math> ° C rettale o timpanica per almeno 48 ore senza antipiretici;</li><li>• Valutazione della carica virale, sangue ed espettorato per COVID-19 prima della somministrazione di sarilumab, 48 ore e 96 ore dopo la somministrazione;</li><li>• Valutazione della concentrazione plasmatica di Il-6, TNF-<math>\alpha</math>, Il-10 e GM-CSF pre-trattamento e 96 e 120 ore dopo il trattamento;</li><li>• Valutazione del tasso di progressione della frazione WBC di granulociti immaturi - IG - (conteggi assoluti e%) e dei parametri morfologici-funzionali definiti da:<ul style="list-style-type: none"><li>- complessità citoplasmatica</li><li>- intensità di fluorescenza</li><li>- dimensioni</li><li>- ampiezza di distribuzione degli eventi su entrambi gli assi del citogramma WDF.</li></ul></li></ul>
<b>PROGRAMMA DELLE VALUTAZIONI</b>	<p>I pazienti saranno seguiti per almeno 6 settimane dopo l'arruolamento. Durante il ricovero, saranno misurati i segni vitali, la temperatura corporea e il rilascio di ossigeno due volte al giorno, lo stato clinico e i campioni di sangue giornalieri, il sangue e l'espettorato per la valutazione della carica virale di Covid-19 prima della somministrazione di sarilumab, 48 ore e 96 ore dopo la somministrazione e il sangue per valutare la concentrazione plasmatica di Il-6, TNF-<math>\alpha</math>, Il-10 e GM-CSF pre-trattamento e 96 e 120 ore dopo il trattamento. Una volta dimessi i pazienti, le successive visite possono avvenire in remoto tramite le opzioni disponibili per le telecomunicazioni (ad es. Telefono, Internet).</p>
<b>CONSIDERAZIONI STATISTICHE</b>	<p>Considerando che non sono disponibili dati sull'efficacia di sarilumab nella polmonite Covid-19, non è stato eseguito alcun calcolo formale della dimensione del campione. Tutte le variabili di efficacia e sicurezza raccolte saranno riassunte da statistiche descrittive, come osservazioni di gruppo totali o riassunte dal tipo di trattamento antivirale concomitante, e le variazioni dal basale valutate nel tempo con opportuni test statistici inferenziali assumendo un livello alfa di errore del 5%.</p>
<b>DURATA DELLO STUDIO</b>	6 settimane

Procedure di studio	Visita di Screening	Baseline	Follow-up giornaliero						Post-dimissione
Giorno	-1 o 1	1	2	3	4	5	7	15 o dimissione	45
Finestra (giorni)							±2	±3	±15
Screening/Baseline:									
Inclusione/Esclusione	X								
Consenso informato	X								
Dati demografici e anamnesi	X								
Arruolamento		X							
Trattamento:									
Somministrazione del farmaco in studio		X							
Valutazioni:									
Temperatura corporea	X	Pre-dose e per 4 volte al giorno (Giorni 1-4); 2 volte al giorno (Giorno 5 – dimissione)						X	
Somministrazione di Ossigeno e ossigenazione	X	4 volte al giorno (Giorni 1-4); Giorno 4-dimissione registrare i risultati come da valutazione						X	
Saturazione a riposo	X	4 volte al giorno (Giorni 1-4); Giorno 4-dimissione registrare i risultati come da valutazione						X	
Valutazioni cliniche giornaliere	X	Giornalmente fino a dimissione						X	
Stato vitale (e causa del decesso)		Giornalmente fino a dimissione						X	
Segni vitali (oltre temperature e saturazione)	X	Giornalmente fino a dimissione						X	
Esame fisico limitato	X					X			
Registrazione farmaci		Giornalmente fino a dimissione						X	
Eventi avversi	X	Giornalmente fino a dimissione						X	X
Test di laboratorio Standard-of-Care:									
Risultati Ematologici	X	Giornalmente (Giorni 1-4); Giorno 4-dimissione registrare i risultati come da valutazione						X	

Procedure di studio	Visita di Screening	Baseline	Follow-up giornaliero						Post-dimissione
Giorno	-1 o 1	1	2	3	4	5	7	15 o dimissione	45
Finestra (giorni)							±2	±3	±15
Risultati di chimica del sangue	X	Giornalmente (Giorni 1-4); Giorno 4-dimissione registrare i risultati come da valutazione						X	
Risultati Proteina C Reattiva	X	Giornalmente fino a dimissione						X	
Biomarkers/Research:									
Citochine sieriche tra cui IL-6		X	X	X	X		X	X	X <sup>4</sup>
sIL-6R sierica		X	X			X	X		
Sangue / espettorato per la valutazione della carica virale Covid-19	X	Giornalmente fino a dimissione						X	X <sup>4</sup>