

**Titolo:** Studio multicentrico randomizzato per valutare l'efficacia di tocilizumab in pazienti con polmonite severa da Coronavirus 2019 (Covid-19) che falliscono la terapia con glucocorticoidi.

**Promotore:** AOU di Modena, via del Pozzo 71, 41124 Modena MO, Italia

**Sperimentatore principale:** prof.ssa Cristina Mussini - AOU di Modena, via del Pozzo 71, 41124 Modena MO, Italia - [cristina.mussini@unimore.it](mailto:cristina.mussini@unimore.it) - +393332494376

**EudraCT Number:**2020-005291-35

### **Background e razionale**

Dopo 10 mesi di pandemia di SARS-CoV2 non è ancora chiaro quale possa essere il miglior standard di cura per il trattamento di COVID19. Sulla base di ampi studi clinici randomizzati, solo i glucocorticoidi hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la mortalità soprattutto tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Tuttavia, il tasso di mortalità nello studio RECOVERY è rimasto alto al 20%, il che significa che è necessaria una terapia di salvataggio dopo il fallimento di questi trattamenti. Al momento non sono stati pubblicati i dati sulla percentuale di pazienti con COVID19 grave che peggiora dopo glucocorticoidi, tuttavia abbiamo condotto un'analisi sui nostri quasi 400 pazienti trovando questa percentuale intorno al 30%. Alcuni agenti immunomodulatori, principalmente tocilizumab, anakinra e baricitinib, sono stati testati in studi osservazionali sulla base della loro possibile attività contro la tempesta di citochine che caratterizza i quadri clinici COVID19 più gravi e i risultati sono stati incoraggianti. In effetti, baricitinib ha dimostrato di essere efficace in combinazione con remdesivir ed è stato recentemente approvato dall'FDA. Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, della classe IgG1, diretto sia contro il recettore IL-6 solubile sia contro il recettore IL-6 legato alla membrana. Una revisione sistematica e una meta-analisi di 10 studi osservazionali comprendenti 1358 pazienti hanno dimostrato che la mortalità era inferiore del 12% per i pazienti COVID-19 trattati

con tocilizumab rispetto ai pazienti che non erano stati trattati. Il numero necessario per il trattamento era 11, suggerendo che ogni 11 pazienti COVID-19 trattati con tocilizumab, 1 morte potrebbe essere prevenuta. Tocilizumab è stato testato anche in studi clinici randomizzati con risultati discordanti. In un comunicato stampa di una società farmaceutica viene riportata l'assenza di prove di miglioramento clinico e riduzione del rischio di mortalità quando si confrontano i pazienti trattati con tocilizumab rispetto al placebo nello studio COVACTA in doppio cieco. Al contrario, un rischio ridotto del 44% di ventilazione meccanica nelle persone trattate con tocilizumab è stato osservato nello studio EMPACTA che includeva pazienti con una maggiore gravità della malattia al momento dell'arruolamento e un significativo arricchimento nelle minoranze etniche ispaniche, native americane e nere rispetto alla popolazione target esaminata in COVACTA.

Inoltre, sono stati recentemente pubblicati i risultati di CORIMUNO, uno studio clinico randomizzato multicentrico francese che include 129 pazienti (65 standard di cura + 64 tocilizumab), mostrando un effetto benefico di tocilizumab rispetto allo standard di cura nel ridurre la ventilazione meccanica e / o la mortalità a 14 giorni. Recentemente, un comunicato stampa dello studio REMAP-CAP ha affermato che i dati dello studio hanno prodotto un *odds ratio* stimato di 1.87 per un risultato migliore con tocilizumab rispetto a nessuna modulazione immunitaria, con un alto grado di certezza statistica (99.75% di probabilità che tocilizumab sia superiore a nessuna modulazione immunitaria). Al momento, ciò che appare chiaro è che tocilizumab non è efficace in pazienti con malattie moderate, quindi in presenza di un rapporto  $pao_2 / fio_2 < 300$  mmhg poiché 3 studi condotti su pazienti con polmonite COVID-19 non grave hanno dimostrato che il farmaco non era efficace. I risultati discordanti possono essere spiegati da diversi criteri di inclusione, dosi di farmaci, metodi di studio e competenza clinica generale nella gestione di pazienti con COVID-19 grave. In realtà, il farmaco è ampiamente utilizzato nella pratica clinica come trattamento di salvataggio per la polmonite critica in pazienti che hanno fallito lo standard di cura.

## **Obiettivo primario**

Valutare l'efficacia di tocilizumab nel prevenire l'intubazione o la morte in pazienti con polmonite grave da COVID-19 la cui funzione respiratoria peggiora in presenza di glucocorticoidi.

### **Obiettivi secondari**

Valutare la corretta tempistica di somministrazione di tocilizumab.

Valutare la sicurezza di tocilizumab dopo glucocorticoidi.

### **DISEGNO DELLO STUDIO**

Si tratta di uno studio prospettico di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia di tocilizumab in pazienti con polmonite COVID-19 in fallimento ai glucocorticoidi.

I pazienti con polmonite COVID 19 grave, ricoverati in ospedale, con necessità di ossigenoterapia e con un rapporto  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  compreso tra 250 e 150 mmHg riceveranno eparina a basso peso molecolare (LMWH) a una dose profilattica e desametasone 6 mg al giorno per 10 giorni.

Nel caso in cui il rapporto  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  in aria ambiente dei pazienti diminuisca di oltre il 20% rispetto al valore basale (al momento dell'inizio del desametasone) e / o si verifichi distress respiratorio ( $\text{RR} > 30$  atti resp /min e / o uso di muscoli respiratori accessori) nonostante il trattamento dopo 36 ore dalla prima dose di desametasone (sulla base dell'esperienza clinica), i pazienti saranno randomizzati a ricevere oppure no 2 dosi di tocilizumab a 12 ore di distanza l'una dall'altra, alla dose di 8 mg / kg dose massima 800 mg per somministrazione.

A causa dell'elevato rischio di riattivazione del virus Herpes Simplex (HSV), ai pazienti che ricevono glucocorticoidi + tocilizumab verrà prescritto aciclovir 400 mg due volte al giorno.

### **POPOLAZIONE DELLO STUDIO**

La popolazione dello studio include pazienti con polmonite grave da COVID-19 che richiedono cure ospedaliere.

I criteri di inclusione sono:

- età  $\geq$  18 anni;
- Consenso informato per la partecipazione allo studio;
- diagnosi di infezione da Sars-CoV2 (PCR);
- Ospedalizzazione;
- Diagnosi clinica/strumentale (tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione o radiografia del torace o ecografia polmonare) di polmonite COVID-19;
- Rapporto  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  in aria ambiente  $< 250$  mmHg e diminuito di oltre il 20% e / o distress respiratorio ( $\text{RR} > 30$  atti resp /min e / o uso di muscoli respiratori accessori), nonostante il trattamento ad almeno 36 ore dalla prima dose di desametasone. L'intervallo è stato scelto sulla base dell'esperienza clinica in merito alla tempistica del miglioramento clinico dopo l'inizio di questo trattamento;
- una condizione di iperinflamazione, definita dalla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri in qualsiasi momento dal ricovero: a) linfociti  $< 1000/\text{mmc}$ ; b) ferritina  $> 500$  ng/ml; c) LDH  $> 300$  U/L; d) D-Dimero  $> 1000$  ng/ml; e) PCR  $> 3$  mmg/dL.

I criteri di esclusione sono:

- Pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto con rapporto  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 250$  mmHg;
- Ventilazione invasiva (intubazione oro-tracheale);
- Nota ipersensibilità al TCZ o ai suoi eccipienti;
- Condizioni cliniche che controindicano TCZ e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico: ad es. Glutammato-piruvato transaminasi (GPT) o glutammina ossalacetica transaminasi (GOT)  $> 5$  volte il limite superiore della norma, neutrofili  $< 500 / \text{mmc}$ , piastrine  $< 50.000 / \text{mmc}$ , diverticolite o perforazione intestinale, sospetto di tubercolosi latente;

- Uso precedente o concomitante di altri immunomodulanti per COVID-19: anti-IL-1, JAK-inibitori, altri anti-IL-6;
- PCT >0,5 ng/ml

## PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO

### **Terapia sperimentale con TCZ. Durata, dosaggio e programma di trattamento**

Data la poca esperienza e in analogia con la sindrome da rilascio di citochine dopo la terapia CAR-T in cui la maggior parte delle risposte si verifica dopo due somministrazioni, alla popolazione nel braccio sperimentale verrà applicato il seguente schema posologico:

1. Tocilizumab 8 mg / kg (dose massima per singola infusione: 800 mg) da somministrare per infusione endovenosa della durata di 60 minuti secondo il seguente schema posologico:
  - prima infusione entro 4 ore dalla randomizzazione
  - seconda infusione 12 ore dopo la prima infusione

### ***Standard of care***

Sulla base dello studio RECOVERY, desametasone sarà somministrato a tutti i pazienti alla dose di 6 mg al giorno per 10 giorni + EBPM a dose profilattica. Lo standard di cura potrebbe essere modificato dallo sperimentatore durante lo studio in relazione alle condizioni cliniche del paziente.

Remdesivir può essere aggiunto in base all'approvazione di AIFA, al dosaggio di 200 mg il giorno 1 seguito da 100 mg nei giorni 2-5.

Per tutta la durata dello studio non saranno consentiti i seguenti trattamenti:

- l'uso concomitante di bloccanti di IL-1, inibitori di Janus Kinase Inhibitor (JAK), inibitori di IL-17 e inibitori di TNF;
- l'uso concomitante di idrossiclorochina o colchicina;

- l'uso concomitante di siero iperimmune.

## ENDPOINT DELLO STUDIO

L'endpoint primario è definito dal verificarsi, entro 4 settimane dalla randomizzazione, di uno di questi 3 eventi:

- a) ingresso in ICU (Unità di Terapia Intensiva) con ventilazione meccanica invasiva;
- b) morte per tutte le cause;
- c) raggiungendo una  $PaO_2 / FiO_2 < 130$  mmHg nell'aria ambiente

La valutazione degli endpoint secondari viene eseguita nell'ordine in cui sono presentati gli obiettivi secondari dello studio:

- 1) ingresso in terapia intensiva con ventilazione meccanica invasiva;
- 2) mortalità per tutte le cause;
- 3) durata del supporto dell'ossigeno;
- 4) durata della ventilazione non invasiva;
- 5) durata del ricovero;
- 6) tossicità misurata secondo uno standard riconosciuto a livello internazionale;
- 7) valutazione dei livelli di IL-6 e di proteina C reattiva (CRP) sierica e della loro correlazione con il risultato;
- 8) valutazione dei livelli di ferritina, lattato deidrogenasi (LDH) e D-dimero e loro correlazione con il risultato;
- 9) valutazione dell'andamento del rapporto  $PaO_2 / FiO_2$  nell'aria ambiente e sua correlazione con il risultato.

## VALUTAZIONI CLINICHE

Le valutazioni sono programmate nelle quattro settimane dello studio o fino a quando il paziente non si ritira dallo studio a causa di morte, ricovero in unità di terapia intensiva o aggravamento clinico.

Il giorno 1 è il giorno della randomizzazione, indipendentemente dall'ora in cui viene eseguita (00-24). Gli esami effettuati per la valutazione dell'idoneità prima della

randomizzazione possono essere utilizzati per il giorno 1. Gli esami richiesti sono quelli previsti dal protocollo. Il medico è libero di prescrivere test aggiuntivi a sua discrezione. In caso di interruzione anticipata dello studio per trasferimento in terapia intensiva o aggravamento clinico, le valutazioni previste dal protocollo sono sospese.

La tempistica degli EGA arteriosi programmati e le valutazioni di laboratorio sono descritte nell'Appendice 1. Durante i giorni programmati di valutazione, saranno raccolti temperatura, saturazione e frequenza respiratoria per tutti i pazienti.

## **PROCEDURE DI REGISTRAZIONE E RANDOMIZZAZIONE**

I pazienti idonei verranno registrati in un database centralizzato. La randomizzazione avverrà su base competitiva e bilanciata tra i centri clinici partecipanti.

Le liste di randomizzazione, stratificate per centro, saranno preparate utilizzando blocchi permutati di varie dimensioni in ordine casuale. La randomizzazione sarà effettuata dalla CRO 7 giorni su 7, 24 ore su 24. Questa operazione determina anche la registrazione dei pazienti arruolati.

## **DIMENSIONE DEL CAMPIONE**

La dimensione del campione viene calcolata utilizzando le statistiche chi-quadrato di Pearson per una differenza di proporzioni. Le ipotesi sono che la probabilità di base di sviluppare l'esito composito primario entro 28 giorni dalla randomizzazione (quando il rapporto  $PaO_2 / FiO_2$  è sceso di  $> 20\%$  dal livello all'inizio dello standard di cura (SoC) in ospedale) è del 22,0% per le persone che hanno fallito il trattamento con SoC (desametasone o altro trattamento di prima linea attualmente raccomandato) e che l'inizio di tocilizumab ridurrà questa probabilità a 13,5%. Pertanto, ipotizziamo una riduzione del rischio dell'8,5% e un rapporto di rischio (RR) di 0,61. Queste ipotesi si basano sull'effetto clinico minimo che non vogliamo perdere e su precedenti stime di rischio osservate in studi clinici randomizzati. Il rischio di base che combina tutti gli studi in una recente meta-analisi di RCT era del 22%. Nello studio Corimuno, la differenza di rischio era dell'11,1% e  $RR = 0,61$  mentre nello studio Covacta la differenza di rischio

era del 13,3% e  $RR = 0,69$ . Poiché Covacta includeva pazienti con malattia meno grave rispetto al nostro target arruolato, riteniamo che sia ragionevole aspettarsi che tocilizumab avrà un impatto leggermente maggiore nella nostra popolazione di studio sulla scala RR. Nello studio EMPACTA pubblicato di recente, che ha arruolato pazienti più simili alla nostra popolazione target, i rischi day28 erano del 19,3% nel placebo rispetto al 12,0% nel tocilizumab con un  $HR = 0,56$  (IC 95%: 0,33-0,97). In termini di differenza di rischio lo studio è conservativo. Anche il rischio di base è conservativo in quanto plausibilmente le persone che falliscono il SoC potrebbero avere un rischio sottostante più elevato di quello osservato negli RCT. Assumiamo anche un test bilaterale (con un'ipotesi nulla di nessuna differenza tra l'avvio di tocilizumab o meno) e errore di tipo I = 5%. Il calcolo delle stime del rischio per le singole componenti dell'endpoint composito è complicato perché ognuna di queste è rischi concorrenti. Il risultato composito è stato infatti scelto per rimuovere questa complicanza.

Per avere almeno l'80% di potenza statistica, sarà necessario reclutare 320 pazienti per gruppo (640 in totale). Poiché stiamo pianificando di reclutare da 41 centri clinici in tutta Italia, ciò equivale a una media di 15 pazienti arruolati per centro partecipante che riteniamo sia un obiettivo realistico per le ondate pandemiche attuali e successive (vedi Appendice per l'elenco dei centri partecipanti). Anche se il numero di centri attivi dovesse scendere del 26% a 30, un'arruolamento medio di 21 pazienti per centro sarà sufficiente per raggiungere l'obiettivo.