

SINOSSI RESCAT

Studio prospettico randomizzato multicentrico di fase I/IIa sull'impiego di cellule stromali mesenchimali allogeniche nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2

EudraCT Number: 2020-001577-70

Promotore dello studio: Massimo Dominici, Direttore Unità Operativa Complessa di Oncologia, Programma di Terapia Cellulare ed Immuno-oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia;

E-mail: massimo.dominici@unimore.it; Telefono: 059 4222858; Segreteria: 059 4222858; Fax: 059 4223341. Via del Pozzo 71 - 41124 - Modena.

Coordinatore dello studio: Prof. Enrico Clini, Unità Operativa Complessa di Malattie Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia.

Comitato Clinico-Scientifico:

¹Massimo Dominici: Principal Investigator

²Rachele Ciccocioppo: Co-Principal Investigator

³Enrico Clini: Co-Principal Investigator

Collaboratori: ⁴Giacomo Bellani, ⁵Vincenzo Bronte, ⁶Ernesto Crisafulli, ⁷Giovanna D'Amico, ⁸Francesca Elice, ⁹Rosaria Giordano, ¹⁰Adriano Peris, ⁹Daniele Prati, ⁴Emanuele Rezoagli, ⁸Marco Ruggeri, ¹¹Nino Stocchetti, ¹²Yvan Torrente, ¹¹⁻¹³Elisa R. Zanier

del 20/05/2020

Affiliazioni:

¹Unità Operativa Complessa di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia;

²Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina, A.O.U.I. Policlinico G.B. Rossi & Università di Verona;

³Unità Operativa Complessa di Malattie Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena Policlinico, Università di Modena e Reggio Emilia;

⁴ASST Monza, Dipartimento di Emergenza e Urgenza, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Monza (MB);

⁵Unità Operativa Complessa di Immunologia; Dipartimento di Medicina, A.O.U.I. Policlinico G.B. Rossi & Università di Verona;

⁶Unità Operativa Complessa di Malattie dell'Apparato Respiratorio; Dipartimento di Medicina, A.O.U.I. Policlinico G.B. Rossi & Università di Verona.

⁷Unità di Immunologia ed Terapie Cellulari, Fondazione M. Tettamanti De Marchi, Clinica Pediatrica Università degli Studi Milano Bicocca, Monza (MB);

⁸Unità Operativa Complessa di Ematologia, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 "Berica", Vicenza.

⁹Laboratorio di Medicina Rigenerativa – Cell Factory, Unità Operativa Complessa Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;

¹⁰SOD Cure Intensive del Trauma e delle Gravi Insufficienze d'Organo, Centro Regionale di Riferimento ECMO, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;

¹¹Rianimazione 1 Fiera Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Viale Scarampo, Torre 6 - 20148 Milano Italy, Terapia Intensiva Neuroscienze, Padiglione Monteggia, Fondazione IRCCS Cà Granda Osp. Maggiore Policlinico, Milano, Università di Milano

¹²Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Unit of Neurology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano Italy

¹³Laboratorio di Danno Cerebrale Acuto e Strategie Terapeutiche, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.

del 20/05/2020

Comitato Produzione:

Giuseppe Astori: Laboratorio Terapie Cellulari Avanzate (LTCA), Unità Operativa Complessa di Ematologia, Azienda AULSS 8 “Berica”, Vicenza;

Franco Bambi: SOC Immunoematologia, Medicina Trasfusionale e Laboratorio Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze;

Laura Fiammenghi, Maria Carlotta Spano: Rigenerand srl - Medolla (Modena)

Giuseppe Gaipa: Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza;

Tiziana Montemurro, Lorenza Lazzari: Laboratorio di Medicina Rigenerativa – Cell Factory, Unità Operativa Complessa Centro Trasfusionale, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Comitato Regolatorio:

Simona Guidi: Rigenerand srl - Medolla (MO);

Monica Santimaria: U.O.C. Medicina Nucleare, Ospedale S. Bortolo, AULSS 8 “Berica”, Vicenza.

Elenco delle Cell Factory partecipanti allo studio:

Emilia Romagna: Rigenerand srl, Via Maestri del Lavoro, 4 - 41036 - Medolla (MO).

Lombardia: Laboratorio di Medicina Rigenerativa – Cell Factory Fondazione IRCCS – Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza, 35 - 20122 – Milano (MI).

Lombardia: Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo Via Pergolesi, 33 – 20900 - Monza (MB).

Toscana: Cell Factory Meyer, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Viale G. Pieraccini, 24 - 50139 – Firenze (FI).

Veneto: Laboratorio di Terapie Cellulari Avanzate (LTCA), Azienda AULSS 8 “Berica”, Contrà San Francesco, 41 - 36100 – Vicenza.

Contract Research Organization (CRO):

CORESEARCH, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology; Via Tiziano Vecellio, 2 – 65124 Pescara

del 20/05/2020

SINOSSI

Titolo dello studio	Studio prospettico randomizzato multicentrico di fase I/IIa sull'impiego di cellule stromali mesenchimali allogene nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2
Sigla dello Studio	RESCAT: REscuing patients with SARS-CoV-2 pneumonia with Cell Advanced Therapy
Obiettivo dello studio	Valutare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia dell'impiego terapeutico di cellule stromali mesenchimali in pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2.
Background	<p>- La polmonite secondaria all'infezione da <i>severe acute respiratory syndrome-coronavirus</i> (SARS-CoV)-2 e la conseguente sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) rappresentano una temibile complicanza in quanto gravata da elevata mortalità. Essa è legata all'insufficienza respiratoria che deriva dalla critica risposta infiammatoria acuta sistemica, definita tempesta citochinica, che a livello polmonare compromette gli scambi gassosi e la successiva funzionalità degli organi vitali. Di conseguenza, molti pazienti necessitano di assistenza respiratoria/ventilatoria. Ad oggi, non esiste un trattamento efficace standardizzato, anche se nella stragrande maggioranza dei casi si impiegano farmaci anti-virali e anti-malarici, oltre alla terapia di supporto. Lo sviluppo di nuove terapie e di vaccini rappresenta il principale obiettivo delle ricerche in corso.</p> <p>- Le cellule stromali mesenchimali (MSC) hanno elevate capacità immunomodulanti e rigenerative. In particolare, nei modelli sperimentali di ARDS, le MSC si sono rivelate in grado di modulare la risposta infiammatoria, favorire la riparazione tissutale, aumentare la clearance dei patogeni e ridurre la gravità delle lesioni e, quindi, della disfunzione polmonare. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che le MSC sono efficaci nel ridurre il danno polmonare e la mortalità anche nelle forme indotte da virus influenzali. Da notare che sono stati condotti diversi studi clinici in cui l'uso endovenoso di MSC in pazienti con ARDS è risultato promettente in termini di sicurezza ed efficacia.</p> <p>- Dati <i>in vivo</i> ed <i>in vitro</i> hanno inoltre dimostrato che le MSC possono determinare una significativa riduzione dell'adesione e aggregazione piastrinica, legata all'espressione sulla superficie cellulare di proteoglicani. Questo aspetto potrebbe essere di particolare rilevanza nel contesto della polmonite da SARS-CoV-2. Infatti, il danno endoteliale diretto e il conseguente innesco della coagulazione stanno emergendo come effetti comuni nel paziente COVID-19 critico. Pertanto, le MSC potrebbero giocare un ruolo anche contro questo inatteso quanto drammatico danno tissutale, spesso non limitato ai polmoni. In ultima analisi, le MSC rappresenterebbero una preziosa risorsa terapeutica sia contro l'infiammazione sia contro la trombosi in corso di SARS-CoV-2.</p> <p>- Per quanto riguarda la polmonite da infezione da SARS-CoV-2, recentemente è stato pubblicato uno studio condotto nel corso della epidemia cinese su sette pazienti affetti da tale patologia e con condizioni cliniche in rapido peggioramento che sono stati sottoposti</p>

del 20/05/2020

	<p>a una infusione di MSC allogeneiche alla dose di 1×10^6 cellule pro-chilo di peso corporeo. I risultati hanno chiaramente dimostrato l'assenza di reazioni allergiche o infusionali, di infezioni secondarie e di eventi avversi gravi o fatali. Inoltre, entro 2-4 giorni dall'infusione, è stato osservato un miglioramento della ossigenazione in tutti i casi, un calo della proteina C reattiva e dei livelli di citochine infiammatorie, un aumento dei valori di linfociti e un miglioramento del quadro clinico e radiologico. Beneficio terapeutico e sicurezza sono stati descritti anche in un caso di polmonite da SARS-CoV-2 grave trattata con MSC da cordone ombelicale. Da segnalare, infine, che nel database www.ClinicalTrial.gov e www.chictr.org.cn sono presenti 24 trial clinici in cui MSC di diversa origine vengono testate nella polmonite da SARS-CoV-2 al fine di valutarne la sicurezza (fase I) e l'efficacia (fase II) e sono in fase attiva di arruolamento.</p> <p>Tali evidenze, unitamente alla situazione epidemiologica e ai quadri clinici relativi al SARS-CoV-2 con cui ci stiamo confrontando attualmente, hanno determinato la spinta ad effettuare una sperimentazione clinica su scala nazionale sull'impiego delle MSC nella polmonite severa da SARS-CoV-2.</p>
Obiettivo primario	<p>Valutazione della fattibilità e della sicurezza dell'impiego di un Prodotto Medicinale In fase di sperimentazione (IMP) costituito da MSC allogeneiche per trattare la polmonite severa da infezione da SARS-CoV-2 attraverso la capacità di trattare tutti i pazienti arruolati e il monitoraggio della quota di eventi avversi codificati in accordo al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.</p>
Obiettivi secondari	<p>Valutazione dell'efficacia di due infusioni endovenose di MSC allogeneiche effettuate a distanza di 5 giorni, in termini di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalità a 2 e 4 settimane dal termine del trattamento, - andamento del rapporto PaO_2/FiO_2 giornaliero, - valutazione del tempo all'intubazione, - tempo all'indipendenza dalla ventilazione meccanica non invasiva, - tempo all'indipendenza dall'ossigeno-terapia, - durata dell'ospedalizzazione, - risposta radiologica. <p>In parallelo, verranno valutati i seguenti parametri di laboratorio: rapporto tra conte assolute di polimorfonucleati neutrofili e linfociti, conta piastrinica, volume piastrinico, proteina C-reattiva, ferritinemia, procalcitonina, LDH, fibrinogeno, D-dimero.</p> <p>Infine, verrà effettuato uno studio comparativo sul pattern citochinico e profilo immunofenotipico cellulare sia su campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), sia di sangue periferico prima e dopo 1 e 2 settimane dalla seconda infusione in un subset di pazienti al fine di definire i meccanismi patogenetici del danno in corso di COVID-19 e il meccanismo d'azione delle MSC in questo specifico setting clinico.</p>
Obiettivo terziario	<p>Stabilire quale sia tra le tipologie di IMP utilizzati, stratificati in base all'origine tissutale delle MSC (cordone ombelicale, sangue di cordone ombelicale, midollo osseo, tessuto adiposo), quello</p>

del 20/05/2020

	associato a miglior risultato in termini di sicurezza ed efficacia in questo specifico setting clinico.
Endpoint primari	<p>La fattibilità verrà valutata attraverso la valutazione della capacità di produzione da parte delle Cell Factory partecipanti allo studio di un'adeguata quantità di lotti di prodotto cellulare sufficienti a trattare il 100% dei pazienti reclutati. Inoltre, verrà validato il processo di trasferimento del prodotto cellulare presso l'Unità Clinica di impiego, affinché siano garantiti tutti i requisiti di qualità, sicurezza e proprietà terapeutiche con particolare riferimento al mantenimento della vitalità dello stesso. Verrà, infine, implementato un protocollo di impiego al letto del paziente che rispetti le Good Clinical Practice, incluse le dovute misure di contenimento.</p> <p>La sicurezza verrà valutata mediante la registrazione di tutti gli eventi avversi come codificato dal Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0, sulla base della durata, intensità, e possibile associazione con il trattamento oggetto dello studio. In particolare, si terrà conto del numero assoluto/percentuale di Suspected Unexpected Severe Adverse Reactions (SUSAR) e di Severe Adverse Reactions (SAR) registrate nel corso del trial a 2 e 4 settimane dal trattamento con MSC che non devono superare il limite del 10%.</p>
Endpoint secondari	<p>L'efficacia verrà testata mediante la valutazione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) mortalità (%) a 2 e 4 settimane, b) percentuale di variazione del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ quotidiano rispetto al basale, c) percentuale di pazienti in ventilazione invasiva meccanica, d) giorni in ventilazione meccanica non invasiva, e) giorni in ossigenoterapia, f) risposta radiologica g) giorni di ospedalizzazione h) percentuale di cambio di score radiologico rispetto al basale <p>Variazione dei parametri di laboratorio a 2 e 4 settimane (rapporto tra conte assolute di polimorfonucleati neutrofili e linfociti, conta piastrinica, volume piastrinico, proteina C-reattiva, ferritinemia, procalcitonina, LDH, fibrinogeno, D-dimero) a 2 e 4 settimane rispetto al basale ed espressi come percentuale.</p> <p>Modifiche del pattern citochinico e del profilo immunofenotipico cellulare su campioni di BAL e sangue periferico, valutati tramite ELISA, citofluorimetria e single cell RNAseq, prima e dopo 1 e 2 settimane di follow-up rispetto al basale.</p>
Endpoint terziario	Prevediamo di trattare un gruppo di 10 casi con MSC da cordone ombelicale, un gruppo di 10 casi con MSC da sangue di cordone ombelicale, un gruppo di 10 casi con MSC da midollo e un gruppo di 10 casi con MSC da tessuto adiposo. Valuteremo il confronto percentuale del numero totale di eventi avversi, SUSAR e SAR relativi al trattamento, unitamente ai parametri di efficacia registrati a seguito dell'impiego dei diversi IMP nei vari gruppi.
Disegno dello studio	Si tratta di uno studio clinico avviato da uno sperimentatore prospettico, multicentrico, aperto, randomizzato, controllato di fase

del 20/05/2020

	I/IIa che prevede la valutazione della fattibilità, sicurezza ed efficacia di due infusioni endovenose di MSC allogeniche a distanza di 5 giorni \pm 48 ore in pazienti affetti da polmonite severa da infezione da SARS-CoV-2 ricoverati e seguiti presso COVID Unit (sia intensive, sia semi-intensive).
Classificazione, descrizione e denominazione IMP	<p>Il prodotto cellulare impiegato in questo studio clinico ha come principio attivo MSC allogeniche la cui caratterizzazione morfologica, fenotipica e funzionale risponde ai requisiti codificati dalla International Society for Cell & Gene Therapy. Tale prodotto cellulare viene fornito da ogni Cell Factory partecipante allo studio a seguito di un processo produttivo autorizzato AIFA, come di seguito specificato per ogni IMP:</p> <p>IMP-1: UC-MSC, cellule stromali mesenchimali da cordone ombelicale, prodotte dall'officina farmaceutica Laboratorio di Terapie Cellulari Avanzate AUSSL8 Berica - Vicenza (codice di autorizzazione: aM-49/2019, aM-49bis/2019);</p> <p>IMP-2: CF-CB-MSC, cellule stromali mesenchimali da sangue di cordone ombelicale, prodotte dall'officina farmaceutica della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano (codice di autorizzazione: aM-51/2018, aM-51bis/2018);</p> <p>IMP-3: CFM-1-BM-MSC, cellule stromali mesenchimali da midollo osseo, prodotte dall'officina farmaceutica dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze (codice di autorizzazione: aM-73/2019);</p> <p>IMP-4: RR002, cellule adipose perivascolari stromali mesenchimali (AD-PC-MSCs), prodotte dall'officina farmaceutica RIGENERAND di Medolla (MO) (codice di autorizzazione: aM-25/2020);</p> <p>IMP-5: PTC-MSC-TP, cellule stromali mesenchimali da midollo osseo, prodotte dal Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica Stefano Verri, Monza (codice di autorizzazione: aM-185/2017, aM-185bis/2017).</p> <p>Sebbene ciascuno dei citati IMP abbia dimostrato elevati profili di sicurezza in diversi setting clinici, al momento non esistono dati per stabilire eventuali differenze tra gli IMP previsti all'interno di RESCAT sia in termini di sicurezza sia di efficacia in questo specifico setting clinico. I risultati sinora accumulati in altre patologie infiammatorie e immuno-mediate, non suggeriscono differenze sostanziali in base al tessuto di origine. Tuttavia, non vi sono informazioni disponibili che indichino se tra essi esista un IMP più adatto a questo nuovo contesto clinico. Inoltre, la drammaticità della situazione epidemiologica in cui ci troviamo pone l'urgenza di individuare presidi terapeutici efficaci che possano essere rapidamente introdotti in uno studio clinico controllato. Queste ragioni ci hanno spinto a proporre un impiego di un approccio "multi-source MSC".</p>
Dimensione del campione	Riteniamo di arruolare un totale di 60 casi consecutivi da assegnare in modo randomizzato 2:1 al braccio trattato con MSC + terapia standard (gruppo sperimentale) o al braccio di controllo trattato con sola terapia standard (gruppo di controllo).
Popolazione oggetto di studio	Pazienti adulti ricoverati in COVID Unit intensive e semi-intensive a causa della necessità di supporto ventilatorio per polmonite da SARS-CoV-2.

del 20/05/2020

Principali criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Firma del consenso informato, • Pazienti di entrambi i generi, di età compresa tra 18 e gli 80 anni (incluse), • Pazienti con una diagnosi virologica di infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante real time-Polymerase Chain Reaction, • Ospedalizzazione per diagnosi clinica e radiologica di polmonite, • Valore di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso tra 150-300 tale da richiedere ossigenoterapia e indicazione a supporto respiratorio non invasivo tramite CPAP (positive pressure respiratory) o ventilatorio tramite NPSV (nasal pressure support ventilation), • Pressione arteriosa sistolica >90 mm Hg in assenza di supporto aminico, • Modified Early Warning Score (MEWS) <3, • Assenza di neoplasia attive note.
Principali criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Non volontà a dare il consenso, • Storia nota di abuso alcolico o di stupefacenti nei 12 mesi precedenti l'inclusione, • Presenza di comorbidità significative, come ipertensione arteriosa incontrollata, patologie psichiatriche o neurologiche invalidanti, insufficienza d'organo (insufficienza renale definite come valore di clearance della creatinine al di sotto di 50 ml/min o da un valore di creatinine sierica ≥ 2.0 mg/dl; insufficienza epatica definite da un valore di bilirubina totale ≥ 2.0 mg/dl e di $\text{AST} + \text{ALT} \geq 2.5 \times$ il valore massimo normale; insufficienza cardiaca definite da una frazione di eiezione $\leq 40\%$), o qualunque altra condizione clinica rilevante, come stabilito dal Principal Investigator, • Presenza di malattie cardio-polmonari croniche avanzate, come ILD (pneumopatia ostruttiva, fibrosi interstiziale polmonare, proteinosi alveolare, alveolite allergica), • Pazienti con anomalie elettrocardiografiche clinicamente rilevanti, come stabilito dal Principal Investigator, • Pre-esistente patologia trombo-embolica, • Neoplasia attiva nota, • Pazienti con anamnesi positiva per reazione allergica severa (ad esempio, gonfiore della bocca e della gola, difficoltà respiratorie, ipotensione, o shock) che hanno richiesto intervento medico, • Pazienti con test positive per virus dell'immunodeficienza umana o epatite B o C attiva o tubercolosi o qualunque altra infezione virale (virus influenzali, adenovirus e altri virus respiratori), • Pazienti in stato di gravidanza, o con test di gravidanza positive, o in allattamento, • Pazienti che hanno subito interventi chirurgici maggiori, sia open sia per via laparoscopica, entro i 3 mesi prima dello screening, • Precedente trapianto di cellule staminali emopoietiche, • Pazienti in terapia immunosoppressiva,

del 20/05/2020

	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti che stanno ricevendo o che hanno ricevuto entro 2 mesi prima dell'arruolamento in questo studio clinico, qualunque altra terapia sperimentale.
Durata, dosaggio e schema di trattamento	<p>Lo schema terapeutico consta di due infusioni endovenose di $1.0-1.5 \times 10^6$ MSC pro-chilo di peso corporeo a distanza di 5 giorni \pm 48 ore. La somministrazione del prodotto cellulare non sarà mascherata e durerà 30 minuti. La seconda infusione avrà luogo in assenza di reazioni infusionali e di effetti collaterali imputabili alla terapia cellulare a seguito della prima infusione.</p> <p>I casi che entreranno a far parte del braccio di controllo riceveranno il trattamento comunemente effettuato e basato sull'impiego di anti-virali autorizzati e/o idrossiclorochina.</p> <p>Tutti i casi riceveranno ossigeno-terapia al fine di raggiungere una saturazione minima del 94%.</p>
Durata del follow-up	<p>Sono previsti un follow-up a breve termine dopo 4 e 48 ore da ogni infusione di MSC per valutare eventuali reazioni infusionali, un follow-up a medio termine di due e quattro settimane dall'ultima somministrazione di MSC per valutare eventi avversi e un follow-up a 6 mesi per eventuali effetti collaterali a lungo termine ed esiti fibrotici della polmonite.</p>
Metodi statistici	<p>Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti reclutati verranno espresse come frequenze e percentuali in caso di variabili categoriche, o come mediane e range interquartile in caso di continue. Gli obiettivi verranno valutati a 4 ore, 48 ore, 7 giorni, 14 giorni, e 28 giorni dal termine del trattamento o dall'arruolamento, come appropriato. L'obiettivo primario di questo studio è rappresentato dalla fattibilità e dalla sicurezza della terapia con MSC. La sicurezza verrà valutata in base all'incidenza degli AE e SAE, e sarà paragonata tra i due gruppi mediante il Fisher's exact test.</p> <ul style="list-style-type: none"> Il rapporto PaO_2/FiO_2 giornaliero, i valori dei parametri di laboratorio e il profilo citochinico (variabili continue) saranno valutati come differenze all'interno di ogni gruppo (dal valore di base) e tra i gruppi (ad ogni follow-up), mediante test appaiati e non appaiati non parametrici, rispettivamente. La percentuale di mortalità e la quota di pazienti in ventilazione meccanica (variabili dicotomiche) saranno valutate mediante l'incidenza e saranno paragonate con il Fisher's exact test tra i gruppi. I giorni di ventilazione meccanica non-invasiva, I giorni dall'indipendenza dall'ossigeno-terapia e I giorni di ospedalizzazione (variabili numeriche) saranno valutati come differenze tra i gruppi (ad ogni follow-up) mediante il Fisher's exact test.
Durata prevista dello studio	<p>La durata dello studio prevista è di 12 mesi: dalla data dell'arruolamento del primo paziente alla data dell'ultimo follow-up dell'ultimo paziente arruolato.</p>
Risultati attesi	<p>Per quanto riguarda la fattibilità, a seguito di una ricognizione interna sulla capacità manifatturiera di ogni Cell Factory partecipante allo</p>

del 20/05/2020

studio, prevediamo di poter trattare tutti i 40 pazienti della coorte intention-to-treat.

Per quanto riguarda la sicurezza, a seguito delle evidenze raccolte da revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate in letteratura sull'impiego di MSC in studi clinici e sulla base di esperienze personali, non sono attesi problemi di sicurezza di rilievo.

Per quanto riguarda l'efficacia, ci aspettiamo una riduzione della mortalità a 2 e 4 settimane dal termine del trattamento, unitamente ad un miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio. E' verosimile attendersi anche una riduzione consistente della fibrosi polmonare.

Nel caso in cui uno specifico IMP mostri un profilo di sicurezza e di efficacia superiore rispetto agli altri utilizzati, ci sarà la possibilità di indirizzare la produzione delle diverse Cell Factory verso il prodotto cellulare identificato, nonché di pianificare studi di fase IIb/III estremamente informativi. Ciò rappresenterebbe un enorme passo in avanti.

del 20/05/2020

Programma delle valutazioni

Procedures	Visit 1 Screening/Enrollmen t/ Baseline Day	Visit 2 IMP infusion #1*	Visit 3 +4 infusion#1	Visit 4 +48 h infusion#1	Visit 5 IMP infusion#2*	Visit 6 +4 h infusion #2	Visit 7 +48 h infusion #2	Visit 8 Day 14 ±6h	Visit 9 Day 28 ±2 days	Visit 10 Day 180 ±7 days
Informed consent	x									
Demographics	x									
Medical history	x							x	x	x
Complete physical exam (and BMI calculation)	x							x	x	x
Vital Parameters	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Arterial Blood Gas (ABG)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blood collection (for cytokine panel, immune cells) 30 cc (if applicable)	x							x	x	
Bronchoalveolar Lavage collection (if applicable)	x							x		
Complete Blood Count (CBC)	x			x	x		x	x	x	x
Coagulation and Metabolic Panel (CMP)	x			x	x		x	x	x	x
Troponin I	x			x	x		x	x		
Inflammatory markers	x			x	x		x	x	x	x
Modified Early Warning Score assessment - MEWS	x	x		x	x		x	x		
Chest radiograph or CT scan ¹	x							x	x ¹	x ¹
Pregnancy test (women with childbearing potential, without signs or current history)	x									
Review of Inclusion/Exclusion criteria	x									
Concomitant medication review	x									
IMP administration (intravenous infusion)*		x			x					

del 20/05/2020

Injection site assessment*		x	x	x	x	x	x	x	x	
Concomitant Therapies	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse event assessment			x	x		x	x	x	x	x
Monitoring for respiratory parameters (P/F, PEEP, PS, compliance in hours)	x	x		x	x		x	x		
12 leads ECG	x	x			x			x		
Monitoring: transfusion incompatibility/infection*		x	x	x	x	x	x			
Monitoring: need for Ventilator	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Monitoring: cardiac arrest or death		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Adverse event review and evaluation		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Complete Case Report Forms (CRFs)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

- Solo nel gruppo sperimentale.