

**RIASSUNTO IN ITALIANO DELLO STUDIO  
SPERIMENTAZIONE CLINICA CON FARMACI**

**Sperimentatore Responsabile** Prof Pietro Minuz

**Reperto** Medicina Generale C **Direttore U.O.C. Prof. Pietro Minuz**

**Titolo dello Studio:** Studio multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco su uso di Acido acetilsalicilico nella prevenzione della polmonite grave da SARS-CoV2 nei pazienti ospedalizzati (Asperum)

**Codice EudraCT** 2020-006130-12

**Codice Protocollo Asperum** Versione 1 del 28/12/2020

**Patologia trattata Polmonite COVID-19** **Classificazione ICD9** \_\_\_\_\_

**Fase della ricerca:** I ☐ II ☐ III ☒ IV ☐

**Studio multicentrico** SI ☒ NO ☐

N. di centri italiani 3 (*Allegare elenco centri partecipanti*)

N. centri totali 3

Coordinatore della ricerca Prof. Pietro Minuz  
Verona

Centro: UOC Medicina Generale C AOUI

Numero pazienti:

Totali: 204

in Italia 204

locali 120

X **Farmaco** Acido acetilsalicilico Cat. ATC B01AC06 Ditta confezionato Farmacia AOUI  
Verona

IL PRESENTE MODULO VA COMPILATO IN TUTTE LE SUE PARTI – E' SCONSIGLIATO FARE COMPLETO RIFERIMENTO AD EVENTUALI ALLEGATI (AD ESEMPIO, RIEMPIRE LE VARIE VOCI CON "VEDI ALLEGATO XX").

### ***Sintesi delle premesse teoriche:***

Vi sono evidenze di un'associazione tra entità clinica della malattia COVID-19 e la sua gravità con indici di flogosi ed innesco del processo trombotico (Ackermann et al. 2020). Studi clinici e meccanicistici hanno identificato passaggi chiave nell'interazione tra processo infiammatorio e trombosi nel contesto di COVID-19 e di altre condizioni cliniche di infiammazione batterica e virale e modelli sperimentali di infiammazione sterile. Il modello che si sta configurando riconosce il ruolo centrale delle piastrine che condizionano la trombogenesi attraverso un'attività procoagulante che affianca i meccanismi noti dell'aggregazione con alcuni aspetti di similitudine rispetto a quanto ampiamente documentato nell'ambito dell'aterotrombosi e par altri aspetti alle microangiopatie trombotiche (Taus et al 2020). Preliminari osservazioni indicano che l'uso di inibitori di P2Y12 in corso di polmonite da pneumococco possa migliorare nell'uomo il quadro infiammatorio e la funzione respiratoria. Esistono inoltre evidenze derivanti da studio osservazionale retrospettivo che i pazienti con polmonite COVID-19 trattati con acido acetilsalicilico presentano una probabilità dimezzata di progressione verso una più grave insufficienza respiratoria richiedente ventilazione meccanica e passaggio in terapia intensiva non associata ad un maggior rischio di sanguinamento (Chow et al. 2020).

L'ipotesi che sorregge il presente progetto di studio è che nell'ambito di Covid-19 l'attivazione piastrinica avvenga con meccanismo dipendente dall'infiammazione e che la profilassi antitrombotica con basse dosi di acido acetilsalicilico instaurata precocemente in pazienti non critici, come sono quelli accolti in reparti di degenza ordinaria, possa ridurre l'incidenza di trombosi polmonari e del danno respiratorio e multiorgano contribuendo a migliorare l'esito clinico nei pazienti con polmonite causata da virus SARS-CoV2.

La prevenzione dell'attività trombogenica delle piastrine mediante acido acetilsalicilico potrebbe prevenire l'aggravamento dei pazienti Covid-19. Tanto più precoce è l'inizio del trattamento rispetto all'ospedalizzazione e quindi alla presentazione conclamata della polmonite, tanto maggiore dovrebbe essere il beneficio atteso.

Il trattamento con acido acetilsalicilico è attuabile in tutti i pazienti Covid-19, indipendentemente dallo schema di trattamento utilizzato per la loro condizione (antivirali, antinfiammatori, antibiotici), salvo specifiche controindicazioni all'uso di acido acetilsalicilico, o di placebo.

Analogamente a quanto osservato in altre condizioni cliniche, per ottenere un efficace effetto antiplastrinico sarà utilizzata acido acetilsalicilico non gastroprotetta in una somministrazione giornaliera.

### ***Sintesi della letteratura disponibile (max 5 referenze bibliografiche, allegare gli articoli originali):***

Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. Published online 2020:Online ahead of print. doi:10.1056/NEJMoa2015432

Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, McCurdy MT, Tabatabai A, Kumar G, Park P, Benjenk I, Menaker J, Ahmed N, Glidewell E, Presutto E, Cain S, Haridasa N, Field W, Fowler JG, Trinh D, Johnson KN, Kaur A, Lee A, Sebastian K, Ulrich A, Peña S, Carpenter R, Sudhakar S, Uppal P, Fedeles BT, Sachs A, Dahbour L, Teeter W, Tanaka K, Galvagno SM, Herr DL, Scalea TM, Mazzeffi MA. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. Anesth Analg. 2020 Oct 21, Online ahead of print. doi: 10.1213/ANE.0000000000005292.

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135:2033–2040. doi:10.1182/blood.2020006000

Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, Kwan JM, Krause DS, Lee AI, Halene S, Martin KA, Chun HJ, Hwa J. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2020 Nov 19:1-16. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1

Taus F, Salvagno G, Canè S, Fava C, Mazzaferri F, Carrara E, Petrova V, Barouni RM, Dima F, Dalbeni A, Romano S, Poli G, Benati M, De Nitto S, Mansueto G, Iezzi M, Tacconelli E, Lippi G, Bronte V, Minuz P. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Dec;40(12):2975-2989. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315175.

### **Obiettivo dello studio:**

Obiettivo primario dello studio è verificare l'efficacia della somministrazione di acido acetilsalicilico vs placebo nel prevenire il peggioramento degli esiti clinici nei pazienti ricoverati con diagnosi di Covid-19, avendo come endpoint primario dello studio il peggioramento clinico del paziente nei primi 15 giorni dalla randomizzazione.

Tale endpoint è definito come l'accadere del primo tra i seguenti eventi

- Trasferimento in terapia Intensiva con necessità di ventilazione meccanica
- Decesso per qualsiasi causa
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> minore di 150 mm Hg

Obiettivi secondari dello studio sono:

- Verificare l'effetto della somministrazione di acido acetilsalicilico sugli indici clinici di pazienti ricoverati con diagnosi di COVID19
- Verificare l'effetto della somministrazione di acido acetilsalicilico su alcuni biomarcatori di interesse in pazienti ricoverati con diagnosi di COVID19
- Verificare l'effetto della somministrazione di acido acetilsalicilico sull'esito clinico dei pazienti ricoverati con diagnosi di COVID19
- Verificare la sicurezza della somministrazione di acido acetilsalicilico in pazienti ricoverati con diagnosi di COVID19

**Popolazione dello studio:** Volontari sani SI ☐ NO X Pazienti SI X NO ☐

Ricoverati SI X NO ☐ Ambulatoriali SI ☐ NO X Entrambi SI ☐ NO X

Neonati (<1aa) SI ☐ NO X Bambini (1-12aa) SI ☐ NO X Ragazzi (12-18aa) SI ☐ NO X

Adulti (18-65aa) SI X NO ☐ Anziani (>65aa) SI X NO ☐

Uomini SI X NO ☐ Donne SI X NO ☐ Entrambi SI X NO ☐

### **Regime di ricovero dei pazienti nel corso della Sperimentazione:**

Ricovero ospedaliero X Day hospital ☐ Ambulatoriale ☐ Altro ☐ \_\_\_\_\_

### **Sintesi dei criteri di inclusione:**

- Ricovero ordinario in reparto di area medica dedicato a pazienti Covid-19
- Positività mediante RT\_PCR della ricerca di materiale genetico di SARS-CoV2
- Polmonite Covid-19 con quadro clinico moderata in base ai parametri clinici

- Saturazione O<sub>2</sub> >94% con FiO<sub>2</sub> massima 32%
- Atti respiratori <30/minuto
- Età superiore a 18 anni
- Consenso alla partecipazione allo studio

Poiché al momento non è possibile garantire la non contaminazione da parte del virus del modulo di consenso cartaceo, e quindi le conseguenti problematiche che ne derivano per la conservazione dei moduli, si procederà con l'acquisizione verbale del consenso del paziente, da parte del medico che propone l'adesione allo studio. Verrà in ogni caso consegnato al paziente l'informativa studio e l'informativa trattamento dati; il professionista che testimonia il rilascio del consenso apporrà poi la firma sul modulo "attestazione rilascio consenso" e questo verrà conservato unitamente alla documentazione dello studio. L'acquisizione del consenso verbale avverrà in presenza di un testimone imparziale (operatore non coinvolto direttamente nello studio) che attesterà l'avvenuta somministrazione del consenso apponendo la data e la firma sul modulo "attestazione rilascio consenso". Non appena la situazione lo permetterà, verrà recuperato il consenso scritto del paziente.

### ***Sintesi dei Criteri di esclusione:***

- Trattamento antitrombotico con qualsiasi farmaco inclusa l'acido acetilsalicilico già in atto per indicazione clinica
- Infezione batterica in atto
- Neoplasia attiva o in terapia di mantenimento
- Impossibilità a fornire un volontario consenso
- Qualunque controindicazione assoluta all'uso di acido acetilsalicilico
- Malattia peptica attiva
- Sanguinamento patologico maggiore in atto.
- Recente (<30 giorni) sanguinamento maggiore in qualunque sede
- Recente sanguinamento intracranico
- Necessità di utilizzare dosi terapeutiche di anticoagulanti orali o eparine
- Necessità di utilizzare antiplatestrici in associazione per indicazione clinica
- Ipersensibilità al principio attivo acido acetilsalicilico o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipersensibilità a antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Insufficienza epatica grave (classe C Child-Pugh).
- Insufficienza cardiaca grave (classe 3-4 NYHA)
- Conta piastrinica inferiore a 150000/mm<sup>3</sup>
- Alterazione dell'emostasi (INR > 1,5, APTT > 1,5)
- Fibrinogeno plasmatico <100 mg/dL
- Pressione arteriosa superiore a 160/100 mmHg
- Concomitante trattamento con inibitori del reuptake di serotonina
- Partecipazione ad altra sperimentazione clinica con farmaco

### ***Disegno dello studio:***

☒ **controllato**                      ☐ **non controllato**

☒ **vs Placebo**

☐ **vs altro Farmaco / altra combinazione di farmaci**

☐ **vs diversa posologia / diverso schema terapeutico** dello stesso farmaco

☐ **vs diversa preparazione** farmaceutica

☐ **vs nessun trattamento**

☐ **vs altro trattamento** non farmacologico

☐ **aperto**

☒ **doppio cieco**

☐ **singolo cieco**

☐ cross-over

☒ parallelo

☒ randomizzato

☐ non randomizzato

**Trattamenti:**

**GRUPPO SPERIMENTALE**

<b>FARMACO</b>	<b>DOSE/DIE</b>	<b>N. SOMMINISTRAZIONI/die</b>	<b>DURATA</b>
Acido acetilsalicilico	100 mg al giorno (300 il primo giorno)	1	15 giorni

**GRUPPO DI CONTROLLO (1)**

<b>FARMACO</b>	<b>DOSE/DIE</b>	<b>N. SOMMINISTRAZIONI/die</b>	<b>DURATA</b>
Placebo (amido e silice colloidale)	1	1	15 giorni

**Eventuali trattamenti concomitanti:**

Saranno permessi tutti i farmaci utilizzati nel trattamento della infezione da virus Sars-CoV2 compresi eparine per la profilassi del tromboembolismo venoso come enoxaparina 4000 U ed i corticosteroidi, come da circolare Ministero della Salute del 9 dicembre 2020 (ed eventuali successivi aggiornamenti). Sono permessi i farmaci ritenuti necessari per eventuali comorbidità presenti, non comprese tra quelle che costituiscono criterio di esclusione. Nei pazienti sopra i 65 anni o nei pazienti con storia personale di malattia peptica non attiva è raccomandata la prescrizione di inibitori della pompa protonica a dose terapeutica.

**Visite ed esami previsti dallo Studio (allegare Flow-chart):**

La valutazione dell'esito clinico combinato (endpoint primario) avverrà nei primi 15 giorni dalla randomizzazione.

La valutazione dei biomarcatori (vedi endpoint secondari) avverrà dopo 24, 48 ore e dopo 7 giorni di trattamento mediante raccolta di campioni di sangue in provette e urine che verranno analizzati presso i laboratori dei centri partecipanti allo studio.

La valutazione degli indici clinici (vedi endpoint primari e secondari) avverrà ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento sperimentale. I medici che nei singoli centri parteciperanno allo studio avranno il compito di rilevare i parametri clinici come da normale pratica clinica e trascriverli nella cartella clinica e sulla scheda di raccolta dati.

La valutazione degli esiti clinici (vedi endpoint secondari) avverrà dopo 7 e 15 giorni di trattamento e comunque in occasione di eventi considerati indice (es. necessità di trasferimento in reparto di terapia intensiva, alla dimissione) e sarà effettuata dai medici che seguono il paziente come da normale pratica clinica e dal medico partecipante allo studio all'interno delle singole unità.

Lo studio sarà concluso alla data della dimissione dell'ultimo paziente.

Activity	<b>Basale</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>
	Ricovero	24 ore	48 ore	7 giorni	15 giorni	Dimissione
Consenso Informato	x					
Criteri InCLUSIONE/ ESCLUSIONE	x					
Caratteristiche demografiche	x					
Storia medica	x					
Trattamenti concomitanti	x					
Randomizzazione	x					
Somministrazione farmaco	x	x	x	x	x	
Valutazione <b>indici clinici</b>	X	X	X	X	X	
Raccolta campione di sangue	X	X	X	X	X	
Analisi <b>biomarcatori</b>	X			X	X	
TAC	X					
<b>Valutazione esiti clinici</b>				X	X	X
Eventi avversi		X	x	x	x	X

### ***Sintesi dei parametri di valutazione dell'efficacia primari e secondari:***

**L'endpoint primario** dello studio è un endpoint composito definito come il peggioramento clinico del paziente nei primi 15 giorni dalla randomizzazione.

Tale endpoint è definito come l'accadere del primo tra i seguenti eventi

- Trasferimento in Terapia Intensiva con necessità di ventilazione meccanica
- Decesso per qualsiasi causa
- (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> minore di 150 mm Hg)

### **Endpoint secondari**

Ia. Temperatura corporea ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

Ib. Atti respiratori / minuto ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

Ic. Saturazione arteriosa O<sub>2</sub> ed emogasanalisi a 7 e 15 giorni

Id. Emocromo con conta piastrinica, piastrine reticolate, morfovolumetria piastrinica, conta eosinofili ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

Ie. Uso di ossigeno se saturazione <92% ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

If. Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

Ig. Progressione del quadro radiologico nei 15 giorni di durata del trattamento

Ih. Indici di danno d'organo (transaminasi, troponina, creatinemia) ogni 24 ore per tutti i 15 giorni di durata del trattamento

Ila. Indici di flogosi (emocromo con conta leucocitaria, PCR, D-dimero, citochine IL-1, IL-6, fibrinogeno, albumina) prima della randomizzazione, dopo 24 ore e 48 ore, dopo 7 e dopo 15 giorni

Ilb. Indici piastrinici ed emostatici (Trombossano B2 sierico, 11-deidro Trombossano XB2 urinario, conta piastrinica, piastrine reticolate, coniugati piastrine/leucociti, P-selettina nel plasma a ed espressione P-selettina piastrinica, prima della randomizzazione, dopo 24 e 48 ore, dopo 7 e dopo 15 giorni

Ilc. Indici di coagulazione (aPTT e TP) prima della randomizzazione, dopo 24 e 48 ore, dopo 7 e dopo 15 giorni

IIla. Progressione del quadro clinico (indici clinici combinati: ROX index, Sofa score, Apache score) dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIlb. Necessità di eseguire TAC torace per peggioramento degli scambi gassosi dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIlc. Necessità di trasferimento in terapia intensiva dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIId. Necessità di ventilazione meccanica dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIle. Giorni liberi da ventilazione meccanica dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIIf. Comparsa di trombosi venosa/embolia polmonare o trombosi polmonare, deficit (multiorgano (MOF) o evento cardiovascolare dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IIlg. Decesso

IIlh. Dimissione per risoluzione del quadro clinico

### ***Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità:***

IVa. Emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti secondo ISTH bleeding scale dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IVb. Emorragie totali secondo ISTH bleeding scale dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IVc. Emorragie minori secondo ISTH bleeding scale dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IVd Riduzione della conta piastrinica  $<100000/\text{mmc}$  dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento.

IVe Riduzione dei valori di emoglobina superiore a 2 g/dL dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento

IVf Ricorso a trasfusione di sangue dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento.

IVg. Alterazioni inattese di accertamenti clinici laboratoristici dopo 24, 48 ore e dopo 7 e 15 giorni di trattamento.

**Aspetti farmacoeconomici** (qualora sia possibile esplicitare gli elementi di utilità economica derivanti dalla Sperimentazione):

NA

**Durata dello Studio (comprensiva di tutte le fasi: reclutamento, trattamento, follow-up) per paziente e in totale:**

Reclutamento: 2 mesi

Coinvolgimento del paziente: 30 giorni

Durata totale: 90 giorni

### **Statistica**

#### **a) esplicitare come è stata calcolata la dimensione del campione:**

Lo studio è stato disegnato per raggiungere l'80% di potenza nel riuscire a dimostrare una riduzione relativa della proporzione di pazienti che vanno incontro ad un peggioramento clinico del 50% circa (da 37% nel braccio di controllo a 19% nel braccio sperimentale con acido acetilsalicilico) con un errore di I tipo alfa a due code pari al 5%. Secondo queste assunzioni la stima del sample size è pari a 97 casi per gruppo per un totale di 194 casi. Considerando un tasso di drop-out del 5% tale numerosità viene aumentata di 10 casi per un totale di 204 casi 102 per braccio di trattamento.

L'identificazione del 37% di peggioramento clinico è basato sull'analisi dei pazienti ricoverati nella nostra area COVID a marzo ed aprile 2020, selezionati secondo gli stessi criteri di inclusione previsti dal presente studio che siano andati incontro allo stesso end-point composito previsto. In particolare, su 47 pazienti potenzialmente includibili 10 erano andati incontro a decesso, 3 a ricovero in UTI con intubazione e 4 avevano avuto un peggioramento del P/F fino a valori  $<150\text{mmHg}$ .

Per quanto riguarda invece il beneficio atteso, non esistendo al momento trial di intervento randomizzati sull'uso di acido acetilsalicilico nel COVID-19, ci siamo basati sullo studio osservazionale di Chow e colleghi che aveva trovato che i pazienti che assumevano acido acetilsalicilico a basso dosaggio rispetto ai pazienti che non la assumevano, avevano una riduzione di ricoveri in UTI, morte ed intubazione con un hazard ratio che variava tra 0.53 e 0.57 (dopo aggiustamento per i confondenti) in assenza di eventi trombotici o di sanguinamento significativamente diversi (Chow et al. 2020).

#### **b) sintetizzare il piano di analisi dei dati:**

Tutte le statistiche riassuntive saranno fornite in base al gruppo di terapia, incluse frequenza e percentuale (per le variabili categoriche) e media, mediana, deviazione standard, minimo e massimo (per le variabili continue). Saranno calcolati anche gli opportuni intervalli di confidenza al 95%.



Per l'analisi dell'endpoint primario, il confronto della proporzione di pazienti che vanno incontro ad un peggioramento clinico nei due bracci, verrà effettuato mediante test del chi quadro. Inoltre verrà calcolato anche il RR con il corrispondente intervallo di confidenza.

Come analisi secondarie verranno confrontati i singoli endpoint (percentuale di casi trasferiti in terapia intensiva con necessità di ventilazione meccanica, percentuale di casi che muoiono per qualunque causa e percentuale di casi con Pao<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> minore di 150 mmHg) mediante test del chi quadrato o test delle probabilità esatte di Fisher nel caso in cui le frequenze attese lo richiedano e anche in questo caso verranno calcolati i corrispondenti RR con i rispettivi intervalli di confidenza.

Per gli endpoint secondari (gruppo I, II e III verranno utilizzati test del chi quadrato (o delle probabilità esatte di Fisher) nel caso di variabili dicotomiche mentre verranno utilizzati test t di Student nel caso di variabili continue per confrontare i due gruppi. Qualora siano violate le ipotesi di normalità ed omoschedasticità, verrà utilizzato il test della somma dei ranghi di Wilcoxon-Mann-Whitney.

Nel caso di endpoint continui rilevati giornalmente, la progressione dei parametri nel tempo e tra i due gruppi verrà analizzata mediante analisi della varianza a misure ripetute dopo averne verificato le assunzioni. In alternativa si utilizzerà il test di Friedman o un modello a effetti misti. Per gli endpoint di sicurezza (tutti gli endpoint del gruppo IV), verranno analizzate le incidenze e le frequenze di episodi di eventi avversi nei due gruppi associati alla procedura di trattamento. Sarà considerato significativo un p-value inferiore a 5%.

L'analisi per la verifica dell'obiettivo principale verrà effettuata primariamente sulla popolazione Intention to treat (ITT) ovvero includeranno tutti i soggetti così come sono stati randomizzati nei due bracci di trattamento. Tali analisi saranno successivamente eseguite anche sulla popolazione per protocol (PP) che includerà tutti i soggetti che hanno terminato i trattamenti senza deviazioni importanti dal protocollo di ricerca. Relativamente al trattamento dei dati mancanti verranno adottate le tecniche più consone mediante diverse metodiche di imputazione di dati (IPW-inverse probability weighting e metodo LCOF Last-Observation-Carried-Forward) con corrispondente analisi di sensitività.

### **Altre informazioni:**

I dati saranno di proprietà esclusiva del promotore dello studio e dell'azienda ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. I dati pubblicati faranno riferimento al seguente protocollo.


Lo steering committee sarà costituito dai Professori Pietro Minuz, Marco Cattaneo, Roberto Leone, Cristiano Fava (Verona e Milano)

### **Pianificazione dello studio:**

data prevista inizio febbraio 2021

data prevista termine maggio 2021

Il Compilatore



Firma

Prof Pietro Minuz