

SINOSI DELLO STUDIO

Titolo del protocollo	PET/CT with ^{68}Ga -IL2 for imaging IL2R+ cells in COVID-19+ patients La PET/TC con ^{68}Ga -IL2 per l'imaging delle cellule IL2R+ in pazienti affetti da COVID-19
Codice protocollo	IL2-COVID
Fase di sperimentazione clinica	Fase II
Sponsor	Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma
Esame proposto	PET/TC con ^{68}Ga -IL2
Razionale dello studio	<p>In questo studio si propone di utilizzare la PET/TC con ^{68}Ga-IL2 per l'imaging delle cellule esprimenti il recettore per la IL2 (IL2R+) nei pazienti affetti da SARS-CoV-2, al fine di capire meglio i meccanismi patologici responsabili della linfopenia, frequentemente riscontrata nei pazienti COVID.</p> <p>Da diversi studi, infatti, è emerso che in questo tipo di infezione si osservano elevati livelli di IL2, IL2R+, ed altre citochine che configurano il ben noto quadro di "tempesta citochinica". Tale iper-produzione di citochine si associa a linfopenia che è direttamente proporzionale alla gravità delle manifestazioni cliniche.</p> <p>La IL2 marcata con ^{68}Ga andrà a legare le cellule che possiedono l' IL2R in diversi organi e tessuti e pertanto, da una valutazione della sua biodistribuzione, sarà possibile indagare quindi sulle cause della linfopenia e capire, pertanto, se esse vadano incontro ad apoptosi, esaurimento funzionale o se esse migrino in siti inaspettati, e in tal caso, dove. Ciò potrebbe chiarire numerosi aspetti patogenetici ancora non noti e potrebbe aprire nuovi scenari terapeutici.</p> <p>La PET/TC con ^{68}Ga-IL2 sarà eseguita in aggiunta alle metodiche radiologiche tradizionali (RX, TC del torace) eseguite nella normale pratica clinica per la diagnosi della polmonite. I pazienti saranno inoltre sottoposti ad un prelievo di sangue periferico (circa 10 cc) che sarà eseguito in occasione dell'esame PET/TC per la valutazione dell'IL2, IL2R solubile, IL6 e TNF-α e delle cellule linfocitarie che servirà per un approfondito studio delle sotto-popolazioni T-linfocitarie mediante citometria a flusso.</p>
Obiettivo primario	L'obiettivo primario di questo studio pilota è quello di valutare, mediante l'esecuzione di una PET/TC con ^{68}Ga -IL2, la biodistribuzione del radiofarmaco ^{68}Ga -IL2 in 4 pazienti linfopenici affetti da SARS-CoV-2 non in trattamento confrontandola con quella di altri 4 pazienti non linfopenici con polmonite non-COVID relata (gruppo di controllo), al fine di mappare il "trafficking" dei linfociti T-attivati e chiarire le cause della linfopenia.
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare se la PET/TC con ^{68}Ga-IL2 possa essere utilizzata per predire la prognosi di questi pazienti e per selezionare, più precocemente ed in modo non invasivo, quei soggetti candidati a ricevere trattamenti invasivi e mirati. • Correlare l'uptake della ^{68}Ga-IL2 con le differenti sottopopolazioni di linfociti T-attivati.

Disegno dello studio	<p>Studio di tipo prospettico, mono-centrico.</p> <p>Lo studio IL2-COVID prevede l'arruolamento di 4 pazienti linfopenici affetti da SARS-CoV-2 non in trattamento e altri 4 pazienti non linfopenici con polmonite non-COVID relata (gruppo di controllo). L'arruolamento procederà secondo i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.</p> <p>Criteri di inclusione per i pazienti COVID</p> <ul style="list-style-type: none"> - uomo o donna di età maggiore di 18 anni; - diagnosi di infezione da COVID-19 ottenuta mediante tampone eseguito presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma; - diagnosi di polmonite interstiziale (monolaterale/bilaterale, moderata/severa); - esami di laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • WBC < $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ • Linfociti < $1500/\text{mm}^3$ - Parametri clinici: <ul style="list-style-type: none"> • Atti respiratori ≥ 30 /min • SpO₂ $\leq 93\%$ • PaO₂/FIO₂ ratio ≤ 300 - firma del consenso informato; i pazienti devono firmare un consenso informato in cui dichiarano di comprendere la natura sperimentale dello studio; - per le donne in età fertile: test di gravidanza negativo. <p>Criteri di inclusione per i pazienti non-COVID (gruppo di controllo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - uomo o donna di età maggiore di 18 anni; - tampone negativo per infezione da COVID-19; - diagnosi di polmonite (monolaterale/bilaterale, moderata/severa) da altre origini diagnosticata tramite TC e microbiologia; - esami di laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> • WBC: nel range di normalità • Linfociti: nel range di normalità - firma del consenso informato; i pazienti devono firmare un consenso informato in cui dichiarano di comprendere la natura sperimentale dello studio; - per le donne in età fertile: test di gravidanza negativo. <p>Criteri di esclusione (per entrambi i gruppi di pazienti)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti in condizioni critiche che richiedono ricovero in UTI e supporto ventilatorio; - pazienti che abbiano iniziato terapie immunosoppressive per il COVID-19; - pazienti che siano in trattamento immunosoppressivo per altre cause; - pazienti che abbiano effettuato chemioterapie/terapie biologiche/radioterapie nelle 3 settimane precedenti l'arruolamento; - gravidanza; - allattamento. <p>Ciascun paziente arruolato sarà sottoposto a PET/TC con ⁶⁸Ga-IL2 in aggiunta alle metodiche radiologiche tradizionali (RX, TC del torace), eseguite nella normale pratica clinica per la diagnosi della polmonite. In occasione dell'esame PET/TC, sanno inoltre effettuati prelievi di sangue periferico (circa 10 cc/per pazienti) per la valutazione dell'IL2, IL2R solubile, IL6 e TNF-α e delle cellule linfocitarie che servirà per un approfondito studio delle sotto-popolazioni T-linfocitarie (CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD56 e CD20) mediante citometria a flusso.</p> <p>La PET/CT sarà effettuata mediante somministrazione di 10 mcg di IL2</p>
-----------------------------	--

	(dose ritenuta priva di qualsiasi effetto collaterale) marcata con 74 MBq (2mCi) di ^{68}Ga (isotopo Beta+ emittente per studi PET). La dose di radiazioni al paziente è di circa 1.35 mSv, di poco superiore ad una RX diretta addome.
Date pianificate per lo studio	<p>Inizio dello studio/arruolamento: non appena ottenuta l'approvazione da parte del CE</p> <p>Durata dell'arruolamento: entro 2 mesi per i 4 pazienti COVID, entro i 4 mesi per gli altri 4 pazienti non-COVID</p> <p>Fine dello studio: entro 6 mesi dall'inizio dello studio.</p>
Centri coinvolti e pazienti	<p>Studio monocentrico (Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Roma).</p> <p>Numero previsto di pazienti: 8</p>
Popolazione target	<p>Uomini o donne di età maggiore di 18 anni.</p> <p>Diagnosi di polmonite-COVID/non-COVID</p>
Investigational product (IP) Principio attivo Dose Via di somministrazione	<p>^{68}Ga-THP-IL2</p> <p>^{68}Ga = $^{68}\text{Gallio}$; THP = Tris(hydroxypyridinone); IL2 = interleuchina-2 (sinonimo: Proleukin®, aldesleukin).</p> <p>74 MBq</p> <p>endovena</p>
Interpretazione dei risultati	<p>Attraverso un'interpretazione delle immagini di tipo qualitativo, volta alla valutazione della biodistribuzione del radiofarmaco, sarà possibile studiare in quali organi si concentra la IL2 radiomarcata, in virtù del suo legame con le cellule che esprimono IL2R. Ciò potrebbe essere utile per indagare maggiormente sulle cause della linfopenia, frequentemente osservata nei casi più gravi di polmonite da SARS-CoV2, e potrebbe chiarire, pertanto, se le cellule IL2R+ vadano incontro ad apoptosi, esaurimento funzionale o se esse migrino in siti inaspettati, e in tal caso, dove, migliorando quindi le conoscenze sui meccanismi patogenetici di questa infezione.</p> <p>Le analisi delle immagini PET/TC sarà poi correlata con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dosaggio di IL2, IL2R solubile, IL-6, TNF-α (mediante prelievo di sangue); - conta dei linfociti T, linfociti B and cellule NK e sottopopolazioni linfocitarie: CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD56 e CD20 (mediante prelievo di siero che sarà congelato e successivamente analizzato con citometria a flusso).

Follow-up	<p>Per questo protocollo di studio, non sono previste delle vere e proprie visite di follow-up, anche tenendo conto dell'elevata contagiosità dell'infezione da COVID-19.</p> <p>Per ogni paziente, tuttavia, si prevede un follow-up di due mesi dall'esecuzione della PET/TC con ^{68}Ga-IL2. Durante questo lasso di tempo verranno raccolte informazioni riguardanti le condizioni cliniche del paziente, ulteriori indagini diagnostiche, terapie ed outcome mediante comunicazione con il curante.</p> <p>La valutazione della safety della ^{68}Ga-IL2 potrà essere valutata attraverso conference-call con il paziente e/o con il curante.</p>
Analisi statistica	<p>Il presente lavoro è uno studio effettuato su piccola scala, al fine di verificare se il progetto è adeguato, stabilirne la fattibilità e di ricavare le informazioni che permettano di determinare la numerosità del campione per eventuali studi successivi.</p> <p>I dati ottenuti verranno analizzati e riportati con elementi di statistica descrittiva.</p>