

## **Studio randomizzato multicentrico in aperto sull'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19**

17 giugno 2020

**Si è concluso anticipatamente, dopo l'arruolamento di 126 pazienti (un terzo della casistica prevista) lo studio randomizzato che voleva valutare l'efficacia del Tocilizumab somministrato in fase precoce nei confronti della terapia standard in pazienti affetti da polmonite da Covid-19.** Si è trattato di uno studio randomizzato che ha coinvolto 24 centri da 6 regioni del centro-nord Italia. Abbiamo arruolato il primo paziente il 31 marzo e l'ultimo il 24 maggio. L'azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia è stato il promotore. Lo studio è stato concepito e coordinato da specialisti reggiani in malattie infettive, reumatologia, pneumologia nonché statistici e personale di supporto alla ricerca che ne hanno garantito il coordinamento e la buona riuscita.

Al di là dei risultati, lo studio è stato un successo perché, pur nell'assenza di finanziamenti specifici, ha saputo coalizzare ricercatori provenienti da numerose e prestigiose istituzioni italiane. L'azienda produttrice ha fornito gratuitamente il farmaco per lo studio. **Avviato in pieno lockdown, lo studio ha reclutato, formato e coordinato i 24 centri clinici e un centinaio di ricercatori attraverso la posta elettronica, il telefono, qualche volta teleconferenze. Nonostante queste difficoltà siamo riusciti ad ottenere dati di elevata qualità e a contribuire al processo di produzione di conoscenza a livello internazionale.** Questo dimostra che in Italia è possibile realizzare una ricerca di qualità grazie soprattutto alla qualità dei professionisti e dei ricercatori. Un ruolo importante lo ha giocato AIFA che ha semplificato il processo di registrazione ed autorizzazione degli studi clinici su farmaci in area Covid-19.

**Il razionale dello studio era basato sul riscontro, nei pazienti con polmonite COVID-19, di uno squilibrio nella risposta immunitaria all'infezione, caratterizzato da una eccessiva risposta infiammatoria risultata essere inefficace nella eliminazione del virus, ma responsabile di danni ai polmoni e ad altri organi.** L'interleuchina 6 (IL-6) è una citochina proinfiammatoria al centro della risposta infiammatoria per cui, anche in base a studi in vitro e ad alcuni studi osservazionali, è stato ritenuto importante verificare l'efficacia terapeutica della somministrazione precoce di Tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6 già utilizzato nella terapia di diverse patologie reumatologiche, in pazienti con forme medio-gravi di polmonite COVID-19.

Lo studio doveva concludersi dopo l'arruolamento di 398 pazienti. Su sollecitazione dell'AIFA e su richiesta del Data Safety Monitoring Committee, è stata fatta un'analisi intermedia su circa un terzo dei previsti con l'obiettivo di valutare se, sulla base dei risultati osservati, valesse la pena di continuare l'arruolamento. L'analisi è tecnicamente definita come analisi ad interim per futilità e valuta, sulla base dei risultati osservati, quale sarà la probabilità di trovare differenze significative alla fine dell'arruolamento previsto.

**I risultati, che verranno inviati ad una rivista scientifica per la pubblicazione nei prossimi giorni, non evidenziano alcun beneficio legato alla somministrazione precoce di Tocilizumab nei pazienti con polmonite da Covid-19.** L'end-point primario dello studio, che definisce il successo o meno di una sperimentazione, era la comparsa di un aggravamento clinico severo definito dalla comparsa di uno di tre eventi rilevanti per il paziente: un aggravamento dell'insufficienza respiratoria definito da un rapporto di  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mm/Hg, un passaggio diretto alla Terapia Intensiva o il decesso del paziente. Obiettivo dello studio era prevenire la comparsa dell'aggravamento clinico severo.

Dei 126 pazienti randomizzati, tre sono stati esclusi dalle analisi perché durante lo studio hanno ritirato il consenso. L'analisi dei 123 pazienti rimanenti ha evidenziato una percentuale di aggravamenti nelle prime due settimane simile nei pazienti randomizzati a ricevere Tocilizumab e rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere la terapia standard (28.3% vs. 27.0%). Nessuna differenza significativa è stata osservata nel numero totale di accessi alla Terapia Intensiva (10.0% verso il 7.9%) e nella mortalità a 30 giorni (3.3% vs. 3.2%).

**Lo studio dimostra che una somministrazione precoce di Tocilizumab nei pazienti da polmonite Covid-19 non fornisce nessun beneficio clinico rilevante per i pazienti. La tossicità osservata, peraltro già nota da altri studi, non evidenzia particolari problemi nella somministrazione del farmaco.** Per quanto non efficace nella totalità dei pazienti con polmonite da Covid-19, è possibile che selezionati sottogruppi di pazienti possano avere una migliore risposta al farmaco. Per analizzare questo aspetto saranno necessari analisi su casistiche più ampie o studi specifici finalizzati a valutare questo obiettivo di ricerca.

## **Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.**

**Promotore:** Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia

### **Principal investigator**

Salvarani Carlo<sup>1,2</sup> Costantini Massimo<sup>3</sup>

### **Comitato Scientifico (in ordine alfabetico)**

Boni Fabrizio<sup>4</sup> Dolci Giovanni<sup>2</sup> Facciolongo Nicola<sup>5</sup> Massari Marco<sup>6</sup>

### **Comitato statistico (in ordine alfabetico)**

Bruzzi Paolo<sup>7</sup> Cavuto Silvio<sup>8</sup> Merlo Domenico Franco<sup>8</sup>

### **Data Safety Monitoring Committee (in ordine alfabetico)**

Boni Luca<sup>7</sup> Cantini Fabrizio<sup>9</sup> Genazzani Armando<sup>10,11</sup> Marata Anna Maria<sup>11,12</sup>

### **Affiliazioni**

<sup>1</sup> SOC Reumatologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>2</sup> Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; <sup>3</sup> Direttore Scientifico Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia; <sup>4</sup> SOC Internistica Multidisciplinare Ospedale Civile Guastalla, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>5</sup> SOC Pneumologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>6</sup> SOC Malattie Infettive Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>7</sup> SC Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; <sup>8</sup> Infrastruttura Ricerca e Statistica, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; <sup>9</sup> U.O.C. di Reumatologia, Ospedale di Prato; <sup>10</sup> Dipartimento di Scienze del farmaco dell'Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>11</sup> Comitato Tecnico Scientifico AIFA, Roma, <sup>12</sup> Commissione Regionale del Farmaco, Regione Emilia Romagna.

### **Contatti dei PI**

#### **Salvarani Carlo**

SOC di Reumatologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia

Email: carlo.salvarani@ausl.re.it; Tel. 334 2134878

#### **Costantini Massimo**

Direttore Scientifico, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Email: massimo.costantini@ausl.re.it; Tel 335 5477208

## **Centri partecipanti**

Azienda Unità Sanitaria Locale -IRCCS di Reggio Emilia

PI: Dott. Marco Massari, SOC Malattie Infettive

Azienda Unità Sanitaria Locale -IRCCS di Reggio Emilia

PI: Dott.ssa Elisabetta Teopompi, SOC DMI, Ospedale di Guastalla

Azienda Unità Sanitaria Locale di Piacenza

PI: Dott. Mauro Codeluppi, UOC Malattie Infettive

Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara

PI: Dott. Marco Libanore, UO Malattie Infettive Ospedaliera

AULSS 2 Marca Trevigiana

PI: Dott. Pier Giorgio Scotton, Malattie Infettive

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

PI: Dott.ssa Elvia Tacconelli, Malattie Infettive e Tropicali

AULSS 3 Serenissima Ospedale "Dell'Angelo"

PI: Dott. Lucio Michieletto, UOC Pneumologia

IRCCS Sacro Cuore Don Calabria

PI: Dott. Andrea Angheben, Dipartimento per le Malattie Infettive e Tropicali

ASST Bergamo Ovest –Treviglio

PI: Dott. Colombelli, UO Medicina

ASST Cremona

PI: Dott. Angelo Pan, UOC Malattie Infettive

Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle

PI: Dott. Valerio Del Bono, Malattie Infettive e Tropicali

Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

PI: Dott. Mario Salio, SC Malattie Apparato Respiratorio

Azienda Sociosanitaria ASL 5 La Spezia

PI: Dott.ssa Stefania Artioli, SC Malattie Infettive

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

PI: Dott. Lorenzo Zammarchi, SOD Malattie Infettive e Tropicali

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

PI: Dott. Marco Falcone, Unità di Malattie Infettive

Ospedali Riuniti Padova Sud – ULSS 6 Euganea

PI: Dott.ssa Lucia Anna Carmela Leone, Area Protetta COVID 19/Medicina

Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma

PI: Dott. Carlo Calzetti, UO Malattie Infettive ed Epatologia

ASST Mantova – Ospedale Carlo Poma  
PI: Dott. Salvatore Casari, Malattie Infettive

AO Ordine Mauriziano di Torino  
PI: Dott. Claudio Norbiato, SC Medicina Interna/SSD Reumatologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria “maggiore della Carità” di Novara  
PI: Dott. Pierpaolo Sainaghi, SC Medicina Interna I – COVID Medicina

Azienda Sociosanitaria ASL 1 Imperia  
PI: Dott. Giovanni Cenderello, SC Malattie Infettive

Ospedale Evangelico Internazionale di Genova  
PI: Dott. Giovanni Secondo

AULSS2 Marca Trevigiana – Ospedale Vittorio Veneto  
PI: Dott. Pierferruccio Ballerini, Medicina Generale

Policlinico Sant’Orsola Malpighi, Bologna  
PI: Prof. Pierluigi Viale, UO Malattie Infettive