

SINOSI

TOCIVID-19

Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19

EudraCT Number:2020-001110-38

Promotore dello studio Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale –Napoli

Comitato Scientifico

Francesco Perrone¹ - Principal Investigator

Paolo Ascierto¹ - Co-Principal Investigator

Anna Maria Marata² - Co-Principal Investigator

Roberto Parrella³ - Co-Principal Investigator

Patrizia Popoli⁴ - Co-Principal Investigator

Carlo Salvarani⁵⁻⁶ - Co-Principal Investigator

Maria Carmela Piccirillo¹ – Investigatore Coordinatore

Luigi Atripaldi³, Marco Cascella¹, Massimo Costantini⁵, Giovanni Dolci⁵⁻⁶, Nicola Facciolongo⁶, Fiorentino Frangranza³, Marco Massari⁵, Vincenzo Montesarchio³, Cristina Mussini⁵, Emanuele Alberto Negri⁶

¹ Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli

² Regione Emilia Romagna e CTS AIFA

³ AORN Ospedali dei Colli – Monaldi -Cotugno CTO, Napoli

⁴ Istituto Superiore di Sanità e CTS AIFA

⁵ Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

⁶ Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Contatti del Promotore

Unità Sperimentazioni Cliniche - Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli

Tel: +39 081 - 5903571

Fax: +39 081 - 7702938

<http://www.usc-intnapoli.net>

SINOSSI

Titolo dello studio	Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di Tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19
Sigla dello studio	TOCIVID-19
Obiettivo dello studio	Valutare l'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19
Background	<ul style="list-style-type: none"> • la polmonite rappresenta la complicanza più frequente e grave in corso di infezione da coronavirus • IL-6 è uno dei mediatori dell'infiammazione che consegue alla risposta immunitaria contro il virus che si realizza a livello degli alveoli polmonari; tale risposta immunitaria e la conseguente "tempesta citochinica" finiscono con il produrre un significativo danno al parenchima polmonare con una interstiziopatia che riduce notevolmente la funzionalità respiratoria • Tocilizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il recettore dell'IL-6 • In una esperienza resa nota dai ricercatori Cinesi (Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. chinaXiv: 202003.00026v1) il tocilizumab ha prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in una casistica di 21 pazienti affetti da polmonite severa o critica COVID-19 • Tali risultati hanno dato luogo al disegno di una sperimentazione randomizzata (tocilizumab vs controllo) che dovrebbe chiudersi entro la metà del mese di maggio 2020.
Obiettivo Primario	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la mortalità in corso di polmonite da COVID-19
Disegno del progetto di studio	<p>Questo progetto è stato scritto al momento della pandemia da coronavirus e mentre in Italia il numero di persone che si infettano o sono ricoverate in ospedale per complicanze respiratorie è drammaticamente in aumento. Pertanto, lo scenario clinico e operativo è estremamente variabile e si prevede che rimarrà tale per un tempo imprevedibile. Inoltre, sono disponibili pochissime prove concrete sul decorso della malattia e molti endpoint intermedi prima dell'uso del farmaco sperimentale.</p> <p>Pertanto, è accettato in anticipo che il presente protocollo potrebbe richiedere ripetute modifiche per conformarsi all'evoluzione delle conoscenze sulla</p>

	<p>pandemia, sul tasso di complicanze e sullo scenario terapeutico per i pazienti che sviluppano polmonite. Si prevede quindi un elevato grado di adattamento, che sarà discusso rigorosamente con il comitato indipendente di monitoraggio dei dati che sarà nominato subito dopo l'approvazione del protocollo.</p> <p>Disegno dello studio Al suo concepimento, il progetto di studio include uno studio di fase 2 a braccio singolo e uno studio di coorte osservazionale parallelo, che arruolano pazienti con polmonite COVID-19.</p> <p>Studio di fase 2 Questo è uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, di fase 2. Tutti i pazienti arruolati sono trattati con tocilizumab. Il tasso di mortalità a un mese è l'endpoint primario. Dai dati disponibili, si può presumere che la mortalità a 1 mese per la popolazione definita dai criteri di selezione sia di circa il 15 % (P0). Per verificare l'ipotesi che il farmaco sperimentale possa dimezzare il tasso di mortalità (dal 15% al 7,5%, P1), sono necessari 330 pazienti per verificare l'ipotesi con una potenza del 99% e un errore alfa bilaterale del 5%.</p> <p>Studio di coorte osservazionale Questa coorte di osservazione prospettica / retrospettiva includerà pazienti che non sono eleggibili per lo studio di fase 2 perché: a) condizioni di emergenza o limiti infrastrutturali o operativi hanno impedito la registrazione prima della somministrazione del farmaco sperimentale o (b) erano stati intubati più di 24 ore prima della registrazione. Le stesse informazioni pianificate per la coorte di fase 2 sono in linea di principio richieste anche per lo studio di coorte osservazionale. La dimensione del campione dello studio osservazionale non è definita a priori e la coorte si chiuderà alla fine del progetto complessivo.</p>
Dimensione del campione	Nella coorte di fase 2 verranno arruolati 330 pazienti. Nella coorte osservazionale il campione non è definito a priori.
Popolazione oggetto di studio	Popolazione in studio: pazienti con polmonite da COVID-19 con deficit di saturazione dell'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero.
Principali criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi genere 2. Nessun limite di età 3. Consenso informato per la partecipazione allo studio (NB. il consenso può essere orale se non è possibile esprimere un consenso scritto. Se il soggetto non è in grado di fornire un consenso informato e un rappresentante autorizzato non è disponibile in tempi molto brevi, il che, a giudizio dell'Investigatore, comprometterebbe il potenziale effetto salvavita del trattamento, il trattamento stesso può essere somministrato senza consenso. Il consenso a rimanere nella ricerca dovrebbe essere richiesto non appena le condizioni del paziente lo consentiranno)

	<p>4. Diagnosi virologica dell'infezione da Sars-CoV2 (real-time PCR)</p> <p>5. Ricoverato in ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale di polmonite</p> <p>6. Saturazione di ossigeno a riposo in aria ambiente $\leq 93\%$ (valida per pazienti non intubati e sia per lo studio di fase 2 che per la coorte osservazionale)</p> <p>7. Intubato meno di 24 ore prima della registrazione (eleggibile solo per la fase 2 - il criterio nr. 6 non si applica in questo caso)</p> <p>8. Intubato più di 24 ore prima della registrazione (eleggibile solo per la coorte osservazione - il criterio nr. 6 non si applica in questo caso)</p> <p>9. I pazienti già trattati con tocilizumab prima della registrazione sono eleggibili per la coorte osservazionale solo se è valido un criterio tra i nr. 6, 7, 8</p>
Principali criteri di esclusione	<p>1. Ipersensibilità nota al tocilizumab o ai suoi eccipienti</p> <p>2. Paziente in trattamento con immunomodulatori o farmaci antirigetto</p> <p>3. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico</p> <p>4. ALT/AST > 5 volte il limite superiore della norma</p> <p>5. Neutrofili < 500/mmc</p> <p>6. Piastrine < 50.000/mmc</p> <p>7. Diverticolite o perforazione intestinale</p>
Durata, dosaggio e schedula del trattamento	<p>Tocilizumab ev 8 mg/kg fino ad un massimo di 800mg per dose. (NB. Si tratta della stessa dose registrata dall'FDA per il trattamento della "tempesta citochinica" conseguente a trattamento con cellule CAR-T)</p> <p>Una seconda somministrazione (stessa dose) può essere somministrata dopo 12 ore se la funzione respiratoria non si è ripristinata, a discrezione dell'Investigatore</p>
Endpoint primario	Tasso di mortalità ad un mese dalla registrazione
Endpoint secondari	<p>Andamento dei livelli di IL-6 e CRP e loro correlazione con l'efficacia del trattamento</p> <p>Andamento del rapporto PaO₂/FiO₂</p> <p>Andamento della conta dei linfociti</p> <p>Modifiche dello score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</p> <p>Andamento dei sintomi respiratori</p> <ul style="list-style-type: none"> - tempo alla intubazione (per i pazienti inizialmente non intubati) - tempo alla estubazione definitiva (per i pazienti inizialmente intubati) - tempo alla indipendenza dalla ventilazione meccanica non invasiva - tempo alla indipendenza dalla ossigenoterapia

	Durata della ospedalizzazione Risposta radiologica
Endpoint di sicurezza	Descrivere la tossicità di Tocilizumab
Metodi Statistici	Le analisi saranno descrittive e verranno stratificate per categorie di età, genere ed altri eventuali fattori clinici ritenuti rilevanti. Lo studio verrà frequentemente monitorato da un IDMC per quanto riguarda sia i dati di efficacia che di sicurezza.

Procedure dello studio

Procedure	Basale precedente alla prima somministrazione di tocilizumab (possibilmente non più di un giorno prima)	Periodo di ospedalizzazione dopo il trattamento		Dimissione	Follow-up Giorno 30
		Prima della eventuale seconda somministrazione di tocilizumab	Ogni giorno durante il ricovero ospedaliero		
Consenso Informato	X				
Criteri di Inclusione ed esclusione	X				
Dati anagrafici	X				
Esame fisico completo, incluso peso e altezza	X				
Anamnesi clinica (incluse patologie precedeti e concomitanti, e terapie mediche in uso)	X				
Emogas analisi ¹	X	X	X	X	
Valutazione dell'assistenza respiratoria	X	X	X	X	
Valutazioni di laboratorio ²	X	X	X	X	
Livello IL-6 e PCR	X	X	X	X	
ECG	X	X	X	X	
Segni vitali	X	X	X	X	
Score SOFA ³	X	X	X	X	

Procedure	Basale precedente alla prima somministrazione di tocilizumab (possibilmente non più di un giorno prima)	Periodo di ospedalizzazione dopo il trattamento		Dimissione	Follow-up Giorno 30
		Prima della eventuale seconda somministrazione di tocilizumab	Ogni giorno durante il ricovero ospedaliero		
TC o RX torace ⁴	X			X	
Valutazione degli Eventi Avversi	X	X	X	X	X
Valutazione delle terapie concomitanti	X	X	X	X	
Follow-up di sopravvivenza				X	X

¹due volte al giorno²Esami minimi: emocromo, bilirubina, AST, ALT, creatinina, PT, PTT, LDH, D-dimero³Lo score SOFA è calcolato considerando PaO₂/FiO₂, scala dal coma di Glasgow, pressione arteriosa media, e livelli di bilirubina, piastrine e creatinina.⁴La valutazione radiologica è facoltativa. Se è presente la valutazione basale (TC o RX) è prevista una rivalutazione al giorno 7 e successivamente se clinicamente indicata. È richiesta la raccolta dei referti anonimizzati di TC o RX torace mediante caricamento nella scheda raccolta dati elettronica.