

Estratto dal resoconto integrale della seduta della Commissione IV del 25 maggio 2020, per quanto riguarda i punti seguenti:

- Informativa dell'Assessore alle Politiche per la Salute Raffaele Donini su: "Attività di ricerca sul COVID-19 nella Regione Emilia-Romagna".
- Audizione del Prof. Pierluigi Viale (Direttore Unità operativa Malattie infettive - Policlinico S. Orsola - Malpighi di Bologna) su: "Trattamenti sperimentali per l'infezione da COVID-19: eparina a basso peso molecolare".
- Audizione del Prof. Carlo Salvarani (Direttore Unità operative Reumatologia - Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia e Policlinico di Modena) su: "Trattamenti sperimentali per l'infezione da COVID-19: Tocilizumab".
- Audizione della Dott.ssa Vanda Randi (Direttrice del SIMT A.M.BO) in merito allo: "Studio regionale sulla fattibilità della produzione di plasma da pazienti che hanno contratto COVID-19".
- Audizione del Prof. Giovanni Guaraldi (Professore Associato Malattie infettive Università di Modena e Reggio Emilia) su: "Definizione della storia naturale della polmonite da COVID-19 attraverso i passaggi di stato".

~

Presidente Soncini

Passiamo al prossimo oggetto.

Ringrazio per la presenza l'assessore alle politiche per la salute della Regione Emilia-Romagna, Raffaele Donini, che ha desiderato esserci personalmente, la dottoressa Moro, direttrice dell'Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna, il professor Viale, il professor Salvarani, la dottoressa Randi e il professor Guaraldi.

Ci tengo solo, in estrema sintesi, a dirvi che i consiglieri attendevano con grande interesse questo momento. È una richiesta fatta da diverse forze politiche, perché crediamo sia importante, come

Commissione Politiche per la salute e politiche sociali, da un lato conoscere certamente il contributo regionale alla ricerca anche nazionale poiché il contributo del nostro Paese è fondamentale, quello che sta dando dal punto di vista della ricerca scientifica e sanitaria, ma in particolare anche vorremmo conoscere i protocolli della Regione, gli studi regionali, i trattamenti sperimentali fatti in collaborazione con le ASL, con le Università, con i ricercatori, proprio ora che ci si è spinti, mi verrebbe da dire, a mettere nero su bianco protocolli di cura, quindi protocolli di ricerca basati sull'esperienza da adattare alle situazioni diverse di ogni malato, anche in base ai risultati delle decine di sperimentazioni messe via via in campo dalle autorità sanitarie.

Vi chiederete come mai la politica si interessa e cerca di entrare su temi strettamente scientifici. Lo vediamo anche dalle *slide* che – ringraziamo i professori – ci hanno fornito questa mattina. La politica cerca delle evidenze solide e generalizzabili. Pensiamo che prima e più in fretta si riesca ad individuare attraverso la sperimentazione cosa funziona, come e quando sia il momento di fare somministrazione, in base a quali caratteristiche cliniche dei malati, prima e più in fretta la pericolosità del virus possa essere “ridimensionata” e comunque il sistema sanitario possa essere messo in sicurezza anche rispetto a una eventuale – speriamo di no – seconda ondata di contagi nei prossimi mesi.

Riteniamo di fondamentale importanza quello che noi ascolteremo oggi da voi, essere messi a conoscenza, poter fare delle riflessioni e poter in qualche modo collaborare insieme in questa battaglia contro il Coronavirus.

Darei immediatamente la parola all'assessore Donini per la sua informativa su attività di ricerca sul Covid-19 nella Regione Emilia-Romagna. Grazie, assessore.

Assessore Donini

Mi sentite?

Presidente Soncini

Sì, la sentiamo.

Assessore Donini

Bene. Sono io che ringrazio, e spero di non dimenticare nessuno, sia lei, presidente, che ha voluto questa Commissione e chi tra i consiglieri e commissari ha ritenuto di richiederla perché credo che sia un momento di grande importanza per fare un approfondimento sui progetti di ricerca dal punto di vista soprattutto della cura delle patologie correlate al Covid-19 con figure che hanno sicuramente una grande competenza, una grande esperienza clinica.

Ringrazio la dottoressa Maria Luisa Moro, responsabile dell'Agenzia sanitaria regionale, il professor Pierluigi Viale, direttore dell'unità operativa malattie infettive del Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna, il professor Carlo Salvarani, direttore dell'unità operativa di reumatologia presso l'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia e Policlinico di Modena, la dottoressa Vanda Randi, direttrice del SIMT di Bologna e il professor Giovanni Guaraldi, professore associato sulle malattie infettive all'Università di Modena e Reggio Emilia.

Con loro, peraltro, ho avuto modo in queste settimane di confrontarmi spesso, quindi sono felice di poterli ascoltare e vedere in questa Commissione. Riuscendo a rinviare appuntamenti successivi posso rimanere fino alla fine.

La mia introduzione è sistemica, per far comprendere quello che la Regione Emilia-Romagna, in qualche modo, in relazione anche alle competenze, alle esperienze così preziose sul piano della clinica, presenti in regione, presenti nelle varie università e nelle varie ASL, ha cercato di mettere in campo in queste settimane.

D'altra parte, l'epidemia da Covid ha confermato, se mai ce ne fosse stato ancora bisogno, l'importanza della ricerca scientifica e sanitaria, anche e soprattutto se pensiamo che parliamo di un'infezione nuova, con caratteristiche epidemiologiche e cliniche sconosciute che cominciamo a conoscere ora, con una sostanziale mancanza di disponibilità di farmaci di provata efficacia al momento in cui è ovviamente divampata la massima curva epidemica, ovviamente con l'assenza di vaccini.

Gli step necessari per noi sono e rimangono i protocolli di ricerca, cioè solo dai protocolli di ricerca discendono sistematicamente quelle che sono le strategie di prevenzione, di diagnosi, il trattamento e la gestione di nuove infezioni, perché vengono valutate diverse ipotesi che sono basate sui dati raccolti in modo strutturato e quindi anche su evidenze solide e generalizzabili.

Per noi, quindi, è stato essenziale collaborare e dare un nostro contributo come Regione Emilia-Romagna ai progetti di ricerca in corso, in collaborazione con le aziende sanitarie e ovviamente i ricercatori interessati; un contributo che, a nostro giudizio, è molto importante perché ha consentito di attivare dei progetti di ricerca anche nazionali, che sono stati ovviamente riconosciuti dagli organismi competenti.

Questo per raccogliere strumenti efficaci per la prevenzione e ovviamente anche il trattamento dell'infezione da Covid. Basti pensare che su un totale ad oggi di trenta protocolli di ricerca nazionali approvati dall'Agenzia italiana del farmaco sono stati attivati cinque protocolli di ricerca della Regione Emilia-Romagna. Non siamo sicuramente secondi a nessuno rispetto alle competenze e alle professionalità di cui siamo dotati sul piano clinico e alla volontà ovviamente politica e strategica che abbiamo raccolto come patrimonio di tutti, indipendentemente dalla collocazione politica e dall'appartenenza politica di ciascuno di noi, come elemento fondamentale di contributo per fronteggiare questa epidemia.

I cinque protocolli di ricerca regionali possono essere in qualche modo annoverati in alcune categorie. Una è quella sui farmaci che agiscono sulla risposta immunitaria, perché soprattutto nella fase acuta, ma già dall'inizio di questa epidemia, ci siamo accorti che era uno degli elementi di criticità la risposta immunitaria che poteva essere correlata da criticità sul piano clinico che il nostro organismo metteva in campo sulla base dell'infezione da Covid. Un'altra categoria è quella dei farmaci mirati a prevenire fenomeni trombotici, che sono stati evidenziati come causa di decesso; farmaci che agiscono sulla risposta infiammatoria, perché poi c'è anche una risposta sul piano infiammatorio. Il nostro organismo è improntato, una volta contagiato, una volta entrato in contatto con il virus, ad avere molti problemi. Poi ci sono i farmaci antimalarici con effetto antivirale. Sui farmaci che agiscono sulla risposta immunitaria noi abbiamo un protocollo di ricerca assegnato all'IRCCS di Reggio Emilia con il professor Carlo Salvarani, che riguarda il Tocilizumab, che è un farmaco utilizzato sostanzialmente e solitamente per la terapia dell'artrite reumatoide. Ovviamente, non parlo nel merito perché abbiamo i professionisti interessati e quindi saranno loro a descrivere il funzionamento. Io faccio una carrellata più generale di quello che abbiamo messo in campo.

I tre protocolli di ricerca, due approvati e uno in corso di approvazione, ma che crediamo verrà approvato al più presto, dell'enoxaparina, che è stato approvato, dell'eparina a basso peso molecolare, che è stato approvato, e dell'enoxaparina per il quale abbiamo avuto l'okay da AIFA e siamo in attesa di un parere dal Comitato etico nazionale Lazzaro Spallanzani, a meno che nella seduta di oggi la dottoressa Moro non ci dia notizie ulteriori e nuove.

Questi protocolli sono stati assegnati all'azienda Ospedaliera universitaria di Bologna, al professor Pierluigi Viale, all'azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, al professor Massimo Gelardi e al dottor Marco Marietta.

Per i farmaci che agiscono, invece, sulla risposta infiammatoria abbiamo un protocollo di ricerca che riguarda la colchicina, utilizzato sostanzialmente nei disturbi su base auto-infiammatoria e nella gotta.

Questo protocollo è stato assegnato all'Azienda ospedaliera universitaria di Parma, al professor Umberto Maggiore. Poi, abbiamo un altro protocollo di ricerca, che riguarda l'idrossido cloroquina, utilizzato solitamente per il trattamento dell'artrite reumatoide ed è stato assegnato all'IRST di Meldola, con il professor Pierluigi Viale e il professor Giovanni Martinelli. Inoltre, abbiamo anche predisposto dalla Regione Emilia-Romagna, con il Centro regionale sangue un protocollo di studio per la produzione di plasma da pazienti Covid-19, quindi da pazienti che sostanzialmente hanno già avuto l'infezione da Covid.

Le aziende sanitarie partecipano, ovviamente, al *trial* clinico che è randomizzato sull'efficacia della terapia con il plasma da parte di pazienti guariti da Covid-19. È uno studio promosso dall'Agenzia italiana del farmaco e dall'Istituto superiore di sanità i cui risultati sono ancora in corso. Si tratta di un primo studio sulla fattibilità della produzione di plasma da pazienti che hanno contratto il Covid-19, ovviamente per comprendere la reale capacità produttiva di plasma iperimmune da parte della rete trasfusionale regionale. C'è poi da identificare chi tra i soggetti infettati e guariti da Covid-19 può essere considerato idoneo a diventare un possibile donatore di plasma iperimmune.

Il protocollo di studio si concluderà il 31 dicembre 2020 e il campione della popolazione riguarda i pazienti guariti da infezione da SARS-COV2 precedentemente ospedalizzati o in quarantena fiduciaria a domicilio e i donatori periodici volontari di plasma che hanno contratto l'infezione da Covid-19 in forma asintomatica o pauci-sintomatica. Voglio anche dire, a titolo personale, che io stesso ho affermato più volte di essere disponibile nel caso a questa sperimentazione.

Le finalità sono quelle di contribuire a definire se e quanto questo approccio terapeutico migliori la prognosi dei pazienti affetti da forme gravi di infezione da Covid. Allo stato attuale noi siamo ancora in attesa, ovviamente, di conoscere quelle che sono le evidenze conclusive sulla indagine in corso.

I contributi che la Regione ha dato agli studi nazionali sono sulla base dell'attività delle Aziende sanitarie, delle Università della Regione Emilia-Romagna, che collaborano sempre con studi che riguardano farmaci, prodotti anche a livello nazionale. Ad esempio, ci sono due studi sul farmaco Remdesivir e due studi sui diversi anticorpi monoclonali. Conducono studi osservazionali prospettici e retrospettivi sulla storia naturale della malattia, su strumenti diagnostici più efficaci e sull'impatto delle diverse modalità di gestione dei pazienti.

Tra i primi risultati che abbiamo evidenziato, anche nelle settimane scorse, c'è, per esempio, quello del Policlinico di Modena, la cosiddetta "scoperta della proteina X". Sostanzialmente, la proteina chiamata "X" (ma ha un nome proprio) è in grado di indicare precocemente per ogni paziente l'esito dell'infezione da Covid-19. La strategia è quella di anticipare manifestazioni più gravi, come la polmonite interstiziale, che coinvolge estesamente il polmone e le strutture connettivali a sostegno dei bronchi, vasi, alveoli polmonari, con conseguente danno molto evidente per il paziente. In pratica, questa proteina potrebbe essere molto importante sull'atto della prognostica, cioè per vedere le possibili probabilità di aggravamento del paziente colpito da Covid, e poi per quello che riguarda la terapia con eparine a basso peso molecolare sperimentata all'ospedale di Castel San Giovanni. Ovviamente, la strategia è quella di sfruttare il potere antinfiammatorio e la capacità anticoagulante dell'eparina, per prevenire la trombosi diffusa, che è uno dei casi di decesso. È stata sperimentata con un *trend* positivo su più di 150 pazienti ricoverati per polmonite interstiziale all'ospedale di Castel San Giovanni a Piacenza. Il responsabile è il professor Marco Stabile, primario di chirurgia plastica.

Mi fermo qui, perché so che siete alquanto desiderosi – lo sono anch'io – di ascoltare dalla vivavoce dei protagonisti le considerazioni più scientifiche, più cliniche delle sperimentazioni in corso.

Penso sia stato importante per questa Amministrazione sostenere questi progetti di ricerca, reperire qualche finanziamento ulteriore e metterlo a disposizione per sostenere ulteriormente, anche a livello finanziario, il prosieguo della ricerca. Sappiamo che, in attesa della – speriamo quanto prima – diffusione di un vaccino, quello che conta è che abbiamo a disposizione, oltre alla precoce individuazione dei casi, anche la precoce assunzione di quelle terapie che possono impedire l'aggravamento del quadro clinico del paziente.

Vi ringrazio. Mi metto, ovviamente, in rigoroso ascolto di quelle persone che ancora una volta sono a nostra disposizione per poterci dare il quadro della situazione.

Grazie.

Presidente Soncini

Grazie, assessore Donini.

Abbiamo ricevuto le *slide* dalla direttrice dottoressa Moro. Le chiedo se le vuole illustrare. Le ho inviate questa mattina. Come Segreteria, le abbiamo inviate ai consiglieri insieme al materiale di tutti i professori e degli esperti che interverranno in seguito.

Dott. ssa Moro, direttore Agenzia sanitaria e sociale Regione Emilia-Romagna

Buongiorno a tutti.

Faccio un quadro molto sintetico generale dell'attività di ricerca. Molti elementi sono stati già presentati in maniera puntuale dall'assessore Donini, però mi sembrava utile dare un quadro anche in ragione degli elementi conoscitivi che siamo riusciti a costruire in queste settimane.

Una prima notazione. Come è già stato detto, ci siamo trovati di fronte a un'infezione di cui non si conosceva assolutamente nulla. Il virus – come sapete tutti – è passato all'uomo verso la fine dell'anno passato. In questi mesi ci si è mossi, all'inizio, cercando di dare risposta sulla base di conoscenze precedentemente note, in analogia a infezioni, che si pensava di conoscere, che potessero essere simili a quella che dovevamo fronteggiare. Però, come vi farò vedere in qualche esempio, di fatto non è stato così.

Immaginate la velocità con cui ci si è trovati a rispondere a un'infezione assolutamente sconosciuta. Prima segnalazione, inizio di gennaio. Al 23 di maggio, 5 milioni di casi confermati in tutto il mondo, nello spazio di quattro mesi, che per la ricerca è uno spazio velocissimo, molto ristretto. Quando avevamo la necessità di dare risposta non solamente a quali farmaci sono utili per il trattamento, che è sicuramente l'elemento più importante, per dare risposta ai pazienti, soprattutto per un'infezione che aveva una letalità così elevata, ma per riuscire a trovare una cura efficace bisogna anche conoscere gli altri elementi della storia di un'infezione: quali sono le caratteristiche del virus, quali sono le caratteristiche epidemiologiche. Fare prevenzione vuol dire sapere, ad esempio, come si trasmette un virus, quando i casi sono contagiosi, quali sono i fattori che aumentano il rischio di trasmissione. Per gestire in maniera opportuna un paziente con un'infezione nuova bisogna piano piano acquisire tutti gli elementi per capire dagli elementi di base qual è il periodo di incubazione, qual è lo spettro della malattia, e così via.

Immaginate che in questi tre mesi – e questo è stato un aspetto molto positivo dell'esperienza di Covid-19 – tutto il mondo ha lavorato attivando progetti di ricerca in maniera molto collaborativa e molto trasparente. Per la prima volta nella storia, almeno per quanto ricordo io, tutte le riviste scientifiche internazionali hanno dato accesso, in maniera *open*, a tutti i risultati che venivano via via messi in campo, anche ancora non nella fase finale della pubblicazione. Questo ha aiutato moltissimo a costruire interventi che fossero efficaci.

Prima ci si basava su evidenze note per infezioni precedenti. Piano piano si è capito che, invece, non era così, che era necessario che la ricerca fornisse elementi specifici su questo virus. Faccio due esempi, per non parlare di farmaci, ma per parlare di epidemiologia. Un elemento essenziale per

capire come prevenire è conoscere quando una persona contagiata è in grado di infettare altri. All'inizio ci basavamo sul modello della SARS, che era un virus simile, nato alcuni anni fa, anche in quel caso passando per l'uomo. Peccato che la SARS aveva caratteristiche epidemiologiche molto diverse: una persona cominciava a contagiare altri quando era sintomatico, era in ospedale, era molto avanti nella storia dell'infezione. Piano piano, per il Coronavirus ci siamo resi conto, invece, che è molto più simile all'influenza, che si è in grado di contagiare le persone anche nei giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi. Rispetto all'influenza, probabilmente si è in grado di contagiare per un periodo più lungo. Per cui c'è stato bisogno di dati di ricerca che fossero in grado di delineare questo quadro del tutto nuovo.

Un altro esempio riguarda i bambini. Per molto tempo si è detto che i bambini non si infettavano, perché i dati cinesi rappresentavano che le infezioni cliniche nei bimbi erano praticamente inesistenti, tant'è vero che sono nate ipotesi sulla vaccinazione dell'infanzia, che potesse essere protettiva nei confronti del bambino, e così via. Un'indagine inglese pubblicata una settimana fa, dieci giorni fa, in cui è stato fatto ciò che adesso in Italia fortunatamente è partito, e ci darà qualche idea anche nel nostro Paese di qual è la prevalenza di infezione nella popolazione, ha fatto vedere come, in termini di prevalenza d'infezione, non vi sia alcuna differenza per classi di età. Semplicemente i bambini, i giovani adulti contraggono l'infezione, ma non si ammalano. Gli anziani la contraggono e hanno un decorso completamente diverso.

È necessario – come già sottolineava l'assessore – che anche in un periodo di emergenza si faccia ricerca, perché è l'unico modo per dare risposta a quesiti che, come dicevo prima, non hanno risposta per infezioni emergenti. Da questo punto di vista, la ricerca fa la differenza. Faccio un esempio sui farmaci, ma si può estendere a qualsiasi altro degli elementi che tracciavo prima. Naturalmente, quando bisogna trattare un paziente grave che ha un'infezione sconosciuta è necessario fare tutti gli sforzi possibili per cercare di modificare il decorso. Se non si attivano protocolli di ricerca, però, non avremo mai evidenze da poter generalizzare ad altri. Da questo punto di vista, bisogna anche stare attenti alle evidenze che nascono dal trattamento di singoli pazienti spesso in una fase avanzata della malattia, perché i risultati che si ottengono in quel contesto spesso non sono confermati da studi di popolazione e con protocolli di ricerca.

Un'altra notazione. In questo periodo è cambiata – e questa, per certi versi, è stata una cosa molto importante – la modalità di approvazione degli studi di ricerca. Il decreto dell'aprile 2020 ha definito che per tutti gli studi sul farmaco, sperimentali e osservazionali, fosse necessaria un'unica approvazione a livello nazionale sia dal CTS per la parte scientifica che dal Comitato etico dello Spallanzani per la parte di valutazione etica. Questo era un modo anche per promuovere la conoscenza da parte di tutti degli studi in atto e di promuovere l'aggregazione tra gruppi di ricerca. È un elemento molto importante. Tutte le altre attività di ricerca che non erano farmaco-sperimentali o farmaco-osservazionali, invece, hanno continuato le modalità correnti di approvazione, quindi sono state visionate per il parere dei tre Comitati etici di aria vasta.

Le informazioni che adesso vi presenterò sono in parte quelle che già l'assessore ha delineato di AIFA. Poi vi darò alcuni dati, invece, su tutte le attività di ricerca che sono state portate avanti e valutate dai tre Comitati etici della nostra Regione.

Per quanto riguarda gli studi sui farmaci, è disponibile sul sito dell'AIFA, in maniera *open*, la lista dei progetti approvati, con relativi protocolli. Per cui, tutti li possono visionare. Un esempio. Ad oggi il CTS ha valutato 144 studi. C'è qualche numero diverso perché c'è stato un aggiornamento adesso. Di questi, solo 40 sono stati accettati, meno di un terzo. Per cui, c'è stato un filtro molto rilevante e molto importante. Alcuni di questi sono ancora in attesa del parere finale dello Spallanzani. Questo si è già detto. La RER ha avuto un ruolo importante in molti di questi [...], soprattutto sui farmaci antitrombotici. Di cinque studi a livello nazionale, due sono di ricercatori RER e uno è in via di approvazione. Per cui, un ruolo molto rilevante.

Come si diceva, la Regione ha lavorato per predisporre uno studio regionale, che verrà poi presentato dalla dottoressa Randi, sul plasma. Si è cercato di fare sistema integrandosi con lo studio di efficacia che era partito a livello nazionale. Ad oggi, tutte le Aziende sanitarie della Regione hanno dato la loro disponibilità a partecipare sia allo studio di fattibilità regionale che allo studio di efficacia promosso da AIFA e dall'Istituto superiore di sanità. Questo per quanto riguarda gli studi sui farmaci sperimentali o osservazionali prospettici.

Di fatto, però, la Regione – con le sue aziende, con i suoi ricercatori – ha dato un impulso molto rilevante alla ricerca anche per altri temi approvati dai Comitati etici regionali. Ad oggi, ci sono 323 centri clinici che hanno partecipato o stanno partecipando a progetti di ricerca, attraverso i dati dei Comitati etici. In totale, i ricercatori della regione sono coinvolti in 163 studi, di cui 9 multicentrici a livello nazionale e 25 che coinvolgono più di un'area vasta della regione. Questa è una sottolineatura importante, perché – come dicevo prima – i progetti di ricerca sono efficaci se sono solidi, se hanno tanti pazienti, se possono dare risultati importanti ai quesiti che ci siamo posti; questi sono la partecipazione delle diverse aziende a questi altri studi, che sono farmaco-retrospettivi, oppure tutti gli altri quesiti che vi farò vedere. Come vedete, c'è un ruolo importante dell'Azienda ospedaliera universitaria. Però anche le Aziende sanitarie stanno partecipando in maniera importante. L'azienda dell'Emilia-Romagna ha i numeri più grandi anche perché è la più grande, ma penso a anche Piacenza, Reggio Emilia, Ferrara e via dicendo. Lo spettro di attività ha coinvolto tutte le strutture, sia di ricerca che le Aziende sanitarie, come questa Regione, oltretutto, promuove e propone da tanti anni, perché è una delle Regioni che ha più spinto perché la ricerca fosse un elemento integrato con assistenza didattica in tutte le aziende della Regione.

Su che cosa sono stati concentrati questi studi? Questo in termini di centri clinici e partecipanti. Come vedete, i farmaci sono un elemento importante dell'attenzione dei centri clinici, però penso anche a tanti studi per capire clinica ed epidemiologia dell'infezione da Covid, per dare attenzione a sottogruppi di popolazione molto particolari: pazienti oncoematologici, pazienti in terapia intensiva, gravidanza, pazienti chirurgici, e così via. Per cui, uno spettro di attività che cerca di dare risposta a tutti quei quesiti che elencavo in apertura.

Per concludere, la riflessione su questo quadro descrittivo è che è molto positivo il coinvolgimento di tanti centri in attività di ricerca, con i ruoli di responsabilità che erano prima richiamati. Il fatto che ci siano ben cinque studi coordinati da nostri ricercatori è un elemento sicuramente di orgoglio. L'altro elemento, secondo me, molto positivo di questa fase è stata la promozione e la costruzione di reti collaborative nazionali e internazionali, e soprattutto la condivisione in modo *open* delle informazioni disponibili. Questo è un elemento importantissimo. Dovendo fronteggiare un'infezione così nuova in così poco tempo, tanto più si riesce a costruire studi collaborativi ben disegnati, non frammentati, che danno risposte certe, tanto più siamo sicuri che saremo in grado di fronteggiare un eventuale nuovo aumento dei casi con strumenti sicuramente più efficaci.

Presidente Soncini

Grazie, dottoressa Moro.

Presidente Soncini

A questo punto, iniziamo con la prima audizione: Audizione del Prof. Pierluigi Viale (Direttore Unità operativa Malattie infettive – Policlinico S. Orsola – Malpighi di Bologna) su: "Trattamenti sperimentali per l'infezione da COVID-19: eparina a basso peso molecolare".

Grazie, professore. A lei la parola.

Professore, un attimo. Non la sentiamo. Forse occorre accendere il microfono.

Non la sentiamo.

Inizio a sentirla. Forse si tratta di alzare ancora un po' il volume del microfono.

Prof. Viale

Ora mi sentite?

Presidente Soncini

Meglio, ma ancora non del tutto.

Prof. Viale

Il volume è al massimo.

Presidente Soncini

Chiedo ai tecnici di aiutarmi a capire come si può alzare. Forse è un problema di sala, ma magari da remoto la sentono tutti benissimo.

Provi a parlare un attimo.

Prof. Viale

Buongiorno a tutti. Grazie del cortese invito.

Presidente Soncini

Mi dicono che il volume è un po' basso. Provi ancora. Magari si avvicini al computer.

Prof. Viale

Sto mettendo in atto tutti i trucchi possibili e immaginabili. Ho sempre usato questo computer. Non è un computer diverso.

Presidente Soncini

Adesso la sento meglio.

Prof. Viale

Spero che possiate vedere le *slide*. In realtà, credo che queste *slide* che ho preparato siano un po' pletoriche, perché tutto sommato molti degli argomenti sono già stati perfettamente introdotti prima dall'assessore e poi dalla dottoressa Moro.

Molto brevemente, per spiegare come mai il campo di sperimentazione sia così ampio, avevo concordato con la dottoressa Moro di fare un breve cenno alla patogenesi di questa infezione. È un argomento molto tecnico, che cercherò di esplicitare molto brevemente e in modo molto semplice, con il minor numero di termini tecnici. È fondamentale per capire che cos'è in realtà questa malattia, che, man mano che abbiamo imparato a conoscerla, è diventata sempre più una malattia sistemica e non solo una malattia polmonare.

Oggi è abbastanza condiviso il fatto che questa sia una malattia che ha nel polmone il suo *ground zero*, ma che può colpire moltissimi altri distretti del nostro organismo. Il virus, una volta penetrato attraverso le coane nasali, va a colonizzare l'epitelio del naso. Se la nostra immunità naturale riesce a contrastare l'azione del virus e il virus non va oltre, il paziente diventa il cosiddetto "portatore asintomatico", infetto asintomatico di infezione, molto pericoloso in termini di salute pubblica, ma senza alcun pericolo per lui. Se, invece, il virus riesce a superare il filtro dell'immunità nativa a livello nasale, va a cercare tutte le cellule che producono questo enzima che è fondamentale per la sua penetrazione a livello cellulare. Nel nostro organismo sono tantissime le cellule che contengono questo enzima. Anche le cellule del polmone, anche le cellule dell'endotelio vascolare, le cellule

renali, cerebrali, del colon. Questo spiega perché questa sia anche una malattia polmonare, ma sia soprattutto una malattia sistemica, che ha sicuramente nel polmone e nell'endotelio dei vasi i due bersagli preferiti per svolgere la sua azione patogena.

Questa multiforme possibilità di colonizzazione da parte del virus a livello cerebrale spiega anche la multiforme possibilità clinica della malattia, che va da forme del tutto asintomatiche fino a forme drammatiche, come quelle che abbiamo imparato a conoscere in questi tre mesi.

Sostanzialmente, questa è una diapositiva molto tecnica, ma ve la spiego molto rapidamente. Nella parte destra della diapositiva vedete quello che succede in un paziente fortunato, in cui il virus penetra al livello delle cellule epiteliali: stimola una risposta immunitaria efficace che evita la progressione dell'infezione. In alcuni pazienti, invece, ed è la parte sinistra della diapositiva, questa risposta immunitaria è troppo efficace e disregolata in eccesso: si innesta una specie di circolo vizioso di richiamo di cellule con funzione immunitaria, che stimolano la produzione di citochine. Se questo è ciò che avviene normalmente in qualsiasi infezione ed è, appunto, finalizzato a produrre un'inflammatione utile a contenere e a eliminare il microrganismo, in alcuni di questi pazienti, purtroppo, questa risposta è troppo sregolata in eccesso, quindi si innesca un *loop* senza fine in cui continuano a essere presentate nuove cellule (macrofagiche, B cells, monociti, e così via) che richiamano la produzione di citochine e, sostanzialmente, portano il paziente verso quella condizione di malattia immunomediata, che poi porta il paziente agli stadi più avanzati della malattia.

Sostanzialmente, in modo molto schematico, sono due patogenesi che si intersecano nello stesso ospite. C'è una fase completamente virale dell'infezione in cui la malattia è sostenuta dalla replicazione virale; poi si innesca la normale risposta infiammatoria dell'ospite. Se questa risposta infiammatoria è troppo eccessiva, però, può diventare di nocumento per l'ospite.

Questa semplice e forse troppo schematica diapositiva ci dice anche quali sono i target delle terapie che vengono proposte nei confronti del virus. In un mondo in cui – come è già stato detto – non abbiamo terapie che abbiano un'evidenza assoluta di efficacia, quello che abbiamo capito è la necessità di essere tempestivi con l'inizio delle terapie rispetto alle diverse fasi evolutive dell'infezione. Quindi, c'è la necessità di fare una terapia virale il più precocemente possibile. C'è la necessità di far iniziare una terapia infiammatoria nel giusto momento, né troppo presto né troppo tardi, per poter dare la massima efficacia. Tutto questo – e questo è un aspetto estremamente importante della gestione dell'infezione – con un supporto respiratorio corretto, dato nei tempi giusti, con gli strumenti giusti, con la giusta gradualità. Abbiamo imparato in questi mesi che il supporto respiratorio in questi pazienti non è soltanto un aspetto ancillare della gestione dell'infezione, ma è uno dei punti cardine della gestione dell'infezione stessa.

A me era stato chiesto di fare un po' una *overview* sulle ipotesi terapeutiche in rapporto alle diverse fasi dell'infezione. Uno dei farmaci più usati in questo contesto è stato ed è la cloroquina, farmaco molto discusso, anche politicamente, perché c'è stata una presa di posizione del presidente degli Stati Uniti addirittura a favore di questo farmaco. La cloroquina è un vecchio farmaco antimalarico usato tuttora nella terapia di molte malattie immunomEDIATE, che aveva dimostrato già in passato di avere un'ottima attività in vitro contro diversi virus a RNA, *in primis* quello della SARS. Poi la ricerca era abortita, perché era abortita l'infezione.

All'inizio dell'epidemia, in un momento di assoluta solitudine in termini di cultura e di risorse disponibili, abbiamo creduto molto in questo farmaco. La sua azione antivirale, la sua azione antinfiammatoria ci aveva fatto pensare che fosse un farmaco idoneo per tutte le fasi dell'infezione. In realtà, è stato dimostrato, in tempi anche recenti, che sulla fase più avanzata di malattia, quando già si è innescata la polmonite, quindi quando già la malattia incomincia a evolvere verso la fase della risposta infiammatoria disregolata al farmaco, non dà dei vantaggi rispetto al placebo. Resta tuttora aperto, invece, il ruolo della cloroquina come farmaco antivirale per la prevenzione

dell'infezione e per il trattamento delle forme *mild*, delle forme non ospedalizzate, finalizzato, più che a un discorso di sanità individuale, a un discorso di sanità pubblica nell'ipotesi che possa accelerare [...].

Ovviamente sono tutte ipotesi di lavoro da dimostrare, mentre è stata già dimostrata la sua non efficacia nel trattamento della polmonite da Covid. Sono in corso studi sul suo utilizzo molto precoce o addirittura sul suo utilizzo in profilassi. Uno di questi studi è gestito dall'Università di Oxford. Un altro di questi studi è gestito da una collaborazione tra l'Istituto romagnolo dei tumori e l'Università di Bologna nell'ambito di un progetto che si chiama "PROTECT", che si propone di valutare l'efficacia di questo farmaco a scopo preventivo in alcune popolazioni di pazienti fragili, quali trapiantati, pazienti oncologici e pazienti dializzati, tutti pazienti in cui l'infezione da Coronavirus presenta problemi gestionali non indifferenti.

Molta speranza era stata riposta all'inizio dell'infezione nei farmaci antiretrovirali. Tutti i clinici qui presenti hanno prescritto antiretrovirali a questi pazienti. Poi un primo *trial* su uno di questi farmaci ritonavir/lopinavir non ha dimostrato maggiore efficacia. Tuttavia, la terapia antiretrovirale, associata a beta interferone rimane uno dei bracci di uno degli studi più qualificati attualmente in corso, ossia uno studio gestito dall'Organizzazione mondiale della sanità, che si chiama "Solidarity", che arruola i pazienti in tre diversi bracci: cloroquina, farmaco antiretrovirale, lopinavir/ritonavir, interferone, oppure Remdesivir, che è una opzione terapeutica, un farmaco antivirale su cui riponiamo molte speranze. Inizialmente era prescrivibile solo nei pazienti con fase avanzata di malattia, dove non si è dimostrato particolarmente efficace. Allora è stato riproposto in fasi meno avanzate di malattia, in fasi più precoci, ottenendo, in uno studio randomizzato, un modesto vantaggio rispetto al braccio di controllo. Anche per Remdesivir vale quanto detto per la cloroquina e per gli antiretrovirali, ovvero la necessità di testarli in fasi molto precoci di malattia.

Anche lo studio più recente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* su Remdesivir, in realtà, arruolava una quota di pazienti molto elevata. Almeno il 40 per cento dei pazienti era già in condizioni di insufficienza respiratoria grave, quindi molto spostati verso la parte destra dello schermo, mentre noi queste opzioni le dobbiamo testare nella parte sinistra dello schermo. Lo studio "Solidarity" [...] prospetticamente il paziente questi tre bracci. È uno studio adattativo, per cui ha un disegno per cui è possibile cambiare strada lungo il percorso nel caso si verificasse una particolare efficacia o inefficacia di uno dei bracci. L'Università di Bologna malattie infettive partecipa a questo studio, credo anche con altri centri dell'Emilia-Romagna.

Man mano che ci spostiamo verso il basso andiamo verso un aspetto speculativo. Un altro farmaco su cui si sono incentrate molte speranze è l'ivermectina, un farmaco antiparassitario usato da almeno vent'anni nella terapia di molte malattie protozoarie, farmaco molto conosciuto, la cui *safety* è ben nota. Questo farmaco in vitro ha dimostrato una significativa efficacia nel modello sperimentale. Adesso è partito uno studio che si chiama "CoVer", coordinato dall'Università di Verona, in cui si va a cercare quale sia la giusta dose di ivermectina, quindi uno studio di *dose finding*, fondamentalmente. Si cerca di capire quale sia la giusta dose di ivermectina in una popolazione di pazienti con malattia paucisintomatica. Questo studio si chiama "CoVer". Anche a questo studio partecipa il nostro gruppo.

Sempre più speculativa e, tra l'altro, di grande interesse è questa ipotesi terapeutica di utilizzare le cosiddette "piccole molecole". Questo è un farmaco che appartiene a questa classe e va a bloccare una parte della biogenesi dell'RNA. È un farmaco che, quindi, indurrebbe una significativa risposta antinfiammatoria, ma ha già dimostrato, anche sull'HIV, un effetto antivirale estremamente significativo. In vitro anche sul Covid-19 ha dimostrato una eccellente efficacia. Questo è un farmaco su cui sta partendo uno studio di fase 2 internazionale, di grandissima prospettiva, al quale partecipiamo.

Il concetto che ho detto prima, relativo al fatto che il virus si localizza anche a livello dell'endotelio, quindi generando un danno endoteliale estremamente significativo, che aumenta in modo drammatico il rischio trombotico in questi pazienti, ha sollevato l'interesse attorno all'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare come strumento per prevenire i fenomeni trombotici. Vedendo che le dosi standard non sempre prevenivano i fenomeni trombotici, ci si è posti l'ipotesi di valutarne dosi superiori.

Come sempre, in questa fase, in questi primi tre mesi abbiamo lavorato con una medicina delle intuizioni. La medicina delle intuizioni ci ha fatto vedere che l'eparina a basso peso molecolare, data dose doppia rispetto alla procedura standard, che era protettiva sulla mortalità, su una valutazione retrospettiva della corte di pazienti raccolta prospetticamente, ovviamente ha rappresentato il giusto prodromo per partire con uno studio prospettico. In realtà, sono stati sottoposti ad AIFA due studi, uno iniziale, uno studio pilota fondamentalmente di sicurezza, che arruolerà 300 pazienti, e uno studio, invece, di efficacia, in cui l'eparina a basso peso molecolare e ad alto dosaggio verrà matchata verso la dose standard, studio che partirà non appena sarà finito il primo, attualmente in corso.

Sempre nell'ambito della terapia antivirale, c'è tutta la partita delle globuline iperimmuni, che parte dalla somministrazione della sieroterapia. La produzione di immunoglobuline specializzate arriverà – la ricerca sta andando avanti molto velocemente in questo senso – alla produzione di anticorpi monoclonali diretti specificamente contro la proteina spike, che è uno dei determinanti di virulenza. Però questo è un argomento che competerà ad un altro relatore nel corso della giornata. Quindi, lo accenno soltanto.

Per chiudere, vi è il capitolo della terapia “eziologica”, accanto alla quale, ovviamente, nella fase più avanzata di malattia, si pone tutto il tema della terapia antinfiammatoria e della terapia immunomodulante, che i colleghi che mi seguiranno esplicheranno nel modo migliore.

Grazie. Spero mi abbiate sentito.

Presidente Soncini

Sì, grazie. Abbiamo sentito tutto con grande interesse, professor Viale. La ringrazio.

Presidente Soncini

A questo punto, procediamo con la seconda audizione: audizione del Prof. Carlo Salvarani (Direttore Unità operative Reumatologia – Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia e Policlinico di Modena) su: “Trattamenti sperimentali per l'infezione da COVID-19: Tocilizumab”.

Chiedo al professor Viale di togliere la condivisione delle *slide*, grazie, così procediamo con la condivisione di quelle successive.

Il professor Salvarani lo vedo.

Prof. Salvarani, direttore Unità operative Reumatologia – Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia e Policlinico di Modena

Le diapositive le avete?

Presidente Soncini

Sì, le abbiamo. Le abbiamo anche distribuite ai consiglieri. Mentre lei interviene, le proiettiamo.

Grazie, professor Salvarani.

Prof. Salvarani

Grazie a voi.

Vi parlerò della terapia sperimentale per l'infezione da Covid-19, soprattutto del ruolo del Tocilizumab.

Passo alla prossima. Avanti. Perfetto.

Tratterò i seguenti punti: il ruolo dell'autoimmunità e dell'infiammazione dell'interleuchina-6; vi parlerò di interleuchina-6 e Covid-19 nella patogenesi, del meccanismo d'azione del Tocilizumab nelle malattie autoimmuni e degli studi su Tocilizumab e Covid-19.

Se può passare alla seconda diapositiva dall'inizio, adesso sta andando verso la fine. Dalla partenza. [...]

Prossima diapositiva. Questa diapositiva rappresenta il ruolo dell'interleuchina-6. L'interleuchina-6 è una molecola dell'infiammazione, una citochina infiammatoria, che è stata scoperta a metà del 1980. L'interleuchina-6 è un modulatore della risposta infiammatoria. Questa diapositiva vi mostra i diversi meccanismi con cui l'interleuchina-6 contribuisce alla patogenesi di malattie infiammatorie croniche. Voi potete vedere che l'interleuchina-6 regola molte vie che determinano il suo effetto nella progressione delle malattie infiammatorie. L'interleuchina-6, tramite l'interleuchina-17, determina un accumulo di neutrofili, ma anche un accumulo di monociti, che sono cellule cardine anche nella risposta infiammatoria e nel determinismo del danno al livello della malattia Covid-19. È in grado di determinare anche una perdita dell'immunodepressione, dell'immunosoppressione, ed è in grado di determinare e di attivare i neutrofili, quindi attivando la liberazione delle proteasi dai neutrofili, che determinano la distruzione tissutale. Inoltre, è una proteina importante perché induce nel fegato le risposte di fase acuta.

Passo alla prossima diapositiva. Questa vi mostra il ruolo che ha l'interleuchina-6 nella patogenesi della polmonite, del danno d'organo da Covid-19. Questo è sul polmone ma, come ha detto il professor Viale, il Covid-19 è una malattia sistemica. Questo è un esempio: c'è una reazione iperinfiammatoria. Abbiamo visto che il danno della polmonite da Covid-19, non solo del polmone, ma anche in altri organi, più che dalla carica virale è dovuta allo scatenamento in certi soggetti – probabilmente c'è anche una predisposizione genetica – di una risposta iperinfiammatoria di una vera e propria tempesta citochinica, in cui l'interleuchina-6 probabilmente ha un ruolo chiave. Al livello del sangue periferico sono importanti queste cellule TH-1 che co-esprimono il GMS-CSF. Il GMS-CFS è il fattore di colonia stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche, ed esprimono, queste cellule, anche l'interferone gamma. Inoltre, hanno grande importanza i monociti che vengono attivati, chiamiamoli monociti infiammatori, che vengono a esprimere questi *marker* di superficie GD-14 e GD-16 e soprattutto producono grandi quantità di interleuchina-6. Queste cellule migrano, come vedete in questa diapositiva, dal sangue periferico al polmone e al livello del polmone creano il danno polmonare, la polmonite, che vediamo nei pazienti di Covid-19, caratterizzato da edema e sudato e infiltrato infiammatorio cellulare.

Passo alla prossima diapositiva. Quindi, l'interleuchina-6, che è un mediatore dell'infiammazione, ha un ruolo cardine nel mediare la risposta iperinfiammatoria che è causa del danno da polmonite da Covid-19. Ci sono anche delle evidenze chiare: vedete in alto chiaramente – questo è uno studio cinese pubblicato circa un mese fa – che i pazienti che hanno una polmonite severa, grave da Covid-19 all'ingresso hanno valori di interleuchina-6 molto più alti rispetto a quelli che hanno una malattia lieve. Vedete anche che la PCR – vi ricordo che l'interleuchina-6 stimola a livello epatico la produzione di PCR –, che è il più importante mediatore dell'infiammazione, che noi clinici utilizziamo nelle malattie infiammatorie autoimmuni per valutare la risposta alla terapia, perché più alta è e più infiammazione c'è, è strettamente correlata all'interleuchina-6. Analogamente, alti valori di PCR al ricovero sono correlati alla severità della malattia. Recentemente è stata fatta anche una revisione sistematica e una metanalisi che ha confermato il rapporto tra elevati livelli serici di interleuchina-6 e gravità di Covid-19. In particolare, è evidenziata una stretta correlazione tra aumentati livelli di interleuchina-6 e aumentato rischio di mortalità. Quindi, è una molecola strettamente correlata,

che modula la risposta infiammatoria, che ha un ruolo chiave nell'iperinfiammazione presente nei pazienti con forma severa, grave da Covid-19 ed è strettamente correlata sia alla gravità della malattia che alla mortalità.

Prossima diapositiva. Questo è uno studio fatto a Reggio Emilia. Questi sono quaranta pazienti con polmonite severa da Covid-19 prima di ogni terapia. Questi pazienti poi sono andati incontro a terapia con Tocilizumab, con dieci controlli. Quindi, quaranta pazienti con malattia da Covid-19 e dieci controlli sani. Con questa diapositiva avete l'idea visiva di che cos'è la tempesta citochinica. Guardate bene che nelle malattie autoimmuni, che io seguo da tempo, di ordine reumatologico solitamente c'è un aumento di uno o al massimo due citochine infiammatorie, mentre qui vedete che in questi pazienti con polmonite severa da Covid-19 rispetto ai controlli tutte le citochine sia proinfiammatorie che antinfiammatorie sono aumentate. Vedete, rispetto ai controlli, questo drammatico aumento di interleuchina-6, interleuchina-7, interleuchina-10, IP-10, CP-1, interleuchina-18, TNF, VE, cosa che non si osserva minimamente nelle malattie autoimmuni croniche. Quindi, questo vi dà l'idea di che cos'è la tempesta citochinica che questi pazienti hanno. Sono tutte aumentate, quasi tutte aumentate, chi più, chi meno. Vedete l'importante aumento dell'interleuchina-6.

Prossima diapositiva. Che cos'è suddiviso il Tocilizumab? Il Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG non diretto contro l'interleuchina-6, ma diretto contro il recettore dell'interleuchina-6. L'interleuchina-6, per promuovere questa reazione infiammatoria, per promuovere tutte le sue varie azioni proinfiammatorie, ha bisogno di attaccarsi a un recettore. Esistono, in realtà, due recettori, uno è un recettore sulla membrana cellulare, l'altro è un recettore solubile che si trova nel sangue. Quindi, il Tocilizumab è un anticorpo monoclonale verso il recettore. Si lega sia al recettore di membrana che al recettore solubile e blocca l'azione infiammatoria di interleuchina-6. L'interleuchina-6 così è spiazzata, non riesce più a legarsi al recettore e, quindi, non riesce più a esercitare la sua azione antinfiammatoria. Esistono studi randomizzati controllati che hanno dimostrato come questo trattamento con il Tocilizumab è efficace in alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide dell'adulto, l'artrite reumatoide infantile, una vasculite, l'arterite a cellule giganti, la malattia di Castleman e anche la sindrome da rilascio citochinico, indotta nei pazienti trattati con terapie con CAR-T cellule terapie.

Andiamo alla prossima diapositiva. Questo è quello che succede – è una ripetizione della precedente – a livello di un paziente con Covid-19. Vedete che l'interleuchina-6 agisce e si lega sia al recettore solubile che al recettore di membrana, parte la trasduzione del segnale e parte la tempesta infiammatoria. Viceversa, quando noi trattiamo il paziente con Tocilizumab, blocchiamo il recettore solubile, dato che il Tocilizumab si lega sia al recettore solubile presente nel sangue che al recettore di membrana, blocchiamo, quindi, la trasduzione del segnale e veniamo a calmare, a bloccare la tempesta citochinica. Questa, però, è un'ipotesi ottimistica, pensando che l'interleuchina-6 sia la molecola chiave in questa tempesta citochinica indotta da Covid-19.

Prossima diapositiva. Ieri sono andato a vedere, in *clinicaltrials.gov*, gli studi registrati sul Tocilizumab. Esistono quarantacinque studi registrati. Vi ricordo che a metà marzo, quando è stato registrato lo studio dell'Istituto nazionale tumori di Napoli, in cui i clinici dell'Emilia-Romagna hanno ampiamente partecipato alla stesura del protocollo, gli studi registrati erano solo tre. Esistono anche quattordici studi con il Sarilumab, che è un altro antagonista dell'interleuchina-6, è nel modo del tutto identico all'interleuchina-6. Anche questo è un anticorpo antirecettore sia della forma solubile che della forma di membrana.

Prossima diapositiva. Questi sono i tre studi principali in Italia sul Covid-19. Uno di questi studi è il principale investigatore, il primo, è lo studio Teseo del professor Guaraldi – io lo sommerizzerò, il professor Guaraldi, che è il principale investigatore, lo esplicherà maggiormente – che è il primo studio prospettico come numero di campione. Poi c'è il secondo studio, i cui dati sono stati

pubblicati tre o quattro giorni fa, che è lo studio dell'Istituto nazionale tumori di Napoli, in cui i clinici, lo ripeto, dell'Emilia-Romagna hanno partecipato sia nella stesura del protocollo che nell'arruolamento. Infine, c'è lo studio, che si sta avviando alla conclusione, promosso dall'Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, che ha il vantaggio di avere un gruppo standard di cura senza Tocilizumab.

Prossima diapositiva. Questo è lo studio Teseo, lo ripeto, uno studio in cui il principale investigatore è stata la Malattie infettive di Modena, professor Guaraldi e professoressa Mussini, in cui hanno partecipato le Malattie infettive di Modena, Bologna e Reggio Emilia, uno studio retrospettivo, multicentrico, osservazionale. Sono stati inclusi i pazienti con polmonite severa da Covid-19, trattati con standard *off care*, con e senza Tocilizumab. Sono stati arruolati 416 pazienti, 130 trattati con Tocilizumab, 62 con Tocilizumab per endovena. Questo farmaco esiste sia in forma endovena sia in forma sottocute. Era un *endpoint* composito. L'*endpoint* è valutare l'efficacia della terapia, la ventilazione meccanica invasiva e la mortalità.

Prossima diapositiva. Vediamo qui i risultati. Queste sono curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Le due più importanti sono le due curve in alto, una a sinistra e l'altra a destra dello schermo. L'*outcome* principale era l'inizio della ventilazione meccanica o mortalità. Qua vedete chiaramente – non so se vedete quella freccia – che i pazienti che facevano terapia con Tocilizumab (linea segmentata) avevano un inizio di ventilazione meccanica o mortalità nettamente statisticamente, significativamente inferiore rispetto a quelli non trattati con Tocilizumab. Questo vale anche come *endpoint*: la mortalità nuovamente in pazienti trattati con Tocilizumab è statisticamente inferiore rispetto a quelli non trattati con Tocilizumab.

Prossima diapositiva. Il Tocilizumab, andando a vedere i risultati indicati, riduceva del 47 per cento il rischio di morte o ventilazione meccanica invasiva rispetto ai controlli e riduceva del 64 per cento il rischio di morte rispetto ai controlli. Quindi, aveva un ruolo importante. Le due *outcome* primarie e secondarie erano raggiunte. Questo studio ha il vantaggio di un largo campione della vita reale di pazienti ospedalizzati e lo svantaggio di essere uno studio retrospettivo, in assenza di un gruppo di controllo randomizzato. Però, è uno studio importante di dati retrospettivi che chiaramente ci dice che il Tocilizumab potrebbe essere efficace nella polmonite da Covid-19.

Prossima diapositiva. Il secondo studio è lo studio Tocivid-19 Trial, che è lo studio promosso dall'Istituto nazionale tumori di Napoli. Vi ricordo che il farmaco è stato fornito gratuitamente da ROS. Questo è uno studio di fase seconda, a singolo braccio, per valutare l'efficacia dello Tocilizumab in pazienti Covid-19 ricoverati per polmonite. Criteri di inclusione: polmonite da Covid-19 grave. Questi sono i criteri. Il Tocilizumab veniva somministrato per endovena, otto milligrammi pro chilo endovena, fino a un massimo di 800 milligrammi per dose. Questa è la prima somministrazione. Vi ricordo che questa è la dose approvata dalla FDA americana per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine in seguito a CAR-T terapia. Una seconda somministrazione a dodici ore di distanza dalla prima somministrazione endovena, stesso dosaggio, veniva data in caso di non miglioramento della funzionalità respiratoria a discrezione dell'investigatore. Vi ricordo che questa è la stessa strategia terapeutica per la sindrome da rilascio citochinico nella CAR-T terapia.

Prossima diapositiva. Questa è la *flowchart* per quello che riguarda l'arruolamento dei pazienti. Vi ricordo che l'analisi primari riguarda 301 pazienti registrati per lo studio di fase seconda. Questi 301 pazienti – eravamo a metà marzo – sono stati registrati in un tempo brevissimo, circa venti ore, tra il 19 e 20 marzo, e la corte di validazione sono 920 pazienti registrati tra il 21 e il 24 marzo da 185 centri. Vi ricordo che di questi 301 e 920 pazienti, per la scarsa disponibilità del Tocilizumab – abbiamo avuto in quel periodo una grave difficoltà a ottenere il Tocilizumab perché non ce n'era in Italia –, soltanto il 60 per cento è stato trattato con Tocilizumab. Quindi, la valutazione nella corte di fase seconda è stata fatta su 180 pazienti e una corte di validazione di 128 pazienti. L'obiettivo di

questo studio non era solo quello dell'efficacia, ma anche quello della sicurezza, ed era valutato su 628 pazienti.

Nella prossima diapositiva vedete i risultati dello studio. Uno dei problemi di questo studio è che, non essendoci un braccio di controllo, abbiamo assunto una mortalità... L'*endpoint* era la mortalità a due settimane o a un mese. Non essendoci un braccio di controllo, si è assunto come termine di riferimento una mortalità del 20 per cento a quattordici giorni e del 35 per cento a trenta giorni, per i pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19. Questi sono i dati pubblicati dall'Istituto superiore di sanità. Ripeto, siamo a metà marzo, quindi in realtà probabilmente sono sovrastimati rispetto al reale. Nello studio di fase seconda – questi sono i risultati dello studio – morivano 67 pazienti. I tassi di mortalità in fase seconda – questo è l'*endpoint* finale dello studio – a quattordici giorni non era differente rispetto al 20 per cento dato dall'Istituto superiore di sanità, mentre a trenta giorni vi era una differenza statisticamente significativa perché la mortalità dei pazienti trattati con Tocilizumab era del 20 per cento rispetto a una stimata del 35 per cento. Dato altamente significativo. Quindi, sembrerebbe funzionare, riducendo la mortalità, non a due settimane, ma a trenta giorni. La sicurezza – questo è un altro dato importante – era valutata, per la numerosità del campione, su 628 pazienti trattati con Tocilizumab e non vi era nessun segno rilevante di tossicità rispetto al farmaco. Questo è un dato importante, perché voglio ricordare che nelle malattie autoimmuni il Tocilizumab viene dato sottocute a un dosaggio di 172 milligrammi, una volta alla settimana. Qui è stato dato un dosaggio di otto milligrammi pro chilo per endovena, ripetuto dopo dodici ore.

Prossima diapositiva. Il limite maggiore di questo studio è quello dei disegni a singolo braccio che non permette conclusioni definitive. Quindi, la debolezza di un disegno non randomizzato è quella di non avere un gruppo di controllo come in una nuova malattia come quella da Covid-19. È un problema perché possibili stime a priori non sono disponibili. Quindi, anche questo studio supporta una efficacia di Tocilizumab. Però, è importante avere degli studi di fase terza che abbiano un gruppo di controllo standard *off care* senza Tocilizumab.

Prossima diapositiva. Qui si inserisce lo studio randomizzato, il cui promotore è l'Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, partecipano ventidue centri, uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare la somministrazione precoce di Tocilizumab nei pazienti affetti da polmonite da Covid-19.

Prossima diapositiva. Vediamo il disegno dello studio: la popolazione include i pazienti con polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedono ospedalizzazione, ma non procedure di ventilazione invasiva o semi-invasiva. Sono, quindi, pazienti con una malattia relativamente in fase iniziale, prima che si abbia l'acme della tempesta citochinica e il danno. Trattare precocemente – questo è, secondo me, uno studio di grande importanza –, prima che la tempesta citochinica raggiunga la sua completa espressione clinica con danno polmonare, è importante, perché serve per prevenire l'eventuale danno polmonare da tempesta citochinica. Se noi trattiamo il paziente con Tocilizumab quando già questo è intubato, il danno è già presente a livello polmonare, quindi non riusciamo a prevenirlo.

Prossima diapositiva. Questi sono i criteri di inclusione, che come al solito sono polmonite da Covid-19 e pazienti ricoverati in presenza di sindrome da distress respiratorio acuto, però con un rapporto P su F compreso tra 200 e 300. Sottolineo che un rapporto P su F tra 200 e 300 indica una sindrome da distress respiratorio lieve e presenza anche di una esagerata risposta infiammatoria, identificata da uno dei seguenti tre criteri, ovvero sia almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38 gradi negli ultimi due giorni, proteina C reattiva serica maggiore o uguale a dieci milligrammi per decilitro e un incremento della PCR di almeno due volte il valore basale. Criterio di esclusione: pazienti con una sindrome da distress respiratorio acuto più grave, cioè i pazienti che avevano un rapporto P su F minore di 200 o in ventilazione non invasiva, quindi ventilazione invasiva o presenza di shock o presenza di concomitanti insufficienze di organi, che richiedeva l'ammissione

all'unità di cura intensiva. Quindi, si è voluto trattare un sottogruppo di pazienti in fase relativamente precoce per prevenire il danno d'organo.

Prossima diapositiva. Questo è il braccio del trattamento. Abbiamo il braccio sperimentale: pazienti che ricevevano terapia con Tocilizumab entro otto ore dall'ingresso di studio, più la terapia standard. La terapia era Tocilizumab otto milligrammi pro chilo endovena, fino ad un massimo di 800 milligrammi, con ripetizione dello stesso dosaggio dopo dodici ore. Il braccio di controllo: ricevevano tutti la terapia standard, però era permessa una *rescue therapy* con Tocilizumab in caso di aggravamento durante il *follow-up* dei pazienti, dopo che sono stati tenuti in osservazione, per un rapporto P su F che scendeva a 150, oppure ingresso dei pazienti in terapia intensiva. In questo caso era permesso, nel gruppo del braccio di controllo, la terapia con Tocilizumab. Dimensionamento del campione: erano più o meno 200 pazienti per braccio.

Prossima diapositiva. Siamo arrivati agli ultimi pazienti arruolati. Ieri erano 125 pazienti, negli ultimi quattro giorni, vi ripeto, partecipano ventidue centri, principalmente nel Nord Italia, non si è riusciti ad arruolare nessun paziente con polmonite da Covid-19. Questo da una parte è un buon segno perché vuole dire che almeno in questo momento c'è un esaurimento o una riduzione di grande importanza dell'infezione. Per cui, si è deciso di fare un *interim analysis* quando avremo arruolato 135 pazienti. Siamo, quindi, vicini a questo *interim analysis*, invece dei 400 pazienti che dovevano essere arruolati, ripeto, 200 per braccio, a cui non arriveremo mai proprio per la riduzione significativa della polmonite da Covid-19.

Prossima diapositiva. Questi sono dei dati nostri su quaranta pazienti. In realtà, questi sono quindici pazienti trattati con Tocilizumab *responder* e quindici pazienti trattati con Tocilizumab *non responder*. Abbiamo calcolato i livelli di citochine dei pazienti Covid tra *responder* e *non responder* al tempo zero, prima dell'inizio della terapia. Vedete che vi è un dato di grande importanza, che è una differenza significativa di interleuchina-6. Cioè, i pazienti che non rispondono al Tocilizumab hanno dei livelli basali di interleuchina-6 di quelli che rispondono. Nuovamente questo sottolinea l'importanza della precocità dell'intervento terapeutico prima che la tempesta infiammatoria monti e raggiunga il suo acme. Quando abbiamo più bassi livelli di infiammazione il Tocilizumab funziona meglio, ha una maggiore probabilità di funzionare.

Prossima diapositiva. Questo è un altro dato di interesse: il confronto dei livelli di citochine dei pazienti Covid prima e dopo tre giorni dalla terapia, quindi il dosaggio dell'interleuchina-6 al tempo zero e dopo tre giorni dall'inizio della terapia con Tocilizumab, confrontando *responder* e *non responder*. Vi è una cosa di grande importanza: quando noi diamo il Tocilizumab, l'interleuchina-6 non è che si riduca. Se noi andiamo a fare il dosaggio dopo tre giorni, l'interleuchina-6 libera nel siero aumenta e aumenta anche in modo significativo. Perché aumenta? Perché trova bloccati i suoi recettori e, quindi, aumenta nel siero. Negli studi di tanti anni fa sull'artrite reumatoide si era identificato questo aumento come la reale misura dell'infiammazione in corso nel paziente. Infatti, vedete che maggiore è il delta, cioè maggiore è l'incremento a distanza di tre giorni, maggiore è la probabilità del paziente di non rispondere al Tocilizumab. Questo è un altro dato importante nell'ambito della predizione della risposta, che sottolinea nuovamente che è importante trattare il Tocilizumab in pazienti che hanno questa tempesta citochinica in fase precoce, quando la risposta infiammatoria è meno importante e non ha raggiunto il suo massimo.

Prossima e ultima diapositiva [...].

Presidente Soncini

Aspetti, professore, perché sull'ultima diapositiva l'abbiamo persa. Non la sentiamo più. Non so se non la sente anche chi è collegato al computer o solo noi qui in sala. Professore, mi sente? Bene. Mi dicono che da casa la sentono. Allora, prosegua con il suo intervento, noi accendiamo il computer qui in sala. Può ripartire dall'ultima *slide*. Prego.

Prof. Salvarani

[...] altre sperimentazioni in corso con altri farmaci antinfiammatori e con inibitori di altre citochine. Ricordo che l'interleuchina-1 ha un ruolo importante nell'infiammazione anche da Covid-19, quindi ci sono studi con Anakinra o Canakinumab, che sono anticorpi diretti contro l'interleuchina-1 e ci sono dei proof of concept che sembrano essere efficaci. Però, il cortisone agisce su tutti i meccanismi. Lo vediamo con gli anticitochinici verso una singola molecola dell'infiammazione, sperando che bloccando quella singola molecola noi riusciamo a bloccare tutta la tempesta citochinica indotta dal Covid-19. Invece, lo steroide agisce su tutte le varie tappe, ma la maggior parte delle tappe dell'infiammazione. Allora, lo studio suggerisce di non dare steroidi nei pazienti con Covid-19 per il potenziale ruolo nel prolungare la replicazione virale. Deriva da studi sulla SARS. Considera, però, prioritario lo sviluppo di trial clinici.

Nella vita reale, anche in corso di Covid-19, gli steroidi sono stati largamente utilizzati sia dai pazienti cinesi che da quelli italiani. Uno studio cinese di grande interesse su una serie consecutiva di pazienti, recentemente pubblicato su un'importante rivista, ha chiaramente dimostrato che il trattamento con metilprednisolone riduceva il rischio di morte dei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto da Covid-19, ma con un arresto di 0,38, cioè lo riduceva del 62 per cento, in modo importante.

Vi ripeto che la terapia con anti interleuchina-6 sia un inibitore di altre citochine o addirittura vedo che ci sono degli studi sugli inibitori del complemento, soprattutto inibitore della componente terza del complemento, perché il complemento entra nella patogenesi delle lesioni da Covid-19, però sono tutti farmaci che hanno altissimi costi e rimangono una terapia di nicchia per i sistemi sanitari più ricchi. Mentre, il cortisone ha costi molto bassi. Pertanto, è importante fare uno studio randomizzato sull'utilizzo del cortisone, in particolare il cortisone in boli, che noi utilizziamo per spegnere le malattie infiammatorie croniche quando sono in fase di acuzie, un bolo di metilprednisolone di un grammo per tre giorni consecutivi, seguiti da terapia orale.

L'azienda USL IRCCS di Reggio Emilia ha, quindi, proposto questo studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione di metilprednisolone ad alte dosi, cioè in boli, in pazienti affetti da polmonite da Covid-19. L'AIFA l'ha già approvato, in attesa di essere approvato dal Comitato etico dello Spallanzani. Speriamo, però, di non riuscire a farlo, perché se riusciamo a farlo vuol dire che c'è un ritorno dell'infezione da Covid-19.

Con questo, vi ringrazio.

Presidente Soncini

Grazie davvero, professore Salvarani.

Presidente Soncini

Passiamo all'audizione della dottoressa Vanda Randi, direttrice del Servizio di immunoematologia e medicina trasfusionale Area metropolitana di Bologna e direttrice del Centro regionale sangue della regione Emilia-Romagna, in merito allo studio regionale sulla fattibilità della produzione di plasma da pazienti che hanno contratto il Covid-19.

Prego, dottoressa Randi.

Dott.ssa RANDI, Direttrice del SIMT A.M.BO

Buongiorno. Mi sentite?

Presidente Soncini

La sentiamo molto male. Dovrebbe alzare il microfono. Dottoressa Randi, mi sente?

Dott. ssa Randi

Io vi sento.

Presidente Soncini

Bene, ora la sentiamo. Buongiorno.

Dott.ssa Randi

Buongiorno a tutti.

Vi illustrerò, come richiesto, il protocollo di studio che abbiamo preparato per verificare la fattibilità della produzione di plasma iperimmune da pazienti che hanno contratto il Covid.

Presidente Soncini

Dottoressa, può aumentare il volume? La sentiamo bassa.

Dott.ssa Randi

Sta già al massimo. Proverò a stare molto vicina, ma più di così non posso. Possiamo andare avanti?

Presidente Soncini

Prego.

Dott. ssa Randi

Grazie.

Questo protocollo è stato predisposto dal Centro regionale del sangue e dall'Agenzia sanitaria sociale regionale, in accordo con il Servizio assistenza ospedaliera della Direzione generale Cura della persona, salute e *welfare*.

Noi ci siamo basati su dei documenti e su delle fonti scientifiche che hanno fornito indicazioni nel mese di aprile. La produzione di plasma iperimmune, come sapete, è stata oggetto di numerose relazioni, ma prevalentemente dal punto di vista *social* e comunicati sui giornali, mentre in realtà da un punto di vista tecnico e scientifico le prime indicazioni sono state fornite dalle nostre società scientifiche di medicina trasfusionale, che hanno condiviso e preparato un *position paper* che forniva indicazioni, dalla guida europea della Commissione europea e dal recentissimo studio randomizzato di AIFA, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, che parla prevalentemente della parte clinica.

Sappiamo tutti che, da un punto di vista di evidenze, l'immunoterapia passiva effettuata con l'impiego di plasma di pazienti convalescenti potrebbe rappresentare un approccio promettente. La Cina aveva già prodotto una casistica molto limitata, ma con esperienze abbastanza positive. Anche la Commissione europea sostiene che il plasma iperimmune può essere una terapia a basso rischio che potremmo utilizzare in categorie selezionate di pazienti, ma non abbiamo al momento attuale alcuna evidenza scientifica che questa terapia sia di comprovata efficacia.

Nel nostro studio, quindi, volevamo comprendere come produrre plasma iperimmune in questa regione, come la regione doveva essere pronta, quindi la nostra rete trasfusionale, e chi tra i soggetti imputati guariti dall'infezione SARS-COV-2 può essere considerato idoneo a diventare un possibile donatore di plasma iperimmune. Quindi, questo protocollo è uno studio preliminare di fattibilità, in modo tale da capire per il futuro quale sia la raccolta di plasma anche su larga scala che possiamo garantire ai pazienti della nostra Regione.

Noi abbiamo definito, in questo protocollo, quanti e quali possono essere i potenziali donatori di plasma e abbiamo cercato di applicare un processo standardizzato di raccolta del plasma, che non è banale, perché tutta la parte della donazione di sangue è normata da normative nazionali di riferimento e da norme europee, quindi non potevamo improvvisare una raccolta al di fuori di precise regole.

Vi illustro brevemente le caratteristiche del protocollo. Noi abbiamo identificato come arruolabili due popolazioni distinte. La prima popolazione comprende i pazienti che hanno sviluppato recentemente o recentissimamente l'infezione e che siano stati ospedalizzati o non, oppure che siano in quarantena fiduciaria a domicilio, ma comunque guariti secondo le indicazioni ministeriali, quindi con due tamponi negativi. La seconda popolazione comprende i donatori periodici volontari di plasma che possono avere contratto l'infezione in forma asintomatica o paucisintomatica e che fanno parte della nostra popolazione di donatori di plasma tramite l'aferesi produttiva.

Nella valutazione di queste due popolazioni noi dobbiamo tenere conto di un fatto che è molto importante: la normativa trasfusionale definisce la raccolta di plasma da donatore periodico come un livello essenziale di assistenza e contempla che l'uso che noi facciamo di questa unità di plasmaferesi sia per l'uso clinico, sia per la consegna delle aziende farmaceutiche, sia per la produzione dei medicinali plasmaderivati, come l'albumina o le immunoglobuline. In questa situazione, però, all'interno di questo protocollo avremmo un uso clinico *off label*, che è quello per i pazienti Covid. Tuttavia, nello stesso tempo dobbiamo garantire che questa unità di plasma abbia i requisiti tecnici che siano esattamente sovrapponibili al plasma che raccogliamo e utilizziamo normalmente per altri usi clinici. Quindi, questo è un punto fondamentale nella stesura del protocollo, vale a dire che il paziente che riceverà questa unità di plasma iperimmune sia garantito sulla qualità e la sicurezza del prodotto, esattamente come avviene per la raccolta di plasma per altri motivi. Un altro punto riguarda la parte relativa all'uso clinico di questo prodotto. In questo, come vedremo più avanti, la Regione Emilia-Romagna ha scelto di aderire al protocollo "Tsunami Plasma Covid-19", come accennava in precedenza la dottoressa Mori.

Noi abbiamo già portato a termine la stesura del protocollo, l'Agenzia sociale sanitaria ha chiesto alle Aziende sanitarie la disponibilità ad aderire al protocollo e stiamo aspettando le risposte. Ormai dovremmo aver raggiunto la disponibilità di tutte le Aziende. Inoltre, a seguito di un'indicazione del Ministero, quindi del Centro nazionale sangue, abbiamo bisogno di un parere dell'Unità di crisi della Regione, e con questo sottoporremo il protocollo alla valutazione del Centro nazionale sangue, dopodiché il documento dovrà essere sottoposto all'approvazione dei Comitati etici delle tre aree vaste.

La popolazione in studio riguarda sia i pazienti contagiati guariti, quindi 15.969. Ricordiamoci che possono donare questo plasma i soggetti maschi compresi nella fascia d'età tra i diciotto e i sessanta anni, come è previsto dal decreto ministeriale 2 novembre 2015, che regola la gestione dell'attività trasfusionale. I donatori attivi, dunque, sono circa 15.000, in questa fascia d'età e di sesso maschile. All'11 maggio, quando abbiamo chiuso la stesura tecnica del protocollo, non avevamo stime attendibili della sieroprevalenza nella popolazione. Vedremo adesso, con questi studi che stanno partendo, che cosa troveremo.

Lo studio dovrebbe concludersi a fine anno, a meno che non riteniamo che ci siano esigenze di continuità. Lo vedremo.

Il protocollo prevede, quindi, la raccolta di queste unità di plasma iperimmune, che dovranno avere requisiti ben definiti all'interno del protocollo. Questa attività di raccolta sarà coordinata dal Centro regionale sangue, il quale deve informare il Centro nazionale sangue. Noi, come Centro regionale sangue, raccoglieremo i dati da tutte le aziende coinvolte nello studio.

Una cosa che abbiamo inserito all'interno del protocollo è che ogni singola Azienda sanitaria ospedaliera che aderisce al nostro protocollo costituisce un *team* dedicato multiprofessionale,

multispecialistico, in cui la Direzione sanitaria si occupa del coordinamento. Questo per garantire una corretta gestione del percorso di raccolta per la sicurezza sia dei donatori che dei riceventi all'interno delle singole Aziende sanitarie.

C'è questa "plasma Covid unit" – l'abbiamo chiamata così – dove la raccolta è prevalentemente eseguita da associazioni e federazioni di donatori di sangue. È evidente che all'interno dell'unità clinica, della "plasma Covid unit", deve essere presente anche un rappresentante del volontariato del sangue. La Direzione sanitaria individua il coordinatore ufficiale. Dovrà essere elaborata una procedura specifica locale che sia conforme, chiaramente, alle indicazioni fornite nel protocollo.

Vorrei sottolineare che il lavoro che faremo serve proprio a comprendere se troveremo valutazioni di efficacia sull'utilizzo del prodotto da un punto di vista clinico. È per questo motivo che per il versante clinico dello studio la Regione Emilia-Romagna aderirà allo studio nazionale di efficacia messo a punto dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità. Inoltre, questo protocollo potrà definire se e quanto questo approccio terapeutico possa migliorare la prognosi dei pazienti affetti da forme gravi di infezioni da SARS COV2.

Al di là di tutto quello che compare nei *social* o che è stato pubblicato sui giornali, allo stato attuale delle conoscenze, noi abbiamo pochissimi dati scientifici. Non sono ancora stati pubblicati i risultati degli studi attivati a livello nazionale. Sono molto pochi e con pochissimi pazienti. Credo che la Regione Emilia-Romagna potrà sicuramente contribuire, anche con una numerosità adeguata, a fornire delle conoscenze ulteriori su questa parte.

Credo di essere arrivata in fondo. Ho finito. Grazie.

Presidente Soncini

Grazie, dottoressa Randi.

Presidente Soncini

Passiamo all'audizione del professor Giovanni Guaraldi, professore associato malattie infettive Università di Modena e Reggio Emilia, su: "Definizione della storia naturale della polmonite da Covid-19 attraverso i passaggi di stato".

Buongiorno, professore. A lei la parola.

Prof. Guaraldi, *professore associato malattie infettive Università di Modena e Reggio Emilia*.

Buongiorno a tutti. Spero che mi sentiate.

Presidente Soncini

Sì, benissimo.

Prof. Guaraldi

Riuscite a vedere le mie diapositive?

Presidente Soncini

Sì, le vediamo. Grazie.

Prof. Guaraldi

Provo a mettere a tutto schermo. Vedete a schermo intero, vero?

Presidente Soncini

Sì.

Prof. Guaraldi

Buongiorno a tutti.

Immagino che i consiglieri siano un po' stanchi...

Presidente Soncini

Un attimo. Forse non vediamo a schermo intero, mi dicono.

Bisogna fare "scambio schermo". Perfetto. Benissimo. Grazie.

Prof. Guaraldi

Sono l'ultimo di questa carrellata e immagino che i consiglieri siano un po' stanchi, allora mi sono permesso di fare una presentazione un po' più soft. Cercherò di condurre i consiglieri un pochino per mano dentro la nostra clinica.

Comincio raccontandovi una storia vera. Fabio, un nostro collega, un operatore del 118, 55 anni, un autista di ambulanza, il 1° marzo comincia ad accusare una anosmia, non sente gli odori, ha qualche episodio di diarrea. Il 3 marzo ha un po' di febbre, non elevata, e sviluppa tosse. Il 13 marzo – guardate le date – comincia ad avere una sintomatologia importante. Si rende conto che probabilmente si è infettato, accede al nostro pronto soccorso con una febbre elevata e ha un danno respiratorio lieve. La lastra già dice che lui ha una polmonite interstiziale. In quel momento, il tampone rinofaringeo risulta positivo. Ricovero Fabio, ma in realtà le condizioni sono ancora molto buone. Eravamo in una situazione anche di enorme emergenza di posti letto. Quindi, il giorno dopo lo dimetto, pur con una terapia comprendente un antibiotico, un antivirale, il Darunavir, l'idrossiclorochina e l'eparina sottocute. Molto bene.

Questa storia iniziale di Fabio mi dice che ci sono stati tanti attori che ci hanno permesso anche di gestire presso il domicilio i pazienti che non avevano polmonite severa, almeno non in fase iniziale. Gli attori sono stati essenzialmente gli ospedali, sono stati gli operatori di sanità pubblica e sono stati i medici di medicina generale. È chiaro che, laddove la comunicazione, lo scambio dati di questi attori ha funzionato, è stato anche più facile ed è stato anche più efficace riuscire a gestire la polmonite da Covid o la malattia da Covid, come diceva il professor Viale prima, al domicilio.

Forse dobbiamo ancora concentrarci un pochino di più sul fatto che, in realtà, manca un attore fondamentale sulla gestione, che è rappresentato dal cittadino competente.

La prima iniziativa di cui vi voglio parlare è un'iniziativa che è stata fatta dai nostri studenti dell'Università di Modena, che frequentavano le nostre lezioni con grande entusiasmo. Io e Cristina Mussini cercavamo di coinvolgerli in questa esperienza davvero unica, epocale, che ovviamente deve entusiasmare il giovane medico. Abbiamo, quindi, chiesto loro di costruire un sito internet. Questo è un sito internet adesso disponibile, non è ancora *online*. Stiamo cercando di capire in che contesto proporlo. Mi sembrava interessante che il contesto regionale potesse avere modo di guardarlo. È un sito sicuramente che dà tanti elementi informativi, ma grazie a un'esperienza che ormai ha raggiunto i venticinque anni, ossia l'esperienza del sito regionale di HelpAids, HelpCovid vorrebbe dare la possibilità al cittadino di interrogare l'esperto per porre problemi personali, quindi fare un *web counselling* diretto, in questo caso, alla gestione dei problemi legati all'infezione da Covid-19.

Torniamo al nostro Fabio. Fabio è stato dimesso e quattro giorni dopo, il giorno 17, torna in ospedale. Onestamente, non me lo aspettavo perché Fabio è tornato in ospedale decisamente molto peggio di come l'avevo dimesso. In questo caso, vedete che è già presente una lieve insufficienza respiratoria acuta. La stimiamo con questo parametro che si chiama PaO₂/FIO₂, che mi dice quanto è ossigenato il sangue arterioso rispetto alla quantità di ossigeno che io prendo dall'ambiente, il 21 per cento, oppure tramite un erogatore. In questo momento, all'ammissione, Fabio aveva già degli indici infiammatori elevati, però non è un malato grave un malato che ha una

P/F di 230, almeno nel contesto di quei giorni. Nell'arco di una notte, però, Fabio precipita. Ha quello che noi chiamiamo il "crash respiratorio". Nell'arco di appena dodici ore la sua P/F diventa drammatica: 80. Viene immediatamente inviato in terapia intensiva, pensando di intubarlo.

In realtà, i colleghi della terapia intensiva riescono a impostare una terapia non invasiva, senza intubazione, usando un casco. In questo modo riescono a evitare l'intubazione e vediamo che Fabio andrà meglio.

La prima osservazione è che qualcosa non abbia funzionato. Quando ho dimesso Fabio la prima volta non mi rendevo conto che Fabio, quattro giorni dopo, sarebbe peggiorato. Quando ho visto Fabio quattro giorni dopo non sapevo, non mi rendevo conto che Fabio nell'arco di quella notte avrebbe sviluppato questa insufficienza respiratoria drammatica, rapidissima, acuta. Mi sono rivolto, quindi, ai colleghi informatici, al Dipartimento di informatica dell'Università di Modena, e ho chiesto loro di creare un modello di intelligenza artificiale che, attraverso i dati del nostro *database*, riuscisse a generare un algoritmo che mi permettesse di individuare nel singolo paziente quali erano le variabili che predicono nelle 48 ore successive il *crash* respiratorio, questa P/F che diventa significativa al di sotto di 150 millimetri di mercurio.

Vedete che il dato è importante nella misura in cui questo algoritmo riesce a stimare una probabilità dell'84 per cento. Attenzione: per riuscire a dire nell'84 per cento chi è il malato che rischia di andare in terapia intensiva ho bisogno di venti variabili, essenzialmente esami del sangue o emogasanalisi, per riuscire a prevedere. Questo giustifica il fatto che noi clinici siamo spesso in difficoltà nel non riuscire a capire qual è il malato che peggiora rispetto al malato che non peggiora. Questa, dal mio punto di vista, è una delle cose più drammatiche di questa malattia: ricovero il malato e non so mai cosa succederà, perché non riesco da solo, a mente, a riuscire a mettere tante variabili insieme per riuscire, nell'interazione così complessa tra queste variabili, a predire chi sarà il malato che va bene o il malato che va male. Penso, quindi, che l'intelligenza artificiale sarà un grosso aiuto nell'assistere il clinico per stratificare il paziente.

Andiamo a vedere la situazione di Fabio. Questo era Fabio al primo ricovero. Il modello di *machine learning* mi diceva che la sua probabilità di *crash* respiratorio era molto bassa. Quindi l'ho dimesso la prima volta in maniera corretta. Come vedete, quando l'ho ricoverato nuovamente l'algoritmo mi diceva che lui aveva il 97 per cento di probabilità di andare in terapia intensiva. E io di questo non riuscivo ad accorgermene quando l'ho ricoverato. In questo caso, il modello di *machine learning* mi avrebbe assistito moltissimo nel riuscire a capire qual è il malato che va male.

Dopo la fase gialla, che è la fase in terapia intensiva, il modello di *machine learning* altrettanto è stato in grado di dirmi che il malato stava ormai andando bene. Cosa è successo a Fabio in questo periodo di ricovero? Fabio è arrivato che non aveva ossigeno. Ha iniziato ad assumere ossigeno prima con strumenti non invasivi, alcuni utilizzano strumenti invasivi. Ritengo che sia fondamentale che la cartella clinica riesca a tenere traccia delle tipologie di erogazione di ossigeno in ogni istante, perché, in realtà, le tipologie di ossigeno che noi diamo ci parlano della storia naturale della malattia.

Ora mi permetto di farvi vedere una serie di *selfie* che ha montato Fabio e ha mandato ai suoi amici il giorno in cui è stato dimesso dal nostro reparto. Portate pazienza. È un po' *funny*.

(Segue proiezione video)

Che cosa ha raccontato Fabio ai suoi amici di questa esperienza, un'esperienza che, per fortuna, è andata bene? Ha raccontato che lui è passato attraverso una serie di passaggi di stato. Non era in ossigeno; è andato in ossigeno con gli occhialini, con la maschera di Venturi; è andato, in questo caso, in ventilazione non invasiva. Vedete quel casco giallo che aveva? Per fortuna, Fabio è riuscito

a scavalcare la fase della ventilazione meccanica, del tubo tracheale, è andato in ossigeno in *recovery*, è stato tolto l'ossigeno e finalmente è stato dimesso.

Abbiamo provato a mettere insieme tutta la casistica del nostro ospedale per andare a vedere come avviene questo passaggio di stato. Abbiamo usato un modello statistico, che si chiama "modello markoviano".

Il modello markoviano ci dice per ogni paziente in ogni momento quanto tempo passa in ognuno di questi nove stadi e mi dice, per ogni stadio, qual è la probabilità di morire, di essere ricoverato o di essere dimesso.

Come vedete, la probabilità di morire mentre sei intubato raggiunge il 30 per cento, e chiaramente non sarai dimesso, mentre la probabilità di morire quando sei già in *recovery* è appena dell'8 per cento. Sostanzialmente, questi modelli markoviani ci insegnano tante cose. Innanzitutto, dal punto di vista del *policy maker*, ci dicono quanto tempo passa il paziente in terapia intensiva, quanti giorni deve stare in terapia sub-intensiva per l'uso della ventilazione non invasiva. Ci dicono contemporaneamente più *outcome*, che possono essere la durata dell'incubazione, la probabilità di morire, ma anche *outcome* positivi, come, per esempio, la probabilità di guarire, la durata del ricovero.

Quindi, il modello markoviano, il modello "passaggio di stato" ci descrive effettivamente degli *outcome* compositi, in un unico singolo modello.

Avete visto questa diapositiva proiettata dal professor Viale. Il concetto è quello di chiedersi il modello markoviano come ci può informare sul corretto *timing* di uso dei farmaci, di cui avete sentito parlare oggi dal professor Viale e dal professor Salvarani. Certo, il professor Salvarani vi ha già parlato del nostro studio Teseo, Modena, Reggio e Bologna, che dimostrano una riduzione della mortalità del 71 per cento dei pazienti, ma quando è stato usato Tocilizumab in questi pazienti?

Il modello markoviano ci dice che se io uso Tocilizumab mentre sono in ossigenoterapia la mia probabilità di morire è ridotta del 90 per cento. Se uso, invece, il Tocilizumab quando sono già in terapia sub-intensiva o in terapia intensiva la mia probabilità di morire si riduce del 70 per cento. In un certo senso, questo modello conferma l'ipotesi di cui ci parlava il professor Salvarani, che forse questi farmaci li dobbiamo saper usare prima della cascata citochimica, della tempesta citochimica. Al contrario, sappiamo che l'uso del Tocilizumab mentre sono in una terapia sub-intensiva è in grado effettivamente di triplicare la probabilità di guarigione del malato.

In questo modello, al contrario, si vede che il cortisone non deve essere usato troppo presto. Se io uso il cortisone quando sono in ossigeno e non quando ho un *acute respiratory distress syndrome*, in realtà aumento la mortalità. Vedete come questi modelli ci aiutano a costruire gli *end point* per gli studi clinici, quindi bisogna anche saper valutare bene questi studi che facciamo.

Ultima diapositiva in questo percorso che vi ho fatto. Immaginate Fabio, non lui in questo caso, ma tanti pazienti che noi dimettiamo con TAC molto brutte. Sono pazienti sopravvissuti alla polmonite da Covid, ma possono avere gravi danni polmonari tali da rendere l'ex polmonite da Covid una condizione di cronicità polmonare.

Vi presento un caso che abbiamo descritto, in realtà ne abbiamo descritti due, di pazienti che qualche anno fa avevano avuto una grave polmonite interstiziale da influenza A/H1N1. La polmonite influenzale grave non è tanto diversa, anche dal punto di vista radiologico, rispetto alla polmonite da Covid. Questi due pazienti hanno, poi, sviluppato una polmonite da Covid. Uno è morto e l'altro è sopravvissuto, ma – come vedete – con delle TAC a dir poco disastrose. Questi sono malati che precocemente andranno incontro a insufficienza respiratoria e dovranno usare l'ossigenoterapia permanente.

Questo ci dice che la storia non finisce con l'ondata epidemica. Abbiamo una grossa popolazione di pazienti su cui dobbiamo fare tanta ricerca e implementare tanti servizi clinici. Tutti i pazienti che abbiamo dimesso dopo una polmonite grave devono essere monitorati nel tempo attraverso una

valutazione dell'evoluzione della fibrosi polmonare, dovranno fare dei trattamenti vaccinali, magari anche i loro familiari, preventivi – una polmonite influenzale dopo una polmonite da Covid può essere fatale – piuttosto che non interventi riabilitativi non solo dal punto di vista respiratorio, ma soprattutto sulla prevenzione della *frailty*, della fragilità, e il sostegno della qualità della vita.

Io finisco qui. Spero di avervi dato un sapore della nostra vita in clinica, ricordandovi che è stata un'esperienza, dal punto di vista scientifico e umano, davvero indimenticabile.

Grazie.

Presidente Soncini

Grazie, professor Guaraldi.

Sono state veramente interessanti tutte le audizioni.

Darei la parola immediatamente ai consiglieri, anche perché sono le ore 12.05 e vorrei trattenere gli esperti clinici per non più di un'oretta. Vorrei terminare entro le ore 13. Chiedo ai consiglieri di fare le loro riflessioni e, se ci sono domande, di essere molto chiari nell'indicare a chi intendono fare una determinata domanda.

Procedo con il vicepresidente Daniele Marchetti, che ha chiesto di intervenire. Prego.

Chiedo al professor Guaraldi di togliere la condivisione delle *slide*. Grazie.

Consigliere Marchetti Daniele

Grazie, presidente.

Innanzitutto, ringrazio i relatori per quello che ci hanno spiegato questa mattina per quanto riguarda le terapie sperimentali in corso di valutazione, che sono sul tavolo a livello regionale. Mi auguro che l'incontro di questa mattina possa rappresentare una svolta a livello emiliano-romagnolo. Lasciatemi dire che, a parer mio, su molti aspetti la Regione Emilia-Romagna ha perso molto tempo.

Mi riferisco, ad esempio, alla plasma-terapia. È da un po' che si parla di plasma-terapia, ma ho come l'impressione che in molti casi si sia perso tempo non tanto per problemi tecnici o di valutazioni scientifiche, quanto per questioni politiche e ideologiche. Dico questo perché mi baso su una cronistoria, su quello che è stato detto e su quello che è stato fatto, sia dai consiglieri sia dalla Giunta regionale, dall'ormai ex commissario straordinario Sergio Venturi.

Proprio sulla plasma-terapia vorrei ricordarvi che è agli atti un nostro atto ispettivo, datato 4 maggio 2020, con il quale facevamo presente che presso il Policlinico San Matteo di Pavia e l'ospedale Carlo Poma di Mantova era in corso una programmazione sperimentale interessante, appunto la plasma-terapia. Avevamo chiesto, con quest'atto ispettivo, alla Regione Emilia-Romagna, di cercare di sviluppare questo tema, questa sperimentazione anche a livello emiliano-romagnolo. Proprio in quella stessa giornata non si fece attendere la replica del commissario Venturi, il quale, durante le sue consuete dirette serali, disse chiaramente (mi sono riportato proprio dei virgolettati, perché mi piace basarmi su quello che viene detto testualmente): "Basta con le catene di Sant'Antonio sui *social*. La plasma-terapia è stata sperimentata solo su venti casi". È una posizione chiara, di chiusura, su un tema che noi avevamo proposto proprio quel giorno.

Il giorno successivo si tenne la Commissione Sanità, durante la quale ascoltammo lo stesso Sergio Venturi. In quella sede mantenne la stessa posizione di chiusura, tant'è che ricordo proprio un suo passaggio nel quale disse: "Io non mi fiderei a sottopormi ad una trasfusione di plasma perché il plasma, comunque, comporta anche determinate questioni". Noi, ovviamente, in quella sede avevamo ribadito la nostra posizione, convintamente e con coerenza. Ci vorrebbe sempre una certa coerenza a livello politico su quello che si dice e si dovrebbe mantenere una linea chiara dall'inizio alla fine. Chiedemmo di sviluppare questo dibattito a livello regionale perché ritenevamo paradossale il fatto che, per quanto riguarda la sperimentazione in corso nel mantovano, si fosse

manifestato un certo interesse addirittura anche dagli Stati Uniti, mentre noi, come realtà confinante della vicina Lombardia, ci permettevamo di sbattere letteralmente le porte in faccia a chi stava portando avanti questa sperimentazione.

Non ci sorprese in particolar modo la vostra posizione, come Giunta dell'Emilia-Romagna. Ormai è uno schema collaudato: quello che propone la Lega non va bene e quindi bisogna contrastarlo per forza. Salvo che qualche giorno dopo, mi pare il 9 maggio 2020, uscì un'agenzia ANSA dove si diceva che in Emilia-Romagna sarebbe partita la sperimentazione con il plasma. Preso atto di questo cambio di direzione della Regione Emilia-Romagna, avevamo espresso la nostra soddisfazione. Ricordo che lo stavamo chiedendo da inizio maggio. Abbiamo inoltrato una richiesta di audizione del professor De Donno, che è stato un po' il pioniere della plasma-terapia nei centri di riferimento che ricordavo prima, richiesta che è stata respinta perché si è preferito invitare persone che fanno parte del nostro territorio. Non voglio togliere nulla a loro, non ho niente da insegnare alle persone che questa mattina hanno tenuto le loro relazioni, però sarebbe stato opportuno ascoltare chi da tempo porta avanti la sperimentazione sul plasma per avere tutte quelle nozioni, quelle indicazioni utili in modo da poter fare le nostre valutazioni sul piano politico.

È vero che quando si parla di sperimentazioni più che altro bisogna basarsi su una discussione scientifica, medica, però è altrettanto vero che anche la politica, comunque, deve dare indicazioni. Anche le attività sperimentali vanno sostenute e finanziate. Quindi, è importante che la politica abbia le idee chiare. Devo sottolineare, però, che fino ad oggi, nonostante l'apertura che registrammo il 9 maggio 2020, abbiamo visto un andamento ad alti e bassi, tant'è che a livello di stampa continuavamo a leggere fino a pochi giorni fa dichiarazioni di diverse Aziende sanitarie o di responsabili anche dell'AVIS (per parlare anche di questi soggetti, che per quanto riguarda la raccolta sangue e plasma sono interessati), i quali dicevano: "Noi saremmo pronti, ma stiamo ancora attendendo indicazioni".

Faccio riferimento, ad esempio, ad un articolo di stampa uscito proprio il 22 maggio, quindi pochissimi giorni fa, dove rappresentanti dell'ASL di Imola, territorio da cui provengo, hanno dichiarato: "Noi siamo pronti, ma non abbiamo ancora alcuna indicazione", quando in realtà già da parecchi giorni c'era stata un'apertura da parte della Giunta regionale. È per questo che dico che la Regione Emilia-Romagna ha perso letteralmente un mese sulla plasma-terapia. È chiaro, non pretendiamo di sentirci dire che è l'unica soluzione al mondo, ma è una delle soluzioni che potrebbe aiutare a contrastare il Covid-19.

Oggi apprendiamo che un protocollo c'è. Lo abbiamo visto nelle *slide* che sono girate questa mattina, che non ho ancora avuto modo di approfondire. Ho ascoltato, comunque, la relazione. Mi auguro che questo finalmente possa fare chiarezza su un tema che per noi è assolutamente importante. Dove è stata sperimentata, questa terapia ha portato a risultati molto buoni.

Chiedo, per arrivare al dunque, quali scenari, quali sviluppi ci potranno essere in futuro, con quali tempistiche, ma soprattutto se ci sono le condizioni – cosa che noi chiediamo da tempo – per arrivare ad una banca regionale del plasma.

Riteniamo che sia fondamentale arrivare a questo punto.

Chiedo al professionista che questa mattina ci ha illustrato tutto quel che riguarda la plasma-terapia che scenari ci potrebbero essere da qui in avanti, con che tempistiche, con quali modalità e soprattutto dove vogliamo arrivare, perché da oggi credo che bisognerebbe mettere in chiaro quali siano le idee e le volontà della Regione Emilia-Romagna per portare avanti questa sperimentazione a livello emiliano-romagnolo, perché, come dicevo in apertura, abbiamo perso fin troppo tempo, abbiamo perso un mese e in questa situazione emergenziale di tempo da perdere non ne abbiamo. Perlomeno, io non ho assolutamente voglia di perdere tempo.

Come ho già detto in altre occasioni, le divisioni politiche ed ideologiche in quest'ambito dovrebbero essere assolutamente accantonate, perché non stiamo parlando di un *derby* calcistico, stiamo

parlando della salute dei cittadini. Quindi, ci dobbiamo mettere tutti nell'ottica di portare avanti iniziative condivise, di confrontarci e valutare. Ad oggi, purtroppo, tante volte vedo che questa volontà tra le fila della maggioranza non sempre c'è.

Presidente Soncini

Consigliere Giuseppe Paruolo, prego.

Consigliere Paruolo

Grazie mille, presidente.

Volevo intanto ringraziare davvero, in modo convinto, i diversi clinici che si sono alternati stamattina e che ci hanno aiutato a entrare nel merito di una questione che ci tocca da vicino.

Le cose di cui parlare sarebbero tante, però voglio davvero concentrarmi rispetto ad alcuni spunti, proprio perché è una situazione che, pur essendo emergenziale e drammatica, ci sta insegnando tanto e, secondo me, è proprio emerso con chiarezza, anche dagli interventi, questo aspetto di miglioramento possibile anche del nostro modo di fare sanità, che deve davvero aiutarci a comprendere quali sono le cose su cui puntare.

È una malattia nuova e quindi è evidente che si impara affrontandola, pur con grande cautela rispetto al fatto che si tratta di un virus che non è stato ancora sconfitto. Già oggi ci sono alcuni aspetti interessanti anche nelle pieghe delle relazioni. Il fatto che non si riescono ad arruolare pazienti gravi è un indicatore molto bello e interessante. È evidente che rispetto all'inizio adesso stiamo sviluppando una capacità di affrontare la malattia, che riduce gli esiti più drammatici per le persone. Però, ci sono altri aspetti che stanno emergendo e li volevo sottolineare. Uno è quello, per esempio, dell'utilizzo evoluto degli strumenti informatici. In particolare, l'intervento del professor Guaraldi ci riporta in questo senso.

Da sempre ritengo, non solo per il Covid, che non si tratta di sostituire la competenza dei medici, ma si tratta di complementare. In una medicina che si sta iper specializzando da tantissimi punti di vista è molto utile pensare di avere degli strumenti che possano aiutare i vari clinici ad effettuare un'analisi. Questo è sicuramente uno degli aspetti su cui dovremmo riflettere e su cui dovremmo lavorare.

Un discorso più generale che non voglio aprire è quello della credibilità della scienza. Purtroppo, si sono sentite, anche all'inizio della fase epidemica, affermazioni in televisione che poi sono state smentite dai fatti. Ancora adesso sono un po' in imbarazzo anche rispetto all'ultimo intervento del collega Marchetti. Si vuole dare la sensazione che possano esserci forze politiche che sponsorizzano l'una o l'altra modalità di cura.

Credo che il tema sia quello semplicemente di riuscire a supportare i nostri clinici nell'individuare le modalità più idonee e non credo ci debba essere nessun tipo di preclusione né ovviamente nessun tipo di sponsorizzazione. Sono interessato e ho trovato interessanti tutti gli interventi, proprio perché si tratta di diversi filoni che vanno a intersecarsi.

È proprio su questo che volevo fare un'ultima osservazione e anche una domanda. Se c'è una cosa che la pandemia Covid-19 ci ha mostrato è proprio l'aspetto della interdisciplinarietà. All'inizio sembrava fosse una questione dei virologi, poi degli infettivologi, poi degli epidemiologi, ha coinvolto i pneumologi, poi a un certo punto è diventato il momento dei reumatologi, perché i farmaci innovativi utilizzati per fermare quella che è stata definita la tempesta di citochine sono farmaci che venivano utilizzati in questa branca, così come la medicina interna o la medicina dell'urgenza, il trasfusionale.

Si tratta di tante branche che in qualche modo tengono insieme diversi aspetti. Credo davvero che si tratti di una patologia che ci chiede di lavorare in modo interdisciplinare. Non è proprietà di un primario che prende i pazienti Covid e li può trattare da solo. Credo sia importante che rimanga un

atteggiamento davvero aperto e una modalità di funzionamento a rete. Dalle informazioni che ho so che sono stati fatti passi avanti importanti nel nostro sistema regionale da questo punto di vista. Al tempo stesso, so anche di alcune segnalazioni puntuali di difficoltà.

La domanda che faccio ai clinici nella loro esperienza e poi, evidentemente, anche all'assessore nella sua responsabilità, è come possiamo fare in modo di imparare da quello che è successo e che sta succedendo per rafforzare la nostra capacità di dare delle risposte interdisciplinari e a rete che permettano non di decidere chi è che comanda, ma come ognuno può portare il suo pezzo di competenza per fare in modo che ci sia una risposta competente ed efficace che poi ci faccia vedere il miglioramento degli indicatori di *outcome*.

Questo è il centro della domanda che volevo fare.

Grazie.

Presidente Soncini

Grazie, consigliere Paruolo.

Consigliera Montalti, prego.

Consigliera Montalti

Grazie, presidente.

Intanto voglio ringraziare i professionisti che oggi sono intervenuti, perché è stata davvero una Commissione interessante, con informazioni che non sono utili solo guardando ai mesi che ci lasciamo alle spalle, ma sono estremamente utili anche per il futuro e che sicuramente saranno da approfondire con ulteriori aggiornamenti in questa Commissione. Su questo so già che ci sarà la piena disponibilità della presidente.

Forse ho partecipato a una Commissione diversa rispetto a quella a cui ha partecipato il collega Marchetti. Lo dico perché dall'intervento del collega Marchetti mi pare che sia emersa una polemica prettamente incentrata sul tema plasma, mentre questa è stata una Commissione che ha dato evidenza di come la nostra Regione, fin dall'inizio dell'emergenza, si è mossa non solo cercando puntualmente di intervenire laddove il bisogno di cura dei pazienti era necessario, ma l'ha fatto anche mettendo in moto tutto quel percorso di ricerca fondamentale, perché ci siamo trovati di fronte a un virus sconosciuto e quindi ad un virus che non aveva già dei protocolli medici farmacologici, così come non ha un vaccino.

La Commissione di oggi è utilissima perché ha dato evidenza a quello che è stato il metodo della nostra Regione, il metodo del nostro sistema sanitario di ricerca. I cinque protocolli di ricerca regionali, lo voglio sottolineare, tra l'altro con il metodo di messa in rete e confronto non solo all'interno del territorio regionale, ma con tutte le realtà che si stavano e si stanno muovendo sui vari livelli di ricerca. Ho fatto riferimento ai cinque protocolli di ricerca regionali sul versante farmacologico. Così come lo studio sul plasma. Questo lo sottolineo perché il consigliere Marchetti diceva che la nostra Regione è in ritardo sul plasma. La nostra Regione sta lavorando sul plasma per capire come poter utilizzare al meglio questo tipo di percorso. Questo è un metodo che credo possa assicurare i nostri cittadini e i pazienti: non l'utilizzo di farmaci o l'utilizzo del plasma "a sentimento" o seguendo l'opinione pubblica, ma un metodo scientifico e di ricerca applicato per poter individuare davvero i percorsi farmacologici e i percorsi di cura più validi e applicarli anche ai diversi casi. Quello che emerge, e che è emerso in maniera chiara stamattina, è che il Covid ha un'incidenza diversa e può causare, anche, situazioni diverse a seconda del paziente, a seconda dello stadio. Quindi, è importantissimo ed è fondamentale che vengano messe in campo soluzioni di cura diverse, ma soprattutto soluzioni studiate attraverso protocolli chiari, soluzioni approfondite affinché si capisca davvero se sono valide e replicabili o se sono efficaci solo rispetto a casi circoscritti.

Voglio aggiungere anche un altro elemento. Mi ha colpito molto l'intervento della dottoressa Moro, perché ha fatto emergere non solo la realtà dei protocolli di ricerca regionali, ma anche i 323 centri clinici che stanno approfondendo studi, quindi elementi – la dico così – di dettaglio rispetto all'incidenza Covid, che ha un'incidenza da molteplici punti di vista.

Io non ho domande specifiche, ma questa Commissione credo debba stimolarci tutti a ulteriori approfondimenti e allo studio, la dico così. Esco, però, da questa Commissione – credo che questo debba essere anche un elemento condiviso dagli altri commissari – con il senso di una Regione che sta, in maniera seria, facendo ricerca e approfondendo, e lo fa anche in maniera parallela rispetto all'affrontare l'emergenza sanitaria, la cura, quindi senza guardare solo all'emergenza dell'oggi, ma guardando proprio a quelli che possono essere gli strumenti per affrontare in maniera complessa e sistemica il Coronavirus. Esco anche da questa Commissione con l'orgoglio di una Regione e di un sistema sanitario di ricerca che sta contribuendo alla battaglia, anzi alla guerra globale. È inserita all'interno del sistema di ricerca internazionale e sta dando in maniera fattiva il proprio contributo per mettere in campo strumenti efficaci di difesa e di cura rispetto al Coronavirus.

Ringrazio i professionisti che oggi sono stati con noi e tutti coloro che stanno lavorando in prima linea, anche dal punto di vista della ricerca.

Presidente Soncini

Grazie, consigliera Montalti.

Si è prenotata la consigliera Mori. Prego.

Consigliera Mori, io non la vedo e non la sento.

Consigliera, non la sentiamo.

Consigliera Mori

Mi sentite?

Presidente Soncini

Perfetto. Adesso va tutto benissimo: la vediamo e la sentiamo.

Consigliera Mori

Grazie. Saluto chi è intervenuto e ringrazio per le relazioni molto interessanti, che a mio parere denotano una raccolta di dati scientifici e anche di prassi cliniche molto interessanti e dettagliate, in un tempo veramente brevissimo. Devo dire che sono rimasta molto stupita e veramente molto soddisfatta.

Non so bene a chi indirizzare la domanda, però chi può rispondermi, per cortesia, lo faccia. Mi ponevo una domanda rispetto alla raccolta dei dati di genere. Lo dico perché, rispetto alle discussioni che spesso i clinici e i professionisti hanno fatto sul tema Covid, risultano effetti diversi su donne e uomini rispetto sia alla reazione al virus che, in qualche modo, alle stesse medicine, quindi alle stesse terapie. Chiedevo se su questo sono stati raccolti dei dati o, comunque, se le evidenze, che spesso nei dibattiti sono state sottolineate, sono state riscontrate nella pratica clinica e, ovviamente, nelle cure mediche sviluppate. Da questo vorrei capire, in prospettiva, se ci può essere un concreto aiuto per affrontare la pandemia anche rispetto a queste differenze.

Grazie.

Presidente Soncini

Grazie, consigliera Mori.

A questo punto, chiedo chi vuole rispondere alle questioni sollevate sull'approccio interdisciplinare e alle altre questioni (tipo il plasma). Ditemi voi.

Dottoressa Randi, vogliamo partire con lei? Mi sente? No.
Perfetto. Prego.

Dott. ssa Randi

Non entro nel merito più strettamente politico. Entro nel merito degli aspetti tecnici. I tempi di realizzazione sono legati alle adesioni formali da parte delle Aziende sanitarie, che sono state tutte coinvolte, a cui il protocollo è stato inviato. Lo hanno valutato e aderiscono tutte a questo protocollo. Occorre, quindi, la loro adesione formale prima di inviare il protocollo di studio all'attenzione dei Comitati etici. Esistono passaggi ineludibili legati proprio alla giusta e corretta formalizzazione dei protocolli di studio, che rappresentano, pur con un allungamento dei tempi, un criterio di protezione dei pazienti.

Il secondo punto riguarda le banche. È una bellissima parola, molto anglosassone, direi. Dove sono le banche del sangue? Sicuramente presso la nostra regione a livello dei poli di lavorazione di aree vaste. All'interno del protocollo è previsto come andrà stoccato questo plasma, come dovrà essere identificato e tracciato da un punto di vista informatico. Ci saranno, chiaramente, una serie di percorsi in grado di garantire la tracciabilità dell'emocomponente, dalla donazione alla trasfusione al paziente. Se le vogliamo chiamare "banche" lo possiamo fare. Sono punti dedicati dove verrà conservato, chiaramente congelato, il plasma iperimmune raccolto per le eventuali terapie dei pazienti.

Spero di essere stata sufficientemente esauriente.

Presidente Soncini

Grazie, dottoressa Randi.

Per quanto riguarda i dati di genere, la questione sottoposta dalla consigliera Mori, chi intende intervenire mi faccia segno. Vuole intervenire la dottoressa Moro sull'approccio interdisciplinare? O il dottor Guaraldi? Vedo il dottor Viale.

Prego, professor Guaraldi.

Prof. Guaraldi

Se volete, dico una cosa molto veloce. Ho apprezzato molto l'intervento del consigliere Paruolo. Effettivamente, stiamo affrontando in maniera multidisciplinare questa malattia. È stata una necessità. Eravamo tutti inesperti. Eravamo tutti da soli. Ci siamo uniti. Tutti i giorni abbiamo fatto visite insieme a pneumologi e intensivisti. Tutti i giorni telefonavamo al povero professor Salvarani per chiedere aiuto rispetto a questa situazione. La multidisciplinarietà è stata un'esigenza e una salvezza per noi, che dovevamo imparare a gestire il malato molto velocemente.

A tal proposito, ho un'esperienza che vorrei condividere. Una delle cose che ci ha aiutato a lavorare in maniera interdisciplinare è stata la condivisione della cartella clinica informatizzata. Voglio ringraziare moltissimo i servizi CED – in modo particolare ho lavorato con l'ingegner Lugli, del servizio CED del Policlinico di Modena – che ci hanno messo a disposizione operatori fantastici, che tutti i giorni lavorano con noi per costruire una cartella clinica, che ci ha permesso di tenere traccia minuto per minuto di ogni variabile che arrivava. Un modo importante per lavorare in maniera multidisciplinare, quindi, è condividere i dati partendo dalle cartelle cliniche informatizzate, che diventano *database* di ricerca.

Da questo punto di vista, voglio anche segnalare un'iniziativa che è stata accolta in maniera trasversale, da Piacenza a Rimini. Tutte le Aziende ospedaliere hanno partecipato a un bando europeo che si chiama "Eden", che ci permetterà – se lo vinciamo – di condividere su una piattaforma *web* i dati, ovviamente tutti anonimizzati, per poter costruire enormi *database* che ci serviranno sia per gli approcci di *machine learning* sia per gli approcci clinici sia per gli studi

epidemiologici. Da questo punto di vista, speriamo che anche queste iniziative europee ci aiutino a far sì che l'Emilia-Romagna si presenti compatta nei *database*, che possono diventare davvero molto significativi.

Sulla questione di genere, importantissima, ci sono vari gruppi di ricerca che stanno affrontando il problema della medicina di genere. Cito la professoressa Villa, ma anche la professoressa Mussini sta generando dati assolutamente interessanti. Il dato epidemiologico è schiacciante. Le donne si ammalano molto meno e muoiono molto meno. Ci sono una serie di ipotesi. Dobbiamo partire dai dati per generare ipotesi e poi verificare cosa c'è di così magico che rende le donne e i giovani protetti rispetto al rischio di evoluzione della malattia da Covid.

Presidente Soncini

Grazie, professor Guaraldi.

Non so se il professore Viale o la dottoressa Moro intendano aggiungere qualcosa. Se nessuno di loro mi fa cenno, farei concludere all'assessore Donini.

Assessore Donini

Presidente, sono molto soddisfatto dell'iniziativa che avete assunto. Ringrazio chi l'ha proposta, chi l'ha voluta. Abbiamo ascoltato professionisti di altissimo valore scientifico e medico, con i quali, essendo nella mia funzione di assessore da dieci settimane (sembrano dieci anni, ma sono dieci settimane), mi sento pressoché quotidianamente.

Tenevo a dire due cose. La prima: da quando ho assunto questo incarico, mi sono assicurato che l'Emilia-Romagna fosse, anche con finanziamenti richiesti in proprio, dentro tutti i principali protocolli di ricerca. Sto parlando di protocolli di ricerca. Non voglio fare assolutamente una classifica, perché sarebbe assolutamente inutile e anche abbastanza infantile, però sicuramente siamo una delle Regioni maggiormente integrate nei principali e più promettenti protocolli di ricerca per la cura farmacologica o, comunque, per la cura al Covid. Continueremo così. Continueremo a sostenere e a spingere in questa direzione, sapendo che l'Emilia-Romagna non è un'isoletta del Pacifico slegata da un contesto nazionale e internazionale. Siamo consapevoli che se qualche progetto di ricerca, qualche protocollo di ricerca che non dovesse coinvolgere questa Regione o i nostri scienziati, i nostri clinici dovesse avere riscontri positivi saremo i primi, assieme ad altri, a chiederne di poterne beneficiare, così come le altre realtà territoriali beneficerebbero, e beneficranno, dei nostri risultati nei nostri protocolli di ricerca.

Quando si fa riferimento alla ricerca, credo che i confini territoriali debbano essere un pochino dimenticati, così come i campanilismi. Ognuno fa quello che può in ragione delle risorse che ha, delle convinzioni che nutre, delle competenze che si ritrova dentro alle proprie università e alle proprie strutture ospedaliere cliniche e si mette a disposizione di una sfida globale, mondiale, non regionale o territoriale.

Seconda questione. Noi stiamo investendo sulla multidisciplinarietà in tutti gli atti che facciamo. Tra qualche giorno – credo i primi di giugno – inaugureremo i primi interventi del cosiddetto "Covid Intensive Care", cioè quella ulteriore dotazione di posti in terapia intensiva che, per fortuna, oggi sono in forte diminuzione. Lo abbiamo fatto in adiacenza o dentro i nostri ospedali. Non abbiamo scelto una situazione esterna, estranea, lontana, provvisoria, temporanea per intensificare l'offerta di terapia intensiva. Dall'inizio, anche in piena emergenza, fu una delle prime cose di cui mi occupai, a metà marzo, quando tornai dopo quella quindicina di giorni di isolamento. Perché l'abbiamo messa lì? Perché l'abbiamo potenziata lì? Proprio per garantire questo rapido accesso, quindi la multidisciplinarietà. Un paziente Covid è un paziente che deve essere visitato da un infettivologo, deve essere sostenuto da uno pneumologo, deve essere guardato da un cardiologo. Ci sono tantissime discipline che si intersecano – lo avete sentito dall'esposizione dei professionisti, dei

medici, degli scienziati che sono intervenuti – e che devono essere messe nelle condizioni non solo di raggiungere il paziente in brevissimo tempo, ma anche di poterlo visitare con sicurezza e con il massimo dell'agevolezza, scambiandosi anche informazioni tra loro.

Continueremo questa nostra battaglia, che rappresenta una parte della strategia che ci siamo dati. Credo sia una parte non trascurabile, anche in relazione al fatto che non abbiamo ad oggi tempistiche certe né la certezza di avere un vaccino in grado di renderci immuni da questa infezione.

Vi ringrazio. Continuerò a essere a disposizione della Commissione per tutte le informazioni che riterrete doveroso ricevere.

Per quello che riguarda, invece, l'infezione nei termini che diceva la consigliera Mori, anche suddivisi per genere, questi dati sono a disposizione del servizio sanitario pubblico. La dottoressa Giannini ha alcuni report che sono – credo – assolutamente in grado di definire, anche nell'ambito dei positivi, dei contagiati, delle persone infettate e anche, ahimè, dei decessi, una tipologia per genere.

Presidente Soncini

Grazie, assessore.

Anch'io mi unisco ai ringraziamenti. Vi siamo riconoscenti per il tempo che ci avete dedicato questa mattina e per il contributo di alto livello professionale che avete dato dall'inizio dell'emergenza. Vi siamo grati. Vi auguriamo buon lavoro. È stata davvero una Commissione interessante, di alto livello sul piano della scienza e della conoscenza.

Rispondo ai consiglieri, che mi stanno chiedendo il materiale che ci avete fornito. Le *slide* saranno a disposizione dei consiglieri e dei cittadini che le vorranno guardare sul portale della Commissione, quindi sulla pagina *web*. Da subito sono a disposizione l'audio e la trascrizione grezza degli interventi, reperibile mediante le credenziali di ogni consigliere. Presto arriverà anche la trascrizione revisionata integrale degli interventi di questa Commissione.

Vi ringrazio e vi salutiamo.

Procediamo, come Commissione, con i nostri lavori.