



ARCISPEDALE  
SANTA MARIA NUOVA

AZIENDA OSPEDALIERA  
REGGIO EMILIA

Regione Emilia-Romagna



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MODENA E REGGIO EMILIA

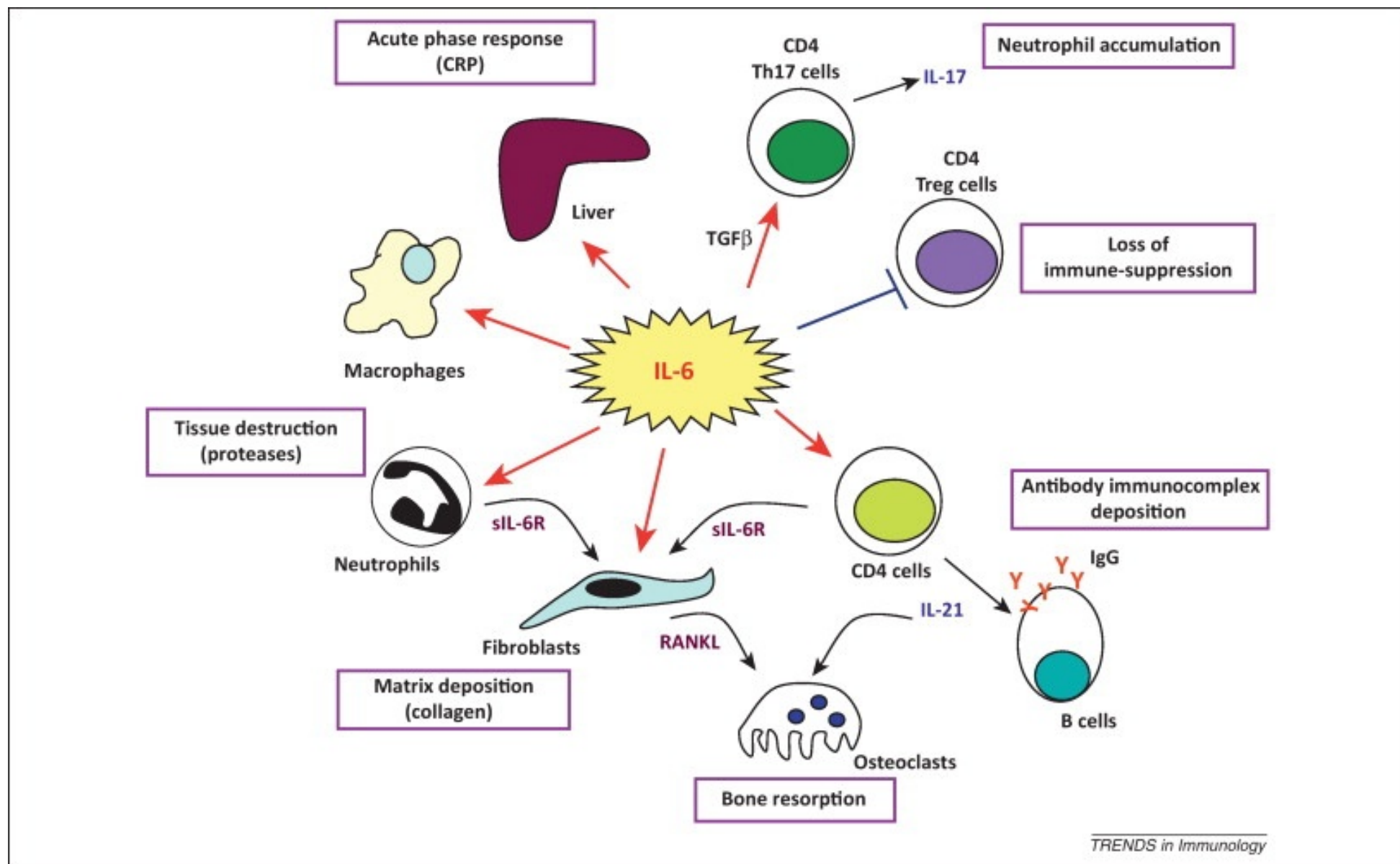
# Trattamenti sperimentali per l'infezione da COVID-19: Tocilizumab

C Salvarani,

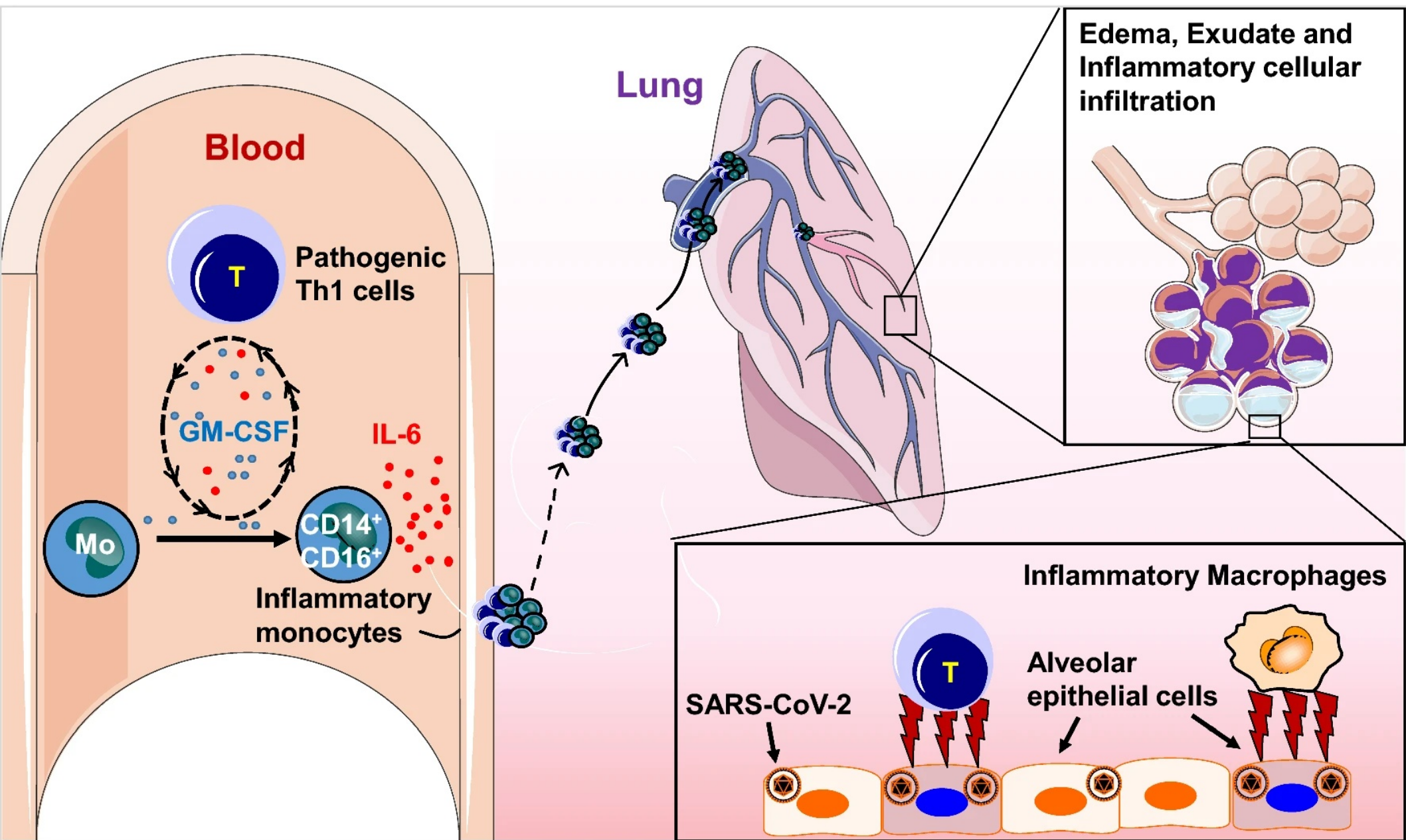
Reumatologia, Azienda USL-IRCCS  
di RE and Università di Modena e  
Reggio Emilia

# Punti Trattati

- IL-6: ruolo nell'autoimmunità e infiammazione
- IL- 6 e COVID-19
- Tocilizumab: meccanismo d'azione e indicazione nelle malattie Autoimmuni
- Studi Tocilizumab e COVID-19



**Figure 1.** Diverse mechanisms by which interleukin (IL)-6 can contribute to pathogenesis of chronic inflammatory diseases. IL-6 regulates many pathways that could contribute to its effect on inflammatory disease progression. During CD4 T cell differentiation, IL-6 promotes IL-17 and IL-21 production, and suppresses regulatory T (Treg) cell function. IL-6 also promotes neutrophil and macrophage recruitment and survival both directly and indirectly through induction of IL-17 production. IL-6 also acts on nonimmune cells, and induces the acute phase response in the liver and alters the function of fibroblasts and osteoclasts. The downstream effect of IL-6 is deposition of matrix, antibody complexes and proteases in the targeted tissue and, consequently, tissue destruction. Abbreviation: TANKL, receptor of nuclear factor kappa-B ligand.



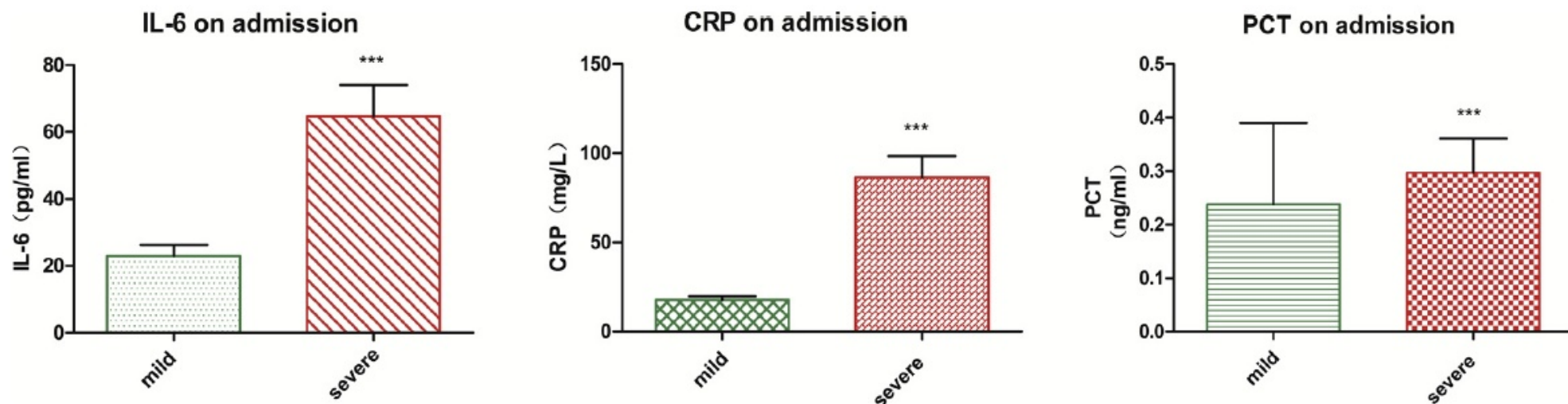


Fig. 1. Serum levels of IL-6, CRP, and PCT in patients with COVID-2019 \*\*\* $P < 0.0001$ .

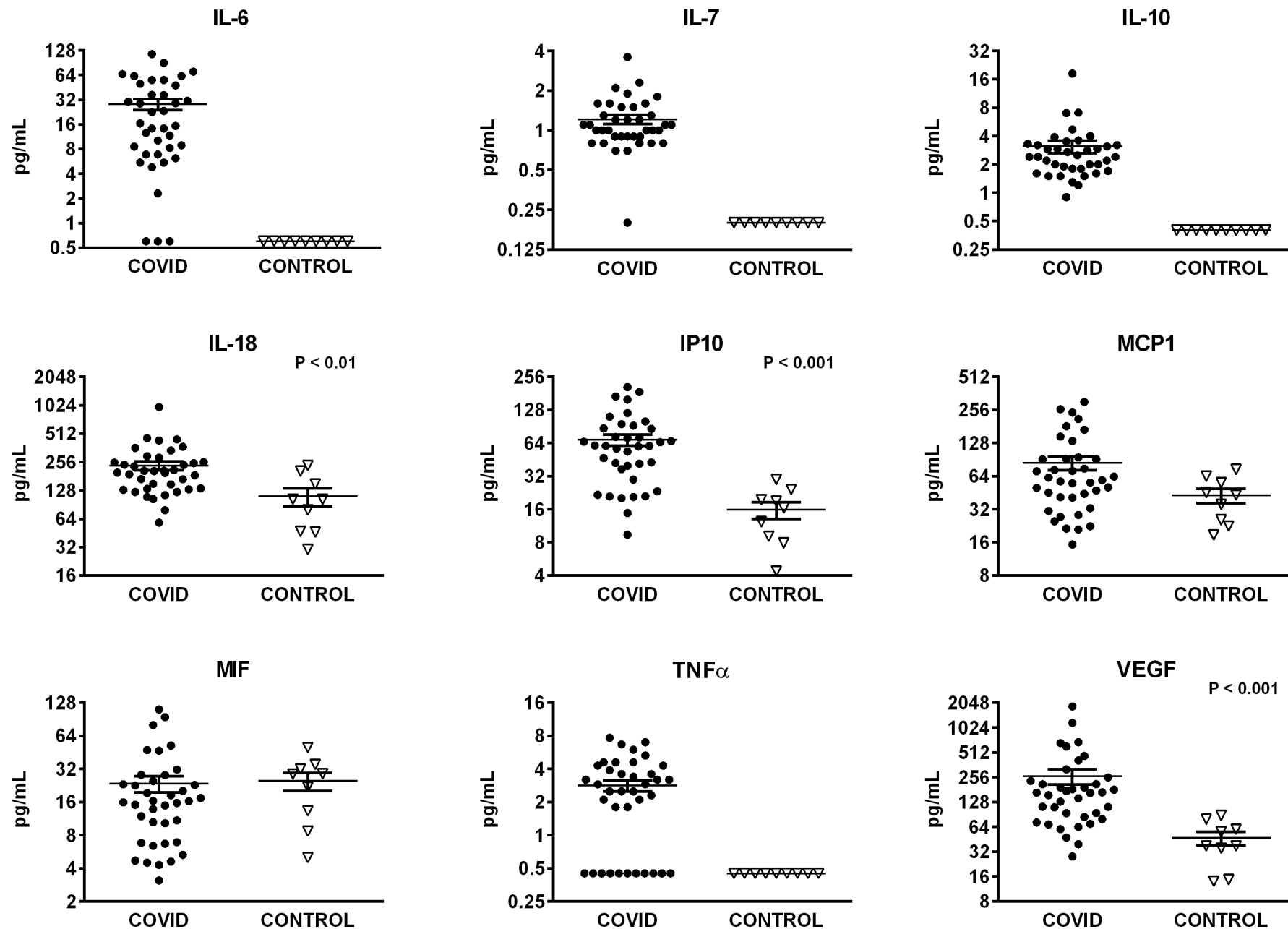
[Journal of Clinical Virology 127 \(2020\) 104370](#)

Una recentissima revisione sistematica e meta-analisi (esaminati 9 studi) ha dimostrato:

- una associazione tra elevati livelli serici di IL-6 e gravità di COVID-19 (differenza media di 38.6 pg/mL fra i casi gravi e lievi)
- una associazione tra aumentati livelli di IL-6 e aumentato rischio di mortalità

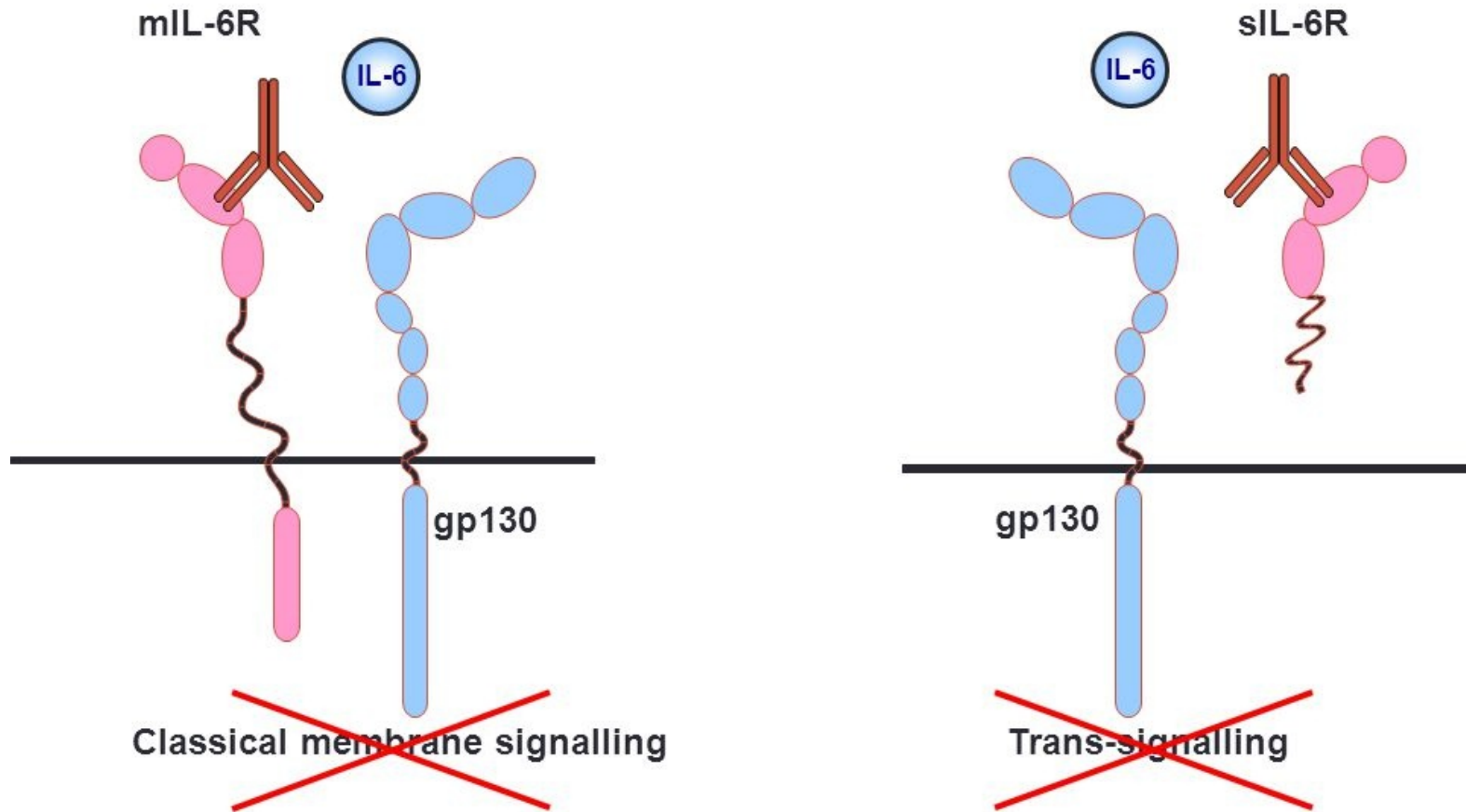
*Aziz et al, J Med Virol 2020*

# Confronto livelli di citochine tra pazienti COVID e controlli pre-terapia

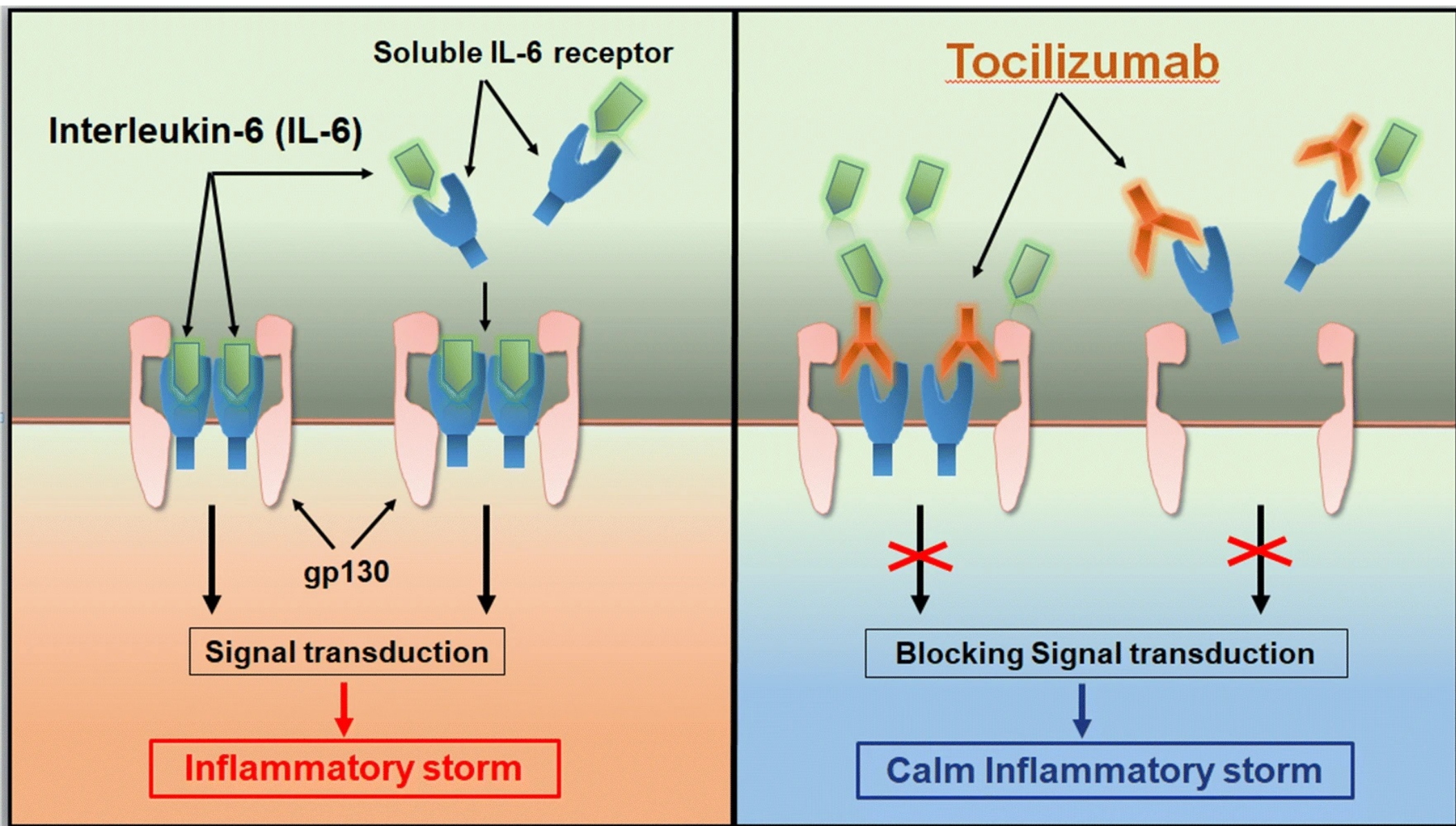




# Tocilizumab



Tocilizumab (TCZ) è un Ab monoclonale umanizzato IgG I k diretto contro il recettore umano di IL-6 (IL-6R) . TCZ è stato dimostrato essere efficace nell'artrite reumatoide, arterite a cellule giganti, malattia di Castleman e sindrome da rilascio citochinico (CRS) indotta nei pazienti trattati con CAR T cellule terapia





# Studi COVID 19: ClinicalTrials.gov

- 45 studi registrati includono il tocilizumab
- 14 studi il sarilumab (come TCZ, Ab anti-recettore IL-6)

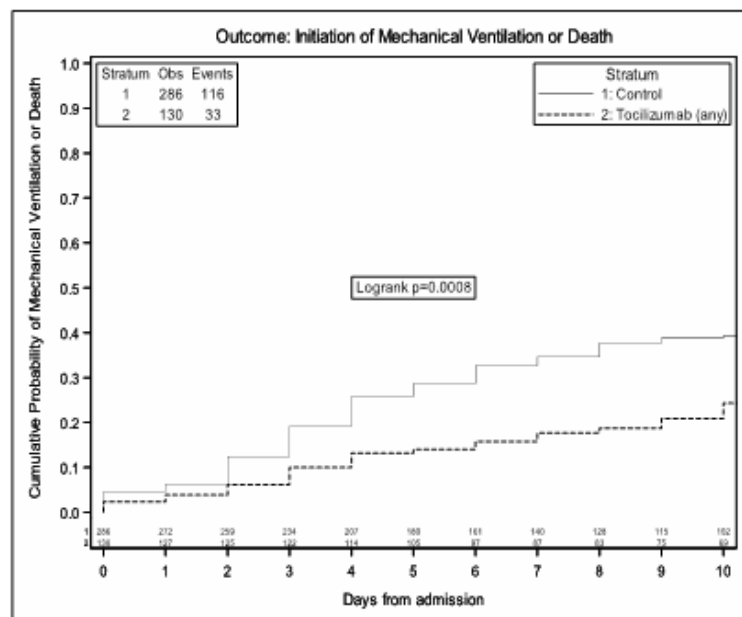
# Studi TCZ Covid19: Italia

- TESEO Study: Tocilizumab efficacy in patients with severe COVID-19 pneumonia - an open label non-randomized comparison. Guaraldi et al, Lancet Rheumatology, submitted
- Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 trial. Perrone et al, Lancet, submitted
- An Open-label Randomized Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Early Administration of Tocilizumab (TCZ) in Patients With COVID-19 Pneumonia. In reclutamento.  
Promotore: Azienda USL-IRCCS di RE

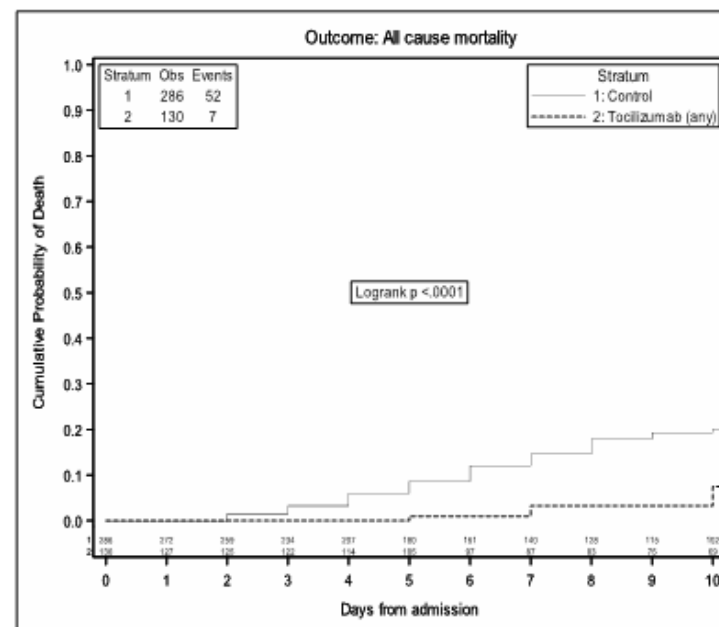
# TESEO: studio MO/BO/RE

- “TESEO Cohort Study”: studio retrospettivo, multicentrico, osservazionale
- inclusi pazienti con polmonite severa da COVID-19 trattati con “standard of care” con o senza TCZ (IV o SC)
- End point composito: ventilazione meccanica invasiva/mortalità
- Arruolati 416 pazienti di cui 130 trattati con TCZ (62 con IV e 68 sc)

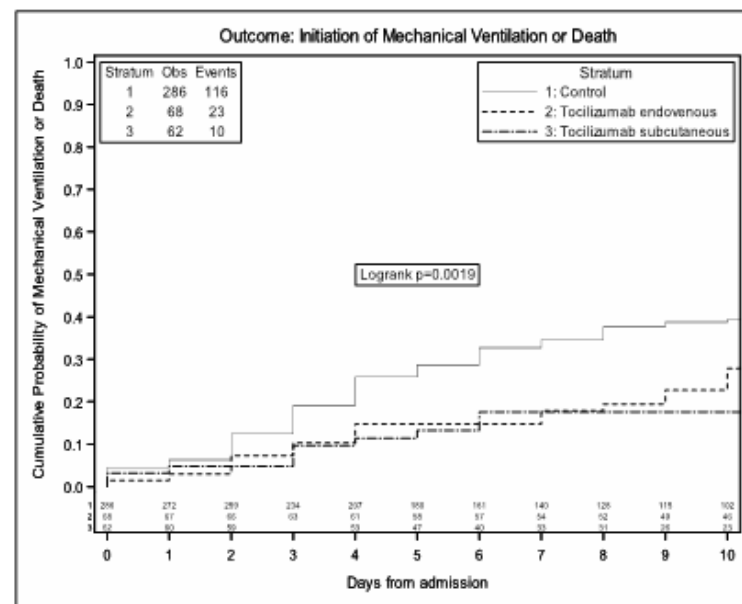
A



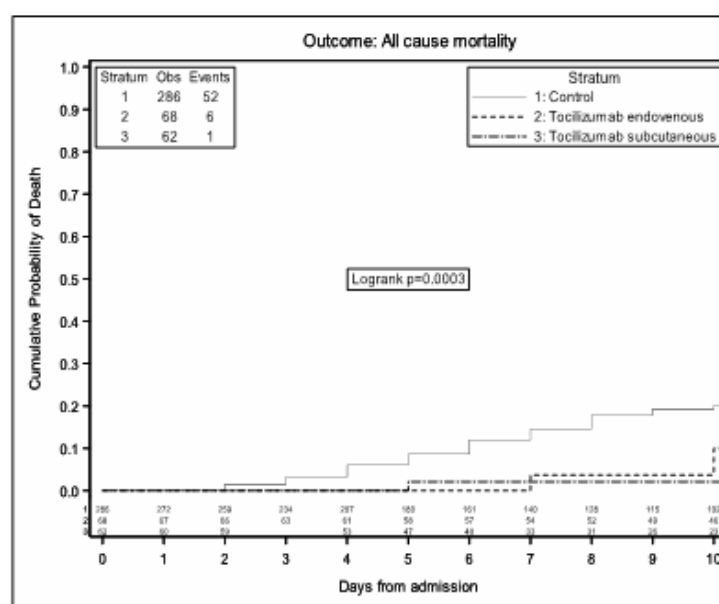
B



C



D





# TESEO: Risultati

- Mortalità: 18,2% controlli rispetto 8,8% TCZ IV e 1,6% TCZ sc ( $p < 0.001$ )
- TCZ riduceva del 47% il rischio di morte/ventilazione meccanica invasiva rispetto ai controlli
- TCZ riduceva del 64% il rischio di morte rispetto ai controlli
- Vantaggio: largo campione “real life” pazienti ospedalizzati
- Svantaggio: retrospettivo e assenza gruppo controllo randomizzato

# The TOCIVID-19 trial

# TOCOVID-19 trial

- Studio di fase 2 ad un singolo braccio per valutare l'efficacia di TCZ in pazienti COVID-19 ricoverati con polmonite
- Criteri inclusione: pazienti con saturazione di O<sub>2</sub> a riposo in aria ambiente  $\leq 93\%$ , o richiedenti supporto di O<sub>2</sub>, o in ventilazione meccanica non-invasiva o invasiva (intubati < 24 ore)
- TCZ: 8 mg/kg ev fino ad un massimo di 800 mg per dose (dose approvata FDA per il trattamento della CRS in seguito a CAR-T terapia)
- Seconda somministrazione di TCZ dopo 12 ore in caso di non miglioramento della funzionalità respiratoria, a discrezione dell'investigatore

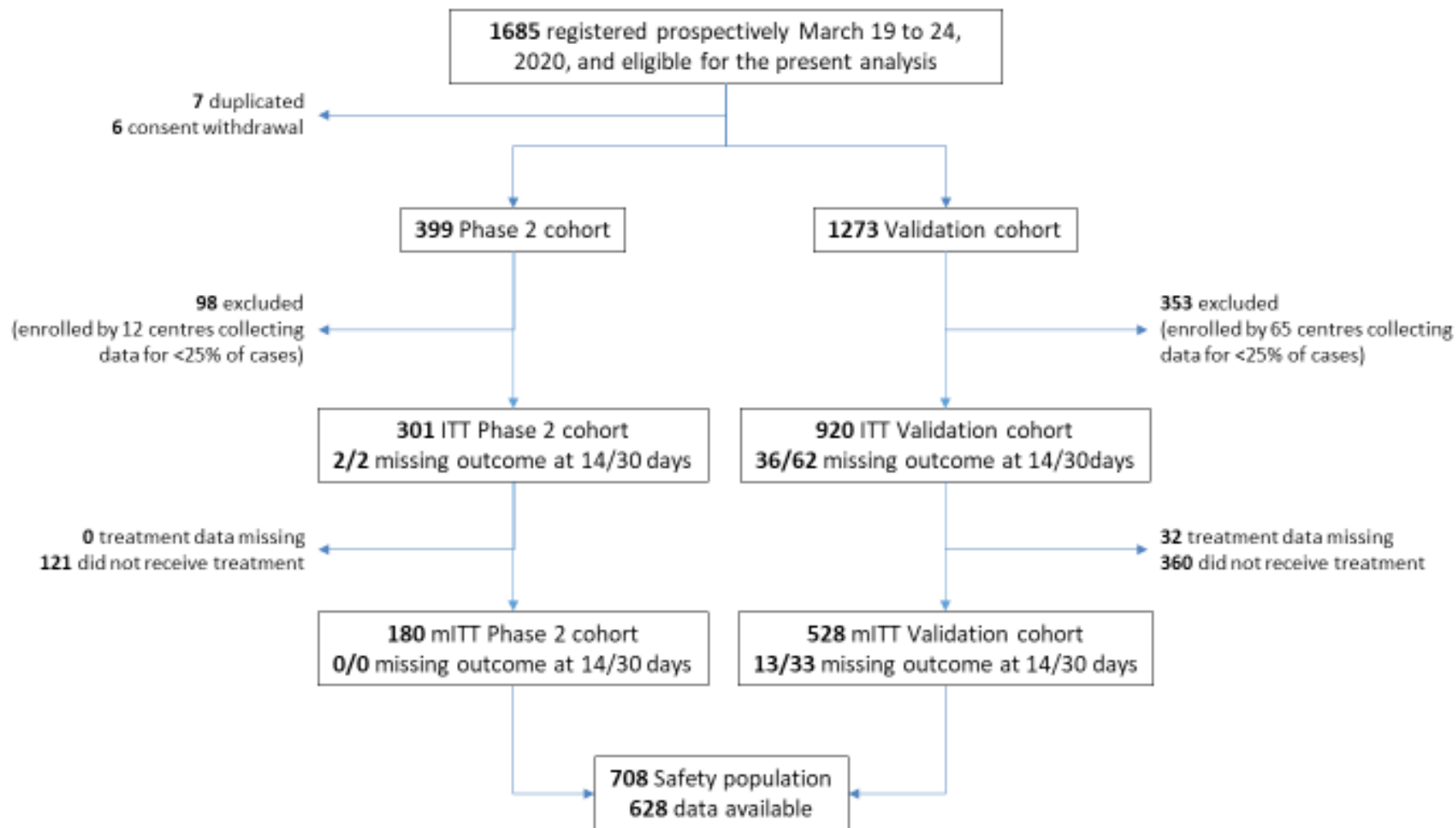


Figure 1

- l'analisi primaria riguarda 301 paz. registrati per lo studio di fase 2 (in 20 ore tra il 19 e il 20 marzo) e 920 paz. registrati tra il 20 e 24 marzo da 185 centri
- per la scarsa disponibilità di TCZ solo il 60% dei paz. è stato trattato



# RISULTATI

- Assumendo una mortalità del 20% a 14 giorni e del 35% a 30 giorni (dati Istituto Superiore di Sanità):
- In fase 2, morivano 67 pazienti
- Tassi di mortalità dei trattati in fase 2 :
  - 15.6% ( $P=0.52$ ) a 14 giorni
  - 20.0% ( $P<0.001$ ) a 30 giorni
- La sicurezza era valutata in 628/708 pazienti trattati con TCZ e nessun segno rilevante di tossicità era osservato

# Limiti TOCID-19 Trial

- Il limite maggiore è quello del disegno a singolo-braccio che non permette conclusioni definitive
- Debolezza di un disegno non-randomizzato senza gruppo di controllo in una nuova malattia dove possibili stime a priori non sono disponibili

<b>Titolo del protocollo</b>	Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.
<b>Numero EudraCT</b>	2020-001386-37
<b>Versione: 2 del 25-03-2020</b>	
<b>Codice</b>	RCT-TCZ-COVID-19
<b>Promotore</b>	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Via Amendola 2, 42122, Reggio Emilia
<b>Principal investigators</b>	Carlo Salvarani Massimo Costantini

**Obiettivo primario**

Valutare l'efficacia del Tocilizumab (TCZ) somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 rispetto alla terapia standard a 2 settimane dall'ingresso in studio

**Popolazione in studio**

La popolazione in studio include i pazienti con polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva.

**Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio randomizzato di fase 2 in aperto a due braccia in cui in pazienti con polmonite da COVID-19 viene confrontata la somministrazione precoce del Tocilizumab verso la somministrazione del Tocilizumab all'aggravamento.



<b>Eleggibilità dei partecipanti</b>	
<b>Criteri di inclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. età &gt; 18 anni</li> <li>3. Consenso informato per la partecipazione allo studio</li> <li>4. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2</li> <li>5. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare)</li> <li>6. Presenza di sindrome da distress respiratorio acuta con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compresi tra 200 e 300 mm/Hg</li> <li>7. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni;</li> <li>• Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl</li> <li>• Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale;</li> </ul> </li> </ol>
<b>Criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paziente con sindrome da distress respiratorio con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200 mm/Hg o in ventilazione non invasiva o in ventilazione invasiva o presenza di shock o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva</li> </ol>

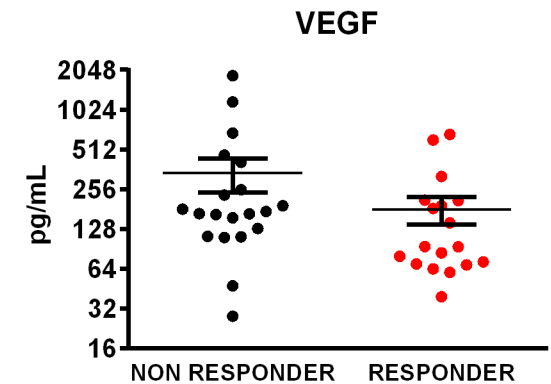
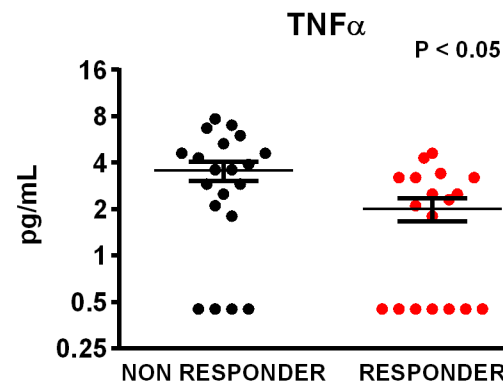
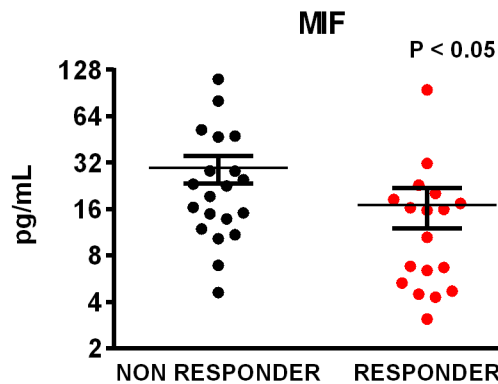
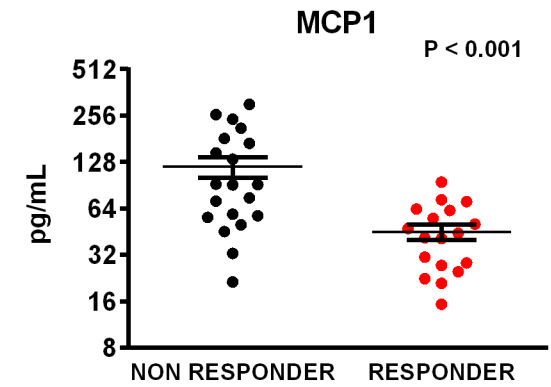
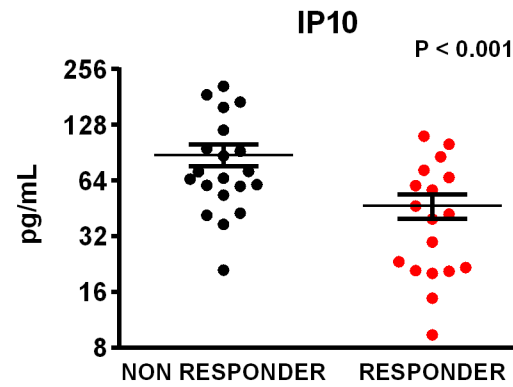
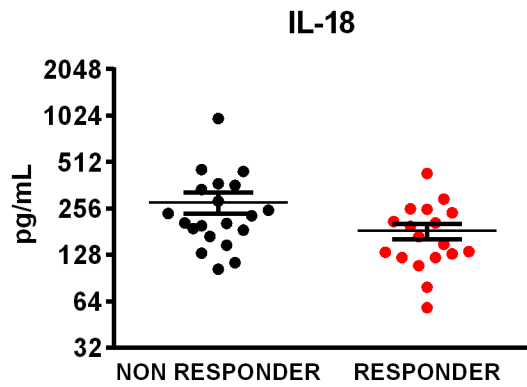
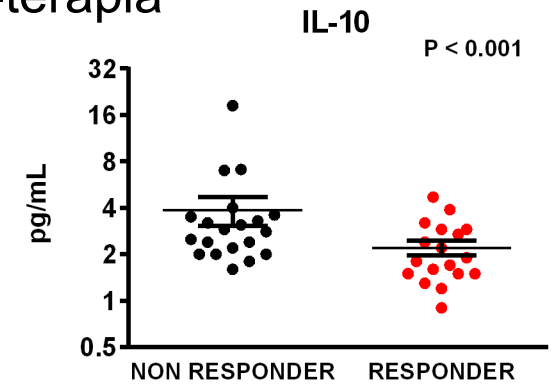
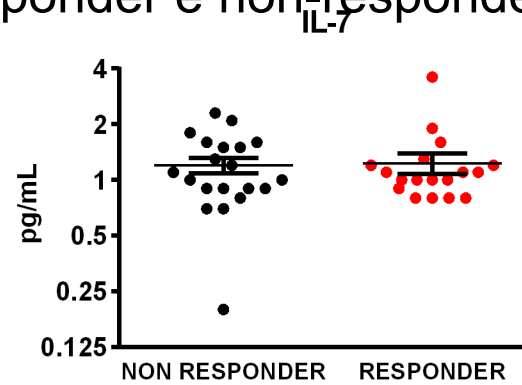
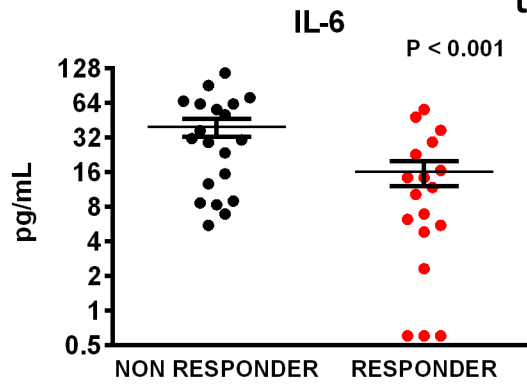
<p><b>Durata, dosaggio e schedula di trattamento</b></p>	<p><u>Braccio sperimentale</u>  il braccio sperimentale riceverà la terapia con Tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCZ 8 mg/Kg ev al fino ad un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio dopo 12 ore</li> </ul> <p><u>Braccio di controllo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In caso di aggravamento (per un rapporto <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 150</math> ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno Tocilizumab</li> </ul>
--	--

<p><b>Considerazioni statistiche</b></p>	<p>La dimensione del campione, calcolata congruentemente all'obiettivo primario dato un tasso di fallimento uguale a 0.20 nel gruppo di controllo ed una riduzione del 50% nel gruppo sperimentale, un errore <math>\alpha = 0.05</math> (test a due code) ed una potenza statistica = 0.80 ed un rapporto di allocazione: 1:1 è di 199 partecipanti per gruppo.</p>
--	--

# Stato dello Studio

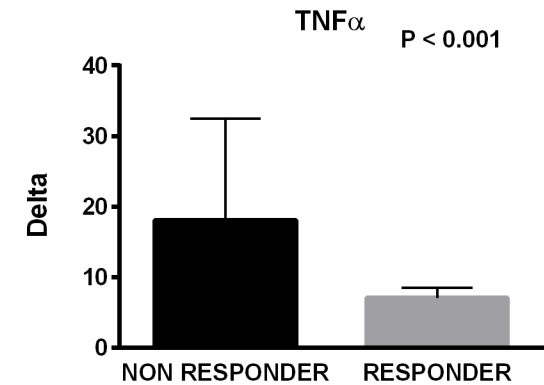
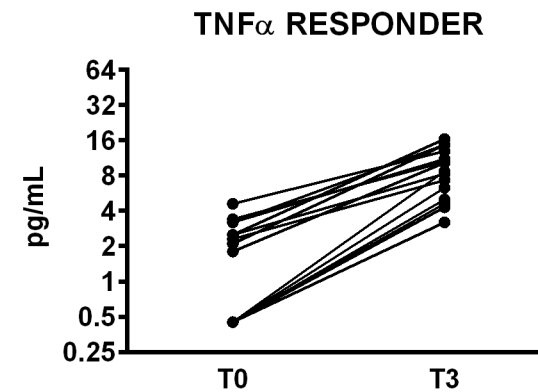
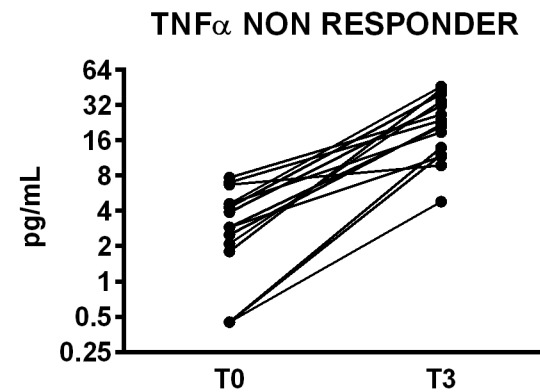
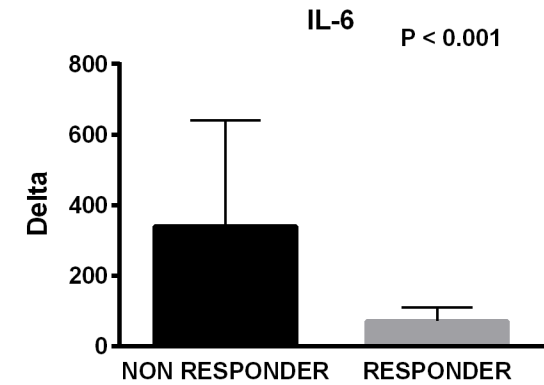
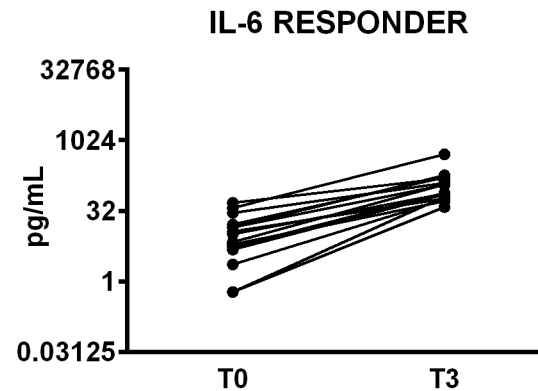
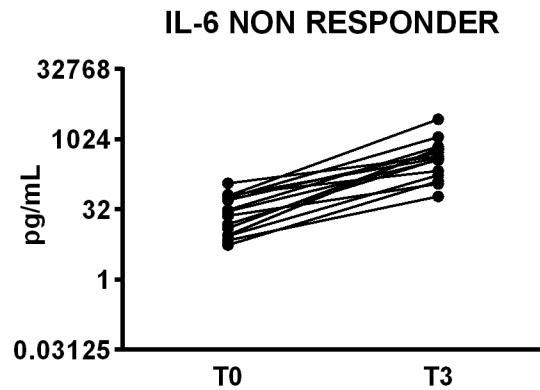
- Interim analisi: 132 pazienti
- Pazienti arruolati: 125 pazienti

# Confronto livelli di citochine dei pazienti COVID tra responder e non-responder pre-terapia





# Confronto livelli di citochine dei pazienti COVID pre- e dopo 3 giorni dalla terapia



# E lo steroide?

- WHO suggerisce di non dare steroidi nei pazienti con COVID-19 per il potenziale ruolo nel prolungare la replicazione virale, considera però prioritario lo sviluppo di trials clinici
- Nella vita reale, gli steroidi sono stati largamente utilizzati nei pazienti Cinesi, come in quelli Italiani
- Uno studio cinese ha dimostrato che il trattamento con metilprednisolone riduceva il rischio di morte nei pazienti con ARDS e COVID-19 (HR: 0,38; 95%CI: 0.20-0.72)  
*Wu et al, JAMA 2020*
- La terapia con anti-IL6, o inibitori di altre citochine (anti IL-1) o del complemento dati i costi rimane una terapia di «nicchia» per i sistemi sanitari più ricchi

Protocollo: *Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione di Metilprednisolone ad alte dosi in pazienti affetti da polmonite da COVID-19*

Proponente: Azienda USL-IRCCS di RE

Thank  
You!

Sunset on the sea  
from the roof terrace  
of my house in Kavousi,  
Phalasarna, Crete

