comitato TECNICO SCIENTIFICO
Ai sensi dell'OCDPC Nr 630 del 3 febbraio 2020

Verbale n. 39 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione Civile, il giorno 30 marzo 2020

	PRESENTE	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO	X	
Dr Fabio CICILIANO	X	
Dr Alberto ZOLI	IN TELECONFERENZA	
Dr Giuseppe IPPOLITO	X	
Dr Claudio D'AMARIO	X	
Dr Franco LOCATELLI	X	
Dr Alberto VILLANI	X	
Dr Silvio BRUSAFERRO	X	
Dr Mauro DIONISIO	IN TELECONFERENZA	
Dr Luca RICHELDI	X	
Dr Giuseppe RUOCCO		X
Dr Andrea URBANI		X
Dr Massimo ANTONELLI	X	
Dr Roberto BERNABEI	X	
Dr Francesco MARAGLINO	X	
Dr Sergio IAVICOLI	X	
Dr Achille IACHINO		X
Dr Giovanni REZZA	IN TELECONFERENZA	
Dr Ranieri GUERRA	X	
Dr Walter RICCIARDI	IN TELECONFERENZA	
Dr Nicola SEBASTIANI	X	

È presente il Ministro della Salute On. Roberto Speranza (in videoconferenza).

È presente il Viceministro della Salute On. Pierpaolo Sileri.

È presente il sottosegretario di Stato alla Salute Sandra Zampa (in videoconferenza).

La seduta inizia alle 11,05.

Il Sig. Ministro della Salute apre la riunione di oggi, condividendo con il CTS alcuni aspetti inerenti l'analisi epidemiologica sulla diffusione dell'infezione per la prosecuzione delle misure di contenimento del contagio ed identifica due fasi prospetticamente rilevanti per la realizzazione del c.d. **"Modello Italia di fase 2 per la gestione integrata dell'emergenza pandemica da SARS-Cov-2 per il ritorno nell'ordinario"**:

- il primo periodo, connesso alla continuazione delle misure di contenimento già adottate dalle norme ad oggi in vigore, in scadenza il 03/04 p.v.;
- il periodo successivo, per la previsione di un graduale allentamento, comunque guidato dalle evidenze epidemiologiche, delle misure di contenimento per un progressivo ritorno alla normalità della popolazione e del comparto produttivo.

Il CTS condivide e sostiene la strategia complessiva del Sig. Ministro della Salute condividendo la necessità di mantenere le misure attualmente in essere almeno fino a tutto il periodo Pasquale e mette in evidenza alcuni aspetti correlati all'andamento della curva epidemica. Vengono acquisiti gli ultimi aggiornamenti relativi ai trasporti di emergenza extraospedaliera dell'AREU nella Regione Lombardia per i pazienti infettivi ed affetti da patologie respiratorie acute (allegato).

Per la prosecuzione delle azioni di controllo si rende necessaria un'analisi strutturata dei seguenti aspetti:

- azione sui medici di medicina generale;
- sviluppo ed implementazione del *contact tracing*, anche attraverso il potenziamento dei Dipartimenti di Prevenzione;
- sviluppo dell'innovazione tecnologica applicata alle azioni di riduzione dell'impatto del virus SARS-CoV-2 sulla popolazione (tracking tecnologico);
- mantenimento del distanziamento sociale;
- analisi della opportunità circa l'impiego diffuso dei dispositivi di protezione delle vie aeree anche alla popolazione generale;
- analisi delle problematiche inerenti alla trasmissione intrafamiliare o al controllo di eventuali nuovi focolai epidemici critici in ambito ospedaliero e presso le residenze sanitarie assistenziali;

- aspetti psicologici relativi allo stigma sociale dei pazienti guariti, reinseriti nel contesto sociale ordinario, al termine delle misure di contenimento, con il rientro graduale alle attività lavorative.

Il CTS acquisisce il contributo del Dott. Walter Ricciardi su alcuni temi di rilevanza strategica circa la riduzione dell'impatto dell'epidemia da SARS-CoV-2 sulla popolazione (allegato).

Osservanza delle circolari e delle raccomandazioni emanate dal Ministero

Il CTS rileva che alcune raccomandazioni e/o norme tecniche o circolari, nonostante la emanazione e la distribuzione ai territori, non vengano prontamente recepite dal territorio mostrando la mancanza di applicazione delle decisioni assunte.

Per tale motivo, al fine di dare immediata ed ampia applicazione delle decisioni o delle raccomandazioni, il CTS propone al Capo del Dipartimento della Protezione Civile ed al Ministro della Salute la eventualità di emanazione di "ordinanze di protezione civile", avente maggiore forza normativa.

Test diagnostici in vitro

Il CTS ribadisce l'opportunità di validare quanto prima tests sierologici basati sull'identificazione di anticorpi neutralizzanti, funzionali sia per condurre studi di sieroprevalenza impiegando, come già specificato in altre riunioni, metodi di random sampling, sia per elaborare strategie atte a identificare soggetti che, in ragione della loro sieropositività, possono essere considerati protetti dal rischio di acquisire l'infezione da SARS-CoV-2 e di trasmettere la medesima (questi soggetti potrebbero essere tra coloro identificati per una ripresa delle attività produttive del Paese). Allo scopo, si raccomanda d'identificare un gruppo di lavoro che, lavorando anche in sinergia con quanto avviato in alcune regioni, proceda al più presto a validare questi tests sierologici e la loro metodologia d'impiego, evitando ridondanze/ripetizioni d'approccio.

Laboratori di ricerca

In relazione all'appello pubblicato su organi di informazione da un gruppo di ricercatori, appartenenti anche a prestigiose istituzioni accademiche, e successivamente trasmesso alle autorità sanitarie del Paese con cui veniva offerto l'impegno di laboratori di ricerca, il CTS effettua una analisi della situazione tamponi per l'identificazione di Sars-CoV-2 in Italia. Dopo una valutazione del percorso e della tempistica che intercorrono tra il prelievo e la disponibilità del risultato per il clinico che ha disposto l'esame, a prescindere dal tempo netto per l'effettuazione del test, il CTS ritiene che la procedura rientri tra quelle precipuamente diagnostiche. Tali procedure sono già disponibili presso i Laboratori degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, enti vigilati dal Ministero della Salute, che sono stati già interessati per aumentare la capacità di risposta nel corso dell'epidemia.

Pertanto, nel ringraziare i proponenti del contributo e della sensibilità valuta che sia preferibile per le Autorità regionali di coinvolgere, man mano che altri test diagnostici commerciali diventano disponibili, altri laboratori primariamente diagnostici delle strutture ospedaliere del Paese. Le Regioni sono responsabili della procedura di accreditamento dei laboratori nel rispetto dei requisiti tecnici, strutturali, professionali e di sicurezza di cui al D.P.R 14 gennaio 1997.

Il CTS si riserva di analizzare un eventuale futuro coinvolgimento dei laboratori di ricerca nel caso in cui la situazione ne suggerisse l'utilizzazione.

Impiego dei dispositivi di protezione delle vie aeree

Il CTS recepisce il parere del GdL "DPI" sull'utilizzo dei dispositivi di protezione delle vie aeree, di cui si riporta la classificazione d'uso:

- Le **mascherine chirurgiche** hanno lo scopo di evitare che chi le indossa contamini l'ambiente, in quanto limitano la trasmissione di agenti infettivi e ricadono nell'ambito dei dispositivi medici di cui al D.Lgs. 24 febbraio 1997, n.46 e s.m.i.. Sono utilizzate in ambiente ospedaliero e in luoghi ove si presti assistenza a pazienti (ad es. case della salute, ambulatori, ecc.). Le mascherine chirurgiche, per essere sicure, devono essere prodotte nel rispetto della norma tecnica UNI EN 14683:2019 (scaricabile gratuitamente dal sito https://www.uni.com), che

prevede caratteristiche e metodi di prova, indicando i requisiti di: resistenza a schizzi liquidi, traspirabilità, efficienza di filtrazione batterica e pulizia da microbi. La norma tecnica di riferimento UNI EN ISO 10993-1:2010 (scaricabile gratuitamente dal sito https://www.uni.com) ha carattere generale per i dispositivi medici e prevede valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio.

- I **facciali filtranti (mascherine FFP2 e FFP3)** sono utilizzati in ambiente ospedaliero e assistenziale per proteggere l'utilizzatore da agenti esterni (anche da trasmissione di infezioni da goccioline e aerosol), sono certificati ai sensi di quanto previsto dal D.lgs. n. 475/1992 e sulla base di norme tecniche armonizzate (UNI EN 149:2009, scaricabili gratuitamente dal sito https://www.uni.com). La norma tecnica UNI EN 149:2009 specifica i requisiti minimi per le semimaschere filtranti antipolvere, utilizzate come dispositivi di protezione delle vie respiratorie (denominati FPP2 e FPP3), ai fini di garantirne le caratteristiche di efficienza, traspirabilità, stabilità della struttura attraverso prove e test tecnici.
- **Ogni altra mascherina** reperibile in commercio, diversa da quelle sopra elencate, **NON E' DISPOSITIVO MEDICO NE' DISPOSITIVO DI PROTEZIONE INVIDUALE**, può essere prodotta ai sensi dell'art. 16, comma 2, del D.L. 18/2020, sotto la responsabilità del produttore che deve comunque garantire la sicurezza del prodotto (a titolo meramente esemplificativo: che i materiali utilizzati non sono noti per causare irritazione o qualsiasi altro effetto nocivo per la salute, non sono altamente infiammabili, ecc.). Per dette mascherine non è prevista alcuna valutazione dell'ISS e dell'INAIL. Le mascherine in questione non possono essere utilizzate in ambiente ospedaliero o assistenziale in quanto, non hanno i requisiti tecnici dei dispositivi medici e dei dispositivi di protezione individuale. Chi la indossa **DEVE COMUNQUE RISPETTARE LE NORME PRECAUZIONALI SUL DISTANZIAMENTO SOCIALE E LE ALTRE INTRODOTTE PER FRONTEGGIARE L'EMERGENZA COVID-19.**

Situazione Terapie Intensive Pediatriche

Si acquisiscono le informazioni circa i ricoveri in terapia intensiva dei pazienti pediatrici che, ad oggi, vedono solo 6 bambini ricoverati per COVID-19 in TIP: tre a Bergamo, uno a Brescia, uno a Milano e uno ad Ancona. Nessun bambino nella fascia di età 0-18 anni è deceduto dall'inizio della fase epidemica.

Alcune Unità Operative Complesse di rianimazione pediatrica hanno dato ospitalità al ricovero di pazienti adulti per supportare le Rianimazioni ordinarie.

Ad oggi, risultano operativi 31 posti di Terapia Intensiva Pediatrica complessivi nelle Regioni Campania, Puglia, Basilicata, Molise, Abruzzo, Calabria, Sicilia, Sardegna in totale.

Raccomandazioni per bambini

Al fine di migliorare la qualità di vita dei bambini durante la permanenza a casa nella vigenza del periodo di contenimento del contagio, il CTS propone il seguente modello di approccio:

1. Organizzare la giornata secondo un preciso schema (dal risveglio, fino all'ora di dormire), nel rispetto di quelli che erano gli orari pre-coronavirus (vedi schema proposto).
2. Evitare di tenere sempre accesa la televisione e/o la radio, ma selezionare, ogni giorno, cosa vedere (importante evitare che si tratti sempre di coronavirus).
3. Se si dispone di spazi all'aperto (terrazze, giardini, cortili) programmare 1 ora al giorno di attività libera, ma nel rigoroso rispetto del distanziamento sociale (non necessario tra conviventi non a rischio).
4. Coinvolgere i bambini, in rapporto all'età, nelle attività domestiche (riordinare).
5. Coltivare o iniziare un hobby (collezionare qualcosa, musica, arte, ecc.).
6. Insegnare a cucinare, in rapporto all'età, e a mangiare (cosa, quanto, come).
7. Se possibile e nel rispetto del distanziamento sociale, farsi accompagnare a fare la spesa (1 adulto – 1 bambino).
8. Coltivare l'igiene personale in autonomia (dal lavaggio delle mani, al lavaggio dei denti, alla doccia e/o bagno) e l'igiene degli ambienti (cambiare l'aria almeno 2 volte al giorno).
9. Insegnare a fare attività motoria in casa, almeno 1 ora al giorno e, se possibile, a finestra aperta.

10. Raccontiamoci (ogni componente del nucleo familiare racconta qualcosa a turno).

Il CTS propone altresì il modello della giornata:

- Sveglia
- Bagno
- Colazione (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Igiene personale
- Attività domestiche
- Attività "scolastiche"
- Contatto telefonico e/o video con amici e parenti (nonni, zii, cugini)
- Pranzo (compreso sparecchiare e mettere in ordine)
- Attività libera (televisione, computer, ecc)
- Attività "scolastiche"
- Merenda (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Uscita di casa (dal cortile, alla spesa)
- Attività ludico/ricreativa (hobby)
- Cena (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Igiene personale
- A letto (lettura e/o favola)

Protocollo INAIL-CNOP

INAIL in collaborazione con CNOP, metterà a punto un protocollo per la gestione del rischio da burn-out fra gli operatori sanitari che possa offrire una rete omogenea di supporto psicosociale agli operatori, con l'obiettivo di dare risposte concrete e rapide ad un tema centrale già richiamato dall'OMS in correlazione all'emergenza.

Pareri

- Il GdL "Dispositivi di Protezione" ha esaminato la documentazione allegata alla richiesta relativa all'immissione sul mercato italiano dei prodotti della Argaman Technology Ltd, rappresentando che la maschera proposta (BioblocX reusable face mask) NON è un dispositivo di protezione individuale. Dalla documentazione presentata e da ulteriori ricerche svolte risulta che lo strato più esterno è costituito da tessuto contenente Argo 9825 (EPA registrated # 91367-1)

composto da ossido rameoso/argento e zinco. L'EPA ha registrato tale prodotto come pesticida e non come un composto antimicrobico ad uso umano. Inoltre, la maschera non è stata approvata dal NIOSH ed è in attesa di valutazione da parte della FDA. Il ruolo di EPA nella certificazione del prodotto presente nello strato più esterno della maschera è ben chiarito nell'articolo di Michaels HT. et al. From Laboratory Research to a Clinical Trial: Copper Alloy Surfaces Kill Bacteria and Reduce Hospital-Acquired Infections. Health Environments Research & Design Journal 2015, Vol. 9(1) 64-79. Inoltre, sul sito https://www.respilon.com/ è disponibile una certificazione da cui risulta che i test per l'analisi della efficacia di filtrazione della maschera non rispettano gli standard di riferimento europeo (EN 149:2009). In conclusione, non si ritiene che il prodotto abbia caratteristiche tali da garantire la protezione della salute nei confronti del Coronavirus.

- I ventilatori WV 100, WVVM17, WVVM20 sembrano ventilatori da terapia intensiva. I riferimenti tecnici presenti nella brochure di presentazione di questi ventilatori sono insufficienti per una corretta valutazione, per di più senza tests su banco. La brochure espone le modalità ventilatorie che ogni singolo ventilatore è in grado di offrire, ma manca del necessario dettaglio tecnico per le macchine WVVM17, WVVM20.
- I dati tecnici del ventilatore WV100 ne limitano l'uso nei pazienti più severi in quanto non sono in grado di erogare livelli di PEEP superiori ai 10 cmH2O.
- I ventilatori AOKAI MJ560B5, B4, B3, B2, B1 sono tutti ventilatori da Anestesia, i ventilatori AV 2000 B3, B2, B1 sono tutti ventilatori per TI con diverso grado di performance in ragione di alcune differenze tecniche nella erogazione delle varie modalità di ventilazione e range di allarmi. Leggendo le specifiche riportate nel depliant pubblicitario, solo gli AV2000 B3 e B2 appaiono maggiormente compatibili con i requisiti minimi richiesti. Sono inoltre dotati di umidificatore attivo a campana con piastra riscaldatrice, da approfondire se compreso nell'offerta. Tutti questi ventilatori non hanno il marchio EU CE e la valutazione è da ritenersi "cartacea" non avendo la possibilità di testare le macchine su banco.
- Il ventilatore PA 700 B medical ventilator è un ventilatore da TI con prestazioni limitate (ad esempio max range di PEEP 10 e frequenza respiratoria max 20 atti)

che non lo rendono idoneo per i pazienti con ARDS che necessitano di PEEP e FR più alte) marchio cinese CE , no EU CE

- I documenti riguardanti il FS20200326-Ventilator e i generatori di O2 5L/min e 8 L/min serie V Dual flow sono offerte economiche e non documenti tecnici.
- I concentratori della serie V, HG e Mini, in parte già valutati sono concentratori di O2, tutti senza marchio EU CE, con differenti prestazioni. Le schede sono sfocate e di difficile lettura, ma da ciò che si riesce a desumere è necessario distinguere la capacità di erogazione di questi apparati: fino a 5-8 L/min adatti per malati ipossiemici meno severi che necessitano FiO2 fino al 35%, se viene utilizzata la Maschera di Venturi. I concentratori che erogano 15L/min possono essere utilizzati anche per malati che abbisognano di FiO2 > 40%.
- Il ventilatore Resmed VPAPST è stato già valutato.
- L'esame della fotografia del ventilatore Cirius C6 reca una scarna scheda tecnica insufficiente per una valutazione. Colpisce che la foto mostri il ventilatore con 2 bombole di gas medicali, per cui le connessioni e la tipologia di riduttori di pressione necessari non possono essere valutati.

Quanto riportato è desunto dall'analisi cartacea dalle caratteristiche presenti nelle brochures, senza possibilità di tests e verifiche espletati direttamente sulle macchine presentate.

- In merito alle pompe infusionali, queste sembrano coerenti con i requisiti delle usuali pompe infusionali utilizzate in TI.
- Analogamente appare anche per ulteriori materiali come i Trocar; tuttavia è da ricordare che le uniche informazioni acquisibili sono riportate nelle brochure, senza scheda tecnica con accurata descrizione dei prodotti.
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su TOCILIZUMAB ROCHE (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su SARILUMAB (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su TOCI (allegato).

- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su EMAPALOMAB-ANAKINRA (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su RAME 64 (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su CORYNEBACTERIUM PARVUM (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su MSC EXOSOMES (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su PEROSSIDO (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio sperimentale su COLCHICINA (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio osservazionale su COLCHICINA (allegato).

Il CTS conclude la seduta alle ore 15,25.

	PRESENTE	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO		
Dr Fabio CICILIANO		
Dr Alberto ZOLI	IN TELECONFERENZA	
Dr Giuseppe IPPOLITO		
Dr Claudio D'AMARIO		
Dr Franco LOCATELLI		
Dr Alberto VILLANI		
Dr Silvio BRUSAFERRO		
Dr Mauro DIONISIO	IN TELECONFERENZA	
Dr Luca RICHELDI		
Dr Giuseppe RUOCCO		X
Dr Andrea URBANI		X
Dr Massimo ANTONELLI		
Dr Roberto BERNABEI		
Dr Francesco MARAGLINO		

Dr Sergio IAVICOLI		
Dr Achille IACHINO		X
Dr Giovanni REZZA	**IN TELECONFERENZA**	
Dr Ranieri GUERRA		X
Dr Walter RICCIARDI	**IN TELECONFERENZA**	
Dr Nicola SEBASTIANI		

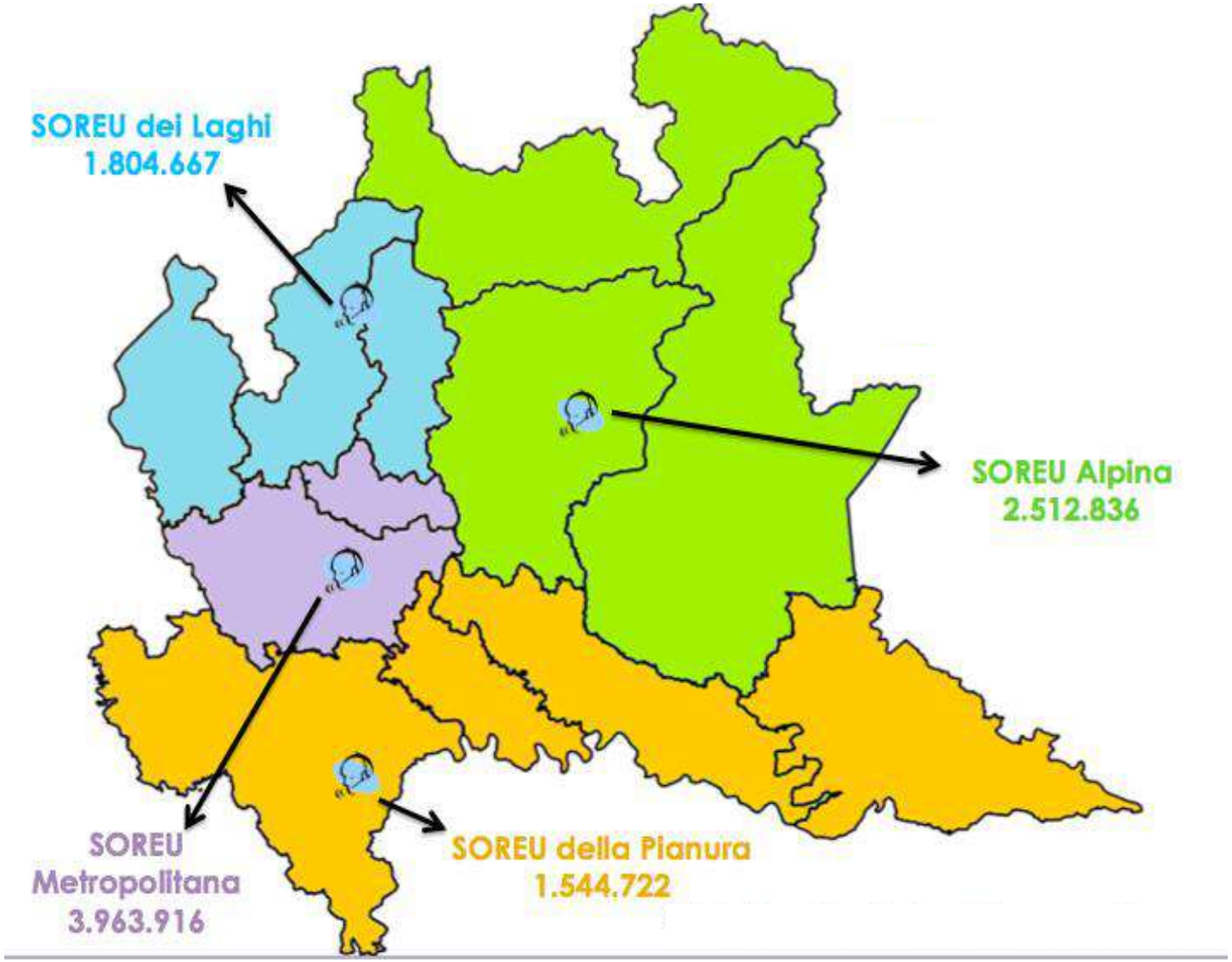
PANDEMIA COVID 19

MONITORAGGIO ATTIVITA' 118

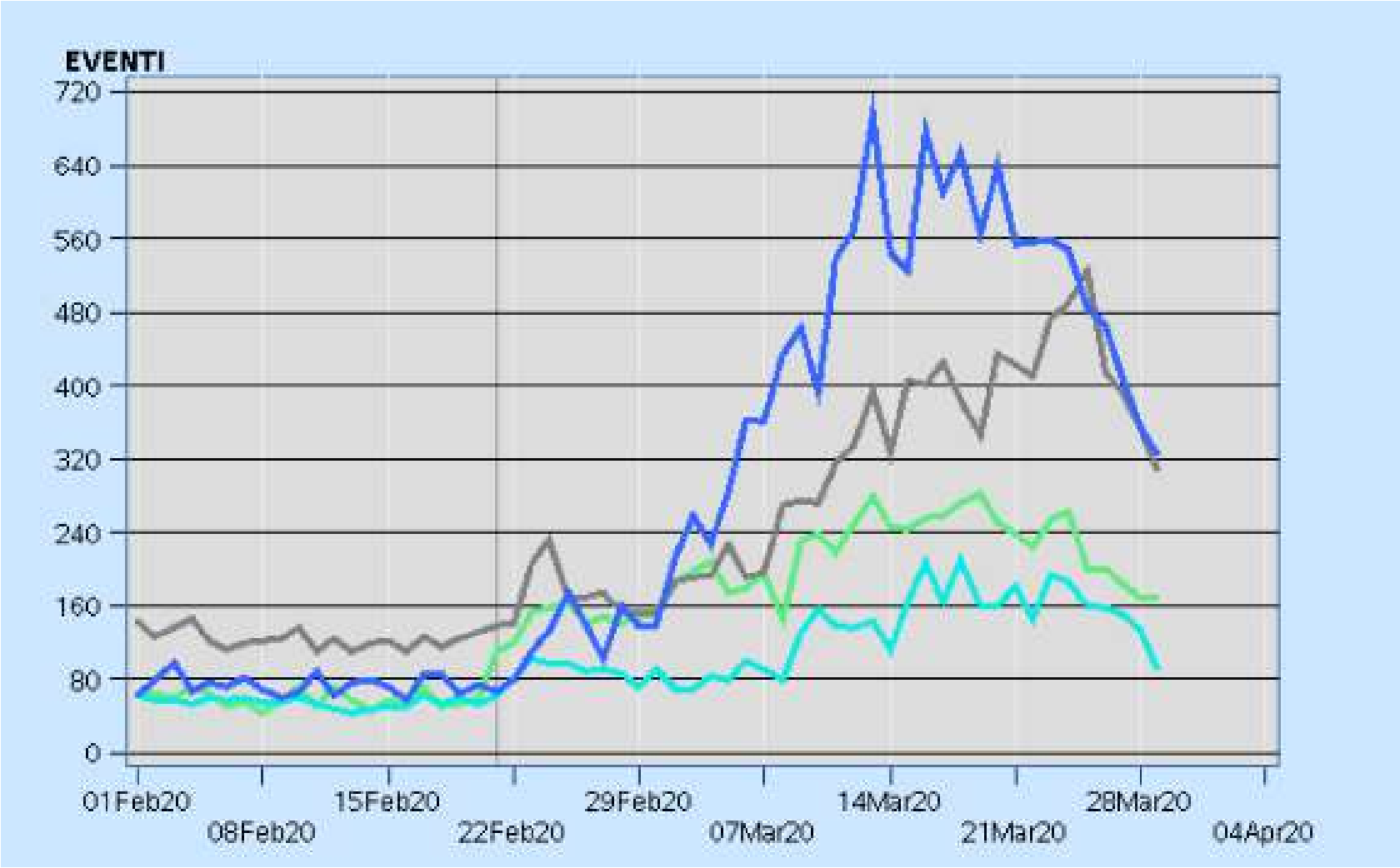
AREU
AZIENDA REGIONALE
EMERGENZA URGENZA
Regione Lombardia

Emergenza
112

Sale Regionali Emergenza Urgenza AREU



Trend eventi respiratori e infettivi per le 4 SOREU dal 1/02/20



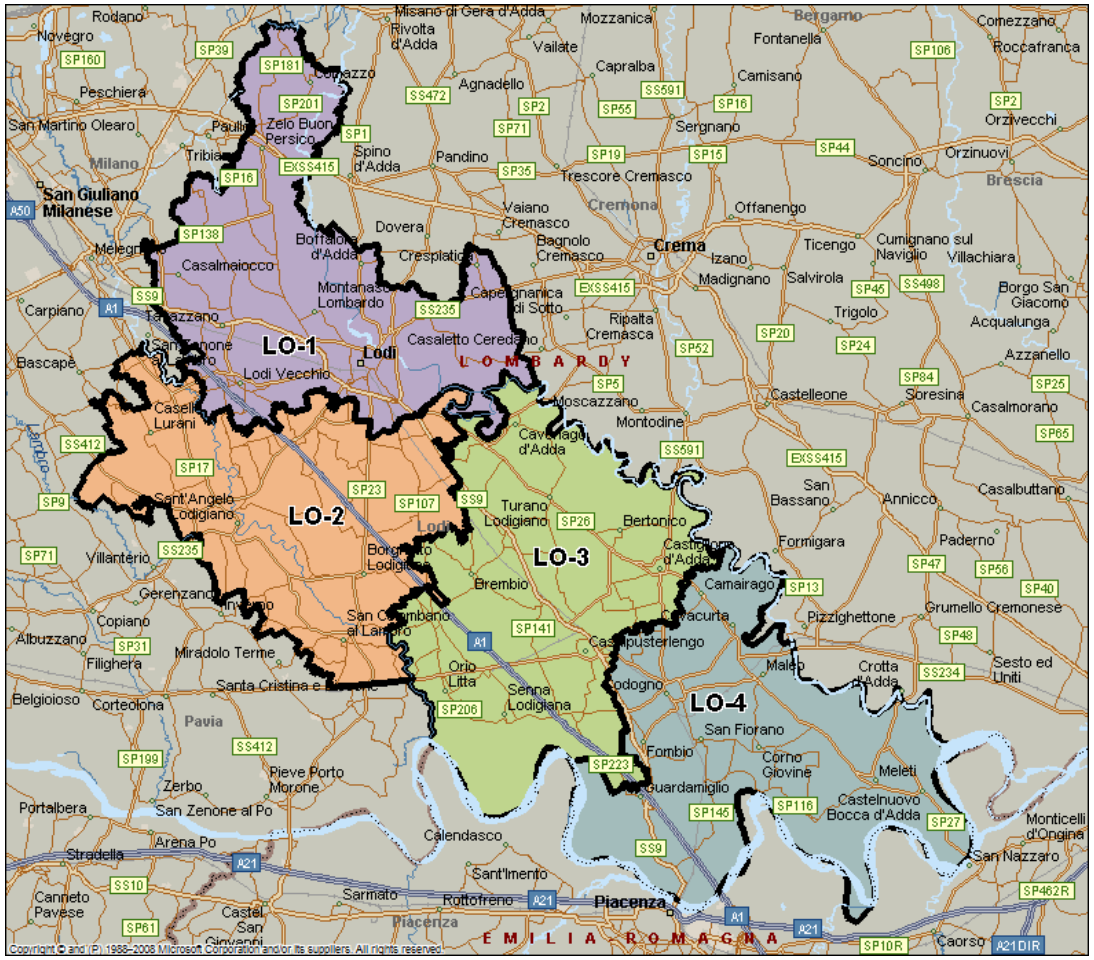
SOREU ALPI

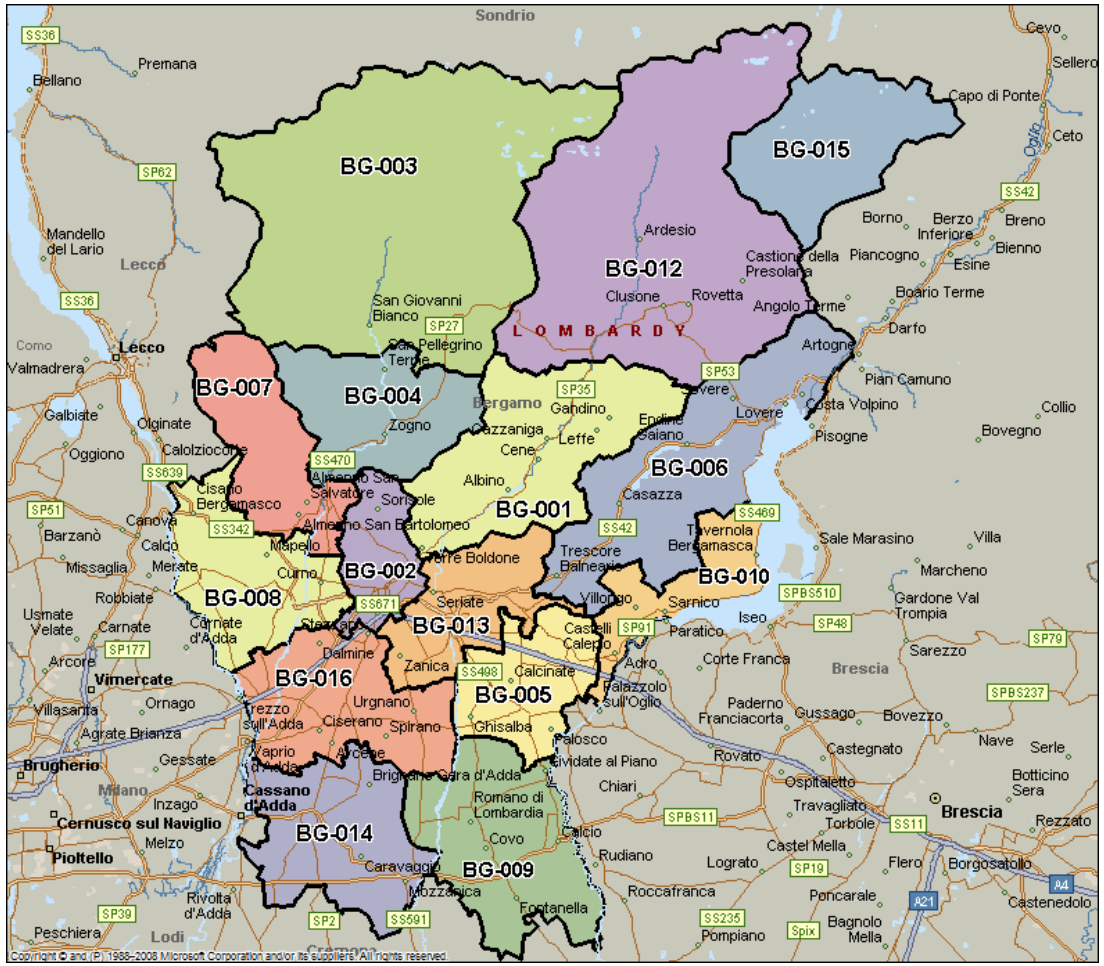
SOREU LAGHI

SOREU METRO

SOREU PIANURA

Zone Articolazioni Aziendali AREU



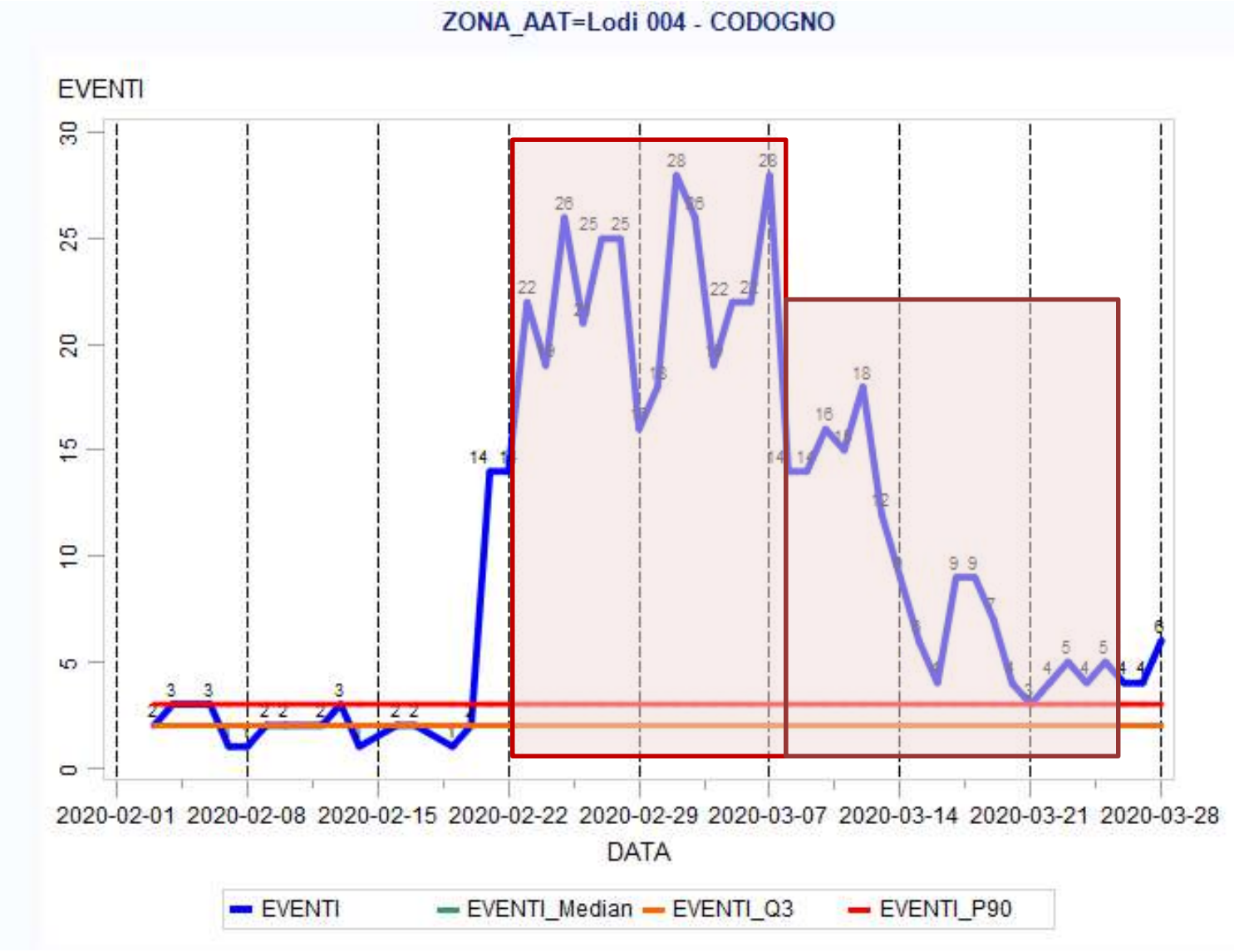


Principali Provvedimenti nazionali per il Contenimento

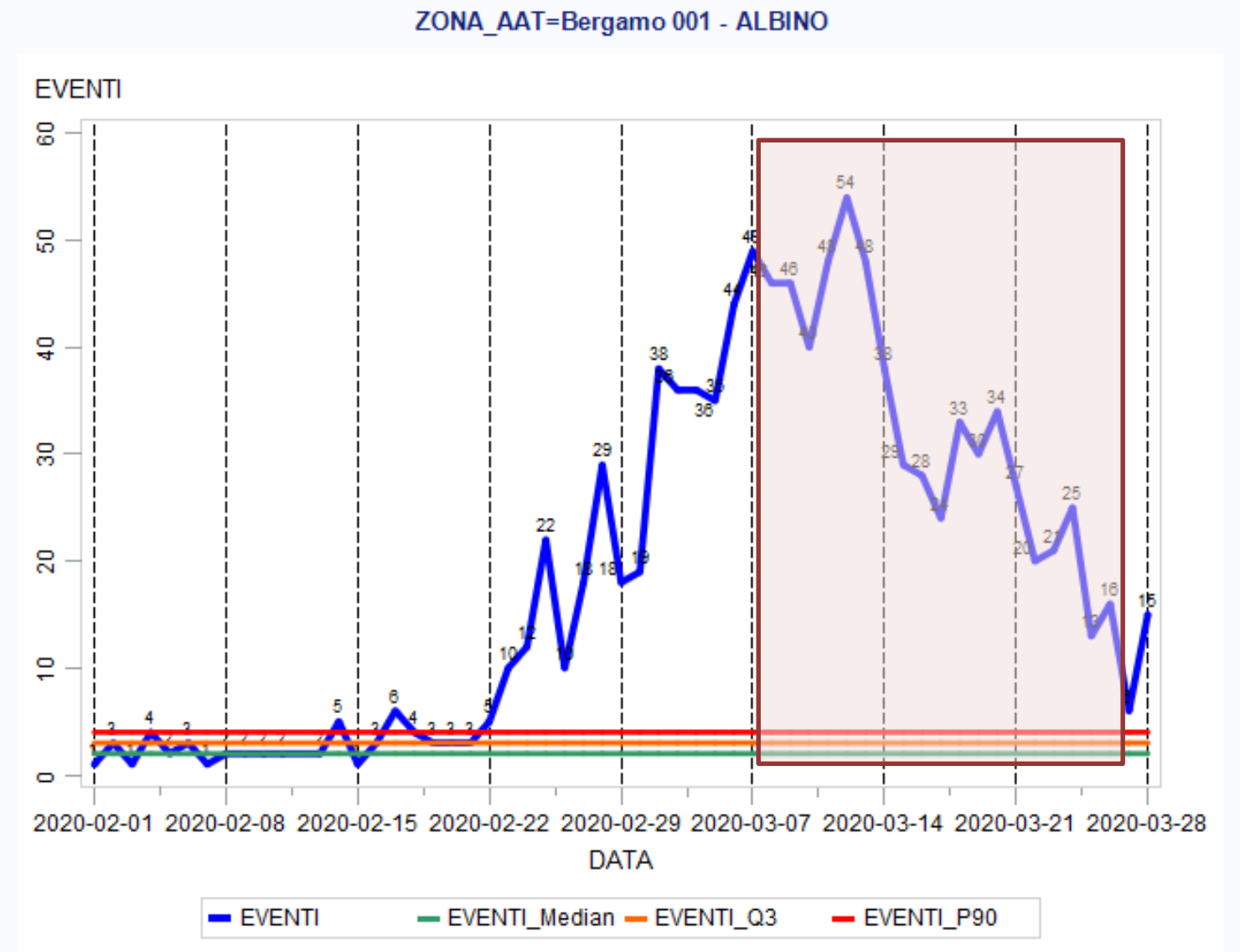
- **DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 23 febbraio 2020**
- Comuni interessati dalle misure urgenti di contenimento del contagio. Nella Regione Lombardia: a) Bertonico; b) Casalpusterlengo; c) Castelgerundo; d) Castiglione D'Adda; e) Codogno; f) Fombio; g) Maleo; h) San Fiorano; i) Somaglia; j) Terranova dei Passerini.

- **DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 8 marzo 2020**
- Misure urgenti di contenimento del contagio **nella regione Lombardia** e nelle province di Modena, Parma, Piacenza, Reggio nell'Emilia, Rimini, Pesaro e Urbino, Alessandria, Asti, Novara, Verbano-Cusio-Ossola, Vercelli, Padova, Treviso, Venezia

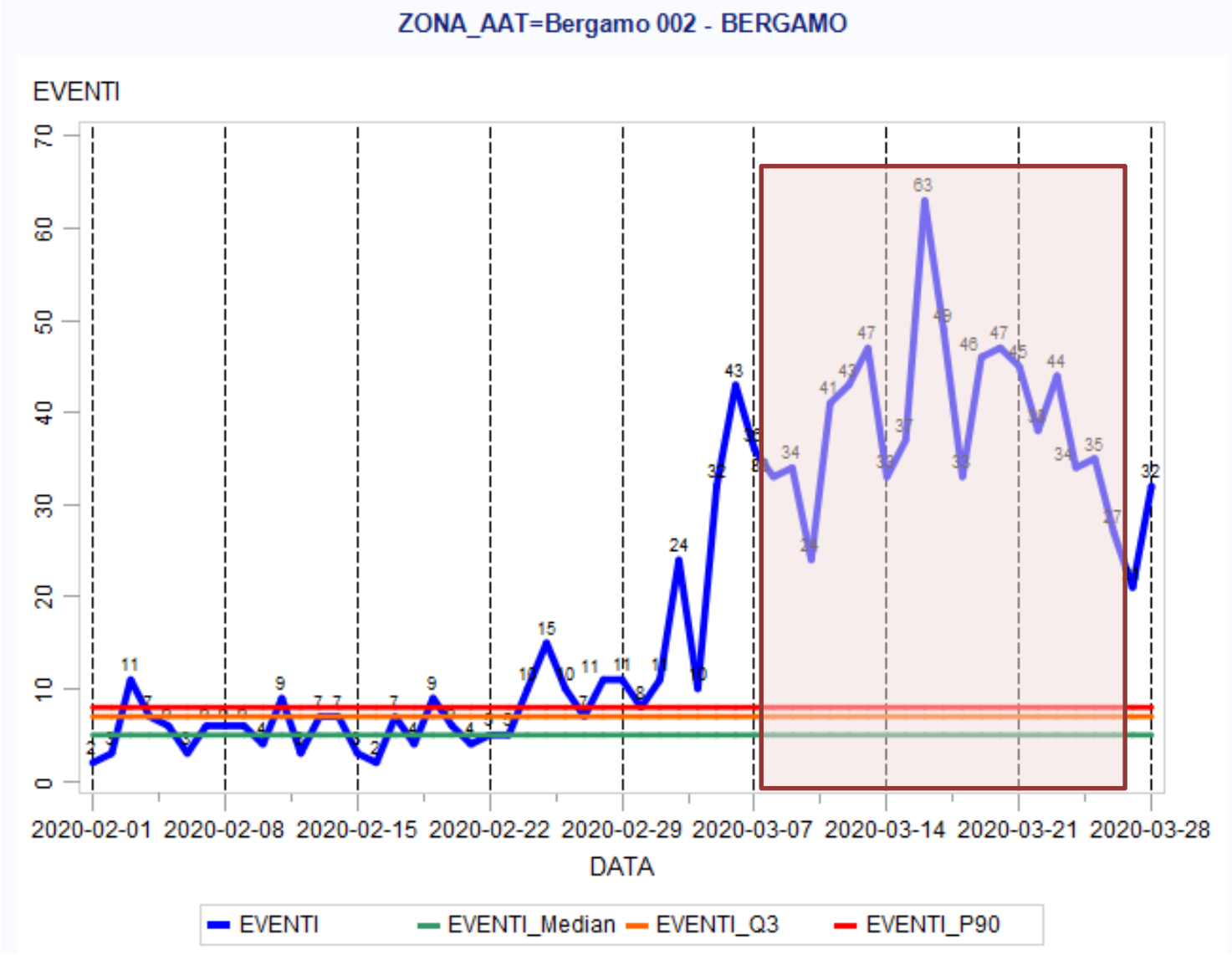
AAT Lodi zona 4 - Trend eventi respiratori e infettivi



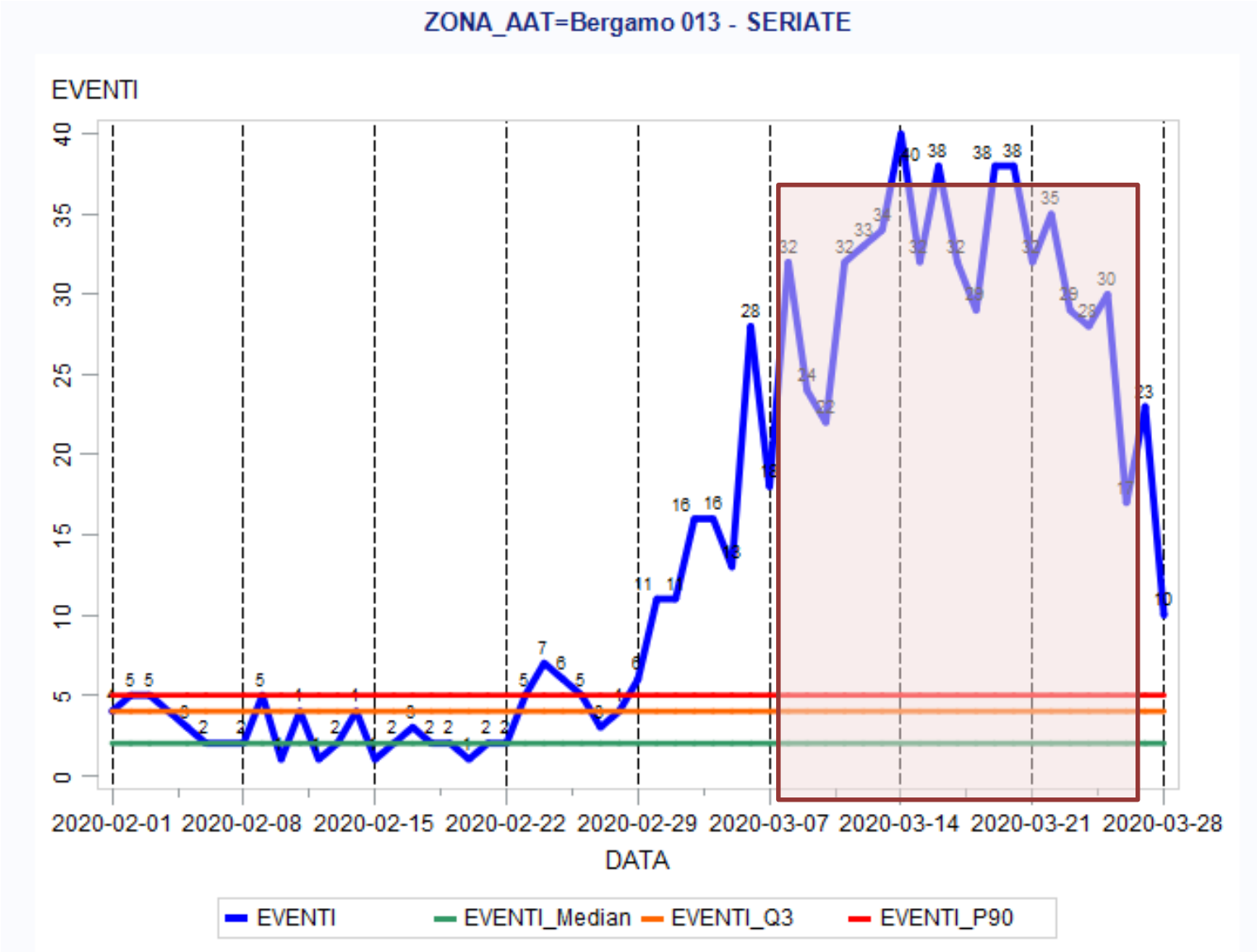
AAT Bergamo zona 1 - Trend eventi respiratori e infettivi



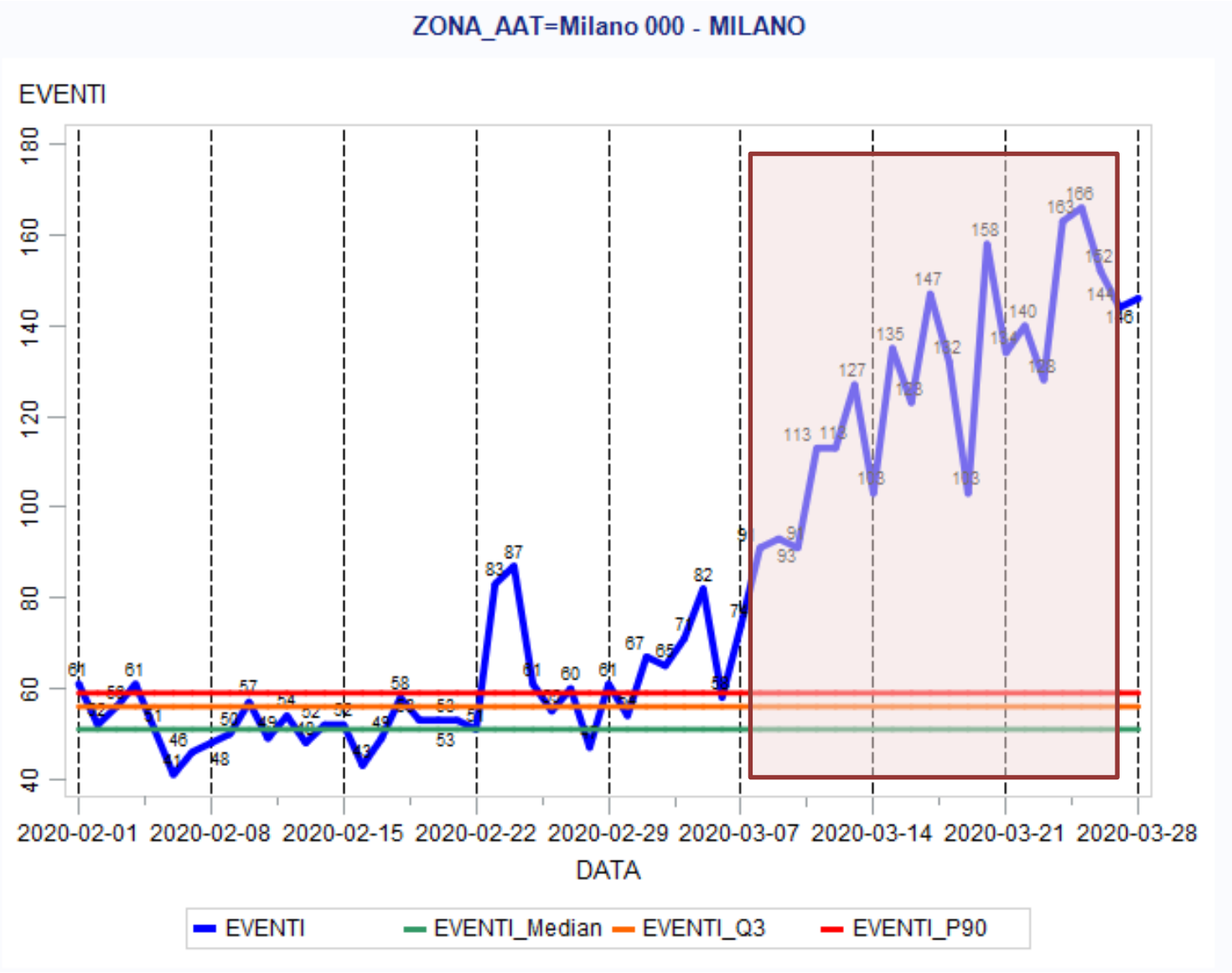
AAT Bergamo zona 2 - Trend eventi respiratori e infettivi



AAT Bergamo zona 13 - Trend eventi respiratori e infettivi



AAT Milano zona 0 (Milano) - Trend eventi respiratori e infettivi



Alla luce dell'evoluzione epidemiologica dell'infezione, viene discussa, su proposta del Ministro della Salute, l'attivazione di gruppi di lavoro che focalizzino in maniera rigorosa dal punto di vista scientifico e con rapida efficacia operativa le riflessioni e le proposte su alcuni temi di rilevanza strategica:

- Diagnostica
- Tracking tecnologico
- Modelli organizzativi assistenziali
- Modelli decisionali per il ripristino della mobilità dei cittadini.

Per quanto attiene il tracking tecnologico, si sottolinea che alcune esperienze internazionali maturate in questi ultimi mesi indicano che alcune soluzioni sono state in grado di ricostruire tempestivamente una precisa mappa dei contagi e di contribuire a tenere sotto controllo il diffondersi dell'epidemia.
Si tratta in particolare di misure di contenimento della trasmissione virale, realizzate mediante "*contact tracing*" in modalità geolocalizzata, e con tecnologie di prossimità, da applicare nel rispetto dell'anonimato e delle norme sulla privacy.
In Corea del Sud, ad esempio, è stata osservato grazie all'utilizzo di Big Data nella mappatura e nel contenimento dell'epidemia (Abbott S, Hellewell J, Munday J et al. *Temporal variation in transmission during the COVID-19 outbreak.* Centre for Mathematical Modelling of Infectious Disease, 2020 (available at: https://cmmid.github.io/topics/covid19/current-patterns-transmission/global-time-varying-transmission.html - una variazione nel tempo del tasso effettivo di riproduzione, ottenuto individuando tempestivamente e precisamente gli "*hot spot*" di potenziale contagio su cui focalizzare le azioni di prevenzione.

Recenti ricerche scientifiche sull'epidemia di COVID-19 (Ferretti L, Wymant C, Kendall M et al, Quantifying dynamics of SARS-CoV-2 transmission suggests that epidemic control and avoidance is feasible through instantaneous digital contact tracing 2020; doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20032946 (available at: https://bdi-pathogens.shinyapps.io/covid-19-transmission-routes/) sottolineano che la sola esecuzione di test biologici non risulta essere abbastanza tempestiva per ridurre la trasmissione dei contagi a causa del ritardo di insorgenza dei sintomi rispetto all'infettività e della tardiva disponibilità dei risultati seguiti da interventi di isolamento dei positivi e di quarantena dei contagiati.

In questo contesto, è stata istituita presso il Ministero dell'Innovazione tecnologica e la digitalizzazione, una task-force multidisciplinare, nata a supporto del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per rilevare e valutare le migliori soluzioni tecnologiche disponibili per governare la diffusione e l'impatto dell'epidemia da Sars-Cov-2.

Le attività della task-force sono state introdotte da una *fast call for contribution* di tre giorni (dal 24 al 26 Marzo), nell'ambito di una iniziativa interministeriale denominata Innova per l'Italia, promossa dal Ministero dello Sviluppo Economico, dal Ministero dell'Università e

della Ricerca, dal Ministero per l'Innovazione Tecnologica e la digitalizzazione, dal Ministero della Salute.

La task-force COVID-19, suddivisa in sottogruppi di lavoro, ciascuno con specifiche expertise, attività e funzioni, ha il compito di provvedere a:

a) l'individuazione delle migliori soluzioni tecnologiche immediatamente utilizzabili per governare l'emergenza epidemica, con proposta di eventuali modifiche di facile e rapida realizzazione;
b) lo studio di strategie per la creazione di un ecosistema digitale per l'integrazione di dati sanitari e amministrativi su scala nazionale;
c) la verifica che le soluzioni digitali eleggibili per rispondere all'emergenza epidemica, siano applicabili nel rispetto della normativa vigente a garanzia dei diritti civili dei cittadini;
d) la stima delle ricadute sociali ed economiche prevedibili in assenza di interventi supportati dall'uso della tecnologia anche mediante comparazione su scala internazionale.

Il processo per la rilevazione e la valutazione delle tecnologie digitali da mettere in campo per contrastare l'emergenza epidemica, si è focalizzato su due categorie e in particolare su: le tecnologie per l'identificazione dei casi di potenziale contagio (*contact-tracing*); le tecnologie per l'erogazione di servizi assistenziali da remoto ai pazienti in quarantena.

Il lavoro svolto dalla task-force COVID-19 permetterà quindi al decisore politico di conoscere soluzioni e opportunità che le tecnologie digitali possono offrire nella gestione dell'emergenza sanitaria, anche alla luce delle esperienze già condotte in altri Paesi; e gli consentirà, inoltre, di scegliere la strategia migliore per implementare in tempi brevi un ecosistema digitale a valenza nazionale così rispondendo in modo efficiente alle esigenze di contenimento dell'epidemia ed alla ripresa del Paese Italia.

La rapida diffusione del contagio in Italia ha infatti già messo fortemente sotto pressione il Sistema Sanitario Nazionale, e richiesto l'adozione di importanti misure restrittive su tutto il territorio nazionale (da ultimo in tal senso il Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 11 marzo 2020). L'uso sistemico delle tecnologie emergenti, la teleassistenza, l'integrazione di banche dati, possono invece significativamente contribuire a contenere il contagio da coronavirus SARS-CoV-2, a decongestionare il sistema sanitario italiano, a liberare la popolazione dall'emergenza sanitaria.

Le tecnologie digitali implementate dovranno, ovviamente, avere particolare cura anche degli aspetti che ineriscono alla cybersicurezza del Paese.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 27/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 27.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 29.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO PER VALUTARE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA POLMONITE GRAVE DA COVID-19
PROMOTORE (profit)
SPONSOR: F. Hoffmann-La Roche Ltd
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):*
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Il farmaco in studio è il tocilizumab, anticorpo contro il recettore dell'IL-6. Vi sono dati che supportano che nel contesto della polmonite interstiziale da SARs-Cov2 vi sia una esagerata risposta infiammatoria che in parte o in una parte dei pazienti, coinvolge l'interleukina 6. Vi sono altresì dei dati preliminari, pubblicati su un repository cinese, che fanno immaginare che il tocilizumab possa essere efficace per quanto la casistica studiata era eterogenea e molto piccola. In questo senso il razionale a supporto dello studio è identico ai due precedenti studi già approvati sullo stesso farmaco. Il vantaggio della presente

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

proposta risiede nel disegno dello studio randomizzato, questa volta in doppio cieco, e quindi potenzialmente più capace di offrire una risposta più adeguata rispetto alla reale superiorità del tocilizumab verso placebo in pazienti ospedalizzati, con polmonite e quadro clinico grave.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di TCZ in combinazione con SOC rispetto al placebo corrispondente in combinazione con SOC in pazienti adulti ricoverati con polmonite grave da COVID-19.
I pazienti saranno randomizzati non appena possibile dopo lo screening secondo un rapporto 2:1 per ricevere il trattamento in cieco rispettivamente con TCZ o con un placebo corrispondente. Il trattamento dello studio deve essere somministrato in combinazione con SOC. La randomizzazione sarà stratificata per regione geografica (Nord America, Europa, e altri) e ventilazione meccanica (sì, no).

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Questo studio mira ad arruolare circa 330 pazienti ricoverati in ospedale con polmonite grave da COVID-19

criteri di inclusione:
Per accedere allo studio, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:
• Modulo di consenso informato firmato da qualsiasi paziente in grado di fornire il consenso o, quando il paziente non è in grado di fornire il consenso, dal suo rappresentante legale
• Età $\geq$ 18 anni alla data della firma del modulo di consenso informato
• Capacità di attenersi al protocollo dello studio, secondo il parere dello sperimentatore
• I ricoverati con polmonite da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS (inclusa una PCR positiva per qualsiasi campione; ad es., vie respiratorie, sangue, urine, feci, altri fluidi corporei) ed evidenziata da radiografia del torace o TAC
• $SpO2 \leq 93\%$ o $PaO2/FiO2 < 300$ mmHg
• Per le donne in età fertile: consenso all'astinenza (evitare rapporti eterosessuali) o all'uso di un metodo contraccettivo, come definito di seguito: Le donne devono astenersi da rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi con un tasso di fallimento <1% all'anno durante il periodo di trattamento e per i 28 giorni successivi alla dose finale di TCZ.
• Per gli uomini: consenso a praticare l'astinenza (astensione da rapporti eterosessuali) o a utilizzare un preservativo e consenso ad astenersi dalla donazione di sperma

criteri di esclusione:
• Gravi reazioni allergiche note a TCZ o ad altri anticorpi monoclonali
• Infezione da TBC attiva
• Sospetta infezione batterica, micotica, virale o altra infezione attiva (oltre a COVID-19)
• In base al giudizio dello sperimentatore, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dalla fornitura di trattamenti
• Aver ricevuto farmaci antirigetto per via orale o farmaci immunomodulatori (compreso TCZ) negli ultimi 6 mesi
• Partecipare ad altri studi clinici del farmaco (la partecipazione alle sperimentazioni antivirali del COVID-19 può essere consentita se approvata dal responsabile del monitoraggio medico)
• ALT o AST > 10 x ULN rilevato entro 24 ore allo screening o al basale (secondo i range di riferimento del laboratorio locale)

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

• ANC

INTERVENTO
Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assegnati al braccio attivo riceveranno una o due dosi di tocilizumab (TCZ) tramite infusione endovenosa a una dose di 8 mg/kg per via endovenosa fino a un massimo di 800 mg per dose.
I pazienti nei quali, secondo il parere del medico curante, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dai trattamenti forniti, saranno esclusi dallo studio. I pazienti con tubercolosi (TB) attiva o con sospetto di infezione batterica, micotica, virale o altro tipo di infezione attiva (oltre a COVID-19) saranno esclusi dallo studio. Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano (come confermato da febbre prolungata o da un peggioramento di almeno una categoria nella scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico), è possibile somministrare una infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale.

CONTROLLO
Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assegnati al braccio di confronto riceveranno una o due dosi di placebo per via endovenosa.

TERAPIE CONCOMITANTI
Durante lo studio, la terapia standard di supporto sarà somministrata in base alla pratica clinica.

ESITI

Questo studio valuterà l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di tocilizumab (TCZ) rispetto a un placebo corrispondente in combinazione con lo standard di cura (standard of care, SOC) in pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19.

Endpoint primario:
L'obiettivo di efficacia primario per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base del seguente endpoint:
• Stato clinico valutato usando una scala ordinale a 7 categorie al Giorno 28

Endpoint secondari:
• Tempo di miglioramento clinico (TTCI) definito come un National Early Warning Score 2 (NEWS2) pari a $\leq$ 2 mantenuto per 24 ore
• Tempo di miglioramento di almeno 2 categorie rispetto al basale su una scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico
Incidenza della ventilazione meccanica
• Giorni senza supporto ventilatorio al Giorno 28
• Giorni liberi da insufficienza d'organo al Giorno 28
• Incidenza della degenza nell'unità di terapia intensiva (UTI)
• Durata della degenza in UTI
• Tempo al fallimento del trattamento clinico, definito come il tempo a decesso, ventilazione meccanica, ricovero in UTI, o ritiro (a seconda di quale evento si verifichi prima)
• Tasso di mortalità nei Giorni 7, 14, 21, 28, e 60
• Tempo alla dimissione dall'ospedale o "pronto per le dimissioni" (come evidenziato da temperatura corporea e frequenza respiratoria normali e da saturazione stabile dell'ossigeno nell'aria ambiente o $\leq$ 2L di ossigeno supplementare)
• Durata della somministrazione di ossigeno supplementare

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Endpoint esplorativi:
• Incidenza dell'uso del vasopressore
• Durata dell'uso del vasopressore
• Incidenza di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)
• Durata della ECMO

Lo studio presenta anche degli obiettivi di sicurezza, di studi farmacodinamico e farmacocinetico oltre che di eventuali biomarcatori

Durata dello studio: Si prevede che lo studio avrà una durata totale, dallo screening del primo paziente alla fine dello studio, di circa 10 mesi.

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): I pazienti saranno sottoposti a follow-up per un totale di 60 giorni dopo la prima dose del farmaco dello studio. Per i pazienti che vengono dimessi tra il Giorno 28 e il completamento dello studio, le visite possono essere condotte per telefono.

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio potrebbe aggiungere delle informazioni importanti sull'efficacia e sicurezza del tocilizumab in pazienti ospedalizzati e con polmonite grave, rispetto ai protocolli già valutati, a causa del suo disegno randomizzato e in doppio cieco. Il tema principale dello studio è rappresentato dalla presenza di un braccio di placebo che non riceve il farmaco. Per quanto il tocilizumab, nell'urgenza, sia quasi diventato standard of care in Italia, anche per la sua disponibilità iniziale, non vi sono sufficienti prove che esso modifichi gli *outcome* clinici rilevanti, se non in via aneddotica. Lo studio quindi sarebbe altamente informativo per la comunità dei pazienti senza ledere il rispetto del singolo paziente a ricevere le migliori terapie efficaci. Rimarrebbe alla convinzione del singolo centro in ogni caso la scelta di aderire allo studio o meno. L'*outcome* primario è di rilevanza clinica.
Il limite dello studio potrebbe essere quello di ambire a raccogliere un importante numero di dati per rispondere a quesiti non solo di efficacia e sicurezza ma anche di farmacodinamica e addirittura su eventuali marcatori quali predittori di risposta del farmaco in questi pazienti. E' da notare però che nei diversi centri la diagnostica richiesta non va molto oltre quella standard e molti di questi marcatori sono analizzati centrale.
Si tratta di uno studio multicentrico internazionale e non è chiaro quanti centri e pazienti italiani entreranno in questo studio. Preoccupa la fattibilità dello studio in questa situazione di emergenza.

PARERE CTS

PARERE FAVOREVOLE con le seguenti raccomandazioni:
- poiché si tratta di uno studio multicentrico internazionale e non è chiaro quanti centri e pazienti italiani entreranno in questo studio, preoccupa la fattibilità dello studio in questa situazione di emergenza;
- si raccomanda una particolare attenzione a fare in modo che i centri partecipanti non si sovrappongano nel caso con altri studi creando situazioni competitive che complicano l'approvvigionamento del farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 08/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: An Adaptive Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Sarilumab for Hospitalized Patients with COVID-19 (n. protocollo: EFC16844)
PROMOTORE:
SPONSOR: sanofi-aventis Recherche & Développement (profit)
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):*
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Il razionale a sostegno di questo studio si basa principalmente sulla somiglianza farmacologica del sarilumab con un altro anticorpo monoclonale antagonista del recettore interleukina 6, il tocilizumab, che ha presenta alcuni preliminari dati di efficacia clinica nel migliorare i sintomi e gli effetti collegati al rilascio di citochine in pazienti con COVID 19 e g.

Il sarilumab è anch'esso attualmente commercializzato con un'indicazione terapeutica per l'artrite reumatoide in formulazione sottocute. Pur non essendoci un'ampia esperienza con formulazione endovena, e per le dosi proposte in questo protocollo, l'adeguatezza per l'uso di sarilumab per via IV in questo è supportata dall'elevato grado di bio-somiglianza di sarilumab con tocilizumab. Inoltre è stata documentata una somiglianza con il tocilizumab in studi di farmacocinetica, farmacodinamica oltre ad un simile profilo di sicurezza.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio adattativo, multicentrico (internazionale) di Fase 2/3 randomizzato in doppio cieco verso placebo. Lo studio intende valutare l'efficacia e la sicurezza del sarilumab verso placebo in pazienti adulti ospedalizzati con COVID 19. Si tratta di uno studio a tre braccia parallele dove i pazienti saranno randomizzati in un rapporto 2: 2: 1 con sarilumab 400 mg IV, 200 mg IV o placebo in maniera stratificata.
La randomizzazione sarà stratificata per gravità di malattia (grave, critico, disfunzione organica multi-sistema) e uso di corticosteroidi sistemici per COVID-19 (Sì, No).
Questo studio consente i seguenti adattamenti: abbandono di un gruppo di trattamento per motivi di sicurezza; conferma o modifica degli endpoint per la fase 3; e rivalutazione della dimensione el campione in Fase 3. Pertanto, gruppi di trattamento in Fase 3 e l'analisi per la porzione di Fase 3, oppure le analisi dello studio combinato di Fase 2/3 dipenderanno dagli endpoint finali e dai gruppi di trattamento.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Lo studio stima di avere un campione generale di circa 300 pazienti. La Fase 2 dello studio arruolerà circa 100 (40:40:20) pazienti mentre i rimanenti 200 pazienti verranno arruolati nella fase 3 (80:80:40). La numerosità della Fase 3 verrà modulata sulla base dei risultati ottenuti nella Fase 2.

Criteri di Inclusione:
Pazienti maschi e femmine adulti ospedalizzati (di età ≥18 anni) con COVID-19.

Criteri di esclusione:
non presenti

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione saranno randomizzati (2:2:1) ad uno dei seguenti gruppi di trattamento:

- Sarilumab 400 mg e.v. (120 pazienti)
- Sarilumab 200 mg e.v. (120 pazienti)

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

- Placebo IV (60 pazienti)

TERAPIE CONCOMITANTI:

Non viene specificato se e quali terapie concomitanti sono ammesse

ESITI

Esiti primari:
Fase 2:
Tempo di scomparsa della febbre (≤36.6°C (ascella) o ≤37.2 °C (orale), or ≤37.8 °C (rettale o timpanica) dopo almeno 48 senza antipirettici o alla dimissione se prima di 48 h.
Fase 3:
L'esito finale dipenderà dal risultato dell'esito della fase 2

Esito primario provvisorio della fase 3 ed esito secondario definitive della Fase 3: percentuale di pazienti che presentano i seguenti indici di severità:

1. *morte*
2. *ospedalizzato e in assistenza ventilatoria meccanica invasive o ECMO*
3. *ospedalizzato in ventilazione non invasive o con device ad alto flusso di O_2*
4. *ospedalizzato con necessità di O_2*
5. *ospedalizzato senza necessità di O_2*
6. *non ospedalizzato*

Esiti secondari:

Fase 2:

- *l'esito chiave è il tempo di miglioramento dell'ossigenazione T (aumento di SpO2/FiO2 di almeno 50 punti rispetto al nadir per almeno 48 ore*
- *modifica media dell'indice di severità rispetto al base line ai giorni: 3, 5, 8, 11, 15, e 29 (o fino alla dimissione)*
- *ecc.*

Fase 2 e 3:

- *tempo di risoluzione della febbre*
- *t di miglioramento dell'ossigenazione*
- *t di modifica dello score NEWS2 rispetto al basale*
- *ecc*
- *tutte le cause di morte*

Fase 3:

- *modifica media dell'indice di severità rispetto al base line ai giorni: 3, 5, 8, 11, 15, e*
- *29 (o fino alla dimissione)*

Fase 2 e 3:

- *Esiti di sicurezza*

Endpoint esplorativi:

si

E' previsto un independent data monitoring committee (IDMC): SI

Viene analizzata anche la riduzione del n. di neutrofili nei primi 12 pazienti per verificare i dati di sicurezza in particolare rispetto al rischio di infezioni considerato che l'effetto sulla IL6 e sul calo dei neutrofili è dose dipendente, ma con la dose ev il calo è più rapido

Durata dello studio: complessivamente 60 gg

durata della somministrazione del farmaco: almeno una dose

Periodo di arruolamento:1 gg

Periodo di Follow-up: daily follow-up 28 gg

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Manca l'identificazione del promotore, del *principal investigator* e dei centri partecipanti.
Lo studio ha un buon presupposto fisiopatologico. È uno studio adattativo che però non presenta una chiara definizione del come evolverà rispetto a criteri, tempi ed esiti. In particolare, non è chiaro come e quando la Fase 3 verrà attivata rispetto alla fase 2.
Le caratteristiche della popolazione studiata non sono definite (mancano completamente i criteri di inclusione ed esclusione).
I tempi della somministrazione del farmaco non sono esplicitati non essendo chiaro se viene utilizzata una sola dose o almeno una sola dose.

Manca qualsiasi riferimento rispetto ad una rescue therapy in caso di peggioramento clinic.

Sulla base di tali considerazioni, la CTS esprime un parere SOSPENSIVO sullo studio in oggetto. Qualora il proponente fosse in grado di chiarire/integrare i punti sopra evidenziati, lo studio potrà essere sottoposto nuovamente all'esame della Commissione.

VALUTAZIONE DELLE INTEGRAZIONI DEL PROPONENTE
Il proponente ha risposto a tutti i quesiti sollevati dalla CTS e si ripromette di inserire i cambiamenti richiesti in un unico emendamento insieme a quelli sollecitati dalle altre Agenzie regolatorie di Germania, Spagna e Francia.
In particolare,

1. Per quanto riguarda la richiesta di una migliore definizione dei tempi di conduzione delle due Fasi di studio, 2 e 3, il proponente precisa che è stata pianificata una data limite per le analisi dei dati della Fase 2 in riferimento al giorno in cui circa 100 pazienti con malattia grave avranno raggiunto il 15simo giorno post trattamento. Tutti i pazienti randomizzati prima di tale data limite verranno inclusi nella fase 2. I pazienti successivamente arruolati saranno inclusi nella popolazione in analisi per la fase 3. L'arruolamento per la fase 3 dello studio non sarà interrotto durante l'analisi dei dati della fase 2. Sulla base dei risultati della Fase 2, sarà possibile apportare adattamenti alla Fase 3, ad esempio per modificare gli endpoint della Fase 3 e rivalutare le dimensioni del campione per la Fase 3 dello studio. Le analisi finali della Fase 3 saranno indipendenti dalla Fase 2. Alla data limite per l'analisi dei dati di fase 2, l'arruolamento sarà aperto a pazienti con malattia grave o critica, nonché a pazienti con disfunzione multi-sistema d'organo. Questi punti saranno chiariti in un emendamento al protocollo.
2. Riguardo ad una migliore definizione dei tempi di somministrazione il proponente chiarisce che lo studio è disegnato per una singola infusione endovenosa di sarilumab 200 mg, sarilumab 400 mg o placebo in un rapporto di randomizzazione 2: 2: 1. Anche questa parte verrà chiarita nell'emendamento proposto
3. In riferimento alla necessità di prevedere una rescue therapy il proponente presenta una serie di terapie immunosoppressive incluso il cortisone.

PARERE CTS
Parere FAVOREVOLE, con la seguente raccomandazione:

1. Nell'emendamento che dovrà essere presentato si raccomanda che i pazienti che partecipano allo studio abbiano, al momento dell'arruolamento, a disposizione una terapia "rescue" che includa un inibitore dell'interlechina 6.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 09/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 Marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 Marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce di tocilizumab
PROMOTORE *(specificare anche se profit o no-profit)*: Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
SPONSOR: Il farmaco potrebbe essere fornito dall'azienda detentrice dell'AIC
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO *(richiedente)* Nome e Cognome: Carlo Salvarani *et al*
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):*
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non specificati al momento della valutazione

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

*breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/fun*zionamento

Il farmaco in studio è il tocilizumab, anticorpo contro il recettore dell'IL-6. Vi sono dati che supportano che nel contesto della polmonite interstiziale da SARs-Cov2 vi sia una esagerata risposta infiammatoria che in parte o in una parte dei pazienti, coinvolge l'interleukina 6. Vi sono altresì dei dati preliminari, pubblicati su un *repository* cinese, che fanno immaginare che il tocilizumab possa essere efficace per quanto la casistica studiata era eterogenea e molto piccola.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Lo studio è sperimentale, prospettico, randomizzato. E' uno studio di superiorità in cui si cerca di valutare se il trattamento precoce con tocilizumab sia superiore al trattamento con lo stesso farmaco all'aggravamento della patrologia (i.e. ingresso in terapia intensiva)

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di Inclusione:

1. età > 18 anni
2. Consenso informato per la partecipazione allo studio
3. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2
4. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare)
5. Presenza di sindrome da distress respiratorio, definito da: • PaO2/FiO2 < 300 mm/Hg e > 200 mm/Hg
6. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri: • Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni; • Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl • Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale;

Criteri di esclusione:

1. Paziente in ventilazione non invasiva con evidenza di sindrome da distress respiratorio moderata (PaO2/FiO2 > 100, ma < 200 mm/Hg), o evidenza di rapido peggioramento (sindrome da distress respiratorio che richiede ventilazione invasiva, o presenza di shock, o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva)
2. Insufficienza cardiaca e renale gravi
3. Paziente gravida o in allattamento
4. Paziente che, a giudizio del clinico o per espressa volontà del paziente, non andrà in terapia intensiva indipendentemente dall'evoluzione del quadro polmonare.
5. Ipersensibilità nota al Tocilizumab o ai suoi eccipienti
6. Paziente in trattamento con immunodepressori o farmaci antirigetto
7. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano Tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico
8. ALT/AST > 5 volte il limite superiore della norma
9. Neutrofili < 500/mmc
10. Piastrine < 50.000/mmc
11. Diverticolite o perforazione intestinale
12. Sospetto clinico di tubercolosi latente

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Trattamento precoce con il tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard; 199 pazienti (due somministrazioni di tocilizumab 8 mg/Kg *e.v.* a distanza di 12 ore seguite da una somministrazione s.c. 162 mg.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Terapia standard. In caso di aggravamento o ingresso in terapia intensiva (per un rapporto PaO2/FiO2 < 150

ad una delle misurazioni effettuate ogni 12 ore e confermata da un secondo esame entro 4 ore) i pazienti riceveranno tocilizumab, presumibilmente alla dose attualmente usata nello studio TOCIVID (8mg/Kg e eventualmente una seconda dose dopo 12 ore)

ESITI

Endpoint primario:

Comparsa di uno di questi 3 eventi:

a. entrata in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva

b. morte per tutte le cause

c. aggravamento clinico documentato dal riscontro di un rapporto PaO2/FiO2 < 150 ad una delle due valutazioni EGA giornaliere (previste da protocollo ogni 12 ore) e confermata da una ulteriore valutazione negative nelle 4 ore successive

Endpoint secondari:

La valutazione degli endpoint secondari viene fatta seguendo l'ordine con cui sono presentati gli obiettivi dello studio. Più precisamente:

1. ingresso in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva
2. mortalità per tutte le cause
3. tossicità misurata secondo gli standard internazionalmente riconosciuti

Endpoint esplorativi:

nessuno

Durata dello studio: non specificato

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non specificato

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 14 giorni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio è ben disegnato e risponde ad una domanda importante sul timing migliore nel quale usare il tocilizumab: in una fase precoce o dopo l'aggravamento dall'ingresso in ospedale per COVID. Poiché è al momento non è noto quale possa essere il miglior momento in cui usare il tocilizumab, e poiché anche il gruppo di controllo lo riceverebbe all'aggravamento, non si pone la condizione di negare un trattamento efficace ai pazienti nel gruppo di controllo.

D'altra parte, lo studio mette a confronto due momenti diversi in cui dare il tocilizumab, farmaco che però non ha ancora delle robuste evidenze a riguardo della sua efficacia.

Lo sperimentare è co-principal investigator anche di un altro studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del tocilizumab. Per quanto questo ultimo studio sia partito ieri, per quanto la popolazione sia solo parzialmente sovrapponibile e molto più eterogenea e abbia come end-point primario la mortalità ad un mese, avere due studi in competizione tra loro senza chiari evidenze di efficacia e sicurezza è qualcosa che deve essere tenuto in considerazione. la CTS dovrà valutare nella sua scelta finale. Vista l'emergenza, nel caso l'arruolamento del primo studio di Fase II fosse completo, si potrebbe immaginare di aprire il presente studio in attesa che la IDM Committee si riunisca per valutare quanto meno la safety del tocilizumab. Questo anche perché, in assenza di dati dal primo studio, è plausibile che il tocilizumab continuerà ad essere utilizzato anche al di fuori dello studio o nella coorte osservazionale e quindi appare più etico farlo all'interno di un protocollo clinico.

In ultimo, si dovrà valutare la disponibilità stessa del farmaco, visto l'improvviso e massiccio utilizzo

durante la pandemia, nelle due formulazioni proposte.

PARERE CTS

Parere FAVOREVOLE, con le seguenti raccomandazioni:

a) Lo sperimentatore si deve accertare che vi sia la disponibilità del farmaco da parte dell'Azienda Produttrice per l'intera durata dello studio;
b) Nel caso emergessero segnali di *safety* da parte della IDMC dello studio TOCIVID (di cui il PI del presente studio è co-PI), in cui si valutano popolazioni simili, tali segnali dovranno immediatamente essere presi in considerazione per emendare o terminare il presente studio.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 02/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico-Scientifica AIFA: 19 marzo 2020
Data parere finale Commissione Tecnico-Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (anti-IFNγ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1(IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection.
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit)
SPONSOR: (specificare se per intero studio o per farmaco) Swedish Orphan Biovitrum AB profit
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):*
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Studio multicentrico condotto in 3-5 centri

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento Il razionale a sostegno di questo studio si basa principalmente sull'ipotesi che possa esserci un effetto positivo sull'evoluzione del quadro clinico di polmonite da COVID 19 bloccando la tempesta citochinica considerata uno dei più importanti fattori prognostici negativi nei pazienti affetti da tale patologia. La molecole coinvolte in tale fenomeno sono principalmente rappresentate dall'interferon gamma,

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

dall'interleukina 1 (IL-1) e dall'interleuchina 6 (Il-6).
Sembra infatti che la tempesta citochinica determini la una eccessiva risposta del sistema immunitario alla presenza del virus condizioni l'evoluzione negativa del quadro polmonare.
Anachinra è un farmaco biotecnologico (in commercio in formulazione sc) che antagonizza l'attività biologica dell'interleuchina-1α (IL-1α) e dell'interleuchina-1β (IL-1β) mediante inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI). Nella pratica clinica è utilizzato per il trattamento dell'AR. È inoltre utilizzato per il trattamento della malattia di Still e delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).
Emapalumab è un anticorpo monoclonale autorizzato da FDA per le forme primarie e secondarie di linfoistiocitosi haemofagocitica ((HLH) *attualmente in* sviluppo in Europa che si lega all'interferon gamma (forma solubile e legata al recettore) inattivandolo.
Esistono quindi le premesse fisiopatologiche per studiare questi farmaci al fine di bloccare la tempesta citochinica.

TIPO DI STUDIO
Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Si tratta di un RCT di fase 2/2 in aperto a gruppi paralleli (3) in rapporto 1:1:1 che si propone di valutare efficacia e sicurezza di emapalumab and anakinra nel ridurre la risposta infiammatoria ed il distress respiratorio in pazienti con polmonite da COVI-19 rispetto alla sola terapia di supporto. In totale vengono arruolati 54 pazienti

POPOLAZIONE IN STUDIO
breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di Inclusione:
debbono essere soddisfatti i seguenti criteri:

1. Firma del consenso
2. Presenza di infezione documentata da SARS-CoV-2
3. Età fra i 30 e gli 80 anni.
4. Presenza di insufficienza respiratoria definita come*:
    a. PaO2/FiO2 < 300 mm Hg and >200 mm Hg oppure
    b. Frequenza respiratoria ≥30 respiri/min oppure
    c. SpO2 <93% in AA
5. Presenza di iperinfiammazione:
    a. Linfociti < 1000 mL, +
    b. 2 dei seguenti criteri:
        i. Ferritina > 500ng/mL
        ii. LDH > 300 U/L
        iii. D-Dimero > 1000 ng/mL

* sono compresi i pazienti in CPAP

criteri di esclusione:

1. Pazienti in ventilazione meccanica o con MEWS score >4, con PaO2/FiO2 fra 100 e 200 mm Hg) o grave insufficienza respiratoria o in rapido peggioramento o concomitante insufficienza d'organo che richiede il ricovero in ICU
2. Insufficienza cardiaca es. NYHA II o oltre, angina instabile, IMA nell'anno precedente, aritmie ventricolari o sopraventricolari che richiedono trattamento.
3. Grave insufficienza renale (VFG stimata ≤ 30mL/min/1.73 m2) o emodialisi o dialisi peritoneale .
4. Ipertensione arteriosa non controllata (PA sistolica >180 mmHg, o PA diastolica >110 mmHg) .

5. Somministrazione di plasma da pazienti convalescenti da infezione da SARS-CoV-2
6. Sospetto clinico di tubercolosi latente
7. Anamnesi di ipersensibilità ai farmaci in studio.
8. gravidanza
9. coesistenza di una patologia a rischio di vita a giudizio dello sperimentatore
10. arruolamento in altro studio interventistico o assunzione di uno dei farmaci in studio negli ultimi 3 mesi o altro farmaco entro 5 emivite se ritenuto interferente con lo studio dallo sperimentatore.
11. Paziente giudicato non in grado di collaborare per la realizzazione dello studio

INTERVENTO
Specificare trattamento, n. pazienti e durata

Anakinra ev 100 mg/al 4 volte al giorno per 15 giorni (da giorno 1 a 15). (18 pazienti)
Emapalumab infusione e.v. in 1-2 ore: giorno 1: 6 mg/kg; giorno 4, 7, 10, 13: 3 mg/kg per un totale di 5 dosi (18 pazienti)
È prevista l'associazione obbligatoria con glucocorticoidi (metilprednisolone) come terapia di base

CONTROLLO
Specificare trattamento e n. pazienti e durata

Terapia di supporto (18 pazienti)

TERAPIE ASSOCIATE:
consentite/non consentite

non è consentita la somministrazione contemporanea di tocilizumab, canakinumab, anti TNF alfa, anti JAK e idrossiclorochina.

Nel caso in cui uno di questi farmaci sia introdotto su decisione dello Sperimentatore, ad esempio come "rescue therapy" a causa dell'aggravamento delle condizioni cliniche del paziente, il paziente dovrà essere ritirato dallo studio.

ESITI

Endpoint primario:
Successo clinico definito come il non dover ricorrere al giorno 15 a:
- Ventilazione meccanica invasive oppure
- ECMO

Principali Endpoint secondari:
- Tempo alla ventilazione meccanicaTime to mechanical ventilation.
- Modifica rispetto al basale del MEWs score.
- Modifica rispetto al basale dellla SpO2 a riposo
- Miglioramento della TAC torace.
- Modifica di Ferritina, LDH, D-dimers
- Sopravvivenza totale
- Tempo alla dimissione

Endpoint esplorativi:
presenti

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Durata dello studio:durata massima per ogni paziente : 10 settimane

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 4 and 8 settimane dopo il termine delle infusioni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Il razionale dello studio è razionale e condivisibile.
Lo studio è stato costruito in modo corretto e coerente con l'obiettivo che si pone.
In occasione della sottomissione del protocollo erano state avanzate remore che riguardavano la mancanza della possibilità di ricorrere ad una rescue therapy per il gruppo di controllo. Tali remore sono state superate dal promotore.
Sono state inoltre fornite in modo dettagliato le informazioni mancanti rispetto allo svolgimento dello studio in ogni sua parte.

PARERE CTS

La CTS esprime parere favorevole

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 03/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Radioisotopo rame 64 come agente teranostico in pazienti affetti da polmonite in fase iniziale da COVID 19.
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) ACOM S.r.l. (Advanced Center Oncology Macerata) Sparkle S.r.l.- profit
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici:* non indicato
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: • Ospedale di Bergamo Papa Giovanni XXIII (Principal Investigator dott. Andrea Bruno) • Ospedale ASL Pescara (Principal Investigator dott.Valerio De Francesco) • GOM ospedali riuniti Reggio Calabria (Principal Investigator dott. Giorgio Restifo)

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

breve descrizione del **razionale**, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Il prodotto di cui si propone la sperimentazione è una soluzione acquosa di cloruro di rame (^{64}Cu) con concentrazione di 0,25 µg/mL ed un'attività di 925 MBq/mL. È autorizzato all'uso per la preparazione di radiomarcati ad uso diagnostico mentre il RCP esclude che possa essere utilizzato direttamente nel paziente. Il razionale indicato dal proponente consiste da una parte dall'effetto antivirale esercitato dal rame, in forma di cloruro, e dall'altra dall'effetto della radiazione ß di decadimento che danneggerebbe le cellule in cui viene accumulato. Essendo una radiazione ad elevato LET questo effetto si esplicherebbe solo

nelle immediate vicinanze dello ione e quindi secondo il proponente particolarmente nel polmone oggetto di infiammazione, è da notare però che il lavoro nel topo citato (Jiang L et al. Molecules 2018, 23(2), 502) evidenzi come le concentrazioni di $^{64}Cu^{+}$ siano da 5 a 6 volte più alte nel fegato e nel rene anche dopo induzione di infiammazione polmonare per istillazione intranasale di LPS.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio sperimentale a singolo braccio.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

criteri di Inclusione:

- Età maggiore di 18 anni
- Polmonite da COVID 19 in fase iniziale confermata da referto CT o raggi RX
- Positività a COVID 19
- Sufficiente uptake nell'infezione polmonare (TBR>5)
- Stato della performance di Karnosky >60
- Funzione epatica nella norma (eventuale valutazione ALT/AST)
- Funzione renale nella norma (eventuale valutazione della creatinina)
- Capacità di fornire il proprio consenso informato scritto
- Capacità di comprendere il protocollo e volontà di partecipare al medesimo

criteri di esclusione:

- Disordini metabolici del rame (Wilson disease or Menkes disease)
- Pazienti con patologie concomitanti non controllate che includono, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina pectoris instabile, aritmia cardiaca o malattie psichiatriche/situazioni sociali che limiterebbero il rispetto dei requisiti dello studio
- Malattia da HIV nota o malattia da sindrome da immunodeficienza acquisita
- Qualsiasi condizione che, secondo il medico, comprometterebbe la valutazione dell'efficacia o della sicurezza del protocollo

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Somministrazione al giorno 1, 3 e 5 di 50 mCi (1850 MBq) di soluzione di $^{64}CuCl_2$ a 2-3 pazienti a settimana. Il numero totale dei pazienti dipende dalla valutazione di sicurezza ed efficacia, se dopo il primo gruppo di 3 pazienti non si osserveranno tossicità e si sarà raggiunta almeno la stabilizzazione di malattia saranno arruolati altri gruppi di 3 pazienti (massimo 3 gruppi per centro, quindi massimo 27 pazienti totali). Se lo sperimentatore lo ritenesse utile può arrivare a somministrare fino a 7 trattamenti complessivi a giorni alterni.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Studio non comparativo

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

ESITI

Endpoint primario:
Comparare i dati ottenuti dallo scan con rame 64 e PET/TC e la CT sia nella fase diagnostica che dopo il trattamento, per valutare la risposta al trattamento in termini di attività di riduzione della polmonite da COVID 19, basandola sia sulla stabilità della malattia che la parziale o totale risposta.

Endpoint secondari:
Descrizione della frequenza e della severità di tutti gli eventi avversi, basati sul MedDra code, versione corrente.
Sara inoltre valutata e monitorata la dose assorbita sia sull'organo malato che gli organi sani

Endpoint esplorativi:

Durata dello studio: 2 mesi

Periodo di arruolamento (ove applicabile): indicato in una settimana ma appare in contrasto con la possibilità di proseguire l'arruolamento in caso di risultati preliminari positivi

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non definite

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio si basa sulla presunta attività antivirale esercitata dallo ione di rame che si desume dall'inattivazione virale indotta dalla permanenza su superfici di rame e sull'attività citotossica da irraggiamento locale nelle aree infiammate in cui si dovrebbe concentrare il radionuclide. Per quanto l'induzione della morte della cellula infetta possa avere un ruolo nell'eliminazione di un'infezione virale, c'è la possibilità che il danno indotto da radiazione si aggiunga al quadro infiammatorio proprio della polmonite virale.
Ulteriori perplessità derivano dalla natura del farmaco che in quanto radioattivo prevede la schermatura dei curanti e il mantenimento della distanza tra paziente trattato e altre persone, condizioni difficilmente realizzabili nei reparti ospedalieri che ricoverano pazienti con CoViD-19 e nelle unità di terapia intensiva.
Lo studio comporta inoltre un carico organizzativo per l'utilizzo di scansioni PET/TC in tutti i pazienti arruolati.
Non sono indicati endpoint clinici di efficacia.

PARERE CTS

La CTS ritiene che sulla base delle attuali evidenze, delle criticità evidenziate e della difficile fattibilità nella fase attuale di emergenza lo studio non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 06/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Stimolazione della immunità innata con vaccinazione surrogata a base di *C. parvum.*
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) prof. Beniamino Palmieri UNIMORE - no-profit
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Beniamino Palmieri
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):* non indicati
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non indicati

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Il razionale dello studio si fonda sull'effetto protettivo della somministrazione di *Corynebacterium parvum* nell'epatite murina indotta dal coronavirus mouse hepatitis virus type 3 (MHV3) (Schindler et al., Protection of mice against mouse hepatitis virus by Corynebacterium parvum; Infection and immunity, 1981, 1128-1131).

In questo studio è stata osservata una protezione nei topi nei quali la sospensione batterica inattivata con formalina era stata iniettata o simultaneamente o 2 ore prima o 2 ore dopo l'infezione mentre non si osservava se il trattamento avveniva 3 giorni prima. L'effetto protettivo era accompagnato da un aumento dell'attività natural killer (NK) e della produzione di interferone.

L'approccio proposto è quello di una stimolazione immunitaria aspecifica utilizzando un prodotto analogo ad un farmaco commercializzato negli anni '70-'80 da Wellcome come adiuvante nel carcinoma del colon retto e ritirato per inefficacia.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio sperimentale a singolo braccio/uso compassionevole.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

criteri di inclusione:
da definire

criteri di esclusione:
da definire

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

L'intervento proposto consiste nella somministrazione profilattica nei pazienti a rischio per comorbidità e negli esposti a contagio del prodotto di provenienza brasiliana Parvulan che viene asserito essere uguale al prodotto ritirato da Wellcome. Il trattamento dovrebbe essere iniettato sottocute una volta al giorno per 3 giorni (in via profilattica) o per 6-10 giorni in caso di malattia conclamata non richiedente terapia intensiva. In subordine è proposta la somministrazione di uno spray/polvere per via inalatoria.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Non previsto

TERAPIE CONCOMITANTI CONSENTITE E NON CONSENTITE

Consentite:
non indicate

Non consentite:
non indicate

ESITI

Endpoint primario:
non indicato

Endpoint secondari:
non indicati

Endpoint esplorativi:
non indicati

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Durata dello studio:

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non indicato

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non indicato

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

La proposta non è formulata come un protocollo di studio, non sono descritti criteri di inclusione e esclusione, obiettivi ed esiti valutati ma come un uso compassionevole.
Il razionale scientifico non appare sufficientemente supportato e non esistono evidenze pubblicate nell'uomo di protezione da infezioni virali. Il proponente dichiara di aver visto regredire manifestazioni di herpes zoster in pazienti neoplastici.
Lo studio nel modello murino evidenzia una criticità della tempistica di somministrazione che non ne rende agevole l'uso profilattico o terapeutico.
In uno studio con *C. parvum* per via endovenosa nel carcinoma del colon-retto il trattamento è stato interrotto per eventi avversi in 37/44 pazienti (R. G. Souter et al. A trial of nonspecific immunotherapy using systemic C. parvum in treated patients with Dukes B and C colorectal cancer. Br J Cancer. 1982 Apr; 45(4): 506–512)

PARERE CTS

La CTS, in considerazione delle evidenze disponibili e delle criticità sopra evidenziate, ritiene che lo studio proposto non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 05/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: MSC Exosomes for the Treatment of Severe COVID-19 illness
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) Brainstorm Cell therapeutics Profit (società quotata al NASDAQ)
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):* non indicato
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non indicate

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO
breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Le cellule staminali mesenchimali sono oggetto di studio tra l'altro per la capacità di immunomodulazione, secondo il proponente sono sempre più studiate nella sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS). Da una ricerca in letteratura risultano pubblicati due studi clinici con l'uso di cellule staminali mesenchimali nella ARDS, uno studio di fase I con MSC allogeniche da midollo osseo ed uno studio randomizzato in doppio cieco verso placebo con MSC allogeniche da tessuto adiposo, in entrambi la somministrazione era endovenosa. Il primo studio su 9 pazienti con due dosi concludeva che la somministrazione di MSC era sicura in pazienti con ARDS moderata o grave (Wilson LG et al. Lancet Respir Med. 3(1):24-32, 2015). Il secondo studio ha arruolato 12 pazienti di cui 6 trattati con MSC e 6 con placebo. Lo studio non era

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

chiaramente dimensionato per vedere alcun effetto (Zheng G. et al. Respir Res. 4;15:39, 2014). Il proponente indica gli esosomi derivati da MSC come più sicuri, più maneggevoli dal punto di vista farmaceutico e meno immunogenici delle MSC, inoltre potrebbero essere usati per via inalatoria. A supporto dell'ipotesi viene citato un lavoro in cui microvescicole di MSC umane hanno ridotto indici infiammatori in topi immunocompetenti con shock indotto da endotossina; l'effetto sarebbe almeno in parte dovuto all'espressione di keratinocyte growth factor (KGF) (Zhu YG et al. Stem Cells 32:116–125; 2014). Le microvescicole da MSC potrebbero avere inoltre un effetto antivirale come osservato in un modello suino con virus influenzale e tale effetto sarebbe dovuto alla presenza di RNA (Khatri et al. Stem Cell Research & Therapy. 9:17; 2018).

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio sperimentale a singolo braccio.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

criteri di Inclusione:

- età 18-75 anni
- diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata con PCR

criteri di esclusione:

Non indicati

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Somministrazione per aerosol mediante tubo tracheale in 30 pazienti in ventilazione meccanica alla dose di $2x10^{11}$ esosomi da MSC di midollo osseo allogenico in 3 mL, giornaliera per cinque giorni.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Studio non comparativo

ESITI

Non sono distinti endpoint primari, secondari ed esplorativi.

Sono previste le seguenti valutazioni:

- sicurezza ed eventi avversi al giorno 28
- gironi in respirazione meccanica e numero di pazienti svezzati dalla respirazione meccanica
- giorni di permanenza in unità di terapia intensive/degenza ospedaliera
- mortalità
- valutazione di biomarcatori cellular e solubili nel BAL
- valutazione SOFA
- positività PCR per COVID-19 nel BAL al giorno 28

Durata dello studio: non definita

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non definito

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non definito (apparentemente 28 giorni)

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

La proposta non è un nella forma di un protocollo di studio dettagliato, appare carente la definizione dei criteri di inclusione che non definiscono la popolazione interessata mentre lo studio è chiaramente rivolto a pazienti con forme gravi in ventilazione meccanica. Il livello di evidenza disponibile è esclusivamente preclinico ed indica un potenziale effetto degli esosomi derivati da cellule mesenchimali allogeniche. Non sono formalmente indicati gli obiettivi dello studio che si possono desumere dagli esiti valutati riguardanti la sicurezza e l'efficacia sulla mortalità e l'andamento clinico della ARDS in corso di infezione da SARS-oV-2 della somministrazione di esosomi da MSC.

PARERE CTS

La CTS, in considerazione delle evidenze disponibili e delle criticità sopra evidenziate, ritiene che lo studio proposto non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 04/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Proposta di sperimentazione mediante utilizzo di perossido di idrogeno al 3% per la riduzione del rate di ospedalizzazione e complicanze da SARS-COV-2
PROMOTORE:
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Prof .Antonio Del Prete
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO

breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

Razionale riferito dal proponente

Il perossido di idrogeno, comunemente noto come acqua ossigenata, viene già ampiamente adoperato sia come sostanza disinfettante in ambito ambientale e chirurgico, nonché come disinfettante del cavo orale nella cura delle gengiviti, Il Covid 19 si diffonde per trasmissione da uomo a uomo attraverso goccioline o contatto diretto e si stima che l'infezione abbia un periodo medio di incubazione di 6,4 giorni e un numero di riproduzione di base di 2,24-3,58

E', inoltre, già dimostrato che il virus permane per due giorni sulle mucose nei macachi prima di diffondersi, fornendo pertanto una finestra di opportunità terapeutica, prima della successiva diffusione del virus alle basse vie respiratorie.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Secondo il proponente gli effetti sarebbero dovuti non solo alle proprietà ossidanti e di rimozione meccanica già note del perossido di idrogeno, ma anche all'induzione della risposta infiammatoria innata antivirale mediante sovraespressione del TLR3.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.
Teoricamente si tratterebbe di uno studio sperimentale.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

criteri di Inclusione:
- pazienti Covid19 positivi e quindi posti in quarantena domiciliare o ospedalizzati non richiedenti cure intensive,

criteri di esclusione:
non indicati

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Utilizzo di perossido di idrogeno al 3% (10 volumi) mediante gargarismi da effettuare 3 volte al di per la disinfezione del cavo orale e lavaggi nasali 2 volte al di (questo in considerazione della maggiore delicatezza della mucosa nasale) nella finestra temporale dei 2 giorni

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Non riportato

ESITI

Esiti primari:
Negativizzazione dei tamponi in pazienti positivi al Covid 19 senza e con sintomatologia lieve/moderata, immediatamente dopo la diagnosi conclamata di infezione da Covid 19 e conseguente riduzione del numero di richieste di ospedalizzazione.

Durata dello studio: na

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): na

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO (deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)
PARERE CTS La CTS, esaminato il protocollo in oggetto, rileva che la proposta non è strutturata come un vero e proprio studio clinico, in quanto mancano elementi fondamentali quali la definizione dei criteri d'inclusione, del numero di soggetti da includere, dei criteri da utilizzare per la valutazione della risposta, ecc,. Anche la fattibilità di un trattamento che (da quanto si evince dalla scarna documentazione disponibile) dovrebbe avvenire entro due giorni dall'avvenuto contagio risulta problematica. La CTS ritiene pertanto che sulla base delle criticità evidenziate lo studio non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 13b/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 23.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: COLCHICINE TO COUNTERACT INFLAMMATORY RESPONSE IN COVID-19 PNEUMONIA
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) U.Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
SPONSOR: Non riportato, presumibilmente la stessa azienda ospedaliera
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: L. Manenti, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRO COORDINATORE *(solo per studi multicentrici):* Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO
breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento

L'alterazione dei parametri di laboratorio, tra cui citochine sieriche elevate, livelli di chemochine e aumento del NLR nei pazienti infetti sono stati correlati con la gravità della malattia e l'esito avverso, suggerendo un possibile ruolo per le risposte iper-infiammatorie nella patogenesi della polmonite COVID-19. Inoltre nei pazienti che sopravvivono, tale eccessiva/aberrante immuno-risposta può portare ad un danno polmonare cronico e a fibrosi polmonare con disabilità e ridotta qualità della vita (4,5). Esistenti terapie che hanno come bersaglio citochine coinvolte in questa eccessiva/aberrante risposta infiammatoria possono avere un importante ruolo terapeutico in questi pazienti nel ritardare il danno polmonare.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

La colchicina (CLC), un vecchio farmaco utilizzato nei disturbi autoinfiammatori (ad esempio FMF, malattia di Behcet) e nella gotta, ha dimostrato la sua capacità di regolare l'attivazione del NLP3, influenzando l'assemblaggio dell'infiammasoma NLRP3, riducendo così il rilascio di IL-1b e una serie di altre interleuchine, tra cui IL-6, che si formano in risposta ai segnali di pericolo.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio in aperto, randomizzato 1:1 controllato vs. SOC

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di Inclusione:

- Diagnosi clinica di COVID-19 e di polmonite sulla base di dati clinici e TC
- Risultato positivo di tampone nasofaringeo o esame in corso
- Trattamento antibiotico in corso in pazienti con polmonite

Criteri di esclusione:

- Gravidanza o allattamento
- Insufficienza epatica Child-Pugh C
- Qualsiasi condizione clinica che, a giudizio dello sperimentatore, esponga il paziente ad un livello inaccettabile di rischio.

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Colchicina 1mg/die nei giorni 1-21 (da ridurre a 0.5/die in caso di diarrea severa)
48 pazienti

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

SOC
48 pazienti

TERAPIE ASSOCIATE:

consentite/non consentite

- Consentite: idrossiclorochina, inibitori delle proteasi
- Non consentite: inibitori del metabolismo della colchicina (CYP3A4/inibitori della p-glicoprotein) come macrolidi (es. claritromicina, eritromicina) e antifungini imidazolici (es. fluconazolo), e statine.

ESITI

Endpoint primari:

Tempo al miglioramento clinico (definito come tempo dalla randomizzazione al miglioramento di 2 punti secondo una scala a sette categorie*)
Oppure

Dimissione in vita dall'ospedale secondo *Coronavirus Disease (COVID – 2019) R & D Geneva World Health Organization http://www.who.int/*

**Seven Category Ordinary Scale:*

1. *not hospitalized with resumption of normal activities*
2. *not hospitalized but unable to resume normal activities*
3. *hospitalized not requiring supplemental oxygen*
4. *hospitalized, requiring supplemental oxygen*
5. *hospitalized, requiring nasal high flow oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation or both*
6. *hospitalized, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation or both*
7. *death*

Endpoint secondari:

Punteggio alla *7-category ordinal scale* ai giorni 7 e14
Mortalità a 28 giorni
Durata della ventilazione meccanica
Durata dell'ospedalizzazione nei pazienti sopravvissuti
Tempo in giorni dall'inizio del trattamento al decesso
Tempo alla negativizzazione di due temponi nasofaringei a distanza di 24-73 ore.
Tempo allo sfebbramento per I pazienti con T>37.5°C all'arruolamento.

Endpoint esplorativi:
Non riportati

Durata dello studio: trattamento: 14 giorni

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 28 giorni

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO
(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Il razionale è solido.
I criteri di inclusione ed esclusione sono molto generici, e potrebbero consentire l'arruolamento di pazienti con livelli di gravità molto diversi.
E' prevista una stratificazione per 4 livelli gravità (vedi sotto), ma non è verosimile che con 48 pazienti per gruppo si possa rispondere al quesito clinico posto dallo studio.
Il calcolo del *sample size*, tuttavia, sembra basarsi su considerazioni ancora preliminari.

Livelli di gravità per i quali saranno stratificati i pazienti:

1) *No oxygen inpatient*
2) *Oxygen support with nasal duct or mask, or high flow oxygen*
3) *Non-invasive ventilation*
4) *Invasive ventilation including ECMO*

PARERE CTS

Parere NON favorevole per le seguenti motivazioni:

Si tratta di una proposta ancora in forma largamente preliminare.
Il razionale risulta convincente.
I criteri di inclusione ed esclusione sono molto generici, e potrebbero consentire l'arruolamento di pazienti con livelli di gravità molto diversi. E' prevista una stratificazione per 4 livelli gravità (vedi sotto), ma sulla base del *sample size* attualmente previsto non sembra verosimile che si possa rispondere in maniera adeguata al quesito clinico posto dallo studio.
In assenza di una definizione più precisa dei criteri utilizzati per il calcolo della numerosità (e quindi dell'entità dell'effetto attesa in seguito al trattamento) non è possibile esprimere un giudizio sull'effettiva validità dello studio.
Come osservazione minore, non risulta chiaro perché tra i criteri di inclusione sia previsto il trattamento antibiotico in corso.

Si rileva che accanto al protocollo in oggetto è stato proposto anche un altro studio interventistico (impropriamente definito osservazionale). Tale scelta è oggettivamente poco comprensibile, e sarebbe stato invece opportuno cercare di disegnare un protocollo unico con un *sample size* adeguato a rispondere al quesito clinico.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 13a/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 23.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: STUDIO PER VALUTARE L'EFFICACIA DI COLCHICINA NEI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO POLMONARE SECONDARIO A INFEZIONE DA SARS-CoV2
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) U. Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
SPONSOR: Non riportato, presumibilmente la stessa azienda ospedaliera
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: L. Manenti, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Azienda Ospedaliero Universitaria Parma

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
La colchicina (CLC) sarebbe un farmaco promettente per controllare la tempesta di citochine. La colchicina (CLC), un vecchio farmaco utilizzato nei disturbi autoinfiammatori (ad esempio FMF, malattia di Behcet) e nella gotta, ha dimostrato la sua capacità di regolare l'attivazione del NLP3, influenzando l'assemblaggio

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

dell'infiammasoma NLRP3, riducendo così il rilascio di IL-1b e una serie di altre interleuchine, tra cui IL-6. CLC è stata ampiamente utilizzata e non vi sono state segnalazioni relative ad un aumentato rischio in merito alle infezioni virali. Inoltre, è ampiamente utilizzata nella pericardite acuta che spesso ha una causa infettiva che si presume essere virale nella maggior parte dei pazienti nei paesi sviluppati. Un recente lavoro ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza nella pericardite acuta.
Alcuni dati riportati dai richiedenti, senza citazione della fonte, riportano in alcuni medici con COVID-19 che hanno assunto CLC 1mg/die in auto-medicazione in setting domiciliare delle risposte preliminari state particolarmente incoraggianti nell'arco di pochi giorni.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio prospettico/retrospettivo di coorte osservazionale . I pazienti assumeranno CLC per 21 gg, con valutazione ogni 4 gg di tipo laboratoristico e clinico:

Valutazione laboratoristica

Emocromo, albumina, bilirubina, creatinina, D-dimero, PCR, PCT, IL-6, LDH, CPK, AST, ALT,

Valutazione clinica

- Tutti i giorni: P/F (rapporto fra pO2 arteriosa e frazione di ossigeno inspirata)
- Ai tempi 0, 3, 7, 14, 21:
  Dato su tipo di ventilazione: spontanea, meccanica non invasiva, invasiva
  Decesso o dimissione

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Pazienti che non sono eleggibili per lo studio di fase II (sottomissione in corso) per la situazione di emergenza infrastrutturale e i limiti operativi che hanno impedito la registrazione prima della somministrazione del farmaco sperimentale.

criteri di Inclusione:

- Test real time polymerase chain reaction positivo su tampone orofaringeo e/o rinofaringeo o altro campione respiratorio (es. lavaggio bronco-alveolare);o "pending" con TC polmonare suggestiva per SARS-CoV2
- Età fra 18 e 85 anni
- Trattamento antibiotico in corso di polmonite

criteri di esclusione:

- Gravidanza o allattamento
- Insufficienza epatica grave (CHLD-PLUGH C)
- Qualsiasi altra condizione che a giudizio medico non renda possibile l'introduzione del farmaco sperimentale

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assumeranno CLC per 21 gg, con valutazione ogni 4 gg al dosggio di 1mg/die
Concesso l'utilizzo contemporaneo di idrossiclorochina.

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

Vanno sospesi i farmaci inibitori del metabolismo della colchicina (CYP3A4/inibitori della p-glicoprotein) come macrolidi (es. claritromicina, eritromicina) e antifungini imidazolici (es. fluconazolo), e statine.
Previsto aggiustamento di dosaggio per insufficienze d' organo e uso concomitante di antivirali sino a scendere a 0,25 mg/die.
Non viene specificato il numeri di pazienti da osservare

CONTROLLO
Specificare trattamento e n. pazienti

Come controllo sarà considerata la popolazione storica di pazienti con SARS-CoV2 pubblicata recentemente nel trial con lopinavir ritonavir

ESITI

Endpoint primario:

- Proporzione di pazienti con necessità di intubazione endotracheale per insufficienza respiratoria refrattaria e/o morte a 1 settimana e a 2 settimane
- Proporzione di pazienti con riduzione di almeno 2 punti nella scala ordinale

La scala ordinale si caratterizza come segue: 1. Paziente non ospedalizzato che riprende le normali attività; 2. Paziente non ospedalizzato ancora impossibilitato alla normale attività; 3. Paziente ospedalizzato senza ossigenoterapia; 4. Paziente ospedalizzato con ossigenoterapia; 5. Paziente ospedalizzato con alti flussi O2/NIV; 6. Necessità ECMO; 7. Morte

Endpoint secondari:

- Tempo tra l'inizio dei sintomi e la necessità di ventilazione meccanica invasiva o non invasiva.
- Stabilità/miglioramento del rapporto fra pO2 arteriosa e frazione di ossigeno inspirata (variazione rispetto al valore all'inizio della terapia) a 3, 7 e 14 giorni.
- Tempo di estubazione in caso di ricorso a ventilazione invasiva
- Durata dell'ospedalizzazione

Endpoint esplorativi:
non previsti

Durata dello studio: 21 giorni

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 30 giorni dalla registrazione per il monitoraggio degli aventi avversi

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Nonostante la definizione di osservazionale, si tratta chiaramente di uno studio interventistico.

Si riportano di seguito alcune considerazioni specifiche
I criteri di funzionalità respiratoria al momento dell' arruolamento non vengono precisati.
Il gruppo di controllo scelto è quello dei pz arruolati nel recente trial appena pubblicato con Lopinovir+Ritonavir che sembrano più ingravescenti
Manca un piano statistico che misuri quanto aspettarsi dall' osservazione. Verosimile che alla fine ci potremmo aspettare comunque solo una analisi di tipo descrittivo.
In sostanza, si rileva l' impossibilità dello studio proposto di confutare o confermare (ed eventualmente misurare) il possibile beneficio dell' aggiunta di colchicina nei regimi di cura per la COVID-19.

La considerazione principale, tuttavia, è che non si capisce perché accanto allo studio randomizzato sia stato proposto questo ulteriore studio (impropriamente definito osservazionale) anziché cercare di disegnare un protocollo unico con un *sample size* adeguato a rispondere al quesito clinico.

PARERE CTS

La CTS esprime parere NON favorevole per le seguenti motivazioni:

I più che validi presupposti biologici riguardanti una attività di colchicina in questo *setting* di cura, meritano/necessitano di un disegno di studio che ne confermi l' efficacia clinica.

Si consiglia pertanto di dare corso allo studio di fase II per dirimere con maggior attendibilità l'utilità di inserire la colchicina nei piani di cura per la COVID-19

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma (+39) 06.59.78.401 www.aifa.gov.it