ARCISPEDALE
SANTA MARIA NUOVA
AZIENDA OSPEDALIERA
REGGIO EMILIA
Regione Emilia-Romagna

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

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

C Salvarani,

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

Punti Trattati

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

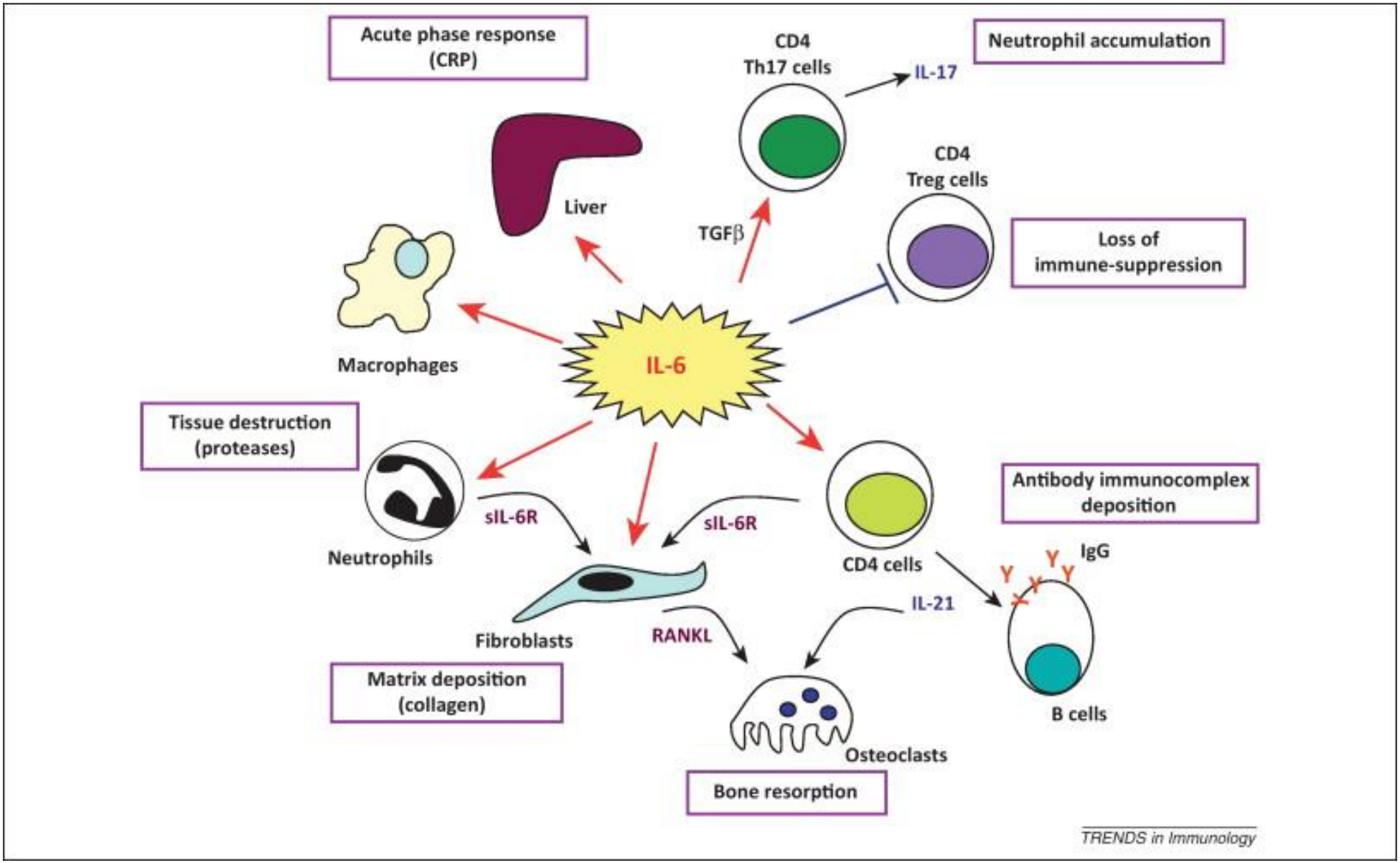
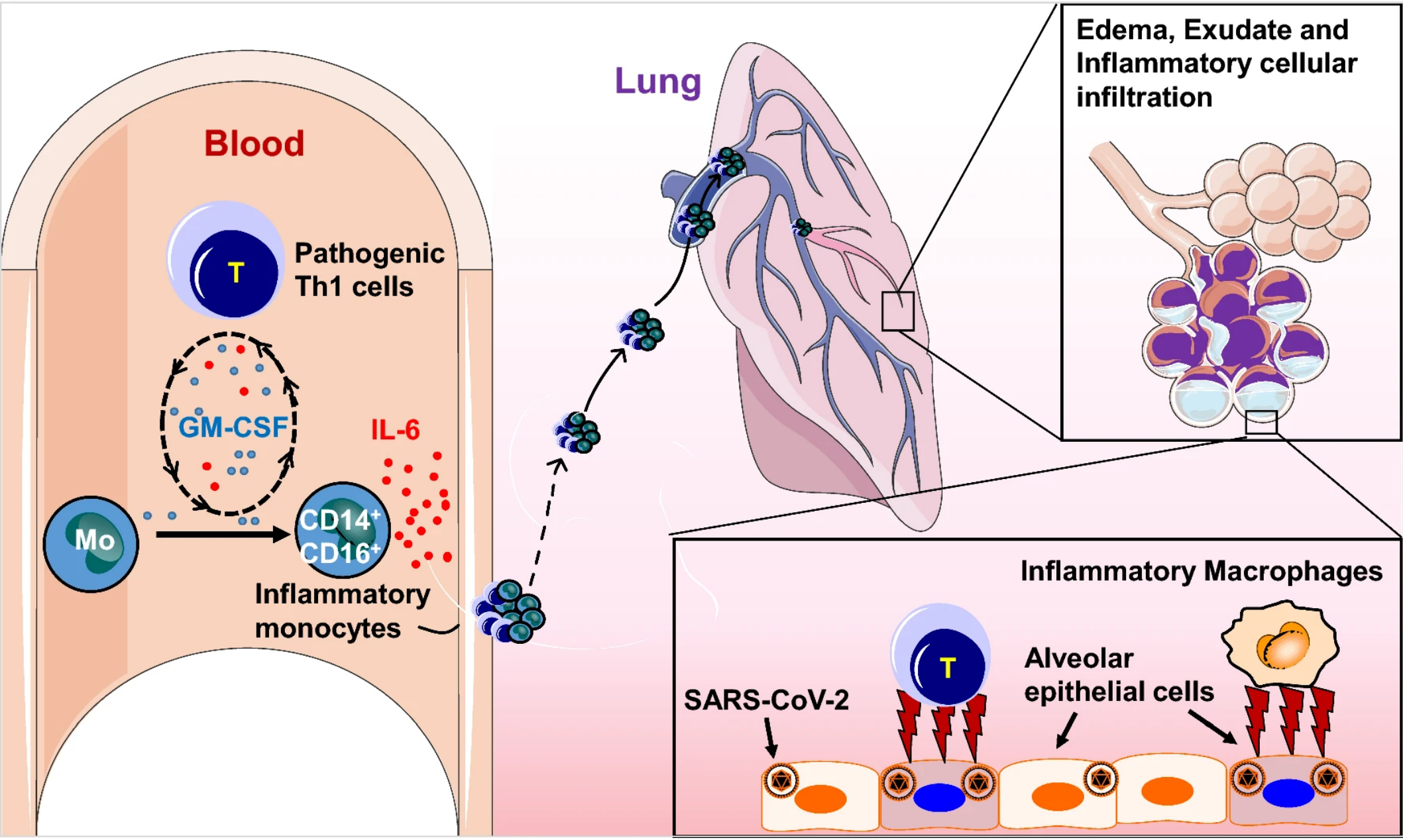


Figure 1. Diverse mechanisms by which interleukin (IL)-6 can contribute to pathogenesis of chronic inflammatory diseases. IL-6 regulates many pathways that could contribute to its effect on inflammatory disease progression. During CD4 T cell differentiation, IL-6 promotes IL-17 and IL-21 production,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

Rincon, Trends Immunol 2012



Fu et al, J Transl Med 2020

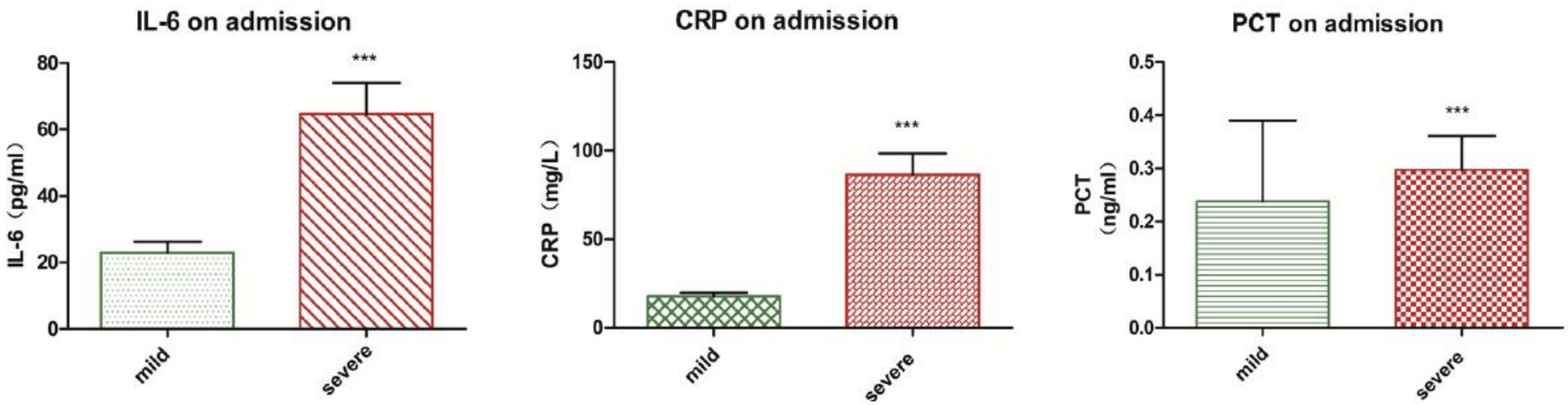


Fig. 1. Serum levels of IL-6, CRP, and PCT in patients with COVID-2019 ***$P < 0.0001$.

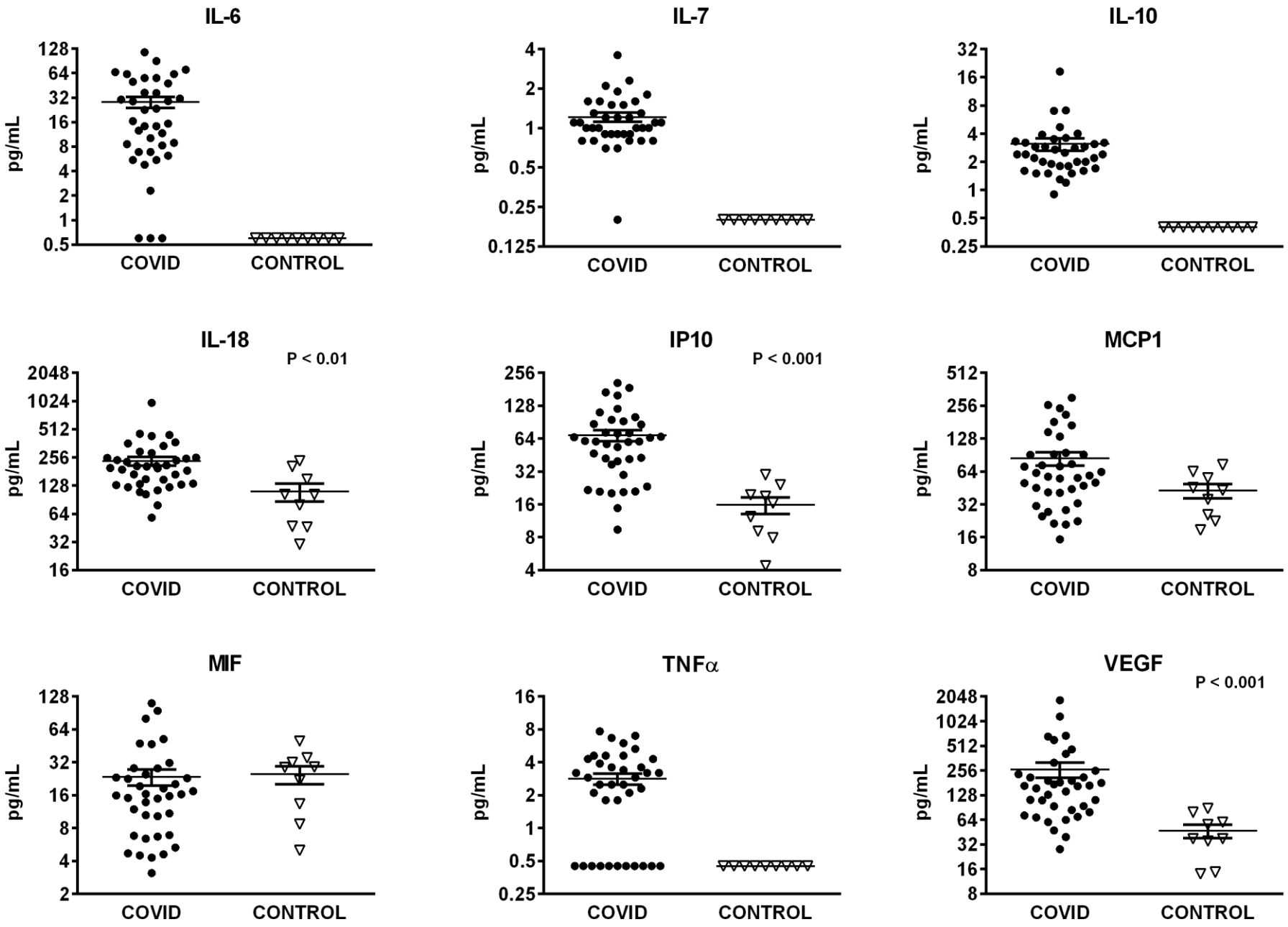
Journal of Clinical Virology 127 (2020) 104370

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

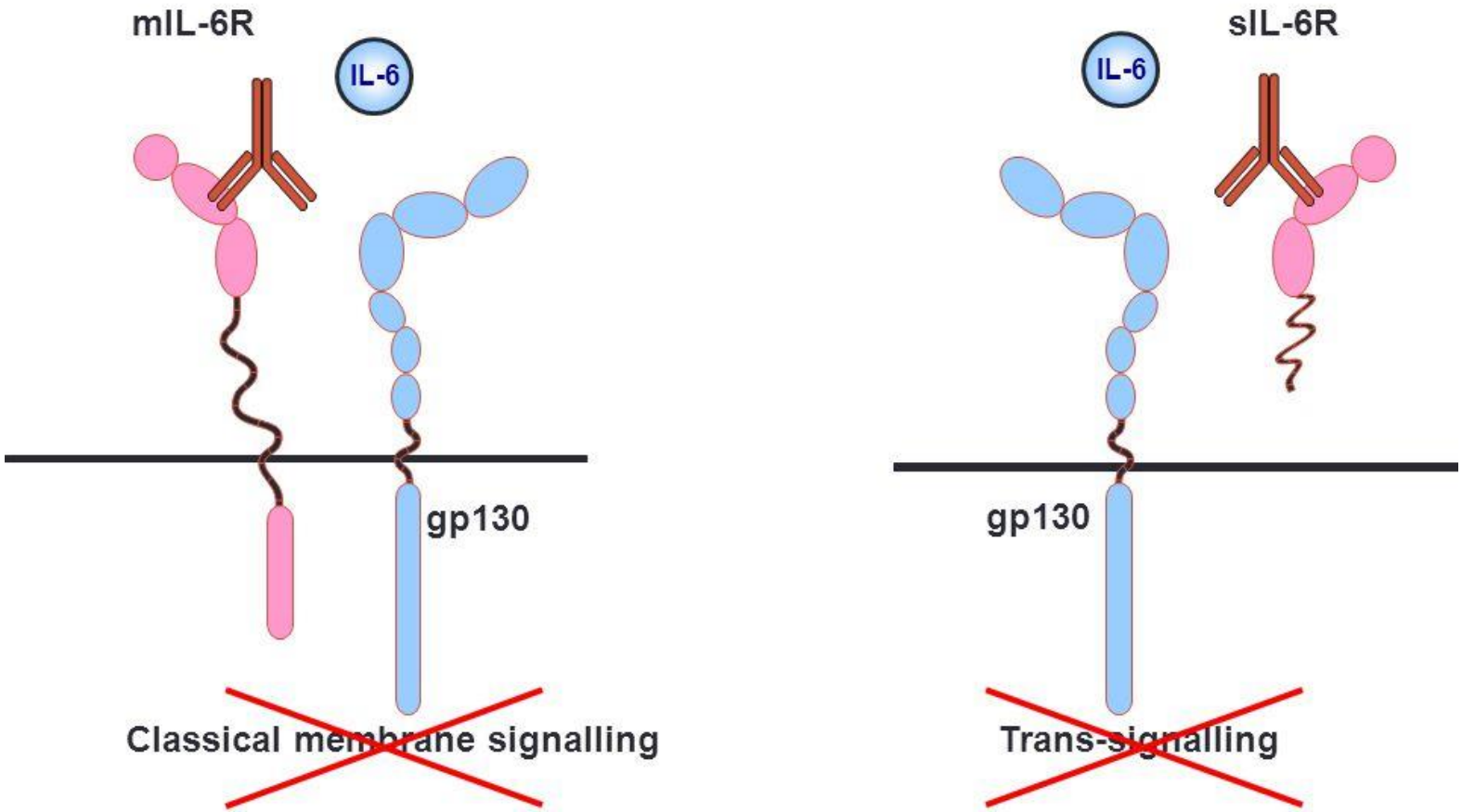
- una associazione tra elevati livelli serici di IL-6 e gravità di COVID-19 (differenza media di 38.6 pg/mL fra i casi gravi e lievi)
- una associazione tra aumentati livelli di IL-6 e aumentato rischio di mortalità

Aziz et al, J Med Virol 2020

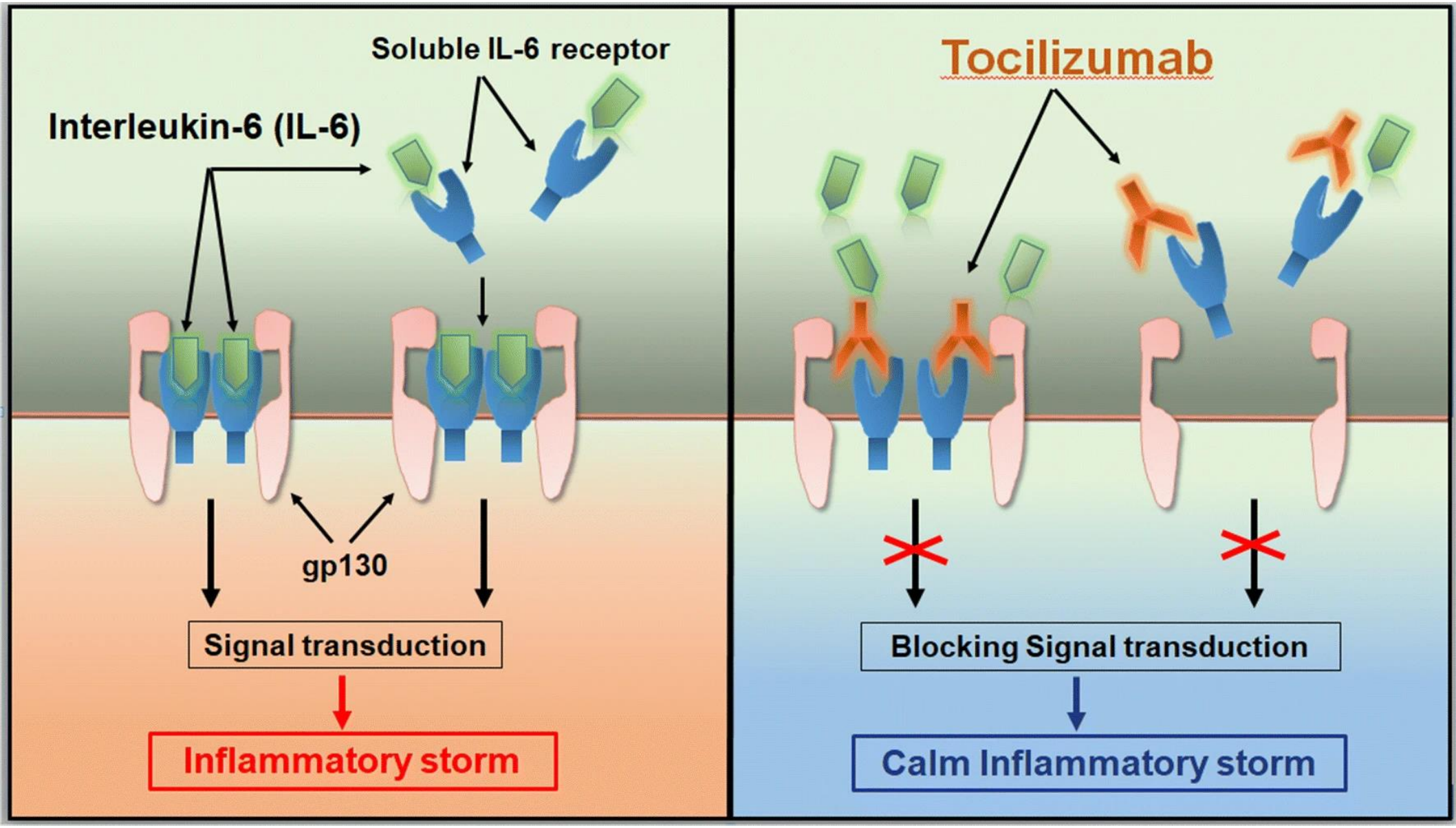
Confronto livelli di citochine tra pazienti COVID e controlli pre-terapia



Tocilizumab



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



Fu et al, J Transl Med 2020

Studi COVID 19: ClincalTrials.gov

- 45 studi registrati includono il tocilizumab

- 14 studi il sarilumab (come TCZ, Ab anti-recettore IL-6)

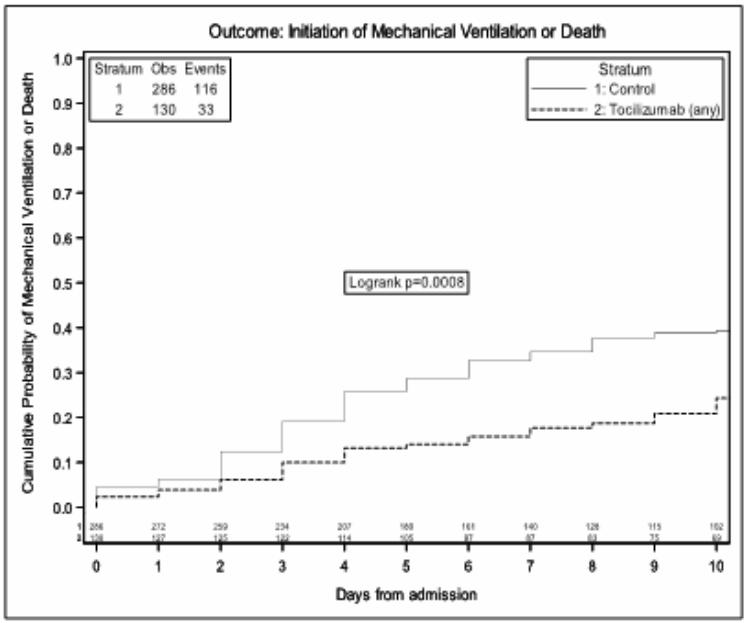
Studi TCZ Covid19: Italia

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

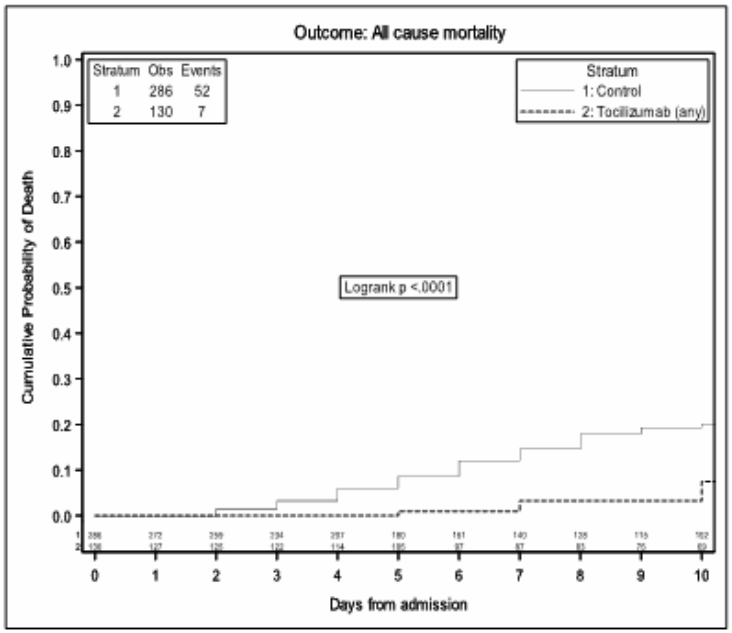
TESEO: studio MO/BO/RE

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

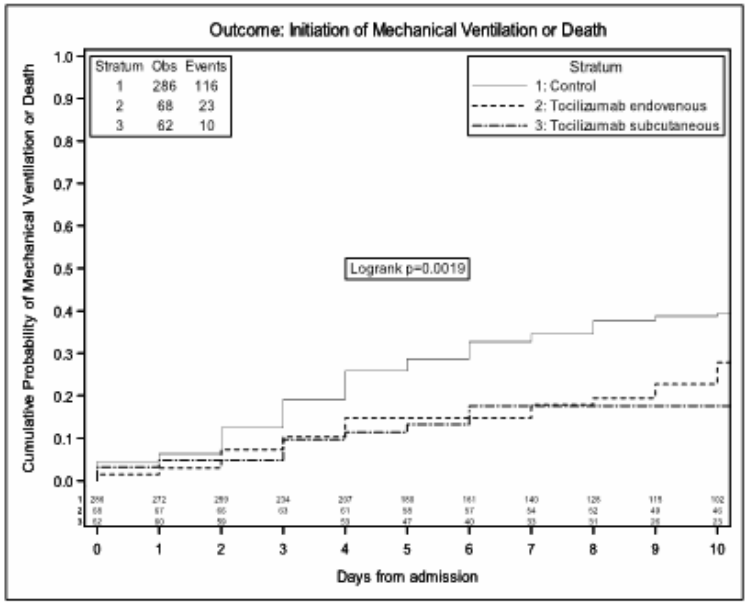
A


Outcome: Initiation of Mechanical Ventilation or Death
Stratum Obs Events
1 286 116
2 130 33
Stratum
1: Control
2: Tocilizumab (any)
Logrank p=0.0008
Cumulative Probability of Mechanical Ventilation or Death
Days from admission

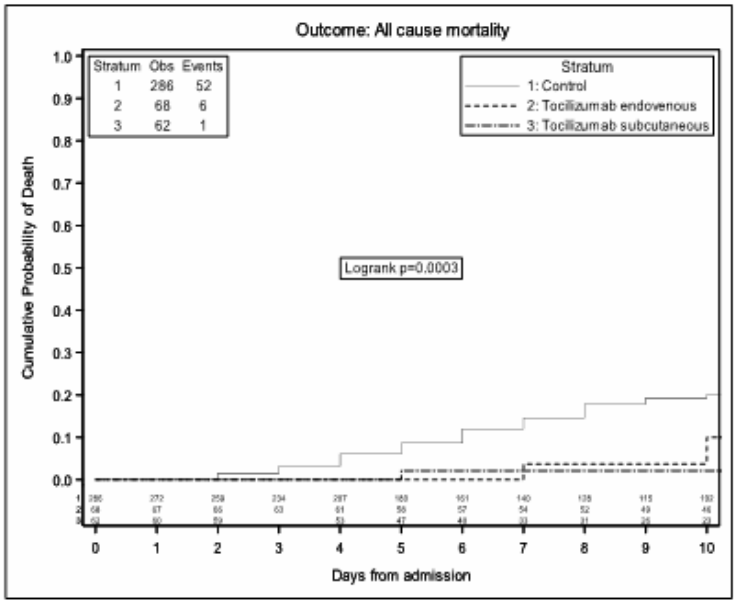
B


Outcome: All cause mortality
Stratum Obs Events
1 286 52
2 130 7
Stratum
1: Control
2: Tocilizumab (any)
Logrank p <.0001
Cumulative Probability of Death
Days from admission

C


Outcome: Initiation of Mechanical Ventilation or Death
Stratum Obs Events
1 286 116
2 68 23
3 62 10
Stratum
1: Control
2: Tocilizumab endovenous
3: Tocilizumab subcutaneous
Logrank p=0.0019
Cumulative Probability of Mechanical Ventilation or Death
Days from admission

D


Outcome: All cause mortality
Stratum Obs Events
1 286 52
2 68 6
3 62 1
Stratum
1: Control
2: Tocilizumab endovenous
3: Tocilizumab subcutaneous
Logrank p=0.0003
Cumulative Probability of Death
Days from admission

TESEO: Risultati

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

The TOCIVID-19 trial

TOCOVID-19 trial

- Studio di fase 2 ad un singolo braccio per valutare l'efficacia di TCZ in pazienti COVID-19 ricoverati con polmonite
- Criteri inclusione: pazienti con saturazione di 02 a riposo in aria ambiente ≤93%, o richiedenti supporto di 02 , o in ventilazione meccanica non-invasiva o invasiva (intubati < 24 ore)
- TCZ: 8 mg/kg ev fino ad un massimo di 800 mg per dose (dose approvata FDA per il trattamento della CRS in seguito a CAR-T terapia)
- Seconda somministrazione di TCZ dopo 12 ore in caso di non miglioramento della funzionalità respiratoria, a discrezione dell'investigatore

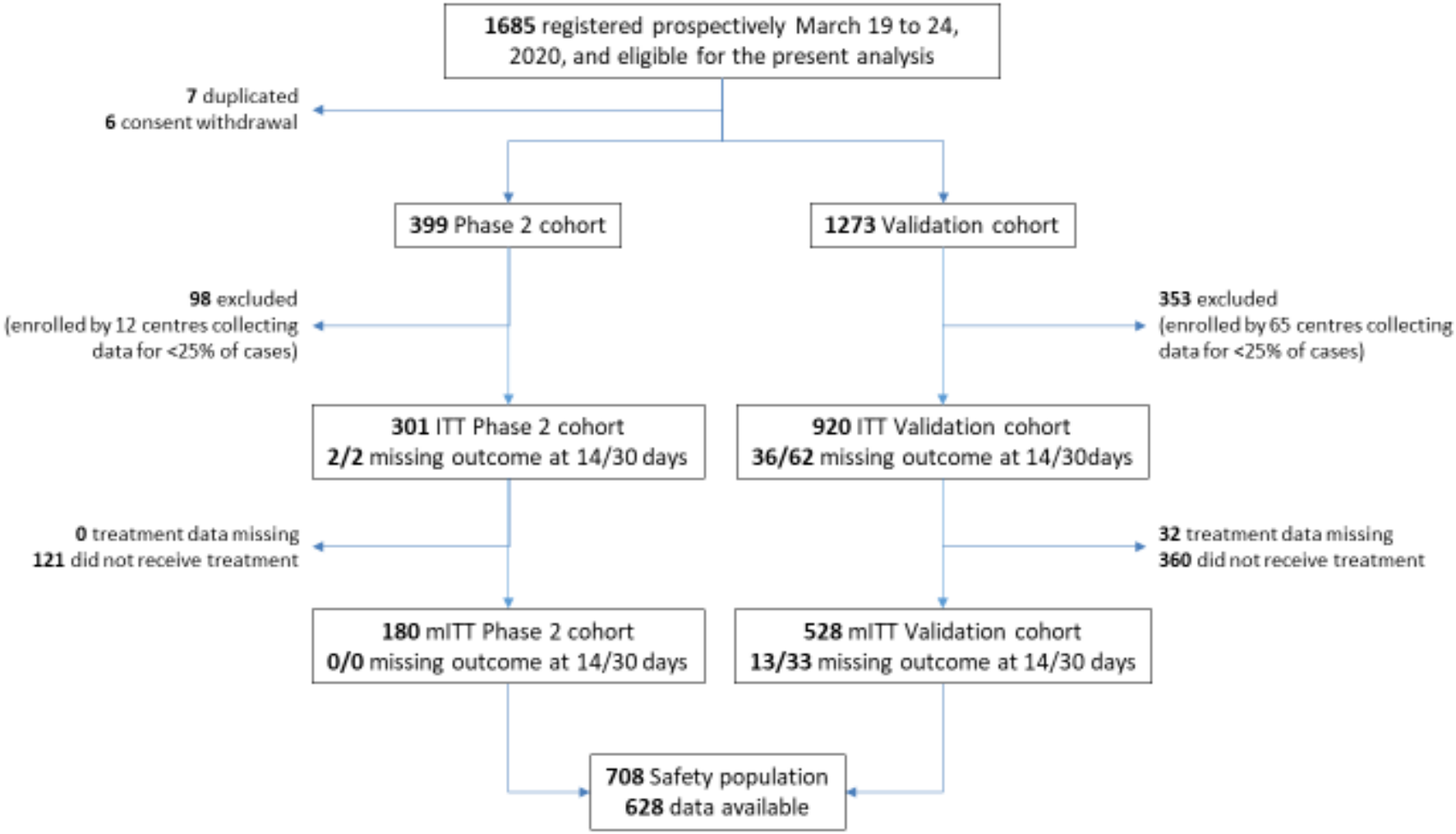


Figure 1

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

RISULTATI

- Assumendo una mortalità del 20% a 14 giorni e del 35% a 30 giorni (dati Istituto Superiore di Sanità):
- In fase 2, morivano 67 pazienti
- Tassi di mortalità dei trattati in fase 2 :

  - 15.6% (P=0.52) a 14 giorni

  - 20.0% (P<0.001) a 30 giorni
- La sicurezza era valutata in 628/708 pazienti trattati con TCZ e nessun segno rilevante di tossicità era osservato

Limiti TOCID-19 Trial

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

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

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

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

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

Eleggibilità dei partecipanti	
Criteri di inclusione	1. età > 18 anni 3. Consenso informato per la partecipazione allo studio 4. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2 5. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare) 6. Presenza di sindrome da distress respiratorio acuta con PaO2/FiO2 compresi tra 200 e 300 mm/Hg 7. 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 con sindrome da distress respiratorio con PaO2/FiO2 < 200 mm/Hg o in ventilazione non invasiva o in ventilazione invasiva o presenza di shock o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva

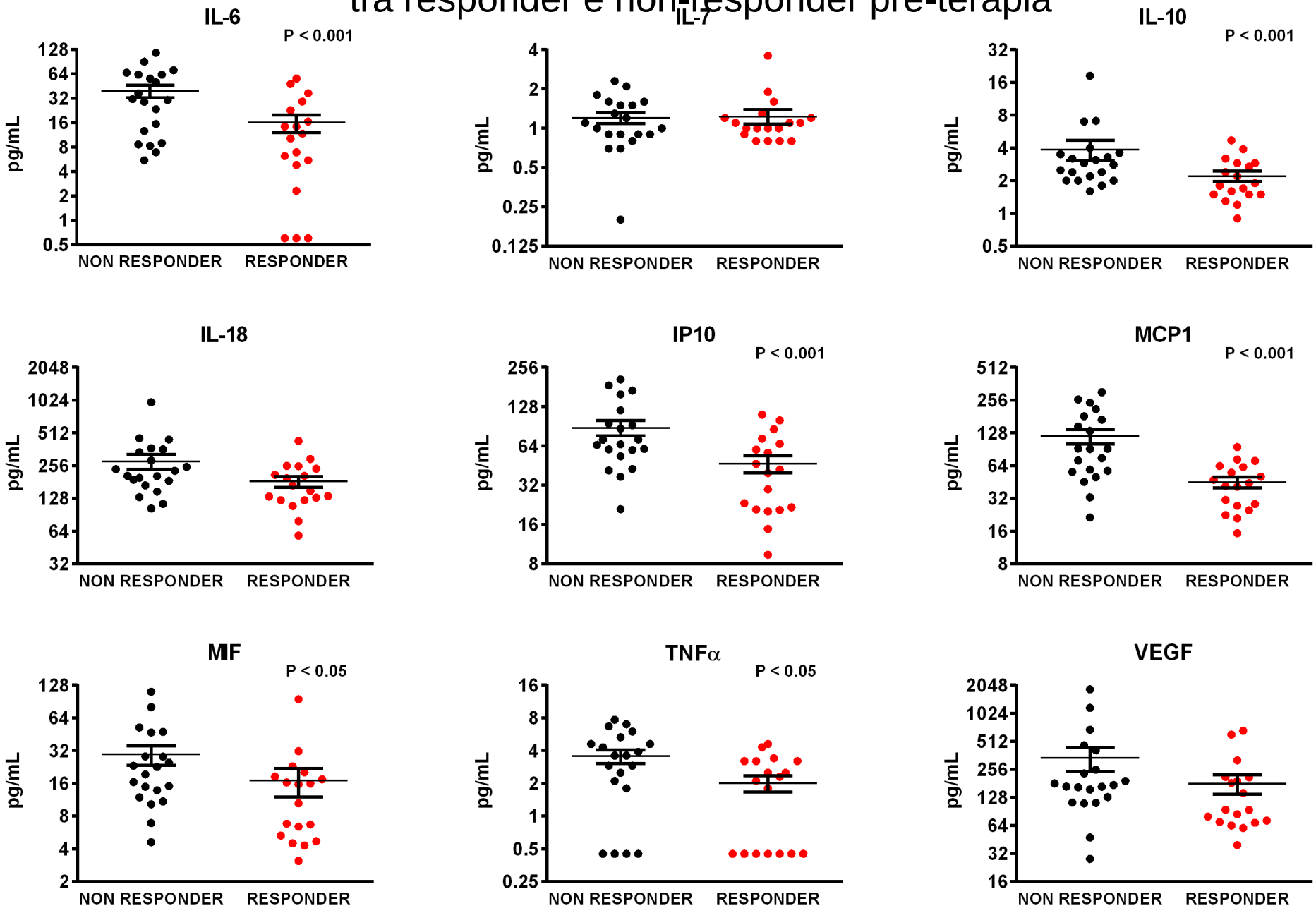
Durata, dosaggio e schedula di trattamento	<u>Braccio sperimentale</u> il braccio sperimentale riceverà la terapia con Tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard • TCZ 8 mg/Kg ev al fino ad un massimo di 800 mg con ripetizione dello stesso dosaggio dopo 12 ore <u>Braccio di controllo</u> • il braccio di controllo riceverà la terapia standard. In caso di aggravamento (per un rapporto PaO2/FiO2 < 150 ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno Tocilizumab

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

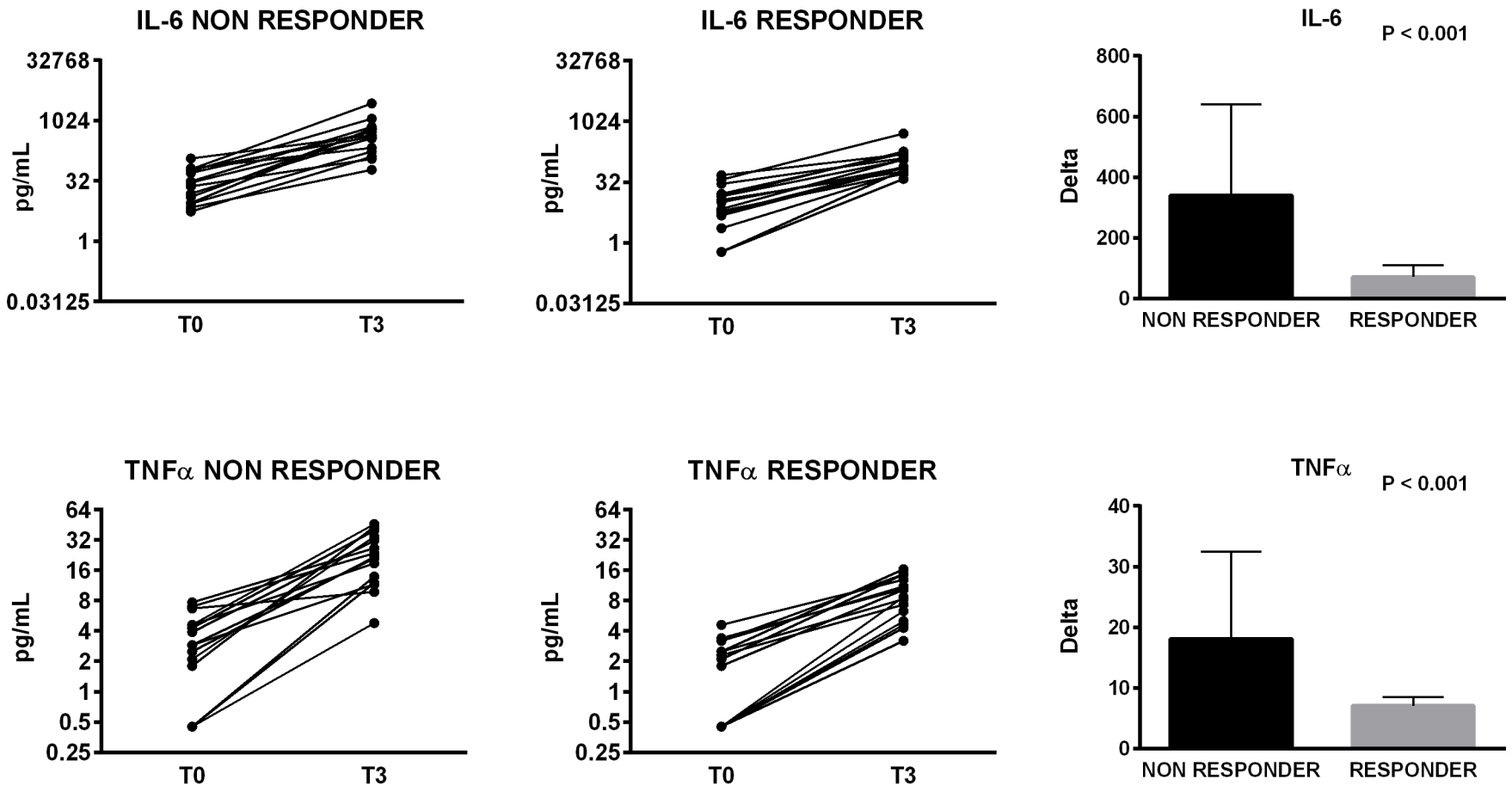
Stato dello Studio

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

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



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



E lo steroide?

- WHO suggerisce di non dare steroidi nei pazienti con COVID-19 per il potenziale ruolo nel prolungare la replicazione virale, considera però prioritario lo sviluppo di trials clinici
- Nella vita reale, gli steroidi sono stati largamente utilizzati nei pazienti Cinesi, come in quelli Italiani
- Uno studio cinese ha dimostrato che il trattamento con metilprednisolone riduceva il rischio di morte nei pazienti con ARDS e COVID-19 (HR: 0,38; 95%CI: 0.20-0.72)

Wu et al, JAMA 2020

- La terapia con anti-IL6, o inibitori di altre citochine (anti IL-1) o del complemento dati i costi rimane una terapia di «nicchia» per i sistemi sanitari più ricchi

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

Proponente: Azienda USL-IRCCS di RE

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