



SIMIT

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Consiglio Direttivo Regionale

Marco Rizzi
Presidente

Emanuele Focà
Segretario

Spinello Antinori
Teresa Bini
Massimo Cernuschi
Gianni Gattuso
Vincenzo Spagnuolo

Alla c.a. Dottor Giovanni Pavesi
Dottor Marco Salmoiraghi
Dottorssa Ida Fortino

Direzione Generale Welfare
Regione Lombardia

Bergamo, 18 marzo 2021

OGGETTO: IMPIEGO DI TOCILIZUMAB IN COVID-19

Gentilissimi,

sin dall'inizio della pandemia di COVID-19, l'adozione di misure terapeutiche per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è stato un punto cruciale che ha portato, in poco più di un anno di pandemia, a modificare indicazioni, raccomandazioni ed atteggiamenti terapeutici.

La sezione lombarda della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali è stata una delle prime società a livello internazionale e la prima in Italia, ad emettere delle raccomandazioni, ancorché non sistematiche, sulla terapia medica di COVID-19.

La prima emissione delle raccomandazioni, del 1° marzo 2020, ha visto il gruppo di lavoro di SIMIT Lombardia proporre delle strategie di trattamento immediatamente dopo la descrizione dei primi casi in Italia [1].

La prima revisione del documento, denominata "Vademecum" proprio per la mancanza di dati sufficienti per la formulazione di raccomandazioni sistematiche, prevede la possibilità di utilizzo di farmaci biologici, ed in particolare di tocilizumab (inibitore del recettore di IL-6) per il trattamento della sindrome iperinflammatoria mediata da SARS-CoV-2 in specifici contesti terapeutici, come terapia di salvataggio dopo il fallimento della terapia steroidea [2].

Alcune esperienze italiane, sull'uso di tocilizumab in regime *off-label*, benché osservazionali e limitate, avevano offerto uno spunto interessante e sembravano poter essere promettenti allorché fossero stati confermate da studi randomizzati più ampi [3,4]

Durante tutto il 2020, si è assistito ad un aumento delle conoscenze sull'azione di alcune molecole, in particolare tocilizumab. Alla luce dei risultati di alcuni importanti

Presidenza:

c/o UOC Malattie Infettive
ASST Papa Giovanni XXIII
piazza OMS 1
24127 Bergamo

tel.: 035-267-3682
fax: 035-2674967
cellulare: 347-2466353
mrizzi@asst-pg23.it

Segreteria:

c/o Divisione di Malattie Infettive
e Tropicali, Dipartimento di
Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia
e ASST Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia

tel. 030-3998603/5677
fax. 030-3996084
emanuele.foca@unibs.it

studi randomizzati controllati, alcuni dei quali promossi proprio dalla azienda produttrice del tocilizumab [5-7], nella revisione delle raccomandazioni del vademecum del 3 novembre 2020, SIMIT Lombardia, decise di non confermare il trattamento con tocilizumab tra le opzioni possibili [8]. Inoltre, sia AIFA che la Azienda produttrice del tocilizumab hanno espresso nel corso del 2020 perplessità sulla potenziale efficacia del farmaco, invitando i clinici a non utilizzarlo al di fuori delle indicazioni di registrazione.

Negli ultimi mesi, sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi sia osservazionali che randomizzati controllati che hanno dimostrato un possibile beneficio dell'utilizzo del tocilizumab in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 [9, 10].

La discrepanza dei risultati degli studi sopra citati, secondo il confronto tra esperti potrebbe essere correlata alla scelta del timing di somministrazione del farmaco biologico.

La selezione del paziente, che abbia in atto un processo infiammatorio durante il corso della malattia e che non abbia beneficio dall'utilizzo dei corticosteroidi, diventa a nostro parere cruciale per poter offrire al paziente la miglior cura possibile, anche come strategia di salvataggio allorquando non vi siano più scelte terapeutiche valide a disposizione.

L'11 febbraio 2021 un importante studio randomizzato controllato (RECOVERY) che ha ampiamente dimostrato il beneficio della terapia steroidea, ha reso noti i risultati relativi al trattamento con tocilizumab, evidenziando un beneficio del farmaco sia in termini di riduzione di mortalità che di remissione di malattia, espresso come durata dell'ospedalizzazione [11, 12]. Quasi contemporaneamente i risultati dello studio randomizzato internazionale REMAP-CAP hanno confermato queste evidenze in pazienti critici ricoverati in terapia intensiva [13].

Immediatamente dopo la presentazione di questi risultati, i National Institutes of Health in data 5 marzo 2021 hanno emesso una raccomandazione (con livello di evidenza BIIa) per l'utilizzo del tocilizumab in associazione al corticosteroide in alcune categorie di pazienti, come coloro che progrediscono rapidamente, siano stati ricoverati in terapia intensiva nelle precedenti 24 ore, o siano degenti in reparti di ordinari ma con un rapido deterioramento della funzione respiratoria e con evidenza del progredire dello stato infiammatorio [14]

Quasi contemporaneamente, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha espresso sostanzialmente le stesse raccomandazioni [15].

SIMIT Lombardia, sulla base di queste evidenze, chiede che con cortese urgenza (considerata l'attuale situazione epidemica) possa essere rivista l'indicazione all'utilizzo di tocilizumab, prevedendo la possibilità del suo impiego *off-label*, purché siano seguite in modo rigoroso le indicazioni emerse negli studi sopra citati (14, 15).

Gli infettivologi lombardi si rendono disponibili per collaborare con le autorità regionali per concorrere alla definizione di modalità di impiego e di monitoraggio e, consapevoli della necessità di acquisire ulteriori elementi di conoscenza, si impegneranno per promuovere ulteriori studi clinici sul tema.

Il Presidente di SIMIT Lombardia

Marco Rizzi

Malattie Infettive ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

Il segretario di SIMIT Lombardia

Emanuele Focà

Malattie Infettive ASST Spedali Civili Brescia

I Direttori delle UU. OO. di Malattie Infettive e Tropicali di Regione Lombardia

Paolo Bonfanti: UOC Malattie Infettive ASST Monza Ospedale San Gerardo Monza

Raffaele Bruno: UOC Malattie Infettive Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Silvio Caligaris: SSVD Malattie Infettive ad indirizzo Tropicale ASST Spedali Civili Brescia

Salvatore Casari: UOC Malattie Infettive ASST Mantova Ospedale Carlo Poma Mantova

Antonella Castagna: UOC Malattie Infettive e Tropicali IRCCS Ospedale San Raffaele Milano

Francesco Castelli: UOC Malattie Infettive ASST Spedali Civili Brescia

Antonella d'Arminio Monforte: UOC Malattie Infettive e Tropicali ASST SS Paolo e Carlo Ospedale S. Paolo Milano

Fabio Franzetti: UOC Malattie Infettive ASST Valle Olona Ospedale di Busto Arsizio

Massimo Galli: UOC Malattie Infettive 3 ASST FBF-Sacco Ospedale Luigi Sacco Milano

Andrea Gori: UOC Malattie Infettive Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Paolo Grossi: UOC Malattie Infettive e Tropicali ASST Sette Laghi Ospedale di Circolo Varese

Angelo Pan: UOC Malattie Infettive ASST Cremona Istituti Ospitalieri di Cremona

Stefania Piconi: UOC Malattie Infettive ASST Lecco Ospedale A. Manzoni Lecco

Massimo Puoti: UOC Malattie Infettive ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano

Luigi Pusterla: UOC Malattie Infettive ASST Lariana Ospedale Sant'Anna Como

Angelo Regazzetti: UOC Malattie Infettive ASST Lodi Ospedale Delmati Sant'Angelo Lodigiano (LO)

Giuliano Rizzardini: UOC Malattie Infettive 1 ASST FBF-Sacco Ospedale Luigi Sacco Milano

Marco Rizzi: UOC Malattie Infettive ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

Stefano Rusconi: UOC Malattie Infettive ASST Ovest Milanese Ospedale di Legnano

Bibliografia

- 1: Rizzi M, Castelli F, Latronico N, Focà E. SARS-CoV-2 invades the West. How to face a COVID-19 epidemic in Lombardy, Northern Italy? *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):133-134.
- 2: Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases -. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020. *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):143-152. PMID: 32275256.
- 3: Toniati P, Piva S, Cattalini M, [...], Focà E, Andreoli L, Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568. Epub 2020 May 3.
- 4: Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, [...] Viale PL, Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9. Epub 2020 Jun 24. Erratum in: *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e591.
- 5: F Hoffman-La Roche Ltd. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Published July 29, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> 13.
- 6: F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
- 7: Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
- 8: <https://www.simit.org/images/Vademecum%203.0%20del%2003.11.2020.pdf>
- 9: Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
- 10: Gupta S, Wang W, Hayek SS, [...] Semler MW, Hernán MA, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):41-51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
- 11: <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19>
- 12: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
- 13: REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub ahead of print.
- 14: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>
- 15: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

