THE LANCET
Rheumatology

Supplementary appendix

This translation in Italian was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet*'s editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

Questa traduzione in italiano è stata proposta dagli autori ed è riportata senza modifiche. Il testo tradotto in italiano non è stato sottoposto al processo di revisione paritaria. Il processo editoriale del *Lancet* è stato esclusivamente adottato per l'originale in inglese, che dovrebbe servire da riferimento per questo articolo

Supplement to: De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; published online June 16. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3.

GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study

Giacomo De Luca[1,2], MD; Giulio Cavalli[1,2], MD; Corrado Campochiaro[1,2], MD; Emanuel Della-Torre[1,2], MD; Piera Angelillo[3], MD; Alessandro Tomelleri[1,2], MD; Nicola Boffini[1], MD; Stefano Tentori[4], MD; Francesca Mette[2,5], MD; Nicola Farina[1,2], MD; Prof. Patrizia Rovere-Querini[6], MD; Annalisa Ruggeri[3], MD; Teresa D'Aliberti[7], MD; Paolo Scarpellini[8], MD; Prof. Giovanni Landoni, MD [2,9]; Prof. Francesco De Cobelli[2,10], MD; John F. Paolini[11], MD; Prof. Alberto Zangrillo[2,9], MD; Moreno Tresoldi[7], MD; Bruce C. Trapnell[12], MD; Prof. Fabio Ciceri[2,3], MD; Prof. Lorenzo Dagna[1,2], MD.

From the [1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[2]Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

[3]Hematology and Bone Marrow Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[4]Internal Medicine and Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

[5]Emergency Department, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[6]Internal Medicine, Diabetes & Endocrinology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[7]General Medicine and Advanced Care Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[8]Department of Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[9]Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[10]Department of Radiology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

[11] Kiniksa Pharmaceuticals Corp., Lexington, MA, USA

[12]Translational Pulmonary Science Center, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA

Inibizione del GM-CSF con mavrilimumab nella polmonite severa da COVID-19 con iperinfiammazione sistemica: studio monocentrico prospettico di coorte.

I pazienti con polmonite da COVID-19 sviluppano frequentemente insufficienza respiratoria che può richiedere ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica. La mortalità da polmonite COVID-19 è elevata, soprattutto nei pazienti con segni di infiammazione sistemica secondaria a eccesssiva produzione di citochine infiammatorie ("tempesta citochinica"). Farmaci in grado di bloccare efficacemente la risposta iper-infiammatoria possono migliorare la prognosi dei pazienti con polmonite da COVID-19 e ridurne la mortalità. Pertanto sono state valutate diverse terapie mirate al blocco selettivo di citochine infiammatorie, in aggiunta alla terapia standard per la malattia.

Il nostro gruppo ha ipotizzato che agire a monte della tempesta citochinica, bloccando il recettore del "fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi" (GM-CSF) col farmaco mavrilimumab, potesse essere utile nel trattamento dei pazienti con polmonite COVID-19 e iper-infiammazione sistemica in aggiunta alla terapia standard. In questo studio monocentrico in aperto condotto all'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, sono stati arruolati 39 pazienti ospedalizzati dal 17 Marzo al 15 Aprile 2020 con insufficienza respiratoria da polmonite COVID-19, in supporto d'ossigeno (ma non in ventilazione meccanica), e con segni di iper-infiammazione sistemica. I pazienti sono stati seguiti per almeno 28 giorni. Tredici di questi pazienti (età mediana 57 [52-58] anni; 12 maschi (92%); 11 febbrili (85%); PaO_2:FiO_2 196 [167–215] mmHg) sono stati trattati con una singola dose endovenosa di mavrilimumab in aggiunta a terapia standard, e 26 con sola terapia standard (gruppo di controllo). Sono stati considerati i seguenti indicatori: tempo al miglioramento clinico (definito come incremento di livelli di stato clinico sulla scala a 7-punti proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità), tempo alla dimissione, percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento clinico, sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da ventilazione meccanica, tempo alla defervescenza, valori di proteina C-reattiva (PCR) e rapporto PaO_2:FiO_2.

Durante i 28 giorni di follow-up, nessuno dei pazienti trattati con mavrilimumab (0%) e 7 dei 26 controlli (27%) sono morti per insufficienza respiratoria (p=0·086). Al giorno 28, tutti i pazienti trattati con mavrilimumab (100%) e il 65% dei controlli hanno ottenuto un miglioramento clinico (p=0·030). Tale miglioramento è stato significativamente più rapido nei pazienti che hanno ricevuto mavrilimumab (8 [5–11] giorni vs 19 [11– >28] giorni) (p=0·0001). Al giorno 14, il 91% dei pazienti trattati con mavrilimumab è risultato apiretico, rispetto al 61% dei controlli. Anche la defervescenza è stata significativamente più rapida nel gruppo di pazienti trattati con mavrilimumab rispetto ai controlli (1 [1–2] giorni vs 7 [3 - >14] giorni, p=0·0093). Il miglioramento clinico è stato accompagnato da una più efficace riduzione della PCR (p=0·0068) e da un maggior incremento del rapporto PaO_2:FiO_2 (p=0·026) nei pazienti trattati con mavrilimumab rispetto ai controlli; tale risultato clinico ha consentito una più rapida dimissione ospedaliera nei pazienti trattati con mavrilimumab rispetto ai controlli (10 [9–12] giorni vs 20 [12 – >28] giorni, p=0.0030). Mavrilimumab è stato ben tollerato in tutti i pazienti e non si sono registrati eventi avversi.

In conclusione, questo studio preliminare ha dimostrato per la prima volta che il blocco del GM-CSF con mavrilimumab è associato a miglioramento clinico significativamente maggiore e più rapido rispetto alla terapia standard nei pazienti con polmonite severa da COVID-19 e iper-infiammazione sistemica. Tale miglioramento clinico si è tradotto in una più precoce dimissione ospedaliera e in una riduzione della mortalità. Il trattamento è risultato sicuro. L'efficacia e la sicurezza del trattamento dovranno essere confermate in modo definitivo in studi clinici randomizzati e controllati.