

Cumulative addaptive, multiarm, multistage and multicentre randomized clinical trial with immunotherapy for Moderate COVID-19 (the AMMURAVID trial)

Riassunto del protocollo in Italiano

PI: Prof Massimo Galli

Co PI: Prof Marcello Tavio e Prof Evelina Tacconelli

Centro coordinatore: Ospedale Luigi Sacco

Sommario

1	BACKGROUND & RAZIONALE.....	2
1.1	Introduzione	2
1.2	Razionale.....	2
2	OBIETTIVI	2
2.1	Obiettivo ed outcome primario	2
2.2	Obiettivi ed outcome secondari	3
2.2.1	Obiettivi esploratori (sotto-studi).....	3
3	DISEGNO DELLO STUDIO	3
3.1	Disegno generale.....	3
4	POPOLAZIONE DI STUDIO	4
4.1	Criteri di inclusione:	4
4.2	Criteri di esclusione:	4
5	TRATTAMENTI	5
5.1	Terapia di fondo	5
5.2	Trattamento investigazionale	5
5.3	Metodo di assegnamento del trattamento	5
6	riassunto dello schema delle attività (SoA)	5
7	CONSIDERAZIONI STATISTICHE.....	8
8	DICHIARAZIONE ETICA	8
12	BIBLIOGRAFIA.....	9

1 BACKGROUND & RAZIONALE

1.1 Introduzione

L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 ha causato un'emergenza sanitaria globale, principalmente dovuta al manifestarsi di gravi complicanze cliniche, soprattutto a livello respiratorio, in un 10-20% dei soggetti infetti.

L'evoluzione clinica dell'infezione nei malati più gravi mostra tipicamente lo sviluppo di polmonite interstiziale, con possibile rapida evoluzione verso l'ARDS e l'insufficienza multiorgano, con iperferritinemia, disfunzione epato-biliare e coagulazione intravascolare disseminata. L'infezione virale tipicamente non è associata ad un importante rialzo degli indici di flogosi, ma nel sottogruppo di soggetti che sperimenta un grave peggioramento clinico si assiste ad un netto incremento delle risposte di fase acuta. In ambito infettivologico, un quadro clinico che ricorda quello dello shock settico. In circostanze sterili, la sindrome di attivazione macrofagica (MAS), può portare a simili manifestazioni cliniche. D'altronde, la linfocitopenia emofagocitica (una variante della MAS riconducibile a cause oncologiche o infettive) si può sviluppare in corso di infezioni virali gravi come quella da virus ebola (1).

La patogenesi di tale peggioramento clinico è ad oggi poco conosciuta. Il virus della SARS, che presenta un alto grado di omologia con il SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento positivo, con scarso potere citopatico diretto(2). Si è quindi ipotizzato che il meccanismo patogenico possa essere riconducibile all'attivazione in questi pazienti di una risposta infiammatoria alla replica virale. Il viraggio degli indici infiammatori e la similitudine clinica con lo shock settico o la MAS supportano tale l'ipotesi. Studi su ratti hanno mostrato che la deplezione dei neutrofili da un lato peggiora la mortalità dei topi esposti al coronavirus del ratto ma dall'altro riduce il danno a livello polmonare(3). Pertanto, è possibile ipotizzare che la risposta infiammatoria che ha lo scopo di contenere la replica virale possa, almeno in alcune condizioni, divenire disfunzionale e contribuire alla mortalità di questi pazienti. Infatti il SARS-CoV-2 è in grado di causare la piroptosi, che è una forma di morte cellulare programmata che causa infiammazione e rilascio di IL1- β , col fine di favorire il contenimento di patogeni intracellulari.

Nonostante esistano varie possibilità terapeutiche per modulare la risposta innata, ci sono pochi dati che indichino l'efficacia di una o più di queste strategie.

1.2 Razionale

Considerando l'attuale emergenza sanitaria, la scarsità di trattamenti con documentata efficacia e la possibilità di rapido esaurimento delle scorte dei vari farmaci, è necessario identificare varie possibili strategie terapeutiche. Lo studio AMMURVAID è un trial pragmatico randomizzato, multicentrico con disegno adattivo, volto a verificare l'efficacia di tocilizumab sottocute, sarilumab sottocute, siltuximab endovena, canakinumab sottocute, baricitinib po e metilprednisolone endovena nel prevenire il peggioramento della funzione respiratoria in pazienti con COVID moderata.

2 OBIETTIVI

L'obiettivo di questo trial pragmatico è verificare l'efficacia dell'utilizzo dell'immunoterapia in aggiunta alle alte terapie nelle forme di COVID-19 moderata

2.1 Obiettivo ed outcome primario

L'obiettivo primario è verificare se l'aggiunta di farmaci immunomodulatori all'idrossiclorochina e possa ridurre la progressione verso un'insufficienza respiratoria molto grave con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200 mmHg (outcome primario: evidenza di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200 mmHg entro il giorno 7).

2.2 Obiettivi ed outcome secondari

Gli obiettivi secondari sono la verifica degli effetti degli immunomodulanti su marker surrogati di gravità ed evoluzione del COVID-19. Un altro obiettivo secondario è la valutazione della safety di queste terapie.

Marker surrogati dell'evoluzione e gravità del COVID-19 saranno:

- a) Peggioramento clinico, definito come uno fra:
 - Necessità di intubazione orotracheale/ECMO
 - Incremento del punteggio NEWS-2 score ≥ 2 rispetto all'arruolamento
 - Incremento del punteggio MELD score ≥ 8 rispetto all'arruolamento
- b) Mortalità
- c) Necessità di intubazione orotracheale/ECMO
- d) Evoluzione dei punteggi di NEWS-2 e MELD
- e) Miglioramento clinico, definito come uno fra:
 - Dimissione
 - Assenza di supporto ventilatorio, con punteggi di NEWS-2 ≤ 3 e MELD ≤ 13
- f) Dimissione
- g) Defervescenza
- h) evoluzione degli esami ematochimici e del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

2.2.1 Obiettivi esploratori (sotto-studi)

- 1) Cinetica della clearance virale su plasma ed escreato
- 2) Concentrazioni plasmatiche delle principali citochine infiammatorie
- 3) Genetica: valutazione di fattori predittivi della risposta all'immunoterapia

3 DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 Disegno generale

Trial randomizzato multicentrico, multi-fase e multi-braccio (MAMS) in aperto e con disegno adattivo. Sette bracci di trattamento saranno presenti.

I pazienti saranno randomizzati per i primi sette giorni (fase di trattamento), e quindi seguiti fino al giorno 28 o, in caso di precedente dimissione fino alla dimissione (in tal caso, i pazienti verranno contattati telefonicamente al giorno 28 per verificare il positivo decorso clinico e l'assenza di eventi avversi).

Le sette braccia del trattamento includono: braccio controllo con idrossiclorochina (HCQ), HCQ + tocilizumab, HCQ + sarilumab, HCQ + siltuximab, HCQ + canakinumab, HCQ + baricitinib, HCQ + metilprednisolone (**Figura 1**).

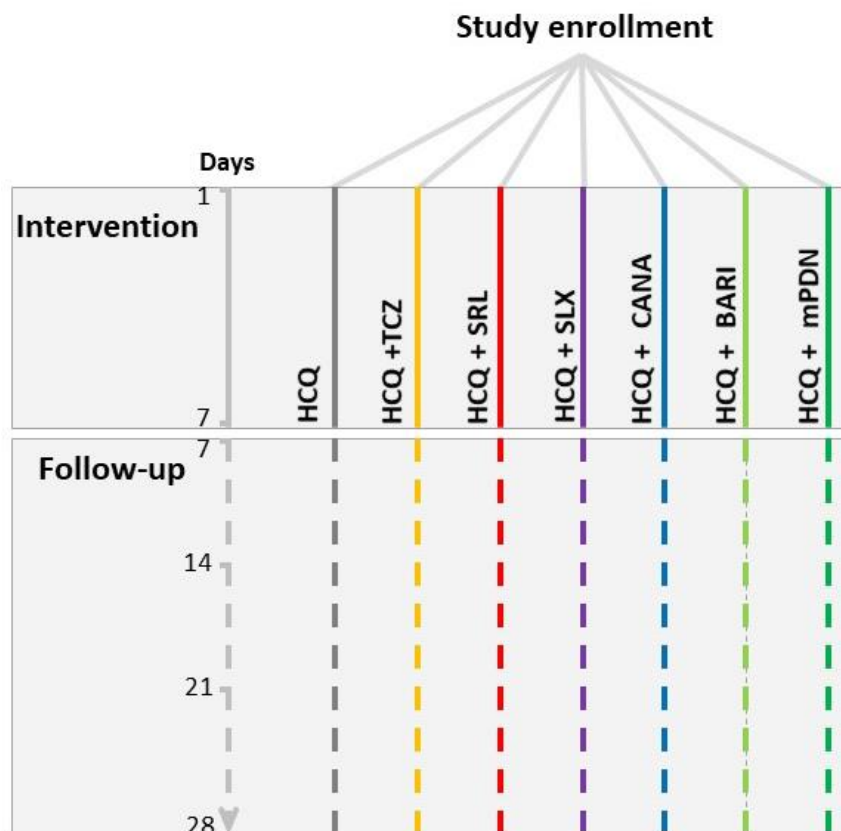


Figura 1: disegno del trial AMMURAVID trial. HCQ= idrossiclorochina, TCZ= tocilizumab, SRL= sarilumab, SLX= siltuximab, CANA= canakinumab, BARI= baricitinib, mPDN= metilprednisolone

4 POPOLAZIONE DI STUDIO

4.1 Criteri di inclusione:

- Adulti ≥ 18 anni in grado di fornire un valido consenso alla partecipazione allo studio
- COVID-19 documentata secondo le linee guida locali, con polmonite documentata all'imaging (Rx-torace or TC)
- Stato infiammatorio, uno fra:
 - o PCR > 6 volte UNL
 - o D-dimero > 1500 ng/ml
- PaO₂/FiO₂ >400-250 mmHg

4.2 Criteri di esclusione:

- Intubazione orotracheale o ECMO
- Tumori maligni solidi o ematologici attivi (incluso tumori cutanei invasivi)
- Ipersensibilità o contro-indicazione a uno dei farmaci (inclusa la storia di tromboembolismo venoso o diverticolite)
- Altre infezioni attive di natura virale, fungine o batteriche (incluso tubercolosi attiva, HIV e HCV/HBV)
- Gravidanza ed allattamento
- Incapacità a provvedere un valido consenso informato
- Scompenso cardiaco di classe NYHA ≥ 2 o qualsiasi evento cardiaco o cardiovascolare richiedente terapia nei precedenti 12 mesi.

- Insufficienza renale cronica (GFR al baseline $<45 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)
- Cirrosi epatica moderata/severa (Child-Pugh B o C)
- Insufficienza respiratoria cronica necessitante ossigenoterapia o ventiloterapia al domicilio
- Neutrofili ematici $<500/\mu\text{L}$, piastrine $<50000/\mu\text{L}$, Hb $<80 \text{ g/L}$
- ALT/AST > 5 volte UNL
- Utilizzo di qualsiasi terapia biologica o piccole molecole inibitori, and nei precedenti 3 mesi (o 5 emivite)
- Altre terapie immunosoppressive nei precedenti 3 mesi
- Qualsiasi condizione giudicata dallo Sperimentatore locale giudicata come una contra-indicazione all'eleggibilità

5 TRATTAMENTI

5.1 Terapia di fondo

La terapia di fondo, condivisa fra tutte le sette braccia è rappresentata da idrossiclorochina (dose di attacco 400 mg x 2 nel primo giorno di terapia), seguita da una dose di 200 mg x 2 die. Questa terapia è stata scelta sulla base delle procedure interne nei centri partecipanti e dei documenti della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, Sezione Lombardia e Veneto (16). Per quei pazienti già in idrossiclorochina per almeno 24 h al momento della randomizzazione, non è necessaria alcuna dose di carico.

5.2 Trattamento investigazionale

Al giorno 1 i pazienti verranno randomizzati in uno dei seguenti 7-giorni in uno dei seguenti bracci:

- 1) **Braccio controllo:** HCQ 200 mg x2*
- 2) **Braccio tocilizumab:** HCQ 200 mg x2* + tocilizumab s.c. 8 mg/kg, da ripetere in caso di risposta assente/parziale dopo 12 h
- 3) **Braccio sarilumab:** HCQ 200 mg x2* + sarilumab s.c. 400 mg, da ripetere dopo 12 h.
- 4) **Braccio siltuximab:** HCQ 200 mg x2* + siltuximab 11 mg/kg ev, da ripetere dopo 12 h
- 5) **Braccio canakinumab:** HCQ 200 mg x2* + canakinumab s.c. 4 mg/Kg, da ripetere dopo 12 h
- 6) **Braccio baricitinib:** HCQ 200 mg x2* + baricitinib 4 mg die per 7 giorni.
Per pazienti di età > 75 anni, il dosaggio di baricitinib è ridotto a 2 mg per 7 giorni.
- 7) **Braccio metilprednisolone:** HCQ 200 mg x2* + metilprednisolone ev 1 mg/kg per 5 giorni.

Il periodo di intervento durerà 7 giorni. Successivamente tutti i pazienti continueranno ad essere seguiti e trattati a seconda delle necessità cliniche.

*qualora l'idrossiclorochina sia stata iniziata meno 24 h prima della randomizzazione, usando una dose di carico di 400 mg x 2 die per il primo giorno dello studio.

5.3 Metodo di assegnamento del trattamento

I pazienti verranno randomizzati tramite la piattaforma CLOUD-R. La randomizzazione sarà effettuata tramite lista centralizzata predefinita.

6 RIASSUNTO DELLO SCHEMA DELLE ATTIVITÀ (SOA)

	Screening	Visita Intervento					Osservazione precoce			Osservazione fino alla dimis- sione‡	Fine dello studio (se dimissione pre- coce)
Giorni	-1/1	1	2	3	4-6	7	8	9	10	11-28	28
Consenso	X										
Inclusione/esclusione	X										
Anamnesi e democra- zia	X										
Rx torace	X										
NEWS-2	X	X	X	X	X	X			X	X	
MELD	X	X		X	Giorno 5	X			X	Giorni 12, 14, 17, 21, 24, 28‡	
Eventi avversi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Quotidiano	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Quotidiano	X
Randomizzazione		X									
Somministrazione IMP		X-----X									
Laboratorio											
Test di gravidanza	X										
Test Quantiferon	X										
Sierologia HBV / HCV / HIV	X										
Emocromo	X	X		X	Giorno 5	X			X	Giorni 14, 17, 21, 24,28‡	
Pannello biochimico ri- stretto#	X									Giorni 17, 24‡	
Pannello biochimico esteso §		X†		X†	Giorno 5†	X†			X†	Giorni 14, 21, 28‡	
Exploratory (6 ml of EDTA-plasma)											
Citochine plasmatiche		X†		X†		X†			X†		
Sangue ed escreato per virologia		X†		X†		X†			X†		

Genetica		X									
----------	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Pannello biochimico ristretto [#]: PCR, emogas, glicemia a digiuno, creatinina, bilirubina, AST/ALT, PT-INR.

Pannello biochimico esteso[§]: PCR, emogas, glicemia a digiuno, creatinina, sodio/potassio, bilirubina, AST/ALT, PT-INR, albumina, LDH, CK, troponina T, ferritina, D-dimero, trigliceridi, colesterolo HDL e totale, IL6 (ove disponibile).

[†]: l'assetto lipidico ed i campioni per la virologia ed il dosaggio delle citochine possono essere raccolti con entro 1 giorno dalla data prevista

[‡]: Dopo il giorno 10, il controllo ematochimico può essere eseguito entro 2 gg dalla data prevista.

7 CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Lo studio avrà un disegno adattivo multi-braccio e multi-fase (MAMS) con le seguenti caratteristiche:

- a) Allocazione in aperto, dal momento che è impensabile gestire i vari placebo per i vari farmaci durante l'attuale emergenza.
- b) Allocazione in parallelo nei vari bracci. Questa modalità è particolarmente robusta in occasione di epidemie di recente insorgenza, durante la quale il virus e le terapie di supporto possono evolvere, inficiando la validità interna dello studio.
- c) Multi-braccio. L'utilizzo di sette braccia in contemporanea è stato scelto per minimizzare gli sforzi per ottenere controlli e ottenere rapidamente evidenze scientifiche a riguardo di molte ipotesi di trattamento, scelte tramite expert consensus.
- d) Multi-fase (prima fase dopo l'arruolamento di 350 pazienti, quindi 50 pazienti per braccio). Tale disegno è parte integrante di un trial adattivo, che aggiusta la prosecuzione del trial sulla base dei dati dei pazienti ottimizzando così la performance. Tuttavia tale disegno è associato ad un'inflazione dell'errore statistico dovuto alla molteplicità dei test sulla medesima popolazione campionaria in accrescimento. Tuttavia, l'ampio numero di pazienti attesi e l'assenza di regole stringenti per la sospensione di uno o più bracci dello studio o di tutto il trial mitigheranno quest'aspetto.
- e) Regole non stringenti per la sospensione. La sospensione di uno o più braccia verrà decisa ad ogni fase da un comitato di valutazione indipendente. Non ci sono regole stringenti per porre tale decisione, ma definiamo un insieme di principi che il comitato valuterà:
 - 1) Significatività dell'effetto rispetto al braccio controllo ($p < 0.025$)
 - 2) Grandezza dell'effetto, RD con 95% IC non include il 10%
 - 3) Omogeneità dell'effetto, con I-quadro fra centri $< 20\%$
 - 4) Consistenza dei risultati fra outcomes primari e secondari
- f) Assenza di un target predefinito di numerosità. In questo studio pragmatico non ci sono limiti superiori di numerosità, che dipenderà al contrario dalle dimensioni dell'epidemia e che includerà qualche migliaio di soggetti. Un comitato indipendente potrà tuttavia decidere di interrompere uno o più braccia o tutto lo studio secondo i principi appena riportati.

L'analisi statistica verrà eseguita comparando i vari bracci di trattamento per intent-to-treat. L'analisi dell'outcome primario verrà eseguita tramite il test di Fisher aggiustato con metodo di Bonferroni per paragoni multipli. Si eseguirà anche una stima del rischio relativo con 95% IC.

Le analisi secondarie dipenderanno dalle variabili in oggetto. Le variabili binarie verranno modellizzate con regressioni logistiche miste corrette per età e sesso e potenziale eterogeneità fra centri, per valutare l'azione di ogni trattamento rispetto al controllo. Le variabili quantitative verranno invece modellizzate con regressione ad effetti misti, aggiustata per età, sesso.

8 DICHIARAZIONE ETICA

Lo studio verrà eseguito in accordo con la buona pratica clinica, la dichiarazione di Helsinki e le leggi in vigore. Tutti i pazienti dovranno acconsentire allo studio (l'avvenuta informazione e consenso del paziente verranno documentati tramite firma del paziente e del medico dello specifico modulo, oppure tramite firma di due operatori sanitari, se per motivi di isolamento biologico non esistono localmente le condizioni di sicurezza per poter garantire la conservazione dei documenti firmati dal paziente sottoposti a trattamento inattivante il virus).

12 BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223)10.1016/S0140-6736(20)30183-5:497–506.
2. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 6, Revised) [Internet].
3. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5)10.1038/nrrheum.2015.179:259–68.
4. Van Der Ven AJAM, Netea MG, Van Der Meer JWM, De Mast Q. Ebola virus disease has features of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. 2015;10.3389/fmed.2015.00004.
5. Kaye M, Druce J, Tran T, Kostecki R, Chibo D, Morris J, Catton M, Birch C. SARS-associated coronavirus replication in cell lines. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1)10.3201/eid1201.050496:128–33.
6. Haick AK, Rzepka JP, Brandon E, Balemba OB, Correspondence TAM, Miura TA. Neutrophils are needed for an effective immune response against pulmonary rat coronavirus infection, but also contribute to pathology. 10.1099/vir.0.061986-0.
7. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2001737:NEJMc2001737.
8. Ghosh P, Liu L, Mehta C. Adaptive multiarm multistage clinical trials. *Stat Med*. 2020;39(8)10.1002/sim.8464:1084–102.
9. Lam WK, Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, Lit LCW, Hui DSC, Chan MHM, et al. Correspondence: Professor C Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;13610.1111/j.1365-2249.2004.02415.x:95–103.
10. Yu X, Zhang X, Zhao B, Wang J, Zhu Z, Teng Z, Shao J, Shen J, Gao Y, Yuan Z, et al. Intensive Cytokine induction in Pandemic H1N1 Influenza Virus Infection Accompanied by Robust Production of IL-10 and IL-6. *PLoS One*. 2011;6(12)10.1371/journal.pone.0028680:e28680.
11. Fiore-Gartland A, Panoskaltis-Mortari A, Agan AA, Mistry AJ, Thomas PG, Matthay MA, PALISI PICFlu Investigators PPicf, Hertz T, Randolph AG. Cytokine Profiles of Severe Influenza Virus-Related Complications in Children. *Front Immunol*. 2017;810.3389/fimmu.2017.01423:1423.
12. Liu S, Yan R, Chen B, Pan Q, Chen Y, Hong J, Zhang L, Liu W, Wang S, Chen J-L. Influenza Virus-Induced Robust Expression of SOCS3 Contributes to Excessive Production of IL-6. *Front Immunol*. 2019;1010.3389/fimmu.2019.01843:1843.
13. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020;10.1101/2020.02.29.20029520:2020.02.29.20029520.
14. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2)10.1182/blood-2014-05-552729:188–95.
15. Frey N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4)10.1016/J.BEHA.2017.09.002:336–40.
16. Rizzi Malattie Infettive M, Francesco Castelli Malattie Infettive B, Nicola Latronico Anestesia Rianimazione B, Redazione Susanna Capone Malattie Infettive B, Sergio Cattaneo Anestesia Rianimazione B, Antonella BD, Monforte Malattie Infettive A, Matteo Filippini Anestesia

Rianimazione M, Alberto Matteelli Malattie Infettive B, Stefano Rusconi Malattie Infettive B, et al. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19 Versione 2.0, 13 marzo 2020 2 S I M I T Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA Gruppo collaborativo-Terapia COVID-19 Lombardia Coordinamento redazionale Emanuele Focà Malattie Infettive, Brescia [Internet].

17. Zhang X, Georgy A, Rowell L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, following single-dose administration by subcutaneous and intravenous routes to healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(06)10.5414/CP201819:443–55.
18. Jiang Y, Li J, Teng Y, Sun H, Tian G, He L, Li P, Chen Y, Guo Y, Li J, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. 10.3390/v11010039.
19. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Wah Tan C, Lee Lim B, Luko K, Wen M, Ni Chia W, Mani S, Chien Wang L, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. 10.1038/s41564-019-0371-3.
20. Watashi K, Lee HK, Kaist T, Korea S, Fujimoto Y, Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. 2019;10.3389/fmicb.2019.00050.
21. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome—A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol*. 2020;1110.3389/fimmu.2020.00211:211.
22. Coates BM, Staricha KL, Ravindran N, Koch CM, Cheng Y, Davis JM, Shumaker DK, Ridge KM. Inhibition of the NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Is Protective in Juvenile Influenza A Virus Infection. *Front Immunol*. 2017;810.3389/fimmu.2017.00782:782.
23. Hill-Batorski L, Halfmann P, Marzi A, Lopes TJS, Neumann G, Feldmann H, Kawaoka Y. Loss of Interleukin 1 Receptor Antagonist Enhances Susceptibility to Ebola Virus Infection. 2015;10.1093/infdis/jiv335.
24. Mikhaylovich KM, Serafimovna LT, Aleksandrovna CI, Valer'Yevna BN, Nikolaevna AN, Valeryevna KO, Q CR, Grigoryevich CV. Nomonhan jiken zen'ya ni okeru soren no naisei kanshō to mongoru no daishukusei mondai [Internet]. *Педиатр*. 2005.
25. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2)10.1002/14651858.CD008794.pub2:CD008794.
26. Dumaine C, Bekkar S, Belot A, Cabrera N, Malik S, von Scheven A, Carbasse A, Woerner A, Wouters C, Bouayed K, et al. Infectious adverse events in children with Juvenile Idiopathic Arthritis treated with Biological Agents in a real-life setting: Data from the JIRcohort. *Jt Bone Spine*. 2020;87(1)10.1016/j.jbspin.2019.07.011:49–55.
27. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12)10.1056/NEJMoa1707914:1119–31.
28. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1)10.1038/nrrheum.2015.167:25–36.
29. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223)10.1016/S0140-6736(20)30304-4:e30–1.

30. Shi JG, Chen X, Lee F, Emm T, Scherle PA, Lo Y, Punwani N, Williams W V., Yeleswaram S. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12)10.1002/jcph.354:1354–61.
31. Chen R, Tang X, Tan S, Liang B, Wan Z, Fang J, Zhong N. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome With Glucosteroids: The Guangzhou Experience. *Chest.* 2006;129(6)10.1378/CHEST.129.6.1441:1441–52.
32. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225)10.1016/S0140-6736(20)30361-5:683–4.