



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

DIPARTIMENTO AMMINISTRATIVO

S.C. GESTIONE ACQUISTI (PROVVEDITORATO-ECONOMATO)

Direttore
Dott.ssa Olivia Piccinini

Tel. 0382 503983
Fax 0382 503990

o.piccinini@smatteo.pv.it

Fascicolo – N. 2024/1.6.3/104
Prot. N. 0064630/24
Pavia, 28 novembre 2024

Oggetto: AVVISO PER MANIFESTAZIONE DI INTERESSE, ai fini dell'affidamento diretto, ai sensi dell'art. 50, c. 1, lett. b) del d. lgs. n.36/2023, del servizio di assicurazione per Responsabilità Civile Sperimentazione, a garanzia di studio clinico non profit (MystFact), in favore della Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo in qualità di soggetto promotore-coordinatore per il periodo di 36 mesi, con decorrenza (indicativa) dalle ore 24:00 del 01/03/2025.

La Fondazione IRCCS ha la necessità di procedere all'affidamento del servizio di copertura assicurativa per Responsabilità Civile Sperimentazione, a garanzia di studio clinico non profit per il periodo di 24 mesi, con decorrenza indicativa dalle ore 24:00 del 01/03/2025, i cui dati utili, ai fini della comprensione delle specificità dello studio, sono costituiti dai seguenti allegati:

- **scheda tecnica riassuntiva (del medico promotore delle Studio);**
- **questionario R.C. sperimentazione;**
- **protocollo dello Studio;**
- **sinossi;**
- **foglio informativo e modulo di consenso informato per la partecipazione del paziente alla sperimentazione;**
- **schede informativa e consenso.**

Si precisa, al riguardo, che questo Ente ha affidato, al RTI Morganti Insurance Brokers-Marsh SpA, l'incarico della gestione assicurativa di questa Amministrazione, della valutazione complessiva del relativo rischio, dell'assistenza/consulenza in merito alla tipologia di polizze più adeguate alle esigenze proprie dell'Ente e dell'apprendimento e del recepimento degli aggiornamenti normativi nell'ambito delle procedure e delle modalità di acquisizione.

La partecipazione è riservata ai soggetti in possesso dei seguenti requisiti:

- a) l'autorizzazione del Ministero dell'Industria o dell'IVASS all'esercizio dell'attività assicurativa nei rami a cui si riferisce la procedura;
- b) l'iscrizione del Registro Imprese della competente C.C.I.A.A. per l'esercizio dell'attività assicurativa.

RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO: Dr.ssa O. Piccinini – Direttore S.C. Gestione Acquisiti (Provveditorato-Economato)

RESPONSABILE DELL'ISTRUTTORIA: Dr.ssa S. Giorgi – S.C. Gestione Acquisiti (Provveditorato-Economato)

Gli operatori economici interessati alla successiva presentazione di un'offerta sono pregati di caricare sul portale SINTEL, entro e non oltre le ore 16:00 del giorno 12/12/2024, nella sezione BUSTA UNICA, quanto segue:

1. **DICHIARAZIONE (SU CARTA INTESATA) DI INTERESSE A PRESENTARE SUCCESSIVAMENTE UN'OFFERTA PER L'AFFIDAMENTO DEL SERVIZIO DI COPERTURA ASSICURATIVA DI CUI SOPRA;**
2. **DICHIARAZIONE RELATIVA AL POSSESSO DELL'AUTORIZZAZIONE DEL MINISTERO DELL'INDUSTRIA O DELL'IVASS ALL'ESERCIZIO DELL'ATTIVITÀ ASSICURATIVA NEI RAMI A CUI SI RIFERISCE LA PROCEDURA;**
3. **DICHIARAZIONE DI ISCRIZIONE AL REGISTRO IMPRESE DELLA COMPETENTE C.C.I.A.A. PER L'ESERCIZIO DELL'ATTIVITÀ ASSICURATIVA.**

Gli operatori interessati, in possesso dei requisiti prescritti, saranno invitati con successiva lettera di invito a partecipare alla procedura - ai sensi dell'art.50, lett. b) del d. lgs. n.36/2023 - in cui saranno anche specificate le modalità di presentazione delle offerte.

NB:

Nella documentazione di cui ai precedenti punti non devono essere inseriti elementi di natura economica.

Il portale chiede necessariamente di indicare un valore di carattere economico per completare la procedura, si prega, quindi, nello step dedicato di inserire il valore di € 1,00 = al fine procedere. DETTO VALORE NON SARA' IN NESSUN CASO CONSIDERATO.

Si precisa altresì che eventuali valori relativi ai costi della sicurezza afferenti il servizio svolto dell'operatore economico, costi del personale e costi della sicurezza da interferenza, **SE RICHIESTI DALLA PIATTAFORMA ALL'ATTO DEL CARICAMENTO DELLA MANIFESTAZIONE DI INTERESSE**, dovranno essere inseriti per un valore pari a € 0,00 =.

SI PRECISA CHE IL PRESENTE AVVISO, NON PRESUPPONE LA FORMAZIONE DI UNA GRADUATORIA DI MERITO O L'ATTRIBUZIONE DI PUNTEGGI E NON È IMPEGNATIVO PER LA FONDAZIONE, LA QUALE SI RISERVA, IN OGNI CASO E IN QUALSIASI MOMENTO, IL DIRITTO DI SOSPENDERE, INTERROMPERE, MODIFICARE O CESSARE LA PRESENTE CONSULTAZIONE.

Per ulteriori chiarimenti relativi alle attività oggetto del presente avviso, si prega di prendere contatti con: S.C. GESTIONE ACQUISTI (PROVVEDITORATO-ECONOMATO), s.giorgi@smatteo.pv.it

IL RUP
DIRETTORE DELLA S.C. GESTIONE ACQUISTI
(PROVVEDITORATO-ECONOMATO)
Dr.ssa Olivia Piccinini



RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO: Dr.ssa O. Piccinini – Direttore S.C. Gestione Acquisiti (Provveditorato-Economato)

RESPONSABILE DELL'ISTRUTTORIA: Dr.ssa S. Giorgi – S.C. Gestione Acquisiti (Provveditorato-Economato)

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

**SCHEDA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI ASSENSO
ai fini della richiesta di partecipazione ad uno studio clinico pediatrico
per gli adolescenti (età 12-17 anni)**

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA RELATIVA ALLO STUDIO:

STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE STROMALI MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI PLOMONARE SECONDARIA AD ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO

..... (nome del/della ragazzo/a),

come sai, sei stato sottoposto/a ad un trapianto allogenico di cellule staminali, hai sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare, e sei invitato/a a prendere parte ad una sperimentazione clinica che usa una nuova terapia cellulare con un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). La terapia è costituita da cellule, in particolare MSC derivate dal midollo osseo di donatori sani. Questo prodotto potrebbe essere utile ad impedire la progressione della cGVHD.

Prima di decidere se partecipare allo Studio, è importante per te capire perché lo Studio è svolto e cosa prevedrà.

Ti invitiamo a prenderti tutto il tempo necessario per leggere attentamente le seguenti informazioni e, se lo desideri, discuterne con altri, inclusi i tuoi genitori e/o il tuo medico. Ti preghiamo inoltre, nel caso in cui ci fosse qualcosa che non è chiaro o tu abbia bisogno di maggiori informazioni, di fare tutte le domande che credi necessarie.

In questo Ospedale è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi plomonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto.”



Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeneiche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

Questa ricerca è a carattere multicentrico, vale a dire sono interessati diversi Ospedali e Centri di Cura in Italia.

Che cosa si propone la ricerca

L'obiettivo principale dello studio è di impedire la progressione della cGVHD polmonare tramite un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). Le MSC sono cellule in grado di controllare la proliferazione, attivazione e le funzioni di cellule del sistema immunitario che hanno un ruolo importante nell'origine delle malattie infiammatorie polmonari acute e croniche, e il loro potenziale terapeutico è stato dimostrato in molti modelli pre-clinici di malattie polmonari. Le MSC esercitano la loro azione terapeutica attraverso il rilascio di fattori che hanno effetti anti-infiammatori e riparativi sull'endotelio polmonare danneggiato e sull'epitelio alveolare. Numerosi studi preclinici hanno dimostrato un miglioramento dei parametri associati al danno polmonare dopo somministrazione di MSC nell'ambito di patologia quali la malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. Il trasferimento adottivo di MSC migliora le lesioni polmonari indotte sperimentalmente in modelli animali pre-clinici e in polmoni umani perfusi ex-vivo. I dati preliminari nell'uomo hanno confermato i risultati preclinici: la somministrazione di MSC da midollo osseo si è dimostrata sicura in un trial di fase I/II condotto in 40 pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da moderata a severa, e 2 pazienti con ARDS severa refrattaria hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare, ottenendo la dimissione dal reparto di Terapia Intensiva.

In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi alla capacità delle MSC di prevenire o ridurre la progressione della fibrosi polmonare o epatica, attraverso la modulazione dell'infiltrato di monociti/macrofagi e B linfociti, e l'inibizione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie, come il TNF e l'interleuchina 1.

Cosa comporta la tua partecipazione alla ricerca

Nel caso tu decida di partecipare allo studio, questa ricerca prevede l'attuazione dei seguenti trattamenti:

- Ti sarà chiesto di recarti in ospedale per visite di routine, prima e dopo il trattamento con MSC. La maggior parte delle informazioni cliniche, degli esami del sangue e degli esami strumentali saranno raccolte durante le visite di routine. Durante il periodo di studio, saranno prelevate piccole quantità di sangue in più (5 ml) insieme ai campioni abituali, quando possibile

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

attraverso il catetere centrale. In totale, potrebbero essere prelevati fino a 12 campioni aggiuntivi.

- Dopo il primo trattamento, tu potrai ricevere fino a 11 dosi mensili di MSC allogene.
- Riceverai tutti i trattamenti standard anche dopo la tua dimissione dall'ospedale e sarai sottoposto/a a tutti gli esami necessari nel centro trapianti, come previsto anche dal follow-up del trapianto.
- Esami del sangue: dopo che avrai ricevuto le MSC, per studiare l'andamento delle reazioni alloimmuni che hanno dato origine alla GVHD sarà prelevata, a vari tempi e nell'ambito delle indagini di routine del trapianto, una certa quantità di sangue (massimo 5 ml aggiuntivi).
- Tutti gli altri test ed esami che fanno parte dei controlli post-trapianto saranno eseguiti come consuetudine.

La ricerca durerà 36 mesi e vi parteciperanno in questo ospedale 15 pazienti che saranno scelti tra tutti quelli che sono affetti dalla tua stessa malattia.

Se accetterai di partecipare a questo studio, sarai sottoposto/a ad una prima visita per verificare che le tue condizioni soddisfino i criteri richiesti dallo studio. In occasione di tale visita saranno prescritti:

- Test di gravidanza (nel caso di paziente femmina);
- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei segni vitali;
- Valutazione immunologica
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky / Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;

Da parte tua è richiesta la seguente collaborazione:

Avvisare il personale dello Studio se hai preso medicinali aggiuntivi oltre a quelli che ti sono stati dati per questo Studio o che sono stati concordati con il medico. Sono inclusi i medicinali senza obbligo di ricetta, le vitamine e gli integratori erboristici o alimentari.

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

La partecipazione alla sperimentazione non comporta per te alcun aggravio di spese.

Indagini a cui sarai sottoposto/a durante la ricerca

Lo studio prevede l'effettuazione delle seguenti indagini:

Nei primi 15 giorni (giorno dell'infusione, 7 e 15 giorni dopo l'infusione) effettuerai:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei parametri vitali;
- Infusione di MSC (al giorno 0 e al giorno 15);
- Valutazione immunologica (al giorno 15);
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare (al giorno 15);
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Mensilmente fino ad 1 anno dalla prima infusione effettuerai:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;
- Infusione di MSC;
- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno (al mese 2);
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Ogni 6 mesi durante il periodo di sorveglianza post infusione delle cellule MSC effettuerai:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;



Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Quali sono i benefici che potrai ricevere dalla partecipazione alla ricerca

Dalla partecipazione a questa ricerca sono prevedibili i seguenti benefici:

- ridurre i problemi polmonari che hai avuto
- ridurre il dosaggio o sospendere l'impiego di altri farmaci immunosoppressori, come gli steroidi

Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione alla ricerca

La partecipazione allo studio potrebbe comportare alcuni rischi legati alla somministrazione dei farmaci/trattamenti e/o alle indagini previste:

- Le MSC potrebbero non funzionare come previsto.
- Esiste la possibilità di reazioni al farmaco cellulare, con eruzione cutanea, sudorazione e difficoltà respiratorie. Per impedire tali reazioni, sarà somministrato un medicinale prima di ricevere le MSC.
- Stiamo ancora imparando come funziona questo trattamento e, talvolta, possono verificarsi problemi che non abbiamo mai osservato, come infezioni ed altri effetti collaterali.

È prevista una copertura assicurativa nell'eventualità di un danno correlato alla ricerca.

Qualora divengano disponibili dati che possano modificare la tua decisione di partecipare allo studio (o di continuare a parteciparvi), ne sarai tempestivamente informato/a.

Dato che per questo farmaco non è stata provata l'assenza di effetti embrio/fetotossici, i pazienti maschi e femmine potenzialmente fertili e a rischio di gravidanza devono acconsentire a consultare il medico al fine di individuare il metodo più efficace e più consono per non procreare, e quindi per non iniziare una gravidanza nel corso dello studio e informare l'eventuale partner dei possibili rischi embrio-fetotossici. Nel caso



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_per pazienti adolescenti (età 12-17 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

in cui si verificasse la gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato al fine di poter impostare il trattamento più idoneo.

Cosa succede se deciderai di non partecipare alla ricerca

Sei libero/a di non partecipare allo studio. In questo caso riceverai comunque tutte le terapie previste per la tua malattia, senza alcuna limitazione, ed i medici continueranno a seguirti con la dovuta attenzione.

Interruzione della ricerca

La tua adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e potrà essere ritirata in qualsiasi momento.

Allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che non ne ha tratto alcun giovamento o che si sono verificati effetti non desiderati.

In questo caso sarai tempestivamente informato circa ulteriori trattamenti validi per la tua malattia dei quali potrai discutere con il medico.

Informazioni circa i risultati della ricerca

Alla fine dello studio ti verranno comunicati i risultati ottenuti in generale e, in particolare, quelli che ti riguardano.

Ulteriori informazioni

Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante la ricerca sarà a disposizione il seguente personale dello Studio:

- Prof. Pietro Merli

mail: pietro.merli@opbg.net



2. DICHIARAZIONE DI ASSENSO

Io sottoscritto: _____

dichiaro di aver ricevuto dal Dottor _____

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata prima d'ora consegnata (indicare data e ora della consegna)
Data.....ora.....

Dichiaro altresì di aver potuto discutere tali spiegazioni, porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.

Accetto dunque liberamente di partecipare alla ricerca, avendo compreso completamente il significato della richiesta e i rischi e benefici che possono derivare da questa partecipazione.

Data/ora

Firma del medico che ha informato il paziente

Data/ora

Firma per assenso del paziente

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 per i bambini (età 7 – 11 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

**SCHEDA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI ASSENSO
ai fini della richiesta di partecipazione ad uno studio clinico
per i bambini (età 7 – 11 anni)**

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA RELATIVA ALLO STUDIO:

**STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE
STROMALI MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED
IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI PLOMONARE SECONDARIA AD
ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO**

Perché stiamo facendo questo studio di ricerca?



Gli studi di ricerca mirano ad ottenere nuove conoscenze che possano aiutare te e in futuro altri bambini come te.

Cosa accadrà durante lo studio?

Lo scopo di questo studio è di darti alcune cellule speciali per aiutarti a guarire e respirare meglio. Ti è stato chiesto di partecipare allo studio perché i tuoi genitori ed il tuo medico ritengono che il nuovo trattamento potrebbe aiutarti guarire.





1. Assumerai alcune cellule del sangue del tuo donatore.
2. Sarai visitato/a dal dottore e ti saranno fatti regolarmente degli esami del sangue. Riceverai le nuove cellule alcune settimane dopo il trapianto, dormirai in ospedale per un breve periodo e tua mamma o tuo papà resteranno con te
3. Durante la visita il dottore ti farà domande per sapere come stai e come sei stato dall'ultima volta che sei stato visitato.

Riteniamo che tu possa prendere parte a questo studio che durerà 36 mesi.



Cosa può accadere di buono?

Alle persone che partecipano agli studi di ricerca possono accadere cose buone che possono aiutare a stare meglio. Si tratta dei “benefici”. I benefici che potresti ottenere dalla partecipazione allo studio sono:

- le nuove cellule potrebbero aiutarti a stare meglio più in fretta
- potrebbero aiutarti a combattere la tua malattia del sangue



Che fastidi puoi avere?



Ti chiediamo di raccontare al tuo medico se ti senti poco bene, per esempio se vedi macchie sulla pelle o se hai mal di pancia.

Ma non ti preoccupare, se dovessi avere dei fastidi ti aiuteremo a stare meglio.



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

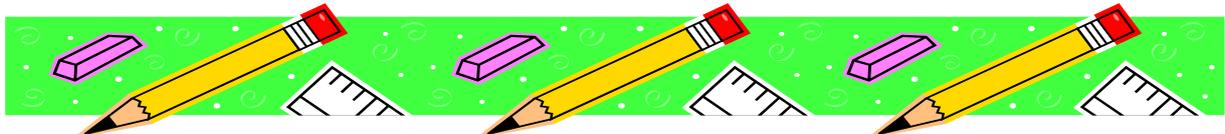
Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 per i bambini (età 7 – 11 anni)
Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione
ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto
PROTOCOLLO MYST-FACT

Domande?



Se vuoi puoi chiedere al tuo medico
dell'ospedale di spiegarti qualcosa che
non hai capito.

**Insieme ai tuoi genitori puoi decidere
se partecipare a questo studio.**



Data/ora

Scrivi il tuo nome in stampatello qui se desideri partecipare allo
studio

Data/ora

Firma del medico che ha informato il paziente

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Sponsor:	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Investigational product:	MSC
Nome generico:	cellule stromali mesenchimali
Versione:	1.0
Data Release:	26/07/2021
Sostituisce la versione:	-
Sostituisce la versione datata:	-

CELL FACTORY
IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo
Viale Golgi 19
Pavia, 27100, Italy

Confidentiality Statement

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e non sono da divulgare senza il consenso scritto della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

PAGINA FIRME

Io, sottoscritta, ho letto questa brochure e confermo che, al meglio delle mie conoscenze, descrive accuratamente le informazioni disponibili su questo prodotto.

Firma

Data

Patrizia Comoli, MD
Persona Qualificata

Cell Factory,
IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

1.1	INDICE	
1.2	GLOSSARIO	5
2.0	INTRODUZIONE	6
2.1.	Background	6
2.2	Informazioni Generali e dati biologici.....	6
2.3	Riferimenti bibliografici	7
3.0	PROPRIETA' FISICHE E FARMACEUTICHE, E FORMULAZIONE	9
3.1	Descrizione e caratteristiche del prodotto medicinale	9
3.1.1	Denominazione	9
3.1.2	Caratteristiche	9
3.2	Formulazione	10
3.2.1	Composizione prodotto infialato	10
3.2.2	Formulazioni.....	10
3.3	Eccipienti	10
3.4	Stoccaggio e manipolazione	10
3.4.1	Stoccaggio	10
3.4.1.1	Vial criopreservato.....	10
3.4.1.2	MSC dopo scongelamento	10
3.4.1.3	Stabilità	10
3.4.2	Manipolazione	10
4.0.	STUDI NON CLINICI.....	11
4.1	Farmacodinamica primaria e secondaria	11
4.2	Farmacocinetica	11
4.3	Distribuzione	12
4.4	Metabolismo	12
4.5	Escrezione	13
4.6	Interazioni farmacologiche	13
4.7	Riferimenti bibliografici	13

5.0	TOSSICOLOGIA	14
5.1	Tossicità per singola dose	14
5.2	Tossicità per dose ripetuta.....	14
5.3	Genotossicità	15
5.4.	Carcinogenicità	15
5.5	Tossicità sul sistema riproduttivo	16
5.6	Tollerabilità locale	16
5.7	Antigenicità	16
5.8	Riferimenti bibliografici	17
6.0	EFFETTI NELL’UOMO	19
6.1	Introduzione	19
6.2	Dati derivati da studi di fase I, I/II.....	19
6.2.1	GVHD acuta e cronica.....	19
6.2.2	ARDS e malattie polmonari caratterizzate da fibrosi	20
6.3	Riferimenti bibliografici	21
7.0	SOMMARIO DEI DATI E GUIDA PER LO SPERIMENTATORE.....	22
7.1	Sommario dei dati.....	22
7.2	Posologia	22
7.3	Aggiustamento della dose e della frequenza di somministrazione.....	22
7.4	Modalità di somministrazione	23

Indice delle Figure e Tabelle

Figura 1	9
Tabella 1	19

1.2 GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI

Gli acronimi sotto riportati sono elencati in ordine alfabetico.

A.I.C.	Autorizzazione Immissione in commercio
CD	Cluster di Differenziazione
CF	Cell Factory
CQ	Controllo Qualità
DMSO	Dimetilsolfossido
FSC	Forward side scatter
GMP	Good Manufacturing Procedures
GVHD	Graft versus host disease
aGVHD	Graft versus host disease acuta
HLA	Human Leukocyte Antigens
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
LAL test	Limulus ameocyte lysate
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PMTC	Preparato Medicinale per Terapia Cellulare
RP	Responsabile Produzione
RT - PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SOC	Standard of Care
SSC	Side scatter
STR	Short Tandem Repeat
TCSE	Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche

2. INTRODUZIONE

2.1 Background

Le Cellule Staminali/Stromali Mesenchimali (MSC) sono cellule multipotenti che possono essere isolate da diversi tessuti ed espanse *ex vivo* per applicazioni cliniche (1,2). Le MSC hanno riscosso grande interesse in clinica per la semplicità di isolamento ed espansione *in vitro*, e per la capacità di differenziarsi in vari tipi cellulari (3). Sono riconosciute come fondamentali costituenti della nicchia ematopoietica, dove sostengono lo sviluppo e differenziazione del sistema linfoematopoietico (3). Le MSC mostrano proprietà immunomodulatorie, sia *in vivo* sia *in vitro*, nei confronti di gran parte delle cellule del sistema immune, in grado di inibire la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T antigene specifici (4,5), di favorire l'espansione dei linfociti T dotati di attività regolatoria/soppressiva (Treg) (6,7), di bloccare la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule riducendo quindi la produzione di anticorpi (8). In letteratura è inoltre riportata la capacità delle MSC di promuovere l'attecchimento e la sopravvivenza di cellule staminali emopoietiche dopo trapianto, e di migrare verso i siti di danno dove mediano il riparo tissutale mediante rilascio di fattori trofici e molecole anti infiammatorie (9), costituite da una varietà di sostanze bioattive quali proteine (IL6, IL8 e VEGF), proteine extracellulari (collagene ed elastina) ed esosomi/microvescicole. Gli esosomi/microvescicole, contenendo proteine, microRNA e mRNA, possono influenzare l'espressione genica e la biologia delle cellule circostanti, diventando importanti mediatori della comunicazione tra cellule (10,11).

2.2. Razionale

Le MSC espanse *in vitro* mantengono la capacità di proliferare, differenziare, modulare l'azione del sistema immunitario e mediare attività antiinfiammatoria e antifibrotica. Per quanto descritto, sono considerate potenti agenti terapeutici in stati patologici caratterizzati da infiammazione o disregolazione immunitaria.

La fibrosi d'organo è associata ad elevata morbilità e mortalità, contribuendo al 45% dei decessi nei paesi sviluppati (12). Molte malattie croniche polmonari portano a fibrosi. Come emerso durante la recente pandemia da COVID-19, lesioni polmonari diffuse e progressione verso la fibrosi sono caratteristiche patologiche legate alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) post-infettiva che compromettono l'outcome a lungo termine (13), così come osservato nei riceventi di trapianto polmonare (LTx) o di cellule staminali emopoietiche (TCSE), che sviluppano un danno cronico polmonare come risultato di una reazione alloimmune (14,15). Ad oggi, le terapie farmacologiche sono risultate poco efficaci nel controllo dell'ARDS, e la gestione dei pazienti si basa essenzialmente su terapie di supporto (13). Allo stesso modo, la fibrosi polmonare ha poche opzioni terapeutiche, ed i farmaci approvati per questa indicazione non migliorano significativamente la sopravvivenza dei pazienti. Durante lo sviluppo di lesioni polmonari acute o croniche, una risposta immune alterata e processi aberranti di riapro cellulare causano un danno tissutale irreversibile, che

esita nello sviluppo di fibrosi e perdita di funzione polmonare. Gli steroidi ed altri farmaci anti-infiammatori, così come altri agenti immunomodulanti, possono avere efficacia in pazienti con malattie infiammatorie polmonari; tuttavia, le risposte, soprattutto nel danno cronico, non sono soddisfacenti, e l'impiego prolungato di questi agenti terapeutici è associato a grave tossicità.

In seguito alle recenti acquisizioni riguardo i meccanismi alla base dell'ARDS e complicanze correlate (13), la sfida consiste nell'ideare approcci innovativi per il trattamento precoce dell'ARDS per prevenire la fibrosi.

Recenti progressi scientifici hanno mostrato come una alterata risposta infiammatoria, una disfunzione della barriera endoteliale ed epiteliale e la mancata eliminazione di neutrofili attivati e detriti necrotici da parte di cellule T e/o macrofagi possano essere componenti chiave del processo patogenetico che porta alla ARDS e alla fibrosi polmonare. Di conseguenza, nuovi approcci terapeutici, come il trattamento con cellule stromali mesenchimali (MSC), possono esercitare effetti anti-infiammatori e rigenerativi sull'endotelio polmonare ed sull'epitelio alveolare danneggiati attraverso il rilascio di fattori solubili, endovesicole e trasferimento mitocondriale. Le MSC sono in grado di modulare la proliferazione, l'attivazione e le funzioni effettrici di gran parte delle cellule del sistema immunitario coinvolte nella patogenesi delle malattie polmonari infiammatorie acute e croniche. Il loro potenziale terapeutico in malattie polmonari è stato dimostrato in vivo in modelli animali. L'infusione di MSC migliora il danno polmonare acuto indotto sperimentalmente in polmoni umani perfusi ex vivo ed in modelli animali pre-clinici. I dati preliminari ottenuti nell'uomo confermano le osservazioni ottenute nei modelli animali: la somministrazione di MSC espresse da midollo osseo è risultata sicura in uno studio clinico di fase IIa condotto su 40 pazienti con ARDS di grado da moderato a severo. In questo studio, due pazienti con ARDS severa refrattaria trattati con MSC hanno mostrato un miglioramento della funzionalità polmonare, che ha portato alla sospensione della ventilazione meccanica e dimissione dall'unità di terapia intensiva (16).

Riguardo all'esperienza su ARDS virus-indotta e danno polmonare, dati pre-clinici suggeriscono che la somministrazione di MSC può ridurre in maniera significativa il danno polmonare indotto dal virus influenzale. Recenti risultati ottenuti in uno studio clinico di fase I, in pazienti affetti da polmonite virale secondaria a infezione da SarsCov-2, condotto in Cina, hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare e dell'*outcome*, con un buon profilo di sicurezza. La fattibilità e la sicurezza della terapia con MSC è stata dimostrata anche in pazienti con disfunzione cronica avanzata del trapianto di polmone (CLAD) in uno studio first-in-man (17) e in un numero limitato di pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare inclusi in studi di fase I-III per la valutazione delle infusioni di MSC nella GVHD acuta e cronica dopo TCSE (18).

2.3 Riferimenti bibliografici

1. Friedenstain AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4:267-274.

2. Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. *Human Gene Ther* 2010;21:1045-1056.
3. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-49.
4. Maccario R et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin exert a synergistic suppressive effect on *in vitro* activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:1031-2.
5. C. Bocelli-Tyndall, L. Bracci, G. Spagnoli, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) from healthy donors and auto-immune disease patients reduce the proliferation of autologous- and allogeneic-stimulated lymphocytes *in vitro*. *Rheumatology* 2007;46:403-408. PubMedID:16920750.
6. Maccario R et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005; 90:516-25.
7. Burr S, Dazzi F, Garden OA. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? *Immunol. Cell. Biol.* 2013;9:12-18.
8. Comoli P et al. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced *in vitro* by allostimulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:1196-202.
9. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cell transplantation. *Immunology Letters* 2015; 168:215-221.
10. Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. *Front Physiol.* 2012; 3:359. [PubMed: 22973239].
11. Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, Stojkovic M. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases. *Stem Cell Rev.* 2015; 11:280–7.
12. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012;18:1028-40.
13. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334-49.
14. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:483-492.
15. Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al; AIEOP-BMT Group. Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology-Bone Marrow Transplant. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192-200.
16. Matthay MA, et al Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:154-162.
17. Chambers DC, Enever D, Lawrence S, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Chronic Lung Allograft Dysfunction: Results of a First-in-Man Study. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1152-1157.
18. Fisher SA, Cutler A, Doree C, et al. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a hematological condition. *Cochrane Database Systematic Rev* 2019; 1:CD009768

3.0 PROPRIETA' FISICHE E FARMACEUTICHE, E FORMULAZIONE

3.1 Descrizione e caratteristiche del prodotto medicinale

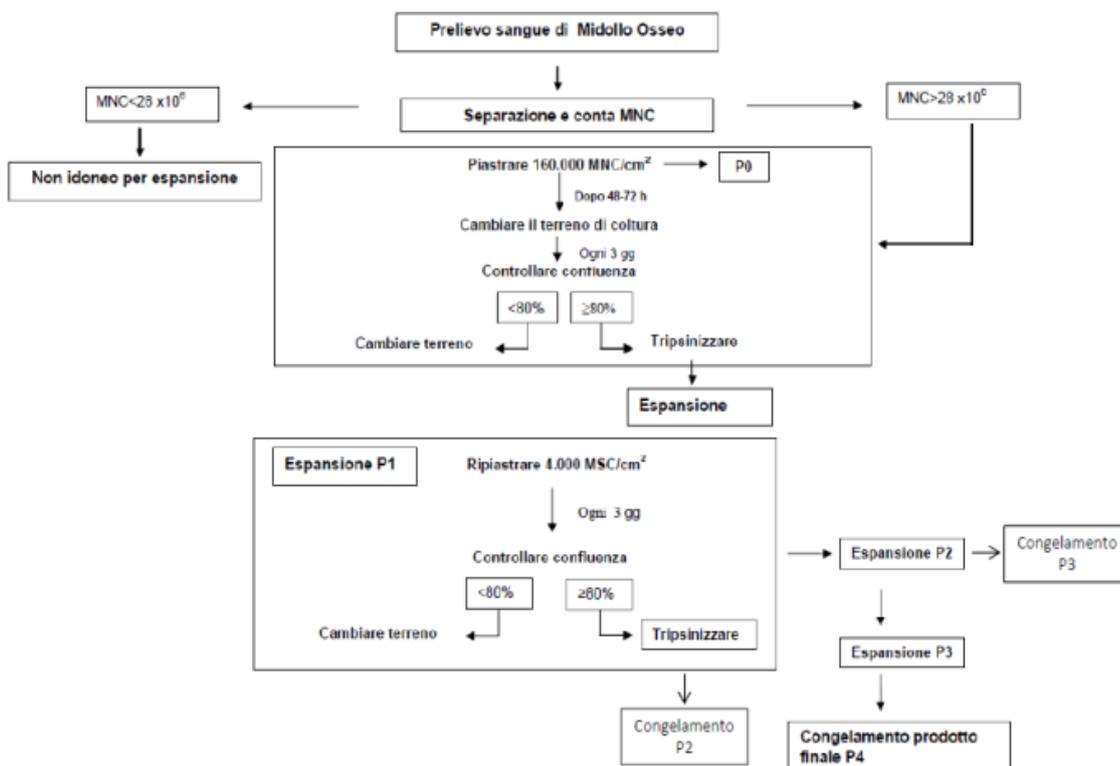
3.1.1. Denominazione: cellule stromali mesenchimali (MSC)

3.1.2. Caratteristiche:

Il farmaco cellulare è costituito dal prodotto per terapia cellulare somatica: cellule stromali mesenchimali.

Si tratta di cellule stromali mesenchimali isolate ed espanse *in vitro* da cellule mononucleate da sangue midollare di donatori sani (Figura 1). Le linee di MSC sono espanse fino a P3 che tripsinizzate, per convenzione vengono crioconservate come prodotto finale (P4). Al termine della coltura le linee sono composte da una popolazione omogenea di MSC caratterizzate dall'espressione di CD105, CD90, CD73 $\geq 95\%$ e CD19, CD34, CD45 e HLA-DR $\leq 5\%$.

Figura 1. Protocollo di isolamento ed espansione delle MSC presso la Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.



* Espansioni P2 e P3 seguono la procedura riportata per espansione P1

Principio attivo: Cellule stromali mesenchimali isolate ed espanse *in vitro* da sangue midollare.

Indicazione clinica: il PMTC/MS è destinato al trattamento di ARDS in fase post-acuta/fibrotica, CLAD in riceventi un trapianto di polmone o GVHD cronica polmonare in riceventi un TCSE allogenico.

Meccanismo d'azione: modulazione della risposta immune e attivazione dei processi riparatori tissutali mediante contatto cellula-cellula e/o rilascio di fattori solubili e/o microvescicole

3.2. Formulazione

3.2.1 *Composizione prodotto infialato*: sospensione di MSC crioconservate in soluzione fisiologica (NaCl 0.9%), 5% albumina umana, 10% dimetilsolfossido (DMSO).

3.2.2 *Formulazioni*: le MSC sono criopreservate in dosaggi che possono variare da 15×10^6 a 40×10^6 /vials.

3.3 Eccipienti

Additivi per il congelamento:

- DMSO (Alchimia): il prodotto è GMP-grade, fornito di certificato di analisi
- Albumina umana: il prodotto utilizzato è una preparazione iniettabile utilizzabile per uso clinico (AIC)
- Cloruro di sodio 0.9%: il prodotto utilizzato è una preparazione iniettabile utilizzabile per uso clinico (AIC)

3.4 Stoccaggio e manipolazione

3.4.1 *Stoccaggio*:

3.4.1.1 vial criopreservato: stoccare a temperatura uguale o inferiore a -138°C

3.4.1.2 MSC dopo scongelamento: tenere a temperatura ambiente (15° - 25°C)

3.4.1.3 Stabilità: è stata valutata la cinetica della vitalità cellulare del PMTC/MS dopo scongelamento, per definire il tempo massimo che può intercorrere fra lo scongelamento del PMTC e la sua somministrazione al paziente.

La valutazione della vitalità cellulare è effettuata mediante test di esclusione al Trypan blu. Le conte cellulari sono state effettuate a 1, 2, 3,4, 5, 6 e 24 ore dallo scongelamento. I risultati ottenuti dimostrano che entro 4 ore dallo scongelamento la vitalità del PMTC si mantiene su livelli $\geq 90\%$ della vitalità riscontrata allo scongelamento.

3.4.2 *Manipolazione*: le MSC sono cellule umane prive di contaminazione batterica e fungina. Il donatore di cellule è stato testato e validato per assenza di infezioni virali (HIV, HBV, HCV) e batteriche (sifilide). Se la sospensione cellulare dopo scongelamento viene a contatto con la cute, va lavata con disinfettante. Se viene a contatto con le mucose, va sciacquata con acqua.

La formulazione criopreservata è conservata in vapori di azoto. Vanno applicate le procedure apposite previste per la manipolazione di vials dai tank di stoccaggio, in base ai protocolli di sicurezza in atto presso ogni struttura.

4.0 STUDI NON CLINICI

4.1 Farmacodinamica primaria e secondaria

Sono stati utilizzati diversi modelli animali, a ricapitolazione del diverso impiego clinico nell'ambito di malattie immunomediate, malattie su base infiammatoria-degenerativa, malattie ad alta complessità biologica, e nell'ambito della medicina riparativa (19). Tuttavia, risulta estremamente difficile traslare i dati dei modelli animali negli studi clinici sull'uomo, a causa dei complessi meccanismi immunitari alla base dell'azione delle MSC.

Nonostante i notevoli sforzi per comparare l'efficacia delle MSC in relazione alle diverse vie di somministrazione, non si è ancora raggiunto un consenso univoco riguardo il metodo ottimale, poiché limiti e vantaggi sono associati alla situazione clinica (19). In particolare, se il meccanismo d'azione che si vuole sfruttare riguarda principalmente la differenziazione cellulare, o l'interazione con cellule immuni presenti a livello tissutale, la via locale potrebbe fornire maggiori garanzie. Tuttavia, nel caso si intenda utilizzare le MSC per la loro capacità di secernere fattori attivi, e si ritenga necessaria l'interazione con cellule immuni circolanti, la via sistemica potrebbe essere preferita, in quanto anche più facilmente gestibile.

Le più comuni vie di somministrazione possono essere suddivise in: somministrazione sistemica (principalmente infusione endovenosa) e somministrazione locale (applicazione topica, intramuscolare, iniezione diretta nei tessuti/organi), entrambe con limitazioni.

La via di somministrazione più utilizzata è l'endovenosa, che è risultata sicura, e permette la somministrazione di un elevato numero di MSC. Vari studi hanno dimostrato che il maggior numero di MSC infuse tramite questa via si localizza nel polmone (19-26). Nel tempo, in caso di infiammazione presente in altri organi, le MSC migrano dal polmone verso altri tessuti come fegato e milza (23,25) e verso i tessuti danneggiati (24).

Nel caso della patologia polmonare, la somministrazione e.v. potrebbe combinare i vantaggi di una somministrazione sistemica e di una somministrazione locale, in quanto le MSC tendono a fermarsi a livello del filtro polmonare dove possono interagire con cellule presenti a livello tissutale, e esercitare azioni biologiche attraverso pathways stimolati dal microambiente polmonare.

4.2 Farmacocinetica

Una serie di esperienze, principalmente nel modello murino, hanno ottenuto evidenze di

biodistribuzione di MSC somministrate per via endovenosa (19-22). Un primo lavoro già nel 1995 ha dimostrato la localizzazione endopolmonare, a livello di bronchi ed alveoli, di MSC iniettate per via endovenosa (21). Uno studio di cinetica che comparava la somministrazione per via intravenosa, intraarteriosa e intraperitoneale, effettuato iniettando MSC radiomarcate e seguendone il percorso attraverso analisi di imaging dinamico, ha mostrato come MSC somministrate nel torrente circolatorio si distribuiscono dapprima a livello polmonare, che costituisce il compartimento primario di biodistribuzione, ed in seguito, in misura minore, nel fegato ed in altri organi (22).

Nel caso della terapia con MSC, la biodistribuzione a livello tissutale dipende da numerosi fattori, come il diametro e la pressione dei vasi, e proprietà intrinseche cellulari come caratteristiche del citoscheletro, diametro cellulare, e capacità migratorie. Inoltre, le interazioni con il sistema immune dell'ospite condizionano la sopravvivenza e la distribuzione cellulare. Infatti, in alcuni casi, le MSC possono essere riconosciute e distrutte da cellule immuni. Inoltre, segnali infiammatori locali possono condizionare la biodistribuzione di MSC (23-24).

Quindi, per quanto concerne la patologia polmonare, quali la sindrome da distress respiratorio acuto e la conseguente fibrosi polmonare secondaria a ventilazione meccanica e ad altre cause infiammatorie, e le sindromi ostruttive polmonari secondarie ad alloimmunità post-trapianto allogenico, la somministrazione endovenosa favorisce la localizzazione a livello polmonare, e la presenza di un milieu infiammatorio può ulteriormente contribuire alla permanenza delle MSC in questa sede (22, 25-26).

Nel caso di ARDS secondaria a COVID-19, è stato inizialmente espresso il dubbio che le MSC da midollo osseo potessero esprimere recettori per SARS-CoV-2, e quindi potessero essere permissive all'infezione ed alla conseguente lisi virus-mediata, vanificando l'effetto terapeutico. Sono stati condotti esperimenti in vitro dal nostro gruppo che hanno dimostrato come i) ACE2 e TMPRSS2, due recettori per SARS-CoV-2, non sono espressi sulle MSC, incluse le MSC da midollo osseo (BM-MSc); e ii) se coltivate in presenza di virus SARS-CoV-2 (sovrinatante di coltura di cellule VERO infettate con SARS-CoV-2), le MSC di diversa origine, incluse le BM-MSc, non sono permissive all'infezione (non si osservano lesioni citopatiche virus-associate) (27). Questi dati dimostrano, quindi, come la presenza di infezione in atto da SARS-CoV-2 non abbia effetti sulle MSC eventualmente infuse.

4.3 Distribuzione

Vari studi hanno dimostrato che il maggior numero di MSC infuse per via endovenosa si localizza nel polmone (19-26).

4.4 Metabolismo

Non applicabile.

4.5 Escrezione

Non applicabile.

4.6 Interazioni farmacologiche

Non applicabile.

4.7 Riferimenti bibliografici

19. Salvadori M, Cesari N, Murgia A, Puccini P, Riccardi B, Dominici M. Dissecting the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of MSCs to Overcome Limitations in Their Clinical Translation. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019;14:1-15.
20. Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* 2012;3:297.
21. Pereira RF, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 4857–4861.
22. Gao J, et al. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissue Organs* 2001; 169: 12–20.
23. Devine S, Cobbs M, Jennings C, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003; 101:2999–3001.
24. Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J. GeneMed.* 2003; 5:1028–1038.
25. Kraitchman DL, Tatsumi M, Gilson WD, et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. *Circulation.* 2005 ; 112 :1451–1461.
26. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009;18: 683–692.
27. Avanzini MA, Mura M, Percivalle E, et al. Human mesenchymal stromal cells do not express ACE2 and TMPRSS2 and are not permissive to SARS-CoV-2 infection. *Stem Cells Transl Med* 2021;10:636-642.

5.0 TOSSICOLOGIA

5.1 Tossicità per singola dose

Studi preclinici di terapia con MSC somministrate per via endomiocardica, effettuati in modelli *in vitro* o animali, hanno evidenziato caratteristiche cellulari potenzialmente in grado di promuovere trombosi microvascolare (28-29).

Inoltre, è stato dimostrato con esperimenti *in vitro* e valutazione di parametri ematici in pazienti trattati con MSC per via endovenosa che (a) le MSC coltivate a lungo *in vitro* e/o stimulate *in vitro* dal contatto con linfociti attivati, incrementano le loro proprietà pro-trombotiche; (b) le MSC propagate *in vitro* per molti passaggi stimolano con modalità dose-dipendente il fenomeno denominato instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR) caratterizzato dalla compromissione di sopravvivenza e funzione di epatociti e cellule di isole pancreatiche dovuto ad un attacco del sistema immunitario innato (30).

Tuttavia, i dati derivati dagli studi clinici condotti nell'uomo in caso di impiego di MSC per via endovenosa o endoarteriosa, non hanno confermato un aumentato rischio di fenomeni trombotici e/o ischemici/emorragici.

In ogni caso, al fine di minimizzare i rischi di effetti collaterali causati dalla somministrazione di MSC propagate *in vitro* per un numero elevato di passaggi in coltura, saranno utilizzate cellule propagate *in vitro* a breve termine (passaggio P4).

5.2 Tossicità per dose ripetuta

Le MSC, sia autologhe sia allogene, sono state utilizzate in molti studi clinici per diverse indicazioni, ed utilizzando protocolli di coltura, stoccaggio e somministrazione molto diversi tra loro. Di seguito si riportano dati riguardanti un'analisi di safety condotta tramite revisione sistematica della letteratura e meta-analisi (31).

Eventi avversi immediati: una meta-analisi condotta su 6 trials randomizzati controllati (RCT) non ha mostrato differenze significative in termini di tossicità acuta infusione nei gruppi trattati con MSC e nei gruppi di controllo. Sei studi non randomizzati hanno riportato eventi avversi (AE) infusionali, di cui 1 caso di flebite in 1 paziente trattato con MSC. E' stata osservata una differenza significativa nello sviluppo di febbre nei gruppo trattati con MSC (Odds ratio, OR: 16.82, 95% CI: 5.33-53.10). In tutti i casi, le MSC utilizzate erano autologhe.

Eventi avversi d'organo: la meta-analisi degli studi RCT e non randomizzati controllati non ha mostrato differenze significative tra i gruppi di pazienti trattati con MSC ed i gruppi di controllo nello sviluppo di AE polmonari, cardiovascolari, gastrointestinali, renali, neurologici, ematologici, o di infezioni. Uno studio non randomizzato ha riportato lo sviluppo di infezioni in 2/8 pazienti (25%), ma non era riportata l'incidenza di infezioni nel gruppo di controllo.

Eventi avversi severi a lungo termine (decesso o sviluppo di neoplasia): sette di 8 studi RCT hanno riportato decessi; tuttavia, la meta-analisi degli studi RTC non ha mostrato

differenze significative tra i gruppi di pazienti trattati con MSC ed i gruppi di controllo (OR: 0.60, 95% CI: 0.28-1.25). Per quanto concerne lo sviluppo di neoplasia, nei 4 studi RCT che riportavano il dato non è stata osservata una differenza significativa tra i pazienti che hanno ricevuto MSC e il gruppo di controllo (OR: 2.65, 95% CI: 0.77-9.11). Due studi non randomizzati hanno riportato una frequenza di patologia neoplastica del 24% nel gruppo MSC e 16% nel gruppo di controllo, ma si trattava di recidive o progressioni di malattia di base in riceventi un TCSE allogenico per tumori ematologici, non si è verificato sviluppo di tumori de novo.

5.3 Genotossicità

Non applicabile.

5.4 Carcinogenicità

Le MSC, come tutte le cellule sottoposte a processo di propagazione in vitro, sono in stato di proliferazione e/o differenziazione in condizione non fisiologica, questo può causare un progressivo accumulo di danni al DNA con conseguente aumento del rischio di trasformazione neoplastica. Inoltre, dopo un numero di divisioni cellulari variabile da lotto a lotto, le MSC propagate in vitro, come tutte le normali cellule somatiche, rallentano il ritmo di crescita, entrano in stato di senescenza ed infine smettono di proliferare. Molti meccanismi molecolari sono stati chiamati in causa per la senescenza, compreso l'accumulo di DNA danneggiato ed il progressivo accorciamento dei telomeri. È ben noto che una normale cellula somatica può attivare specifici meccanismi molecolari (es. attivazione delle telomerasi) che le consentano di superare lo stato di senescenza. È molto importante considerare che il superamento dello stato di senescenza rappresenta un passaggio cruciale nel processo di trasformazione neoplastica. I risultati di molti studi hanno dimostrato che per le MSC umane propagate in vitro con protocolli metodologici validati, il rischio di trasformazione neoplastica è virtualmente assente (32,33). È però indispensabile tenere in considerazione che, (a) al meglio delle tecnologie attualmente disponibili, non è possibile escludere con certezza la presenza di un piccolo numero di cellule neoplastiche mescolate a milioni di MSC sane che compongono il lotto pronto per il rilascio, (b) per molte applicazioni terapeutiche descritte in letteratura, l'utilizzo di MSC allogeniche può favorire l'eliminazione di cellule eventualmente trasformate in vivo da parte del sistema immunitario dell'ospite, eventualità che non può avverarsi con l'utilizzo di MSC autologhe. La potenzialità del rischio deve essere, pertanto, attentamente pesata caso per caso con il potenziale beneficio per il paziente.

Nella fase di ricerca e sviluppo, e durante il processo di ottimizzazione e validazione della metodologia di produzione, il rischio di trasformazione è stato valutato attraverso l'analisi di molti parametri.

- a. verifica della conservazione di normale morfologia e fenotipo di membrana,
- b. verifica della conservazione del normale andamento proliferativo in vitro

- c. verifica del numero di giorni di coltura necessari ad ottenere la confluenza ad ogni P
- d. verifica della stabilità cromosomica mediante analisi del cariotipo
- e. verifica del mantenimento della capacità di entrare in senescenza, quando applicabile

A tutt'oggi non è mai stata riportata in letteratura la trasformazione spontanea in senso tumorale di MSC espresse in vitro o sviluppo di tumori in vivo a seguito di infusioni con MSC.

La carcinogenicità del PMTC MSC, testata in R&D, riguarda la preparazione di n. 15 lotti di MSC derivate da sangue midollare di donatori adulti sani, n.11 lotti di MSC derivate da tessuto di cordone ombelicale, n. 2 lotti di MSC derivate da sangue di cordone ombelicale, n.12 lotti di MSC derivate da sangue midollare di pazienti con malattia di Crohn, n. 1 lotto di MSC derivato dal sangue midollare di paziente con enteropatia autoimmune cortisone-resistente, n. 2 lotti di MSC derivati da sangue midollare di paziente con vasculite renale ANCA-associata, n. 28 lotti di MSC derivate da sangue midollare di pazienti con malattia mieloproliferativa Ph-negativa (MPN), n.10 lotti di MSC derivate da sangue midollare di pazienti con anemia di Fanconi (34-37). In nessuno dei lotti di MSC è stata osservata presenza di cellule neoplastiche. Tuttavia, n.5 lotti di MSC derivate da pazienti con MPN (37) e n.2 lotti di MSC derivate dal tessuto cordonale (36) hanno mostrato anomalie cromosomiche a passaggi superiori al P4, non associate comunque ad evidente trasformazione in senso neoplastico. Questi dati sono in linea con osservazioni della letteratura (38-41). Va sottolineato che la metodica per ottenere un numero di mitosi sufficienti all'analisi prevede la sincronizzazione cellulare, processo non fisiologico che potrebbe essere alla base delle anomalie cromosomiche osservate.

Attività pro-neoplastica delle MSC. Alcuni studi in vitro o nel modello animale hanno suggerito come le MSC possano favorire la crescita di cellule neoplastiche (42). Tuttavia, i dati di *safety* raccolti dagli studi clinici nell'uomo (31) non sembrano evidenziare un rischio indipendente di promozione/progressione neoplastica in pazienti sottoposti a terapia con MSC.

5.5 Tossicità sul sistema riproduttivo

Non applicabile.

5.6 Tollerabilità locale

Lo studio prevede la somministrazione del PMTC/MSD per via endovenosa. Non sono state ad oggi descritte reazioni nel punto di iniezione, se non un singolo episodio di flebite su circa 800 pazienti analizzati (31).

5.7 Antigenicità

Non sono state osservate reazioni immuni riconducibili ad una reazione dell'ospite verso le MSD allogene.

5.8 Riferimenti bibliografici

28. Tatsumi K, Ohashi K, Matsubara Y et al. Tissue factor triggers procoagulation in transplanted mesenchymal stem cells leading to thromboembolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;431:203–209.
29. Gleeson BM, et al. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Have Innate Procoagulant Activity and Cause Microvascular Obstruction Following Intracoronary Delivery: Amelioration by Antithrombin Therapy. *Stem Cells* 2015;33:2726-37.
30. Moll G et al. Are Therapeutic Human Mesenchymal Stromal Cells Compatible with Human Blood? *Stem Cells* 2012; 30:1565-74.
31. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, Granton J, Stewart DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2012;7(10):e47559.
32. Achille V, et al. Cell-cycle phases and genetic profile of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells expanded in vitro from healthy donors. *J Cell Biochem.* 2011; 112:1817-21.
33. Bernardo ME et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res.* 2007; 67:9142-9.
34. Bernardo ME, et al. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute. *J Cell Physiol.* 2007; 211:121-30.
35. Avanzini MA, et al. Generation of mesenchymal stromal cells in the presence of platelet lysate: a phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors. *Haematologica.* 2009; 94:1649-60.
36. Borghesi A, et al. Genomic alterations in human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells call for stringent quality control before any possible therapeutic approach. *Cytotherapy* 2013; 15:1362-73.
37. Avanzini MA, et al. Functional and genetic aberrations of in vitro-cultured marrow-derived mesenchymal stromal cells of patients with classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2014 Mar 28:1742-5.
38. Barkholt et al. On behalf of Cell Product Working Party (CPWP) and Committee for Advanced Therapies (CAT), European Medicines Agency. Risk of Tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies – Bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy* 2013; 15:753-759.
39. Capelli C et al. Frequent occurrence of non-malignant genetic alterations in clinical grade mesenchymal stromal cells expanded for cell therapy protocols. *Haematologica* 2014 ;99 :e94-e97.

40. Sensebe L et al. MSC Committee of International Society for cellular Therapy : limited acquisition of chromosomal aberrations in human adult mesenchymal stromal cells. *Cell Stem Cell*. 2012;19 :9-10.
41. Lucarelli E et al. In vitro biosafety profile evaluation of multipotent mesenchymal stem cells derived from the bone marrow of sarcoma patients. *J Transl Med*. 2014 ;12:95
42. Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, Noël D, Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*. 2003;102:3837-44.

6.0 EFFETTI NELL’UOMO

6.1 Introduzione

Ad oggi, l’uso nell’uomo delle MSC per il trattamento preventivo o curativo è stato estensivamente esplorato nel contesto di studi clinici in diverse patologie (circa 200 clinical trials con MSC, sia in atto che completati, sono registrati su <http://clinicaltrials.gov>).

L’impiego clinico di MSC è stato descritto sia nel trattamento di malattie immunomediate, sia in ambito di medicina riparativa, con risultati incoraggianti nella GvHD acuta (43-45), nelle malattie autoimmuni, incluse l’enteropatia autoimmune (46), la malattia di Crohn fistolizzante (47-48), la sclerosi multipla (49), nella fibrosi (50) e nelle malattie neuro degenerative (51-52).

Di seguito si riportano i dati che riguardano la sicurezza di impiego ed alcuni dati sull’efficacia clinica delle MSC nelle complicanze da alloimmunità dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (GVHD acuta e cronica) o trapianto di polmone, nelle malattie idiopatiche polmonari e nell’ARDS.

6.2 Dati derivati da studi di fase I/II

6.2.1 GVHD acuta e/o cronica

La GVHD acuta e la GVHD cronica sono complicanze immunomediate del TCSE, causate da un’aggressione da parte dei linfociti del donatore contro i tessuti del ricevente. La conseguenza di questo attacco immunologico è il danneggiamento dei tessuti del paziente, in particolare la cute, il tratto gastrointestinale ed il fegato nel caso della GVHD acuta, la cute ed il tessuto sottocutaneo, la mucosa del cavo orale, le congiuntive, il tratto gastrointestinale, il fegato ed il polmone nel caso della GVHD cronica. L’interessamento viscerale, in particolare del tratto gastrointestinale, fegato e polmone, sono le manifestazioni più gravi di questa patologia.

La GVHD può essere controllata con farmaci immunosoppressivi, quali ad esempio i corticosteroidi, gli inibitori delle calcineurine, antimetaboliti, ed inibitori di mTOR, o con trattamento fototerapico. Tuttavia, questi presidi possono risultare inefficaci, o essere associati ad un rischio aumentato di contrarre infezioni o di sviluppare recidiva della

malattia di base in caso di TCSE per neoplasia.

Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi (53) in cui vengono riportati i dati ottenuti dalla somministrazione di MSC allogeniche per la prevenzione (654 pazienti) o il trattamento della GVHD acuta (943 pazienti) o cronica (75 pazienti) dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. I pazienti trattati con MSC in protocolli di profilassi della GVHD hanno mostrato una OS superiore a quella osservata nei controlli (73% vs 59%) e una ridotta incidenza delle GVHD acuta (risk ratio, RR= 0.84) e GVHD cronica (RR=0.64). L'OS dei pazienti trattati per aGVHD in atto è risultata maggiore nel gruppo MSC vs. gruppo di controllo (OS MSC: 50% vs. OS controlli 25%, $p<0.0005$) e correlava positivamente con la dose di MSC somministrate ($p=0.02$). Nei pazienti con aGVHD l'overall response (OR) è stata del 67%; di questi, il 39% ha mostrato una risposta completa.

Per quanto concerne la risposta nei pazienti trattati per cGVHD, la OS all'ultimo follow-up è risultata pari al 64%, ma la mancanza di controlli nella maggior parte delle pubblicazioni non ha reso possibile un confronto con soggetti trattati con terapie farmacologiche o con fotoferesi; la OR nei 75 soggetti inclusi negli studi è stata del 66%, risultando completa nel 23% dei pazienti.

6.2.2 ARDS e malattie polmonari caratterizzate da fibrosi

Al 2021, sono in corso circa 40 trial clinici di trattamento con MSC nella ARDS e nelle patologie ad interessamento polmonare; nella Tabella 1 sono riportati i risultati degli studi ad oggi pubblicati (54-62), che riportano la sicurezza d'uso delle MSC nelle malattie polmonari degli adulti. Complessivamente sono stati studiati 151 pazienti, dei quali 104 trattati per ARDS, 30 per COPD, e 17 per fibrosi idiopatica polmonare (IPF).

Tabella 1. Risultati degli studi clinici sull'impiego di MSC allogeniche in patologie ad interessamento polmonare.

Setting clinico	N° pz	Fonte MSC	N° infusioni e dose/inf.	Eventi avversi	Outcome	Ref
ARDS Fase I Random 1:1 vs placebo	12	AT-MSC	1 dose, 1×10^6 /kg BW	AE precoci: 1 rash cutaneo in pz MC 1 decesso per MOF in gruppo MSC; 2 decessi (1 sepsi, 1 MOF) in gruppo controllo (non ascrivibili a terapia con MSC)	Non differenze significative negli outcomes tra gruppo MSC e controlli.	54
ARDS Fase I	9	BM-MSC	1 dose, $1/5/10 \times 10^6$ /kg	No AE precoci; 3 decessi per eventi non ascrivibili a terapia con MSC	Riduzione non significativa del SOFA score.	55

ARDS Fase 2a Random 2:1 vs placebo	43	BM-MSC	1 dose, 10×10^6 /kg BW	No AE precoci; 1 pz deceduto a 24h da MSC, non ascrivibile a terapia con MSC	Mortalità a 28 giorni: 30% gruppo MSC vs 15% in gruppo placebo (NS dopo aggiustamento per score: gruppo MSC aveva punteggi medi APACHE III > rispetto al gruppo placebo).	56
ARDS	17	MB-MSC	3 o 4 dosi, 1×10^6 /kg BW	No AE ascrivibili a MSC	Mortalità: 18% gruppo MSC vs 54% in controlli (caratteristiche cliniche peggiori nei controlli)	57
Early ARDS Random 1:1 vs placebo	12	UC-MSC	2 dosi, 1×10^8 /kg BW	No AE precoci ascrivibili a MSC; 2 SAE in gruppo MSC vs 16 in controlli	Sopravvivenza a 28gg: 91% gruppo MSC vs 42% in controlli. ↓citochine infiammatorie	58
ARDS Fase I	11	UC-MSC /PL-MSC	3 dosi, 2×10^8 /kg BW	AE precoci: 2 pz con brividi 5 pazienti sono deceduti a 4-19 gg da MSC (2 per ARDS, 2 per sepsi e 1 per arresto cardiaco)	Miglioramento parametri respiratori in 7 pz: linfociti <10% associati a peggior outcome ↓citochine infiammatorie	59
COPD Fase II random 1:1 vs placebo	30	BM-MSC	4 dosi, 1×10^8 /kg BW	10 AE in gruppo MSC (no AE ascrivibili a MSC) e 8 in gruppo controllo; 5 decessi per progressione COPD	Nessuna differenza statisticamente significativa in FEV1 Diminuzione PCR in pz gruppo MSC	60
IPF Fase Ib	8	PL-MSC	1 dose, $1/2 \times 10^6$ /kg BW	AE precoci: ↓ SaO2 transitoria	No effetti su fibrosi	61
IPF Fase I	9	BM-MSC	1 dose, 2/10/20 $\times 10^7$ /kg BW	No AE precoci ascrivibili a MSC; AE: >> episodi infettivi; 2 SAE: progressione IPF	Riduzione 3% della % di FVC	62

BM: Midollo osseo; AT: Tessuto adiposo; PL: placenta; MB: Menstrual blood; COPD: malattia polmonare ostruttiva cronica; ARDS: sindrome da distress acuto respiratorio; IPF: fibrosi idiopatica polmonare.

6.3 Riferimenti bibliografici

43. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2013; 163: 501-509.
44. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, et al. Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371:1579-1586.
45. Bernardo ME et al. Co-infusion of ex vivo-expanded, parental MSCs prevents life-threatening acute GVHD, but does not reduce the risk of graft failure in pediatric patients undergoing allogeneic umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:200-7.
46. Ciccocioppo R, Russo ML, Bernardo ME, et al. Mesenchymal stromal cell infusions as rescue therapy for corticosteroid-refractory adult autoimmune enteropathy. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87:909-914.
47. Ciccocioppo R, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut* 2011; 60:788-98.
48. Bernardo ME, et al. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cells in autoimmune disorders. *Ann NY Acad Sci* 2012;1266:107-117.
49. Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler.* 2010 ;4:503-10.
50. El Agha E, Kramann R, Schneider RK, Li X, Seeger W, Humphreys BD, Bellusci S. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. *Cell Stem Cell.* 2017; 21:166-177.
51. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytherapy.* 2012 ;1:56-60.
52. Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2016;73:337-44.
53. Morata-Tarifa C, Macías-Sánchez MDM, Gutiérrez-Pizarra A, Sanchez-Pernaute R. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease-a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:64.
54. Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014; 15:39.
55. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:24-32.
56. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:154-162.
57. Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Epidemic Influenza A (H7N9) Infection: A Hint for COVID-19 Treatment. *Engineering (Beijing)* 2020; 6: 1153-1161.
58. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2021;10:660-673.

59. Hashemian SR, Aliannejad R, Zarrabi M, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Res Ther* 2021;12:91.
60. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, et al. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143:1590-1598.
61. Chambers DC, Enever D, Ilic N, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19:1013-8.
62. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest*. 2017;151:971-981.

7.0 SOMMARIO DEI DATI E GUIDA PER LO SPERIMENTATORE

7.1 Sommario dei dati

Ad oggi, non sono stati rilevati eventi avversi dovuti alla somministrazione di PMTC MSC allogeneiche prodotte presso la Cell Factory della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ed utilizzate in alcuni pazienti su base individuale non ripetitiva per ARDS o patologia polmonare cronica. Per quanto concerne la sicurezza di impiego di dose singole ($1 \times 10^6/\text{Kg}$) o ripetute ($1 \times 10^6/\text{Kg}$; mediana dosi: 5.5), non sono stati registrati eventi avversi a breve o medio/lungo termine in seguito alla somministrazione di MSC nei pazienti trattati.

7.2 Posologia

Il protocollo terapeutico per la cura di ARDS in fase post-acuta/fibrotica, CLAD in riceventi un trapianto di polmone o GVHD cronica polmonare in riceventi un TCSE allogeneico prevede 2 somministrazioni di MSC alla dose di $1 \times 10^6/\text{kg}$ il giorno 0 e +15. I soggetti con ARDS saranno rivalutati, e potranno ricevere ulteriori dosi mensili (stesso dosaggio: $1 \times 10^6/\text{kg}$) fino ad un totale di 6 dosi.

I soggetti con CLAD o cGVHD riceveranno dosi mensili fino al mese +6, poi saranno rivalutati, e, in caso di risposta, potranno ricevere ulteriori dosi mensili (stesso dosaggio: $1 \times 10^6/\text{kg}$) fino al mese +12.

7.3 Aggiustamento della dose e della frequenza di somministrazione

In assenza di complicanze, il minimo numero di somministrazioni è 2 per i soggetti con ARDS e 6 per i soggetti con CLAD o cGVHD.

Considerando l'alto rischio di fibrosi nei soggetti sottoposti a ventilazione meccanica per ARDS, e di progressione del danno polmonare nei soggetti con CLAD/cGVHD polmonare, a discrezione del medico sperimentatore, sarà possibile somministrare successive infusioni a cadenza mensile, alla stessa dose ($1 \times 10^6/\text{kg}$), fino a 6 dosi per i soggetti con pregressa ARDS e fino al mese +12 per i soggetti

trapiantati con CLAD/cGVHD. I pazienti saranno monitorati per tossicità, e saranno registrati gli eventi avversi.

Non sono previste modulazioni del dosaggio. In caso di SAE ascrivibili a MSC, lo Steering Committee deciderà sull'opportunità di interrompere il trattamento. In caso di non risposta al trattamento (definita come da protocollo) al mese 6, i soggetti con CLAD/cGVHD sospenderanno il trattamento.

7.4 Modalità di somministrazione

Ricostituire il numero di vials necessario ad ottenere la dose desiderata per il peso del paziente, come indicato dallo schema di trattamento.

I vials criopreservati saranno scongelati al letto del paziente o in ambulatorio/DH in un bagnetto termostato a +37°C, aspirati in siringa precaricata con 20-40 ml di soluzione fisiologica (sodio cloruro 0.9%), e somministrati al paziente in infusione *push* lenta.

La sospensione cellulare dopo scongelamento è stabile per circa 4 ore, e va conservata a temperatura ambiente (15-25°C).



**SCHEDA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
ai fini della richiesta di partecipazione ad uno studio clinico pediatrico**

per i genitori/tutore legale

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA RELATIVA ALLO STUDIO:

**STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE
STROMALI MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED
IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI PLOMONARE SECONDARIA AD
ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO**

Cari Genitori di.....,

Come sapete, Vostro/a figlio/a è stato sottoposto/a ad un trapianto allogenico di cellule staminali, ha sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare, ed è invitato/a a prendere parte ad una sperimentazione clinica che usa una nuova terapia cellulare con un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). La terapia è costituita da cellule, in particolare MSC derivate dal midollo osseo di donatori sani. Questo prodotto potrebbe essere utile ad impedire la progressione della cGVHD.

Prima di decidere se far partecipare Vostro/a figlio/a allo Studio, è importante per Voi capire perché lo Studio è svolto e cosa prevedrà.

Vi invitiamo a prenderVi tutto il tempo necessario per leggere attentamente le seguenti informazioni e, se lo desiderate, discuterne con altri, incluso il medico di Vostro /a figlio/a. Vi preghiamo inoltre, nel caso in cui ci fosse qualcosa che non è chiaro o abbiate bisogno di maggiori informazioni, di fare tutte le domande che ritenete necessarie. È importante che Vi prendiate tutto il tempo necessario per decidere se desiderate o meno che Vostro/a figlio/a partecipi allo Studio.

In questo Ospedale è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo: Studio Clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto.



Questa ricerca è a carattere multicentrico, vale a dire sono interessati diversi Ospedali e Centri di Cura in Italia ed è una ricerca accademica o “no profit”, cioè il cui promotore è un ente, istituto o associazione senza fini di lucro.

Che cosa si propone la ricerca

Lo studio ha come obiettivo generale di impedire la progressione della cGVHD polmonare tramite un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). Le MSC sono in grado di modulare la proliferazione, attivazione e le funzioni effettrici di cellule del sistema immunitario che hanno un ruolo importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie polmonari acute e croniche, e il loro potenziale terapeutico è stato dimostrato in molti modelli pre-clinici di malattie polmonari. Le MSC esercitano la loro azione terapeutica attraverso il rilascio di fattori paracrini, con effetti anti-infiammatori e riparativi sull'endotelio polmonare danneggiato e sull'epitelio alveolare. Numerosi studi preclinici hanno dimostrato un miglioramento dei parametri associati al danno polmonare dopo somministrazione di MSC nell'ambito di patologia quali sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), disfunzione cronica del trapianto di polmone (CLAD), la malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche e la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Il trasferimento adottivo di MSC migliora le lesioni polmonari indotte sperimentalmente in modelli animali pre-clinici e in polmoni umani perfusi ex-vivo. I dati preliminari nell'uomo hanno confermato i risultati preclinici: la somministrazione di MSC da midollo osseo si è dimostrata sicura in un trial di fase I/II condotto in 40 pazienti con ARDS da moderata a severa, e 2 pazienti con ARDS severa refrattaria hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare, ottenendo la dimissione dal reparto di Terapia Intensiva.

In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi alla capacità delle MSC di prevenire o ridurre la progressione della fibrosi polmonare o epatica, attraverso la modulazione dell'infiltrato di monociti/macrofagi e B linfociti, e l'inibizione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie, come il TNF e l'interleuchina 1.

Tale ricerca potrebbe condurre all'individuazione, anche inattesa, di nuovi processi, procedure, metodologie o trattamenti, che potrebbero costituire oggetto di domanda di brevetto.



Cosa comporta la partecipazione di vostro/a figlio/a alla ricerca

Nel caso decidiate di far partecipare Vostro/a figlio/a allo studio, questo studio prevede l'infusione di MSC allogene che saranno somministrate a Vostro/a figlio/a da 6 a 12 volte. Dopo le prime 6 dosi mensili, sarà effettuata una rivalutazione della cGVHD. In caso di non risposta al trattamento, questo sarà sospeso, e Vostro/a figlio/a riceverà altre terapie per la GVHD. Se sarà osservata risposta, la terapia continuerà per altre 6 dosi mensili.

Dopo che Vostro/a figlio/a avrà ricevuto le MSC, per studiare l'andamento delle reazioni alloimmuni che hanno dato origine alla GVHD sarà prelevata, a vari tempi e nell'ambito delle indagini di routine del trapianto, una certa quantità di sangue (massimo 5 ml aggiuntivi).

Tutti gli altri test ed esami che fanno parte dei controlli post-trapianto saranno eseguiti come consuetudine.

Vostro/a figlio/a riceverà tutti i trattamenti standard anche dopo la sua dimissione dall'ospedale e sarà sottoposto/a a tutti gli esami necessari nel centro trapianti, come previsto anche dal follow-up del trapianto.

Inoltre, lo studio prevede la raccolta di un'aliquota aggiuntiva di sangue (5 ml) nell'ambito di un prelievo previsto da buona pratica clinica, quando possibile attraverso il catetere centrale. In totale potrebbero essere prelevati fino a 12 campioni aggiuntivi.

Dopo essere state raccolte, il materiale biologico di Vostro/a figlio/a verrà codificato subito dopo il prelievo: la codificazione significa che il nome e cognome verranno associati ad un codice che conserverà esclusivamente il ricercatore responsabile Prof. Pietro Merli; ciò consente di proteggere il più possibile la riservatezza e al tempo stesso consente di risalire, tramite codice singolo), al soggetto una volta che i dati ottenuti possano essergli di beneficio o comunque tali da permettergli future decisioni responsabili.

La ricerca durerà 36 mesi e vi parteciperanno in questo ospedale 15 pazienti che saranno selezionati, sulla base di criteri scientifici da parte del ricercatore, tra tutti quelli che sono affetti dalla stessa malattia di vostro/a figlio/a.

Se accettate di far partecipare vostro/a figlio/a a questo studio egli/ella sarà sottoposto/a ad una prima visita per verificare che le sue condizioni soddisfino i criteri richiesti dallo studio. In occasione di tale visita a Vostro/a figlio/a sarà chiesto di recarsi in ospedale per visite di routine, prima e dopo il trattamento con MSC. La maggior parte delle informazioni cliniche, degli esami del sangue e degli esami strumentali saranno raccolte durante le visite di routine. Da parte vostra è richiesta la seguente collaborazione: è importante che, durante il periodo dello Studio, Voi avviate il personale dello Studio



se Vostro/a figlio/a ha preso medicinali aggiuntivi oltre a quelli che gli/le sono stati dati per questo Studio o che sono stati concordati con il medico. Sono inclusi i medicinali senza obbligo di ricetta, le vitamine e gli integratori erboristici o alimentari.

La partecipazione alla sperimentazione non comporta per voi alcun aggravio di spese.

Indagini a cui Vostro/a figlio/a sarà sottoposto/a durante la ricerca

Lo studio prevede l'effettuazione delle seguenti indagini:

Nella fase di screening Vostro/a figlio/a effettuerà:

- Test di gravidanza (nel caso di paziente femmina);
- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei segni vitali;
- Valutazione immunologica
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky / Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;

Nei primi 15 giorni (giorno dell'infusione, 7 e 15 giorni dopo l'infusione) Vostro/a figlio/a effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei parametri vitali;
- Infusione di MSC (al giorno 0 e al giorno 15);
- Valutazione immunologica (al giorno 15);
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare (al giorno 15);
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.



Mensilmente fino ad 1 anno dalla prima infusione Vostro/a figlio/a effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;
- Infusione di MSC;
- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno (al mese 2);
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Ogni 6 mesi durante il periodo di sorveglianza post infusione delle cellule MSC Vostro/a figlio/a effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;
- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Quali sono i benefici che vostro/a figlio/a potrà ricevere dalla partecipazione alla ricerca

Dalla partecipazione a questa ricerca non sono prevedibili benefici immediati/diretti.

Le MSC potrebbero riuscire a:

- ridurre o prevenire la progressione del danno polmonare da cGVHD
- prevenire l'instaurarsi della fibrosi polmonare



- ridurre il dosaggio o sospendere l'impiego di altri farmaci immunosoppressori, come gli steroidi

Partecipando a questo studio, Vostro/a figlio/a potrebbe aiutare altri pazienti a ottenere un trattamento migliore in futuro.

Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione alla ricerca

La partecipazione allo studio potrebbe comportare alcuni rischi legati alla somministrazione dei farmaci/trattamenti e/o alle indagini di controllo previste:

- Le MSC potrebbero non funzionare come previsto.
- Esiste la possibilità di reazioni al farmaco cellulare, con eruzione cutanea, sudorazione e difficoltà respiratorie. Per impedire tali reazioni, a Vostro/a figlio/a sarà somministrato un medicinale prima di ricevere le MSC.
- Le MSC, avendo azione immunomodulante, potrebbero teoricamente aumentare il rischio di infezioni opportunistiche: questo effetto non è stato osservato nelle sperimentazioni cliniche descritte ad oggi. I farmaci immunosoppressivi, come steroidi ad altri agenti, che costituiscono una alternativa terapeutica, si associano ad un alto rischio di infezioni opportunistiche.
- È stato segnalato come le MSC potrebbero teoricamente aumentare il rischio di trombosi: questo effetto non è stato osservato nelle sperimentazioni cliniche descritte ad oggi.

Qualora divengano disponibili dati che possano modificare la Vostra decisione di far partecipare Vostro/a figlio/a allo studio (o di permettere che la sua partecipazione ad esso continui), ne sarete tempestivamente informati.

Un altro possibile rischio è la possibilità di essere identificato come portatore della patologia, ma è un rischio residuale essendo la sua identità mantenuta riservata e protetta nell'ambito dello studio.

Dato che per questo trattamento non è stata provata l'assenza di effetti embrio/fetotossici, i pazienti maschi e femmine potenzialmente fertili e a rischio di gravidanza devono acconsentire a consultare il medico al fine di individuare il metodo più efficace e più consono per non procreare, e quindi per non iniziare una gravidanza nel corso dello studio e informare l'eventuale partner dei possibili rischi embrio-fetotossici. Nel caso in cui si verificasse la gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato per poter eventualmente iniziare a monitorare la gravidanza



e, nel caso di paziente di sesso femminile, interrompere la sua partecipazione al trattamento di studio.

È possibile che il trattamento con MCS a distanza di tempo possa causare una riduzione o la perdita della fertilità. Di conseguenza, prima del trattamento, dovrete parlare con lo sperimentatore che segue vostro/a figlio/a su come potrà essere possibile preservare la fertilità (crioconservazione di tessuto ovarico o di tessuto spermatico, seppur ancora in fase sperimentale). La raccolta di questi tessuti può essere effettuata negli adolescenti puberi prima del trattamento chemioterapico, sempre che la modalità di prelievo non rechi danno al paziente, ed è comunque a discrezione di ogni Centro Responsabile. Questa procedura potrebbe dare in futuro a vostro/a figlio/a la possibilità di procreare. La raccolta di tessuto ovarico o di tessuto spermatico non è però prevista presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ma può essere effettuata rivolgendosi ad altri centri italiani autorizzati.

Assicurazione

È prevista un'adeguata copertura assicurativa nell'eventualità di un danno correlato alla ricerca.

DA INSERIRE: numero polizza e compagnia

Cosa succede se deciderete di non far partecipare vostro/a figlio/a alla ricerca

Voi siete liberi di non far partecipare vostro/a figlio/a allo studio. In questo caso egli/ella riceverà, comunque, tutta l'assistenza prevista per la sua malattia, senza alcuna limitazione, ed i medici continueranno a seguirlo secondo la buona pratica clinica.

In tal caso, potrete discutere con il medico di Vostro/a figlio/a riguardo a trattamenti alternativi disponibili:

- terapia con farmaci immunosoppressivi;
- altri trattamenti sperimentali.

Interruzione della ricerca

La Vostra adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e potrà da Voi essere ritirata in qualsiasi momento.



Allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che Vostro/a figlio/a non ha tratto alcun giovamento o che si sono verificati effetti non desiderati.

In questo caso sarete tempestivamente informati circa ulteriori trattamenti validi per la malattia di Vostro/a figlio/a, dei quali potrete discutere con il medico.

Facendo seguito ad una, eventuale, personale richiesta i campioni forniti potranno essere distrutti in qualsiasi momento. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che riguardano Vostro/a figlio/a, fermo restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Informazioni circa i risultati della ricerca

Alla fine dello studio vi saranno comunicati i risultati ottenuti in generale e, in particolare, quelli che riguardano Vostro/a figlio/a.

Ulteriori informazioni

Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante la ricerca sarà a disposizione il seguente personale dello Studio:

- Prof. Pietro Merli
mail: pietro.merli@opbg.net

Il protocollo dello studio che vi è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki, ed è stato approvato dal Comitato Etico di questo Ospedale.

Voi potete segnalare qualsiasi fatto che riteniate opportuno evidenziare, relativamente alla sperimentazione che riguarda vostro/a figlio/a, al Comitato Etico di questo Ospedale. La segnalazione dovrà essere inoltrata all'attenzione del Presidente del Comitato Etico, Ospedale Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma



2. DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto: _____

genitore/tutore di _____

dichiaro di aver ricevuto dal Dottor _____

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata prima d'ora consegnata (indicare data e ora della consegna)
Data.....ora.....

Dichiaro altresì di aver potuto discutere tali spiegazioni, porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.

Accetto dunque liberamente di far partecipare mio/a figlio/a alla ricerca, avendo compreso completamente il significato della richiesta e i rischi e benefici che possono derivare da questa partecipazione.

Sono stato informato, inoltre, del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione (assicurativa, clinico-scientifica, farmaco-terapeutica) relativa alla ricerca ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

ACCONSENTO che:

- I campioni prelevati siano conservati presso per _____-(INSERIRE IL LUOGO E IL TEMPO di conservazione COERENTEMENTE A QUESTO ESPLICITATO NELL'INFORMATIVA) SI NO
- I campioni vengano conservati in maniera codificata (solo il ricercatore conserverà il codice e potrà risalire all'identità di mio/a figlio/a) SI NO
- i campioni e i dati ad essi associati siano utilizzati per eventuali ricerche future le cui finalità e i cui obiettivi siano direttamente correlati con quelli della ricerca originaria, escluse eventuali ricerche genetiche future SI NO
- di venire ricontattato in futuro per eventuali ricerche genetiche o ricerche future non correlate, per obiettivi e finalità, alla ricerca originaria SI NO
- i campioni siano condivisi con altri sperimentatori per scopi scientifici direttamente collegati con quelli originari SI NO



- i campioni e i dati ad essi associati siano utilizzati dai ricercatori, nel rispetto della riservatezza e siano condivise in forma anonima con altri ricercatori secondo le previsioni della normativa vigente SI NO
- i risultati acquisiti mediante il compimento delle indagini con uso dei campioni e dei dati ad essi associati siano utilizzati in forma anonima per pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici SI NO
- i risultati acquisiti mediante il compimento delle indagini con uso dei campioni e dei dati ad essi associati siano utilizzati, in forma anonima, per l'elaborazione ed il deposito di eventuali nuove domande di brevetto presso gli organi competenti nazionali e/o internazionali SI NO

DICHIARO di:

- aver ricevuto informazioni sulla possibilità di revocare il consenso alla conservazione e/o utilizzo dei campioni e dei dati ad essi associati in qualunque momento e per qualunque motivazione
- essere consapevole di ricevere informazioni su eventuali risultati inattesi di rilevanza clinica per la salute di mio/a figlio/a (possibilità diagnostiche, terapeutiche o per scelte riproduttive)

Data/ora	Firma del medico che ha informato il genitore/tutore
Data/ora	Firma del genitore/tutore
Data/ora	Firma del genitore/tutore

[Nel caso il genitore/tutore non possa firmare]¹

¹ Se il genitore/tutore o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone indipendente dallo sperimentatore e dallo sponsor deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare personalmente la dichiarazione di consenso informato dopo che il modulo stesso e qualsiasi altra informazione scritta siano stati letti e spiegati al soggetto o ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto e questi abbiano fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio.

**SCHEDA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
ai fini della richiesta di partecipazione ad uno studio clinico
per un paziente maggiorenne**

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA RELATIVA ALLO STUDIO:

***STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE STROMALI
MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI
POMONARE SECONDARIA AD ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO***

Caro,

Come sa, Lei è stato sottoposto/a ad un trapianto allogenico di cellule staminali, ha sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare, ed è invitato/a a prendere parte ad una sperimentazione clinica che usa una nuova terapia cellulare con un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). La terapia è costituita da cellule, in particolare MSC derivate dal midollo osseo di donatori sani. Questo prodotto potrebbe essere utile ad impedire la progressione della cGVHD.

Prima di decidere se partecipare allo Studio, è importante per Lei capire perché lo Studio è svolto e cosa prevedrà.

La invitiamo a prendere tutto il tempo necessario per leggere attentamente le seguenti informazioni e, se lo desiderate, discuterne con altri, incluso il vostro medico. La preghiamo inoltre, nel caso in cui ci fosse qualcosa che non è chiaro o abbiate bisogno di maggiori informazioni, di fare tutte le domande che ritenete necessarie.

E' importante che Vi prendiate tutto il tempo necessario per decidere se desiderate o meno partecipare allo Studio.

In questo Ospedale è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”. Questa ricerca è a carattere multicentrico, vale a dire sono

interessati diversi Ospedali e Centri di Cura in Italia ed è una ricerca accademica o “no profit”, cioè il cui promotore è un ente, istituto o associazione senza fini di lucro.

Che cosa si propone la ricerca

Lo studio ha come obiettivo generale di impedire la progressione della cGVHD polmonare o epatica tramite un prodotto sperimentale chiamato cellule stromali mesenchimali (MSC). Le MSC sono in grado di modulare la proliferazione, attivazione e le funzioni effettrici di cellule del sistema immunitario che hanno un ruolo importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie polmonari acute e croniche, e il loro potenziale terapeutico è stato dimostrato in molti modelli pre-clinici di malattie polmonari. Le MSC esercitano la loro azione terapeutica attraverso il rilascio di fattori paracrini, con effetti anti-infiammatori e riparativi sull’endotelio polmonare danneggiato e sull’epitelio alveolare. Numerosi studi preclinici hanno dimostrato un miglioramento dei parametri associati al danno polmonare dopo somministrazione di MSC nell’ambito di patologia quali sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), disfunzione cronica del trapianto di polmone (CLAD), la malattia del trapianto contro l’ospite cronica (cGVHD) polmonare dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche e la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Il trasferimento adottivo di MSC migliora le lesioni polmonari indotte sperimentalmente in modelli animali pre-clinici e in polmoni umani perfusi ex-vivo. I dati preliminari nell’uomo hanno confermato i risultati preclinici: la somministrazione di MSC da midollo osseo si è dimostrata sicura in un trial di fase I/II condotto in 40 pazienti con ARDS da moderata a severa, e 2 pazienti con ARDS severa refrattaria hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare, ottenendo la dimissione dal reparto di Terapia Intensiva.

In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi alla capacità delle MSC di prevenire o ridurre la progressione della fibrosi polmonare o epatica, attraverso la modulazione dell’infiltrato di monociti/macrofagi e B linfociti, e l’inibizione dell’espressione di citochine pro-infiammatorie, come il TNF e l’interleuchina 1.



Tale ricerca potrebbe condurre all'individuazione, anche inattesa, di nuovi processi, procedure, metodologie o trattamenti, che potrebbero costituire oggetto di domanda di brevetto.

Cosa comporta la partecipazione alla ricerca

Nel caso decida di partecipare allo studio, questo studio prevede l'infusione di MSC che saranno somministrate da 6 a 12 volte. Dopo le prime 6 dosi mensili, sarà effettuata una rivalutazione della cGVHD. In caso di non risposta al trattamento, questo sarà sospeso, e Lei riceverà altre terapie per la GVHD. Se sarà osservata risposta, la terapia continuerà per altre 6 dosi mensili.

Dopo che Lei avrà ricevuto le MSC, per studiare l'andamento delle reazioni alloimmuni che hanno dato origine alla GVHD sarà prelevata, a vari tempi e nell'ambito delle indagini di routine del trapianto, una certa quantità di sangue (massimo 5 ml aggiuntivi).

Tutti gli altri test ed esami che fanno parte dei controlli post-trapianto saranno eseguiti come consuetudine.

Lei riceverà tutti i trattamenti standard anche dopo la sua dimissione dall'ospedale e sarà sottoposto/a a tutti gli esami necessari nel centro trapianti, come previsto anche dal follow-up del trapianto.

Inoltre, lo studio prevede la raccolta di un'aliquota aggiuntiva di sangue (5 ml) nell'ambito di un prelievo previsto da buona pratica clinica, quando possibile attraverso il catetere centrale. In totale potrebbero essere prelevati fino a 12 campioni aggiuntivi.

Dopo essere state raccolte, il suo materiale biologico verrà codificato subito dopo il prelievo: la codificazione significa che il nome e cognome verranno associati ad un codice che conserverà esclusivamente il ricercatore responsabile Prof. Pietro Merli; ciò consente di proteggere il più possibile la riservatezza e al tempo stesso consente di risalire, tramite codice singolo), al soggetto una volta che i dati ottenuti possano essergli di beneficio o comunque tali da permettergli future decisioni responsabili.

La ricerca durerà 36 mesi e vi parteciperanno in questo ospedale 15 pazienti che saranno selezionati, sulla base di criteri scientifici da parte del ricercatore, tra tutti quelli che sono affetti dalla stessa Sua malattia.



Se accetta di partecipare a questo studio Lei sarà sottoposto/a ad una prima visita per verificare che le sue condizioni soddisfino i criteri richiesti dallo studio. In occasione di tale visita Le sarà chiesto di recarsi in ospedale per visite di routine, prima e dopo il trattamento con MSC. La maggior parte delle informazioni cliniche, degli esami del sangue e degli esami strumentali saranno raccolte durante le visite di routine. Da parte Sua è richiesta la seguente collaborazione: è importante che, durante il periodo dello Studio, Lei avvisi il personale dello Studio se ha preso medicinali aggiuntivi oltre a quelli che gli/le sono stati dati per questo Studio o che sono stati concordati con il medico. Sono inclusi i medicinali senza obbligo di ricetta, le vitamine e gli integratori erboristici o alimentari.

La partecipazione alla sperimentazione non comporta per Lei alcun aggravio di spese.

Indagini a cui sarà sottoposto/a durante la ricerca

Lo studio prevede l'effettuazione delle seguenti indagini:

Nella fase di screening Vostro/a figlio/a effettuerà:

- Test di gravidanza (nel caso di paziente femmina);
- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei segni vitali;
- Valutazione immunologica
- Sorveglianza dell'infezione;
- Punteggio Lansky / Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;

Nei primi 15 giorni (giorno dell'infusione, 7 e 15 giorni dopo l'infusione) effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione dei parametri vitali;

“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

- Infusione di MSC (al giorno 0 e al giorno 15);
- Valutazione immunologica (al giorno 15);
- Sorveglianza dell’infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare (al giorno 15);
- Ventilazione e supporto di ossigeno;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Mensilmente fino ad 1 anno dalla prima infusione effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;
- Infusione di MSC;
- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell’infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;
- Prove di funzionalità polmonare;
- Ventilazione e supporto di ossigeno (al mese 2);
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Ogni 6 mesi durante il periodo di sorveglianza post infusione delle cellule MSC effettuerà:

- Esame fisico e valutazione della malattia;
- Esami ematochimici;
- Rilevazione parametri vitali;
- Valutazione immunologica;
- Sorveglianza dell’infezione;
- Punteggio Lansky/Karnofsky;

“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

- Prove di funzionalità polmonare;
- TC polmonare;
- Somministrazione di farmaci concomitanti;
- Valutazione eventi avversi.

Quali sono i benefici che potrà ricevere dalla partecipazione alla ricerca

Dalla partecipazione a questa ricerca non sono prevedibili benefici immediati/diretti.

Le MSC potrebbero riuscire a:

- ridurre o prevenire la progressione del danno polmonare da cGVHD
- prevenire l’instaurarsi della fibrosi polmonare
- ridurre il dosaggio o sospendere l’impiego di altri farmaci immunosoppressori, come gli steroidi

Partecipando a questo studio, Lei potrebbe aiutare altri pazienti a ottenere un trattamento migliore in futuro.

Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione alla ricerca

La partecipazione allo studio potrebbe comportare alcuni rischi legati alla somministrazione dei farmaci/trattamenti e/o alle indagini di controllo previste:

- Le MSC potrebbero non funzionare come previsto.
- Esiste la possibilità di reazioni al farmaco cellulare, con eruzione cutanea, sudorazione e difficoltà respiratorie. Per impedire tali reazioni, sarà somministrato un medicinale prima di ricevere le MSC.
- Le MSC, avendo azione immunomodulante, potrebbero teoricamente aumentare il rischio di infezioni opportunistiche: questo effetto non è stato osservato nelle sperimentazioni cliniche descritte ad oggi. I farmaci immunosoppressivi, come steroidi ad altri agenti, che costituiscono una alternativa terapeutica, si associano ad un alto rischio di infezioni opportunistiche.
- E’ stato segnalato come le MSC potrebbero teoricamente aumentare il rischio di trombosi: questo effetto non è stato osservato nelle sperimentazioni

Versione OPBG 1.1 del 06/10/2021_ paziente maggiorenne
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

cliniche descritte ad oggi.

Un altro possibile rischio è la possibilità di essere identificato come portatore della patologia, ma è un rischio residuale essendo la Sua identità mantenuta riservata e protetta nell’ambito dello studio.

Qualora divengano disponibili dati che possano modificare la Sua decisione a partecipare allo studio (o di permettere che la sua partecipazione ad esso continui), ne sarà tempestivamente informato.

Dato che per questo farmaco non è stata provata l’assenza di effetti embrio/fetotossici, i pazienti maschi e femmine potenzialmente fertili e a rischio di gravidanza devono acconsentire a consultare il medico al fine di individuare il metodo più efficace e più consono per non procreare, e quindi per non iniziare una gravidanza nel corso dello studio e informare l’eventuale partner dei possibili rischi embrio-fetotossici. Nel caso in cui si verificasse la gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato per poter eventualmente iniziare a monitorare la gravidanza e, nel caso di paziente di sesso femminile, interrompere la sua partecipazione allo studio.

È possibile che il trattamento con MSC a distanza di tempo possa causare una riduzione o la perdita della fertilità. Di conseguenza, prima del trattamento, dovrà parlare con lo sperimentatore che La segue su come potrà essere possibile preservare la fertilità (crioconservazione di tessuto ovarico o di tessuto spermatico, seppur ancora in fase sperimentale). La raccolta di questi tessuti può essere effettuata prima del trattamento chemioterapico, sempre che la modalità di prelievo non rechi danno al paziente, ed è comunque a discrezione di ogni Centro Responsabile. Questa procedura potrebbe darLe in futuro la possibilità di procreare. La raccolta di tessuto ovarico o di tessuto spermatico non è però prevista presso l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ma può essere effettuata rivolgendosi ad altri centri italiani autorizzati.

Assicurazione

E’ prevista un’adeguata copertura assicurativa nell’eventualità di un danno correlato alla ricerca.

L’assicurazione a copertura dei danni cagionati ai soggetti dall’attività di questa ricerca per l’intero periodo della stessa e della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia.

DA INSERIRE numero polizza e compagnia

Cosa succede se deciderà di non partecipare alla ricerca

Lei è libero/a di non partecipare allo studio. In questo caso riceverà, comunque, tutte le terapie previste per la Sua malattia, senza alcuna limitazione, ed i medici continueranno a seguirla con la dovuta attenzione.

In tal caso, potrete discutere con il medico riguardo a trattamenti alternativi disponibili:

- terapia con farmaci immunosoppressivi;
- altri trattamenti sperimentali.

Interruzione della ricerca

La Sua adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e potrà da Lei essere ritirata in qualsiasi momento.

Allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che Lei non ha tratto alcun giovamento o che si sono verificati effetti non desiderati.

In questo caso sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la Sua malattia, dei quali potrà discutere con il medico.

Facendo seguito ad una, eventuale, personale richiesta i campioni forniti potranno essere distrutti in qualsiasi momento. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che La riguardano, fermo restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Informazioni circa i risultati della ricerca

Alla fine dello studio Le saranno comunicati i risultati ottenuti in generale e, in particolare, quelli che la riguardano.



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Versione OPBG 1.1 del 06/10/2021_ paziente maggiorenne

“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

Ulteriori informazioni

Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante la ricerca sarà a disposizione il medico dello Studio che La informerà e discuterà con Lei queste nuove informazioni. In base alle nuove conoscenze, potrete decidere se continuare lo studio; il Medico potrebbe ritenere che sia nel suo interesse ritirarsi. In questo caso Le spiegherà i motivi per cui è meglio che non continui a parteciparvi e organizzerà per lei cure mediche adatte.

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki, ed è stato approvato dal Comitato Etico di questo Ospedale.

Lei può segnalare qualsiasi fatto che ritenga opportuno evidenziare, relativamente alla sperimentazione che la riguarda, al Comitato Etico di questo Ospedale. La segnalazione dovrà essere inoltrata all'attenzione del Presidente del Comitato Etico, Ospedale Bambino Gesù, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma.

2. DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto: _____

dichiaro di aver ricevuto dal Dottor _____

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata prima d'ora consegnata (indicare data e ora della consegna)
Data.....ora.....

Dichiaro altresì di aver potuto discutere tali spiegazioni, porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.

Accetto dunque liberamente di partecipare alla ricerca, avendo compreso completamente il significato della richiesta e i rischi e benefici che possono derivare da questa partecipazione.

Sono stato informato, inoltre, del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione (assicurativa, clinico-scientifica, farmaco-terapeutica) relativa alla ricerca ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

ACCONSENTO che:

- I campioni prelevati siano conservati presso per _____-(INSERIRE IL LUOGO E IL TEMPO di conservazione COERENTEMENTE A QUESTO ESPLICITATO NELL'INFORMATIVA) SI NO
- I campioni vengano conservati in maniera codificata (solo il ricercatore conserverà il codice e potrà risalire, tramite codice, alla mia identità) SI NO
- i campioni e i dati ad essi associati siano utilizzati per eventuali ricerche future le cui finalità e i cui obiettivi siano direttamente correlati con quelli della ricerca originaria, escluse eventuali ricerche genetiche future SI NO
- di venire ricontattato in futuro per eventuali ulteriori ricerche genetiche o ricerche future non correlate, per obiettivi e finalità, alla ricerca originaria SI NO
- i campioni siano condivisi con altri sperimentatori per scopi scientifici direttamente collegati con quelli originari SI NO



“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

- i campioni e i dati ad essi associati siano utilizzati dai ricercatori, nel rispetto della riservatezza e siano condivise in forma anonima con altri ricercatori secondo le previsioni della normativa vigente SI NO
- i risultati acquisiti mediante il compimento delle indagini con uso dei campioni e dei dati ad essi associati siano utilizzati in forma anonima per pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici SI NO
- i risultati acquisiti mediante il compimento delle indagini con uso dei campioni e dei dati ad essi associati siano utilizzati, in forma anonima, per l’elaborazione ed il deposito di eventuali nuove domande di brevetto presso gli organi competenti nazionali e/o internazionali SI NO

DICHIARO di:

- aver ricevuto informazioni sulla possibilità di revocare il consenso alla conservazione e/o utilizzo dei campioni e dei dati ad essi associati in qualunque momento e per qualunque motivazione
- essere consapevole di ricevere informazioni su eventuali risultati inattesi di rilevanza clinica per la mia salute (possibilità diagnostiche, terapeutiche o per scelte riproduttive)

Data/ora

Firma del medico che ha informato il paziente maggiorenne

Data/ora

Firma del paziente maggiorenne



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Versione OPBG 1.1 del 06/10/2021_ paziente maggiorenne

“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogene per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

[Nel caso il paziente maggiorenne non possa firmare]¹

Io sottoscritto: _____

Confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig. _____ e

confermo l'impossibilità di quest'ultimo di esprimere per iscritto il proprio consenso.

Data

Firma del testimone indipendente

[Nel caso il paziente maggiorenne straniero non comprenda la lingua italiana]

Io sottoscritto: _____

confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig. _____ e

confermo di aver esercitato la funzione di tramite e favorito la comprensione dell'informativa.

Data ____/____/____

(firma di eventuale mediatore culturale)

¹ Se il paziente maggiorenne non è in grado di leggere, un testimone indipendente dallo sperimentatore e dallo sponsor deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare personalmente la dichiarazione di consenso informato dopo che il modulo stesso e qualsiasi altra informazione scritta siano stati letti e spiegati al soggetto e questo abbia fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio.

**SCHEDA INFORMATIVA PRIVACY E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
al trattamento dei dati personali nell’ambito della ricerca**

per paziente adulto

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA PRIVACY

RICERCA

**STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE STROMALI
MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI
POMONARE SECONDARIA AD ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO**

Gentile Signora/Egregio Signore,

l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Le fornisce le informazioni di seguito riportate relative al trattamento dei dati personali per effetto del nuovo Regolamento Europeo 2016/679 entrato in vigore il 25 maggio 2018. Si tratta di informazioni che la riguardano e di cui l’Ospedale entrerà in possesso avendo Lei acconsentito alla partecipazione allo studio clinico dal titolo: “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”, di cui è stato informato attraverso una scheda informativa e modulo di consenso specifico che ha sottoscritto

Si precisa che per ‘dato personale’ si intende qualunque informazione che possa essere associata alla Sua persona e che quindi La riguarda.

1. Perché leggere questa informativa?

L’Ospedale utilizzerà le informazioni che La riguardano e Lei ha il diritto di essere informato/a su quali siano queste informazioni, per quali scopi verranno utilizzate, a chi potranno essere comunicate etc. Dopo essere stato informato delle conseguenze relative al mancato consenso, sarà Lei, tramite un suo atto di volontà libero, a scegliere se autorizzare o meno l’Ospedale al trattamento dei Suoi dati personali.

2. Chi è il Titolare del trattamento dei Suoi dati personali?

I Titolari del trattamento dei Suoi dati sono:

1. l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, con sede legale in P.zza S. Onofrio 4, 00165 Roma, codice fiscale 80403930581.
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia Italia che in base all’accordo con l’Ospedale e nell’ambito della ricerca ha il compito di archiviazione centralizzata e sicura dei dati di ricerca

3. Altri soggetti che partecipano alla sperimentazione/studio

Gli altri soggetti che prendono parte allo studio/ricerca e che procederanno al trattamento dei dati personali sono i seguenti:

Nome soggetto	Ruolo all’interno dello studio/ricerca
Dott.Algeri Mattia	Sub-investigatore
Dott.ssa Pagliara Daria	Sub-investigatore
Dott.ssa Galaverna Federica	Sub-investigatore

Il Referente del trattamento dei dati che la riguardano per conto dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è Prof. Pietro Merli. Può contattare il Responsabile al seguente indirizzo: Pietro.merli@opbg.net

OPBG garantisce che il trattamento dei dati personali si svolge nel rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali, nonché della dignità dell’Interessato, con particolare riferimento alla riservatezza, all’identità personale e al diritto alla protezione dei dati personali, nel rispetto delle prescrizioni del Regolamento 679/2016/UE, della normativa nazionale italiana di armonizzazione con il Regolamento medesimo ed i provvedimenti dell’Autorità Garante per la protezione dei dati personali in materia.

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

4. Chi è il Data Protection Officer (DPO) / Responsabile della Protezione dei dati (RPD) (Art. 13.1.b Regolamento 679/2016/UE)?

DPO per conto dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Nell’esercizio dei Suoi diritti potrà rivolgersi al Responsabile per la protezione dei dati personali, Avv. Angelo Loiacono (chiamato Data Protection Officer) che è stato nominato dell’Ospedale e che può essere contattato al seguente indirizzo: dpo@opbg.net.

DPO per conto (inserire l’altro titolare)

Il Responsabile per la protezione dei dati personali è DPO Agostino Oliveri contattabile ai seguenti recapiti: c/o Gpi Spa Via Ragazzi del '99, 13 - 38123 Trento (TN) tel. +39 0461 381515 | fax: +39 0461 381599 e-mail: dpo@smatteo.pv.it

5. Di quali dati stiamo entrando in possesso?

I dati trattati da OPBG nell’ambito dello studio sono di natura personale comune/identificativa ed anche appartenenti a categorie particolari quali:

- dati genetici
- dati biometrici
- dati relativi alla salute
- dati relativi l’origine etnica e razziale

Si comunica che il conferimento dei dati personali e particolari oggetto della presente sperimentazione clinica risulta essere necessario al fine di poter trattare i Suoi dati per lo svolgimento dello studio in oggetto. Nell'eventualità in cui Lei non fornisca correttamente i dati, non sarà garantita la Sua partecipazione al programma previsto dallo studio clinico.

I Suoi dati a saranno trattati attraverso un codice che verrà attribuito a ciascun paziente.

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

Il Titolare del trattamento adotterà tutte le misure tecnico-organizzative per garantire il rispetto del principio di minimizzazione come disposto dall’art. 89 del Regolamento (UE) 2016/679 e dai provvedimenti dell’Autorità Garante approvati in materia.

6. Finalità del trattamento dei dati personali (Art. 13.1.c Regolamento 679/2016) dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Tutti i dati personali e sensibili da Lei comunicati, sono trattati dal Titolare del trattamento sulla base di uno o più dei seguenti presupposti di liceità:

- Espressione del consenso dell’interessato (Art. 6.1, lett. a) e Art. 9.2, lett. a) Reg. 679/2016);
- Salvaguardare gli interessi vitali dell’interessato e/o della collettività (Art. 6.1, lett. d) Reg. 679/2016);
- Il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell’interessato o di un’altra persona fisica qualora l’interessato si trovi nell’incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso (Art. 9.2, lett. c) Reg. 679/2016);
- Il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell’Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell’interessato, in particolare il segreto professionale (Art. 9.2, lett. i) Reg. 679/2016);

In elenco, le finalità per cui i Suoi dati personali verranno trattati:

- Inserimento nei database informatici aziendali;
- Esecuzione, monitoraggio e sviluppo della sperimentazione clinica/studio;
- Rendicontazione nei confronti degli enti ai quali la normativa riconosce poteri di monitoraggio e controllo nei confronti del promotore e di OPBG;
- Ottemperare a specifiche richieste dell’Interessato.

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

7. Eventuali destinatari o eventuali categorie di destinatari dei dati personali (Art. 13.1, lett. e) Reg. 679/2016)

I Suoi dati personali, nei casi in cui risultasse necessario, potranno essere comunicati (con tale termine intendendosi il darne conoscenza ad uno o più soggetti determinati), oltre che ai soggetti indicati al punto 7:

- ai soggetti la cui facoltà di accesso ai dati è riconosciuta da disposizioni di legge, normativa secondaria, comunitaria, nonché di contrattazione collettiva

I dati personali relativi allo stato di salute, , all’origine etnica e razziale e i dati biometrici non vengono in alcun caso diffusi (con tale termine intendendosi il darne conoscenza in qualunque modo ad una pluralità di soggetti indeterminati).

8. Trasferimento dati verso Paesi extra UE (Art. 13.1, lett. f) Reg. 679/2016/UE)

I dati personali oggetto della sperimentazione clinica non saranno comunicati a soggetti terzi non operanti sul territorio UE.

9. Criteri utilizzati al fine di determinare il periodo di conservazione (Art. 13.2, lett. a) Reg. 679/2016)

Nel caso di Promotore esterno:

OPBG dichiara che il protocollo di sperimentazione utilizzato prevede che i dati utilizzati vengano conservati da parte del Promotore per un periodo di quindici (15) anni dalla data di conclusione della Sperimentazione.

OPBG dichiara di conservare la documentazione dello studio per quindici (15) anni; la conservazione della documentazione potrà avvenire presso OPBG per i primi sette (7) anni e presso strutture terze per l'ulteriore periodo di otto (8) anni.

10. Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. La

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

partecipazione allo studio implica che il personale del soggetto promotore o delle società esterne che eseguono per conto dello stesso il monitoraggio e la verifica dello studio, il Comitato etico e le autorità sanitarie italiane e straniere potranno conoscere i dati che La riguardano, contenuti anche nella documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della Sua identità.

Lei potrà in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione interrompere la Sua partecipazione allo studio: in tal caso non saranno raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

11. Diritti dell'interessato (Art. 13.2, lett. b) Reg. 679/2016)

Si comunica che, in qualsiasi momento, potrà esercitare:

- Diritto di revoca del consenso in qualsiasi momento senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca, ex Art. 7. 3 Regolamento 679/2016/UE
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 15 Reg. 679/2016, di poter accedere ai propri dati personali;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 16 Reg. 679/2016, di poter rettificare i propri dati personali, ove quest'ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla conservazione dei dati stessi e con la necessità di tutelare in caso di contenzioso giudiziario i professionisti sanitari che li hanno trattati;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 17 Reg. 679/2016, di poter cancellare i propri dati personali, ove quest'ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla conservazione dei dati stessi e con la necessità di tutelare in caso di contenzioso giudiziario i professionisti sanitari che li hanno trattati;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 18 Reg. 679/2016, di poter limitare il trattamento dei propri dati personali;
- Diritto di opporsi al trattamento, ex Art. 21 Reg. 679/2016;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, solamente nei casi previsti all'art. 20 del reg. 679/2016, che venga compiuta la trasmissione dei propri dati personali ad altro operatore sanitario in formato leggibile

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

12. Diritto di presentare reclamo (Art. 13.2, lett. d) Reg.679/2016)

Lei ha sempre il diritto di proporre un reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali per l'esercizio dei Suoi diritti o per qualsiasi altra questione relativa al trattamento dei Suoi dati personali.

2. DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto (nome e cognome) _____

nato a _____ il ____ / ____ / ____

codice fiscale _____

residente a (Comune, Provincia, Stato) _____

in via (indirizzo) _____

a titolo personale

Consapevole di quanto prescritto dagli art. 76 e 73 del D.P.R. 28 Dicembre 2000, n. 445, sulle
sanzioni penali per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci.

ACCONSENTO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI PER LE SEGUENTI FINALITÀ

Con la presente dichiaro di aver ricevuto e compreso l'informativa e di aver espresso liberamente il
mio consenso al trattamento.

ACCONSENTO

Alla consegna presentarsi con documento di identità valido o con delega e copia documento anche
del delegante.

Data

Firma del paziente adulto



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022_ informativa privacy paziente adulto
Titolo "Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto"

[Nel caso il paziente adulto non possa firmare]

Io sottoscritto: _____

confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig.
_____ e

confermo l'impossibilità di quest'ultimo di esprimere per iscritto il proprio consenso.

Data

Firma del testimone indipendente

[Nel caso il paziente adulto straniero non comprenda la lingua italiana]

Io sottoscritto: _____

confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig.
_____ e

confermo di aver esercitato la funzione di tramite e favorito la comprensione dell'informativa.

Data ____/____/____

(firma di eventuale mediatore culturale)

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto”

**SCHEDA INFORMATIVA PRIVACY E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
al trattamento dei dati personali per finalità di ricerca**

per i genitori/tutore legale

1. OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

SCHEDA INFORMATIVA PRIVACY

RICERCA

**STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CELLULARE CON CELLULE STROMALI
MESENCHIMALI ALLOGENICHE PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI
PLOMONARE SECONDARIA AD ARDS O REAZIONI ALLOIMMUNI DOPO TRAPIANTO**

Gentili Genitori,

L’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Vi fornisce le informazioni di seguito riportate relative al trattamento dei dati personali, per effetto del nuovo Regolamento Europeo 2016/679, entrato in vigore il 25 maggio 2018. Si tratta di informazioni che riguardano vostro/a figlio/ e di cui l’Ospedale entrerà in possesso avendo Voi acconsentito alla partecipazione di vostro/a figlio/a allo studio clinico dal titolo: “Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”, di cui siete stati informati attraverso una scheda informativa e modulo di consenso specifico che avete sottoscritto

Si precisa che per ‘dato personale’ si intende qualunque informazione che possa essere associata alla persona di Vostro/a figlio/a e che quindi Vi riguarda.

1. Perché leggere questa informativa?

L’Ospedale utilizzerà le informazioni che riguardano vostro/a figlio e Voi avete il diritto di essere informati su quali siano queste informazioni, per quali scopi verranno utilizzate, a chi potranno essere comunicate etc. Dopo essere stati informati delle conseguenze relative al mancato consenso,

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto”

sarete Voi, tramite un atto di volontà libero, a scegliere se autorizzare o meno l’Ospedale al
trattamento dei dati personali di vostro/a figlio.

2. Chi è il Titolare del trattamento dei Suoi dati personali?

I Titolari del trattamento dei dati di vostro/a figlio/a sono:

1. l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, con sede legale in P.zza S. Onofrio 4, 00165 Roma, codice fiscale 80403930581;
2. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia che in base all’accordo con l’Ospedale e nell’ambito della ricerca ha il compito di archiviazione centralizzata e sicura dei dati di ricerca

Altri soggetti che partecipano alla sperimentazione/studio

Gli altri soggetti che prendono parte allo studio/ricerca e che procederanno al trattamento dei dati personali sono i seguenti:

Nome soggetto	Ruolo all’interno dello studio/ricerca
Dott.Algeri Mattia	Sub-investigatore
Dott.ssa Pagliara Daria	Sub-investigatore
Dott.ssa Galaverna Federica	Sub-investigatore

Il Referente del trattamento dei dati che la riguardano per conto dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è il Prof. Pietro Merli. Può contattare il Referente al seguente indirizzo: pietro.merli@opbg.net

OPBG garantisce che il trattamento dei dati personali si svolge nel rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali, nonché della dignità dell’Interessato, con particolare riferimento alla riservatezza, all’identità personale e al diritto alla protezione dei dati personali, nel rispetto delle prescrizioni del Regolamento 679/2016/UE, della normativa nazionale italiana di armonizzazione con il Regolamento medesimo ed i provvedimenti dell’Autorità Garante per la protezione dei dati personali in materia.

3. Chi è il Data Protection Officer (DPO) / Responsabile della Protezione dei dati (RPD) (Art. 13.1.b Regolamento 679/2016/UE)?

DPO per conto dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto”

Nell’esercizio dei Vostri diritti potrete rivolgervi al Responsabile per la protezione dei dati personali, Avv. Angelo Loiacono (chiamato Data Protection Officer) che è stato nominato dall’Ospedale e che può essere contattato al seguente indirizzo: dpo@opbg.net.

DPO per conto (inserire l’altro titolare)

Il Responsabile esterno per la protezione dei dati personali è DPO Agostino Oliveri contattabile ai seguenti recapiti : c/o Gpi Spa Via Ragazzi del '99, 13 - 38123 Trento (TN) tel. +39 0461 381515 | fax: +39 0461 381599 e-mail: dpo@smatteo.pv.it

4. Di quali dati stiamo entrando in possesso?

I dati trattati da OPBG nell’ambito dello studio sono di natura personale comune/identificativa ed anche appartenenti a categorie particolari quali:

- dati genetici
- dati biometrici
- dati relativi alla salute
- dati relativi l’origine etnica e razziale

Si comunica che il conferimento dei dati personali e particolari oggetto della presente sperimentazione clinica risulta essere necessario al fine di poter trattare i dati di Vostro/a figlio/a per lo svolgimento dello studio in oggetto. Nell’eventualità in cui Voi non forniate correttamente i dati, non sarà garantita la partecipazione di Vostro/a figlio/a al programma previsto dallo studio clinico.

I dati di Vostro/a figlio/a saranno trattati attraverso un codice che verrà attribuito a ciascun paziente.

Il Titolare del trattamento adotterà tutte le misure tecnico-organizzative per garantire il rispetto del principio di minimizzazione come disposto dall’art. 89 del Regolamento (UE) 2016/679 e dai provvedimenti dell’Autorità Garante approvati in materia.

**5. Finalità del trattamento dei dati personali (Art. 13.1.c Regolamento 679/2016)
dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**

Tutti i dati personali e sensibili da Voi comunicati, sono trattati dal Titolare del trattamento sulla base di uno o più dei seguenti presupposti di liceità:

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo trapianto”

- Espressione del consenso dell’interessato (Art. 6.1, lett. a) e Art. 9.2, lett. a) Reg. 679/2016);
- Salvaguardare gli interessi vitali dell’interessato e/o della collettività (Art. 6.1, lett. d) Reg. 679/2016);
- Il trattamento è necessario per tutelare un interesse vitale dell’interessato o di un’altra persona fisica qualora l’interessato si trovi nell’incapacità fisica o giuridica di prestare il proprio consenso (Art. 9.2, lett. c) Reg. 679/2016);
- Il trattamento è necessario per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica, quali la protezione da gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero o la garanzia di parametri elevati di qualità e sicurezza dell’assistenza sanitaria e dei medicinali e dei dispositivi medici, sulla base del diritto dell’Unione o degli Stati membri che prevede misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti e le libertà dell’interessato, in particolare il segreto professionale (Art. 9.2, lett. i) Reg. 679/2016);

In elenco, le finalità per cui i dati personali di Vostro/a figlio/a verranno trattati:

- Inserimento nei database informatici aziendali;
- Esecuzione, monitoraggio e sviluppo della sperimentazione clinica/studio;
- Rendicontazione nei confronti degli enti ai quali la normativa riconosce poteri di monitoraggio e controllo nei confronti del promotore e di OPBG ;
- Ottemperare a specifiche richieste dell’Interessato.

6. Eventuali destinatari o eventuali categorie di destinatari dei dati personali (Art. 13.1, lett. e) Reg. 679/2016)

I dati personali di Vostro/a figlio/a, nei casi in cui risultasse necessario, potranno essere comunicati (con tale termine intendendosi il darne conoscenza ad uno o più soggetti determinati), oltre che ai soggetti indicati al punto 3:

- ai soggetti la cui facoltà di accesso ai dati è riconosciuta da disposizioni di legge, normativa secondaria, comunitaria, nonché di contrattazione collettiva

I dati personali relativi allo stato di salute, all’origine etnica e razziale e i dati biometrici non vengono in alcun caso diffusi (con tale termine intendendosi il darne conoscenza in qualunque modo ad una pluralità di soggetti indeterminati).

7. Trasferimento dati verso Paesi extra UE (Art. 13.1, lett. f) Reg. 679/2016/UE)

I dati personali oggetto della sperimentazione clinica non saranno comunicati a soggetti terzi non operanti sul territorio UE.

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto”

8. Criteri utilizzati al fine di determinare il periodo di conservazione (Art. 13.2, lett. a) Reg. 679/2016)

Nel caso di Promotore esterno

OPBG dichiara che il protocollo di sperimentazione utilizzato prevede che i dati utilizzati vengano conservati da parte del Promotore per un periodo di quindici (15) anni dalla data di conclusione della Sperimentazione.

OPBG dichiara di conservare la documentazione dello studio per quindici (15) anni; la conservazione della documentazione potrà avvenire presso OPBG per i primi sette (7) anni e presso strutture terze per l'ulteriore periodo di otto (8) anni.

9. Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. La partecipazione allo studio implica che il personale del soggetto promotore o delle società esterne che eseguono per conto dello stesso il monitoraggio e la verifica dello studio, il Comitato etico e le autorità sanitarie italiane e straniere potranno conoscere i dati riguardanti Vostro/a figlio/a, contenuti anche nella documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della sua identità.

Potrete decidere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione di interrompere la partecipazione di Vostro/a figlio/a allo studio; in tal caso non saranno raccolti ulteriori dati che lo/a riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

10. Diritti dell'interessato (Art. 13.2, lett. b) Reg. 679/2016)

Si comunica che, in qualsiasi momento, potrete esercitare:

- Diritto di revoca del consenso in qualsiasi momento senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca, ex Art. 7. 3 Regolamento 679/2016/UE
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 15 Reg. 679/2016, di poter accedere ai propri dati personali;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 16 Reg. 679/2016, di poter rettificare i propri dati personali, ove quest'ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
“Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto”

conservazione dei dati stessi e con la necessità di tutelare in caso di contenzioso giudiziario
i professionisti sanitari che li hanno trattati;

- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 17 Reg. 679/2016, di poter cancellare i propri dati personali, ove quest’ultimo non contrasti con la normativa vigente sulla conservazione dei dati stessi e con la necessità di tutelare in caso di contenzioso giudiziario i professionisti sanitari che li hanno trattati;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, ex Art. 18 Reg. 679/2016, di poter limitare il trattamento dei propri dati personali;
- Diritto di opporsi al trattamento, ex Art. 21 Reg. 679/2016;
- Diritto di chiedere al Titolare del trattamento, solamente nei casi previsti all’art. 20 del reg. 679/2016, che venga compiuta la trasmissione dei propri dati personali ad altro operatore sanitario in formato leggibile

11. Diritto di presentare reclamo (Art. 13.2, lett. d) Reg.679/2016)

Voi avete sempre il diritto di proporre un reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali per l’esercizio dei diritti di Vostro/a figlio/a o per qualsiasi altra questione relativa al trattamento dei suoi dati personali.

2. DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto (nome e cognome) _____

nato a _____ il ____ / ____ / ____

codice fiscale _____

residente a (Comune, Provincia, Stato) _____

in via (indirizzo) _____

a titolo personale ovvero dichiarando sotto la mia responsabilità di agire in qualità di (barrare la casella di interesse):

Genitori di _____ (per il minore)

Esercente la potestà di _____ (per il minore)

Io sottoscritto (nome e cognome) _____

nato a _____ il ____ / ____ / ____

codice fiscale _____

residente a (Comune, Provincia, Stato) _____

in via (indirizzo) _____

a titolo personale ovvero dichiarando sotto la mia responsabilità di agire in qualità di (barrare la casella di interesse):

Genitori di _____ (per il minore)

Esercente la potestà di _____ (per il minore)

Consapevole di quanto prescritto dagli art. 76 e 73 del D.P.R. 28 Dicembre 2000, n. 445, sulle sanzioni penali per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci:

Versione centro-specifica OPBG 1.0 del 07/03/2022 informativa privacy genitori del minore
"Studio clinico di fase I/II di terapia cellulare con cellule stromali mesenchimali allogeniche per la
prevenzione ed il trattamento della fibrosi polmonare secondaria ad ARDS o reazioni alloimmuni dopo
trapianto"

ACCONSENTO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI PER LE FINALITÀ DI RICERCA

Con la presente dichiaro di aver ricevuto e compreso l'informativa e di aver espresso liberamente il consenso al trattamento.

ACCONSENTO:

Alla consegna presentarsi con documento di identità valido o con delega e copia documento anche del delegante.

_____	_____
Data	Firma del genitore/tutore
_____	_____
Data	Firma del genitore/tutore

[Nel caso il genitore/tutore non possa firmare]

Io sottoscritto: _____
confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig.
_____ e
confermo l'impossibilità di quest'ultimo di esprimere per iscritto il proprio consenso.

_____	_____
Data	Firma del testimone indipendente

[Nel caso il genitore/tutore straniero non comprenda la lingua italiana]

Io sottoscritto: _____
confermo di aver assistito al colloquio informativo tra il Dottor _____ e il Sig.
_____ e
confermo di aver esercitato la funzione di tramite e favorito la comprensione dell'informativa.

Data ____/____/_____
(firma di eventuale mediatore culturale)

Clinical Study Protocol

PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF ALLOGENEIC BONE MARROW DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELL THERAPY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY FIBROSIS SECONDARY TO POST-INFECTIVE ARDS OR ALLOIMMUNE REACTION AFTER TRANSPLANTATION

A basket Trial

Acronym:	MYST-FACT
Investigational Product:	Allogeneic bone marrow derived MSCs
Study type:	Phase I/II clinical trial
Principal investigator and Institution:	PI: Dr. Belliato Mirko , UOC Rianimazione II Cardiopolmonare Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
Co-PIs and Institutions:	Francesco Mojoli , UOC Rianimazione I Marco Zecca , UOC Oncoematologia Pediatrica Federica Meloni , UOC Pneumologia Paolo Bernasconi , UOC Ematologia Patrizia Comoli , UOS Cell Factory Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
Trial Sponsor:	Not-for-profit study promoted by IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo Viale Golgi 19 27100 Pavia, Italy
EudraCT Number:	2021-004755-17
Protocol Version Number:	1.2
Date:	March 28, 2023

CONFIDENTIAL

The information contained in this document is confidential and the property of the sponsor. The information may not - in full or in part - be transmitted, reproduced, published, or disclosed to others than the applicable Competent Ethics Committee(s) and Regulatory Authorities) without prior written authorisation from the sponsor except to the extent necessary to obtain informed consent from those who will participate in the study.

Table of Contents

- 1. ABBREVIATIONS 5**
- 1. STUDY SYNOPSIS 6**
- 2. STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE..... 13**
 - 2.1 Sponsor, Sponsor-Investigator13
 - 2.2 Principal Investigator(s).....13
 - 2.3 Statistician ("Biostatistician")13
 - 2.4 Data Management.....13
 - 2.5 Steering Committee13
- 3. BACKGROUND AND RATIONALE..... 14**
 - 3.1. Background14
 - 3.2. Rationale for this study15
 - 3.3. Investigational Product and Indication15
 - 3.4. Dose Rationale.....15
 - 3.5 Risks / Benefits17
- 4. STUDY OBJECTIVES 17**
 - 4.1. Overall Objective17
 - 4.2. Primary Objective and Endpoint17
 - 4.3. Secondary Objectives and Endpoints17
 - 4.3.1 Secondary endpoints in patients with ARDS (cohort A).....18
 - 4.3.1.1 Key secondary endpoint:.....18
 - 4.3.1.2 Other secondary endpoints:.....18
 - 4.3.2 Secondary endpoints in patients with CLAD (cohort B1)19
 - 4.3.2.1 Key secondary endpoint19
 - 4.3.2.2 Other secondary endpoints.....19
 - 4.3.3 Secondary endpoints in patients with lung cGVHD (cohort B2)19
 - 4.3.3.1 Key secondary endpoint19
 - 4.3.3.2 Other secondary endpoints:.....19
 - 4.4 Exploratory objectives and endpoints.....19
- 5. STUDY DESIGN..... 19**
 - 5.1 General study design19
 - 5.2 Estimated study duration.....20
- 6. STUDY POPULATION 20**
 - 6.1 Inclusion criteria.....20
 - 6.1.1 Eligibility criteria for cohort A20
 - 6.1.2 Eligibility criteria for cohort B1.....20
 - 6.1.3 Eligibility criteria for cohort B220
 - 6.2 Exclusion criteria.....21
 - 6.2.1 Exclusion criteria for cohort A... 21

6.2.2 Exclusion criteria for cohort B1	21
6.2.3 Exclusion criteria for cohort B2	21
6.3 Recruitment and screening.....	22
6.4 Criteria for withdrawal / discontinuation of participants.....	22
7. STUDY PROCEDURES.....	22
7.1 Study participation	22
7.2 Experimental Intervention	22
7.3 Concomitant therapy	23
7.4 Data Collection and Follow-up for withdrawn participants.....	23
8. STUDY ASSESSMENTS	23
9. ASSESSMENT OF SAFETY PARAMETERS	24
9.1 Adverse Events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs)	24
9.2 Serious Adverse Event (SAE) and Serious Adverse Reactions (SAR).....	25
9.3 Unlisted (unexpected) Adverse Event (UAR)	25
9.4 Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR)	25
9.5 Severity.....	26
9.6 Causality.....	26
9.7 Reporting rules.....	26
9.8 Investigator’s responsibility	28
9.9 Anticipated SAEs not requiring expedited reporting	28
9.10 Early termination of the study	28
10. METHODS	29
10.1 BM-MSC.....	29
10.2 Information retrieval.....	29
10.3 Sample size estimates.....	30
10.4 Statistical analysis.....	30
10.4.1 Datasets to be analysed, analysis populations.....	30
10.4.2 Primary endpoint: safety analysis	30
10.4.3 Secondary endpoints.....	30
10.4.4 Exploratory endpoints.....	31
10.5 Good clinical practices.....	31
11. ETHICAL AND REGULATORY ASPECTS	31
11.1 Institutional and Ethical Review.....	31
11.2 Investigator’s Responsibilities	31
11.3 Patient Informed Consent	31
11.4 Data Management and Storage	32
12. QUALITY ASSURANCE AND CONTROL	32
12.1 Data handling and record keeping/archiving... ..	32
12.2 Case Report Forms	32
12.3 Specification of source documents	33
12.4 Record keeping/archiving... ..	33

12.5 Data Management System ...	33
12.6 Data security, access, and back-up ...	33
12.7 Analysis and archiving...	33
12.8 Electronic and central data validation ...	33
12.9 Monitoring.....	34
13. REFERENCES.....	34
Trials references	36
14. COMMITTEES.....	37
14.1. Steering committee	37

ABBREVIATIONS

AE	Adverse Event
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATMP	Advanced therapy medicinal product
BAL	Broncho-Alveolar Lavage
BM	Bone marrow
CA	Competent Authority (e.g., AIFA)
CE	Ethics Committee
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction
cGVHD	Chronic graft-versus-host disease
COI	conflict of interest
95%CI	95% confidence interval
CRF	Case Report Form
CTQT	Clinical Trial Quality Team
eCRF	Electronic Case Report Form
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
EDC	Electronic data capture
GCP	Good Clinical Practice
HRCT	High resolution computed tomography
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IMP	Investigational Medicinal Product
LTx	Lung transplantation
LUS	Lung Ultrasound
MSCs	Mesenchymal stem/stromal cells
NIV	Non-Invasive Ventilation
PI	Principal Investigator
SAE	Severe Adverse Event
SOC	Standard of Care
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
WHO	World Health Organization

1. STUDY SYNOPSIS

Sponsor	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Principal Investigator and Co-PIs	PI: Mirko Belliato, UOC Rianimazione II CO-PIs: Francesco Mojoli, UOC Rianimazione I Federica Meloni, UOC Pneumologia Marco Zecca, UOC Ematologia-Oncoematologia Pediatrica Paolo Bernasconi, UOC Ematologia Patrizia Comoli, UOS Cell Factory
Study Title:	PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF ALLOGENEIC BONE MARROW DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELL THERAPY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY FIBROSIS SECONDARY TO POST-INFECTIVE ARDS OR ALLOIMMUNE REACTION AFTER TRANSPLANTATION
Study acronym:	MYST-FACT
Protocol Version and Date:	Version 1.2 2023-03-28
Trial registration:	EUDRACT n. 2021-004755-17
Clinical Phase:	Phase I/II
Background and Rationale:	<p>Organ fibrosis is associated with significant morbidity and mortality, contributing to as many as 45% of all deaths in the developed world. In the lung, many chronic lung diseases may lead to fibrosis. As critically emerged during the COVID-19 pandemic, diffuse lung injury and progression to pulmonary fibrosis are pathological features of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) after a severe infective disease, that undermine long-term outcome, similarly to that observed in recipients of lung (LTx) or hematopoietic stem cell (HSCT) transplantation who develop chronic lung injury progressing to fibrosis as a result of alloimmune reactions.</p> <p>To date, pharmacologic therapy has been largely ineffective for patients with ARDS, and management has mainly focused on supportive care measures. Likewise, pulmonary fibrosis has limited treatment options, as currently approved therapies for pulmonary fibrosis do not significantly extend lifespan. During acute or chronic lung injury, an inappropriate immune response and/or aberrant repair process causes irreversible damage in lung tissue and usually results in the development of fibrosis followed by a decline in lung function. Corticosteroids and other anti-inflammatory drugs, as well as other immune modulatory agents, may be effective in patients with inflammatory lung disorders, but response rates, especially in chronic injury, are unsatisfactory, and their long-term use is associated with severe toxicity.</p> <p>With recent scientific advances into mechanisms underlying ARDS and related sequelae, the challenge is to use current knowledge to design innovative approaches to early ARDS treatment and prevention of fibrosis. Recent scientific advances have shown how key components in the common final pathogenic pathway to ARDS and lung fibrosis include dysregulated</p>

	<p>inflammation, endothelial and epithelial barrier dysfunction, and failure of T-cell/macrophage mediated clearance of activated neutrophils and necrotic debris. Consequently, novel therapeutic approaches, such as treatment with mesenchymal stromal cells (MSCs), that exert their beneficial effects by release of paracrine factors, endovesicles, and transfer of mitochondria, all of which have anti-inflammatory and pro-resolving effects on injured lung endothelium and alveolar epithelium, may contribute significantly to the field.</p> <p>MSCs are able to modulate proliferation, activation, and effector function of all immune cells that play an important role in the pathogenesis of acute and chronic inflammatory lung diseases and their therapeutic potential has been demonstrated in several in vivo models of lung disease. Adoptive transfer of MSCs ameliorates experimentally induced acute lung injury in preclinical animal models and in ex vivo perfused human lungs. Preliminary data in humans paralleled the observations in animal models: the administration of allogeneic bone marrow (BM)-derived MSCs proved safe in a phase IIa trial conducted in 40 patients with moderate to severe ARDS, and 2 patients with severe refractory ARDS showed improved lung function, achieving discharge from the ICU. Regarding experience with virus-induced ARDS and lung injury, pre-clinical data suggest that systemic MSC administration can significantly reduce influenza-induced lung injury, and early results from phase I clinical studies conducted in China show improved functional outcomes and facilitated recovery, with a high safety profile, in patients with viral pneumonia due to SarsCov-2 infection. The feasibility and safety of MSCs have been also demonstrated in patients with advanced chronic lung allograft dysfunction (CLAD) in a first- in-man study, and in a few patients with lung cGVHD included in phase I-III studies of MSCs for acute and chronic GVHD.</p> <p>In the proposing center, preliminary data of feasibility and safety have been obtained in a few patients with post-COVID ARDS, lung cGVHD and CLAD treated on the basis of compassionate use approved by local and national competent authorities.</p>
<p>Objective(s):</p>	<p>Overall objective</p> <p>To show the safety and preliminary efficacy of MSC therapy in the treatment of early chronic lung injury and prevention of fibrosis secondary to post-infective ARDS (cohort A) and chronic lung injury due to alloimmunity in lung (cohort B1, LTx) or allogeneic hematopoietic stem cell transplant (cohort B2, allo-HSCT) recipients.</p> <p>Primary objective</p> <p>Safety of MSC treatment.</p> <p>For cohort A: any case of venous thromboembolism (VTE) or pulmonary embolism (PE), in the 48 hour period following MSC infusion.</p> <p>For cohort B: number of new onset infections and colonisations in the first 3 months after MSC therapy start.</p> <p>Secondary objectives</p> <p>Initial efficacy of MSC therapy.</p> <p><u>For cohort A:</u></p>

	<p><i>Key secondary endpoint:</i> clinical improvement over a period of 1 month, defined as decrease in WHO scale score by 2 points on the ten-category ordinal scale or discharged alive from the hospital, whichever comes first.</p> <p><i>Other secondary endpoints:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ventilator-free days [Time Frame: 28 and 60 days]; 2. Sequential Organ Failure Assessment Score [Time Frame up to 28 days]. This score is used to determine the extent of a person's organ function or rate of failure, from 0 to 24, with severity increasing with higher score; 3. Change in P/F ratio. P/F is the ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂ in mmHg) to fractional inspired oxygen (FiO₂ expressed as a fraction, not a percentage) at enrolment and at 1 month, 6 months and 12 months. 4. Total duration of mechanical ventilation and curarization [Time Frame: up to 28 and 60 days] 5. Duration of total hospitalization and of ICU hospitalization 6. Overall Mortality at 28 days and 90 days [35]. 7. Lung Function test and thorax HRCT findings at 6, 12 months. <p>For cohort B:</p> <p><i>Key secondary endpoint:</i> Lung function stabilization, defined as ≤ 15% decline of FEV1 over the 6 months post-treatment with respect to baseline values. In cohort B2, for patients not evaluable with lung function tests (i.e., young children), change in HR lung CT scan pattern, measured as differential % inflated areas pre- post-treatment, will be used.</p> <p><i>Other secondary endpoints:</i></p> <p><u>Cohort B1:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation in the titre of donor-specific antibodies (DSA), measured by SAB assay. 2. HRCT scan changes at +12 months with respect to baseline. 3. Change in the rate of graft function decline (FEV1 ml/month) at 12 months with respect to the 12 months preceding treatment. <p><u>Cohort B2:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Decrease in the steroid daily dose. 2. Number of days free from steroid therapy from MSC therapy initiation. 3. Discontinuation of other immunosuppressive therapies. 4. Number of hospitalization days per month.
Study design:	Phase I/IIa, open-label, non-randomized trial to evaluate the safety and preliminary efficacy of allogeneic third-party MSC therapy in the treatment of early chronic lung injury and prevention of fibrosis secondary to A) post-infective ARDS and B) chronic lung injury due to alloimmunity in LTx or allo-HSCT recipients. The study will be open for accrual for approximately 24 months. The follow up period will be 12 months.

<p>Inclusion criteria:</p>	<p>Participants fulfilling all of the following inclusion criteria are eligible for the study:</p> <p><u>Inclusion criteria for cohort A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Written informed consent prior to performing study procedures. Witnessed oral consent will be accepted in order to avoid paper handling. Written consent by patient or representatives will be obtained as soon as possible. – Male or female adults at time of enrolment age < 75 years old – Patient hospitalized for acute bacterial/viral pneumonia with CT scan finding clear evidence of ARDS in late proliferative phase, unresponsive to a steroid course despite a decrease in inflammatory markers, and with residual area of “crazy paving” and/or “ground-glass opacity”, as markers of non irreversible parenchymal lesions. – Hypoxic patient with a P/F ≤ 200 while breathing room air or supplemental oxygen and requiring positive pressure respiratory support, either non-invasive (helmet/mask CPAP or NIV) or invasive (endotracheal intubation and mechanical ventilation) and/or hypercapnic due to low respiratory system compliance (Crs < 0,5 ml/cmH2O/Kg). <p><u>Inclusion criteria for cohort B1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Written informed consent prior to performing study procedures. Witnessed oral consent will be accepted in order to avoid paper handling. Written consent by patient or representatives will be obtained as soon as possible. – Male or female adult patients at time of enrolment. – Patients experiencing graft function decline and meeting criteria for CLAD diagnosis according to International consensus, and unresponsive (NOT improving/stabilizing) to previous first- and second-line treatment. <p><u>Inclusion criteria for cohort B2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Written informed consent prior to performing study procedures. Witnessed oral consent will be accepted in order to avoid paper handling. Written re-consent by patient or representatives will be obtained as soon as possible. – Patients with moderate or severe lung cGVHD according to International NIH consensus, after failure of 1 or more lines of systemic therapy. – Male or female patients older than 1 year of age at time of enrolment.
<p>Exclusion criteria:</p>	<p>The presence of any one of the following exclusion criteria will lead to exclusion of the participant:</p> <p><u>Exclusion criteria for cohort A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment. – In the opinion of the clinical team, progression to death is imminent and inevitable within the next 24 hours, irrespective of the provision of treatments. – Stage 3 and 4 severe chronic kidney disease or requiring dialysis. – Pregnancy – Current documented and uncontrolled bacterial infection or septic shock.

	<ul style="list-style-type: none"> – Imminent need of an ECMO or ECCO2R support – Ongoing ECMO or ECCO2R support – Late stage ARDS with CT scan indicating clear finding of advanced fibrosis in a major part of the lung tissues. <p><u>Exclusion criteria for cohort B1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment. – Any uncontrolled active systemic infection or active infection requiring systemic treatment that is ongoing ≤ 7 days before enrolment. This does not include secondary prophylaxis of well controlled fungal infections, ongoing treatment of controlled viral reactivations (e.g., CMV), or treatment or prophylaxis of controlled low grade central line infections (e.g., Staphylococcus epidermidis). – Any subject with a concurrent illness which in the opinion of the investigator may interfere with the treatment and evaluation of the subject. – Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator’s opinion, could compromise the subject’s safety or put the study outcomes at undue risk. – Female subject who is pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months of the last dose of study drug. Male subject who plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug. <p><u>Exclusion criteria for cohort B2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment. – Any uncontrolled active systemic infection or active infection requiring systemic treatment that is ongoing ≤ 7 days before enrolment. This does not include secondary prophylaxis of well controlled fungal infections, ongoing treatment of controlled viral reactivations (e.g., CMV), or treatment or prophylaxis of controlled low grade central line infections (e.g., Staphylococcus epidermidis). – Progressive underlying malignant disease or active post-transplant lymphoproliferative disease. – Any subject with a concurrent illness which in the opinion of the investigator may interfere with the treatment and evaluation of the subject. – Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator’s opinion, could compromise the subject’s safety or put the study outcomes at undue risk. – Female subject who is pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months of the last dose of study drug. Male subject who plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug.
Study Product / Intervention:	Two same dose infusions (1×10^6 /kg body weight) of third party allogeneic bone marrow-derived MSC (BM-MS) will be administered intravenously, 15 days

	<p>apart. Patients with ARDS will then be followed and will be considered for subsequent monthly infusions up to 6 total infusions if signs of fibrosis are observed. Patients with CLAD and lung cGVHD will receive subsequent monthly infusions for 6 months, then be re-evaluated, and in case of clinical benefit will be eligible for 6 further monthly doses.</p>
<p>Number of Participants with Rationale:</p>	<p>The study will enrol at least 12 patients hospitalized for ARDS invasively ventilated, 10 lung transplant recipients with CLAD and 10 adult or pediatric HSCT recipients with lung cGVHD over a timeframe of 24 months.</p> <p>Sample sizes are based on feasibility. The precision of the expected estimates of adverse events is computed as half the 95% confidence interval.</p> <p>Cohort A: we consider a percentage of 24% as a reference incidence of thrombo-embolic events in ARDS patients (with antithrombotic prophylaxis) [34]. A proportion of thrombo-embolic events of 33% or more is deemed not acceptable. The sample size is 12; we consider the primary end-point of safety as not reached if 4/12 (33%) patients experience a thrombo-embolic event during the 48 hours following MSC infusion. With 12 patients, this proportion will be estimated with a precision of $\pm 27\%$.</p> <p>Cohort B: we consider as reference incidence for onset of new infections/colonisations 1 new infection or colonization per month in 30% of the patients, based on long-standing center experience. A proportion of thrombo-embolic events of 33% or more is deemed not acceptable. The sample size is 10 for both B1 and B2 cohorts; we consider the primary safety end-point as not reached if 4/10 (40%) patients in each cohort experience a rate of ≥ 3 infections over the first 3 months. With 10 patients, this proportion will be estimated with a precision of $\pm 31\%$.</p> <p>Overall, we plan to enrol about 32 patients. Thirty two additional retrospective patients (12+10+10) will be retrieved from the hospital charts for the exploratory endpoint.</p>
<p>Statistical Considerations:</p>	<p>A detailed statistical analysis plan (SAP) will be written as a separate document after finalisation of the protocol and before the end of the enrolment phase.</p> <p>Datasets to be analysed, analysis populations</p> <p>The safety analyses will be performed on-treatment. No drop-outs are foreseen; however patients who withdraw their consent will be censored at the time of study exit. Patients who exit for severe adverse events will be considered failures.</p> <p><i>Primary endpoint: safety analysis</i></p> <p>Adverse events/reactions will be listed in detail. The rate of AEs will be computed with its 95% binomial exact Confidence Interval (95%CI), overall and by study cohort.</p> <p><i>Secondary endpoints</i></p> <p>For secondary endpoints, binary endpoints will be analysed as described above; time to event endpoints will be summarized with Kaplan-Meier estimates, as well as the rate per person-weeks. Inter patient comparisons of continuous</p>

	<p>variables will be performed with the Wilcoxon test for paired data.</p> <p><i>Exploratory endpoints</i></p> <p>Comparisons of the available secondary endpoints between the current and the control cohort will rely on the Fisher exact test for binomial data, on the Mann Whitney U test for continuous data and on survival analysis methods for the time to events data.</p>
GCP Statement:	<p>This study will be conducted in compliance with the protocol, the current version of the Declaration of Helsinki, the ICH-GCP as well as all national legal and regulatory requirements.</p>

2. STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE

2.1 Sponsor, Sponsor-Investigator

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, is the sponsor of this investigator initiated study.

2.2 Principal Investigator(s)

Dr. Mirko Belliato,

UOC Anestesia e Rianimazione II

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Viale Camillo Golgi, 19; 27100 Pavia, Italy.

(+39) 0382503165

m.belliato@smatteo.pv.it

2.3 Statistician ("Biostatistician")

Catherine Klersy, MD MScEpid

UOS Epidemiologia Clinica e Biometria

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 27100 Pavia, Italy

email: c.klersy@smatteo.pv.it

phone +39 0382 503 557

2.4 Data Management

Laurene Kelly, PhD

UOC Oncoematologia Pediatrica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, 27100 Pavia, Italy

email: l.kelly@smatteo.pv.it

phone +39 0382 502847

2.5 Steering Committee

The steering committee components are listed in in chapter 14.1.

3. BACKGROUND AND RATIONALE

3.1. Background

Organ fibrosis is associated with significant morbidity and mortality, contributing to as many as 45% of all deaths in the developed world (1). Many chronic lung diseases may lead to fibrosis, the most devastating being idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), which affects approximately 3 million people worldwide and has a median survival of 3.8 years (2). As critically emerged during the COVID-19 pandemic, diffuse lung injury and progression to pulmonary fibrosis are pathological features of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) after infective pneumonia, that undermine long-term outcome (3,4), similarly to that observed in recipients of lung or hematopoietic stem cell transplantation that develop chronic lung injury progressing to fibrosis as a result of alloimmune reactions (5-7). During acute or chronic lung injury, an inappropriate immune response and/or aberrant repair process causes irreversible damage in lung tissue and usually results in the development of fibrosis followed by decline in lung function.

To date, pharmacologic therapy has been largely ineffective for patients with ARDS, and management has mainly focused on supportive care measures (8-10). Likewise, pulmonary fibrosis has limited treatment options, as currently approved therapies do not significantly extend lifespan (2,4,5). Corticosteroids and other anti-inflammatory drugs, as well as immune modulatory agents, may be effective in patients with inflammatory lung disorders, but response rates, especially in chronic injury, are unsatisfactory, and their long-term use is associated with severe toxicity.

Recent scientific advances have shown how key components in the common final pathogenic pathway to ARDS, and lung fibrosis include dysregulated inflammation, endothelial and epithelial barrier dysfunction, and failure of T-cell/macrophage mediated clearance of activated neutrophils and necrotic debris (9). Consequently, novel therapeutic approaches, such as investigational medications that target pathogenic pathways may contribute significantly to the field. Among the agents that are under investigation, the use of mesenchymal stromal cells (MSCs) has been advocated, as it is expected to produce beneficial effects with limited toxicity (11,12).

MSCs are able to modulate proliferation, activation, and effector function of all immune cells that play an important role in the pathogenesis of acute and chronic inflammatory lung diseases (13,14), and their therapeutic potential has been demonstrated in several *in vivo* models of lung disease (15). MSCs exert their beneficial effects by release of paracrine factors, with anti-inflammatory and pro-resolving effects on injured lung endothelium and alveolar epithelium (16-17).

Numerous preclinical studies demonstrate an improvement in disease-associated parameters after MSC administration in several lung disorders, ARDS, Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) and IPF (18). Adoptive transfer of MSCs ameliorates experimentally induced acute lung injury in preclinical animal models and in *ex vivo* perfused human lungs (12,15). Preliminary data in humans paralleled the observations in animal models: the administration of allogeneic bone marrow (BM)-derived MSCs proved safe in a phase I-IIa trial conducted in 40 patients with moderate to severe ARDS (19-20) and 2 patients with severe refractory ARDS showed improved lung function, achieving discharge from Intensive care unit (21). Regarding experience with virus-induced ARDS and lung injury, preclinical data suggest that systemic MSC administration can significantly reduce influenza-induced lung injury (15,22), and early results from phase I clinical studies conducted in China show improved functional outcomes and facilitated recovery, with a high safety profile, in patients with viral pneumonia (23).

In addition to acute lung injury, MSCs have been shown in different contexts to ameliorate fibrosis by reducing the extent of monocyte/macrophage and B lymphocyte infiltration and inhibiting the expression

of pro-inflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β in liver and pulmonary fibrosis. As already mentioned above, MSCs appear able to reprogram proinflammatory macrophages (M1) towards an anti-inflammatory phenotype (M2), resulting in resolution of inflammation. Regarding fibrosis secondary to alloimmune reactions in transplantation, the safety and preliminary efficacy of MSCs have been demonstrated in a phase I study conducted in ten patients with advanced chronic lung allograft dysfunction (CLAD) as a consequence of patient alloimmune reactions to the donor graft (24,25). Likewise, several data demonstrated the potential of MSCs in controlling acute and chronic GVHD (26,27).

3.2. Rationale for this study

Targeted immune system suppression and prevention of fibrosis has the potential to shift the treatment paradigm in patients with critical forms of viral pneumonia, and manage late complications/sequelae, especially for patients that develop severe ARDS. Likewise, a therapeutic strategy to reduce fibrosis may also have a role in controlling chronic obstructive pulmonary disease secondary to alloimmunity as observed after lung or hematopoietic stem cell transplantation.

We propose to employ MSCs as a new therapeutic approach to treat acute lung inflammation and early chronic injury, to prevent development of advanced irreversible fibrosis, with the final goal to ameliorate long term outcome in patients with ARDS or pulmonary alloimmune-related damage.

3.3. Investigational Product and Indication

The advanced therapy investigational product employed in this study is bone-marrow-derived MSCs. The study will be conducted in two different clinical settings:

cohort A: patients with ARDS secondary to viral pneumonia or other infectious disease;

cohort B: lung or hematopoietic stem cell transplant recipients with chronic lung allograft dysfunction or chronic pulmonary graft-versus-host disease, respectively.

3.4. Dose Rationale

To date, outcomes from phase I/II trials investigating the safety of MSCs for adult pulmonary diseases are reported in the literature (19,24,28-30). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ARDS, IPF and Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) were treated with different cell doses as a single or as repeated doses (details on cell doses employed in the different published studies are reported in Table 1). No serious adverse events attributed to MSC therapy were reported in any of the studies. In the only study evaluating the impact of different MSC doses, i.e. low (1×10^6 /kg), medium (5×10^6 /kg) and high (10×10^6 /kg) dose administration of MSCs showed no differences between the groups in mortality and no differences in the high-resolution computed tomography fibrosis score were observed (31).

It is a long-established fact that MSCs infused intravenously, while circulating within the lungs, remain partially entrapped, producing the “pulmonary first-pass effect”. This phenomenon represents one of the hurdles of MSC therapy when targeting other organs but may be an inherent advantage when biotherapy with MSCs is directed to the lung. Indeed, the ability of delivering MSCs to the lung via a simple intravenous approach increases the potential for large-scale retention. Even more attractively, retained cells appear to target areas of injured lung (32).

Table 1. Cell doses in previously published phase I/II studies of MSC therapy in lung diseases.

Disease	Source MSC	Pts nr.*	Cell dose	Infusion nr.	ref
ARDS	Allo AT	12	1x10 ⁶ /kg	1	29
ARDS	Allo BM	3	1x10 ⁶ /kg	1	19
		3	5x10 ⁶ /kg		
		3	10x10 ⁶ /kg		
IPF	Auto AT	14	0.5x10 ⁶ /kg	1	30
IPF	Allo BM	10	200x10 ⁶	cycle: 2 doses (day 0-7); 4 cycles 12 wks apart	31**
COPD	Allo BM	30	100x10 ⁶	4 monthly infusions	28**
CLAD	Allo BM	10	2x10 ⁶ /Kg	2 weekly doses for 2 weeks	24
cGVHD	Allo BM	49	1x10 ⁶ /kg	cycle: 1 weekly dose x 4 wks in month 1; cycle 2 at 2 wks interval from cycle 1	33**

*Number of patients receiving MSCs.

**Placebo-controlled, randomized study.

Based on these considerations, preliminary data of feasibility and safety have been obtained in a few patients with post-COVID ARDS, lung cGVHD and CLAD treated on the basis of compassionate use approved by local and national competent authorities. In detail, we treated 4 patients with ARDS secondary to infective pneumonia using the dose of 1x10⁶/Kg body weight, given twice over a 15 day-period. We did not observe any adverse events, and we were successful in controlling ARDS and preventing lung fibrosis in 2 of the 3 patients. The same dose and schedule was also employed in 2 patients with CLAD and 1 patient with lung cGVHD. As an amelioration/stabilization of lung function was observed in all 3 cases, and because of the chronic lung dysfunction condition, a monthly maintenance dose (1x10⁶/Kg body weight) schedule was chosen. The patient with cGVHD had an objective amelioration as seen on the CT scan, that allowed for tapering of concomitant steroid therapy and this led to a significant reduction in acute lung infection episodes. In the other two patients, the treatment is still ongoing, but CLAD progression seems to have halted.

Due to the reasons described above, we propose employing an intravenous MSC dose of 1x10⁶/Kg body weight given twice, 15-days apart. In the presence of fibrosis, monthly maintenance doses (1x10⁶/Kg body weight) can be used for up to 6 months (ARDS) or 1 year, to prevent fibrosis progression.

3.5 Risks / Benefits

3.5.1 Risks.

A theoretical risk derived from the immunosuppressive properties of MSC might be an increase in the number of infections. Another theoretical risk might be the development of thrombosis.

3.5.2 Benefits.

Organ fibrosis is a fatal or life-threatening consequence of several human diseases. The potential benefits of MSC infusion include improvement in symptoms, reduced need for mechanical ventilation, and reduced mortality. Overall, the well documented immunomodulatory effects should facilitate the resolution of inflammatory processes, including those characterizing ARDS. Phase I and II trials have demonstrated the feasibility and safety of systemic administration of MSCs.

3.5.3 Risk-Benefit Assessment.

Based on the totality of scientific evidence available at this time, the known and potential benefits of MSC infusion for prevention and treatment of pulmonary fibrosis secondary to ARDS post-infective or other infectious causes, or alloimmune reaction after transplantation outweigh the known and potential risks.

4. STUDY OBJECTIVES

4.1. Overall Objective

To show the safety and preliminary efficacy of MSC therapy in the treatment of early chronic lung injury and prevention of fibrosis secondary to A) ARDS post-infective or secondary to other causes and B) chronic lung injury due to alloimmunity in lung (B1, LTx) or allogeneic hematopoietic stem cell transplant (B2, allo-HSCT) recipients, using a “basket” design. The primary objective will address the safety endpoint and the key secondary objective, the initial efficacy endpoint. The type of safety and initial efficacy endpoint is defined below and differs by type of cohort.

4.2. Primary Objective and Endpoint

The primary objective will be the safety of MSC treatment. Any adverse event including severe adverse events related to MSC infusion occurring during the study will be recorded and graded according to the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (version 5.0).

The primary endpoints are listed for each of the study cohorts:

Cohort A: any case of venous thromboembolism (VTE) or pulmonary embolism (PE), in the period of 48 hours after the MSC infusion. A new VTE event will be defined with a positive ultrasound examination of deep veins for thrombosis and severe increase in D-Dimer (with respect to values before MSC's infusion). A new PE event will be defined as an impairment of oxygenation and a positive angio-CT scan for unknown pulmonary vascular occlusion with or without hemodynamic impairment.

If 3 TVE events or less occur within 48 hours after the MSC infusion, the primary safety endpoint is considered as reached. [34].

Cohort B: the number of new onset infections and colonisations in the first 3 months after MSC therapy start. A new onset infection will be defined as clinical and/or radiological evidences associated with a positive microbiological/virological test on biological samples or culture of tracheal secretions, bronchiolar-alveolar lavage or a protected distal sample). If 3 patients or less in each cohort experience

a rate of <3 infections over the first 3 months the primary safety end-point is considered as reached.

4.3. Secondary Objectives and Endpoints

The secondary objectives will be the initial efficacy of MSC therapy.

Secondary endpoints will differ according to the different patient populations.

4.3.1 Secondary endpoints in patients with ARDS (cohort A)

4.3.1.1 Key secondary endpoint:

Clinical improvement over a period of 1 month, defined as decrease in WHO scale score by 2 points on the ten-category ordinal scale or patient discharged alive from the hospital, whichever comes first.

Table 2. The ten-point WHO scale

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead *	10

The WHO scale is chosen in accordance with the “Clinical Characterisation and Management Working Group of the WHO Research and Development Blueprint programme” recently published in Lancet Infectious Diseases (WHO, 2020).

4.3.1.2 Other secondary endpoints:

1. Ventilator-free days [Time Frame: 28 and 60 days];
2. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA score) [Time Frame up to 28 days]. This score is used to determine the extent of a person's organ function or rate of failure, from 0 to 24, with severity increasing with higher the score;
3. Change in P/F ratio. P/F is the ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO₂ in mmHg) to fractional inspired oxygen (FiO₂ expressed as a fraction, not a percentage) at enrolment and at 1 month, 6 months and 12 months.
4. Total duration of mechanical ventilation and curarization [Time Frame: up to 28 and 60 days]
5. Duration of total hospitalization and of ICU hospitalization
6. Overall Mortality at 28 days and 90 days [35].
7. Lung Function test and HRCT findings of the thorax at 6, 12 months

4.3.2 Secondary endpoints in patients with CLAD (cohort B1)

4.3.2.1 Key secondary endpoint:

Lung function stabilization, defined as $\leq 15\%$ decline in FEV1 over the 6-month post-treatment period, with respect to baseline values.

4.3.2.2 Other secondary endpoints:

- a) Variation in the titre of donor-specific antibodies (DSA), measured by SAB assay.
- b) HRCT scan changes at +12 months with respect to baseline.
- c) change in the rate of graft function decline (FEV1 ml/month) at 12 months with respect to the 12 months preceding treatment.

4.3.3 Secondary endpoints in patients with lung cGVHD (cohort B2)

4.3.3.1 Key secondary endpoint:

Lung function stabilization, defined as $\leq 15\%$ decline of FEV1 over the 6-month post-treatment period with respect to baseline values. For patients not evaluable with lung function tests (i.e., young children), change in HR lung CT scan pattern, measured as differential % inflated areas pre- post-treatment, will be used.

4.3.3.2 Other secondary endpoints:

- a) Decrease in steroid daily dose;
- b) Number of days free from steroid therapy following MSC therapy initiation;
- c) Discontinuation of other immunosuppressive therapies;
- d) Number of hospitalization days per month.

4.4. Exploratory Objectives and Endpoints

The outcome of treated patients will be compared with that of a control group defined according to the following criteria:

1. Patient characteristics as defined in chapter 6 “Subject inclusion and exclusion criteria” for the different patient populations.
2. For cohort A, 12 patients admitted to the ICU for ARDS, before March 2020 (pre-covid era)
3. For cohort B1, 10 patients with CLAD observed during the previous 5 years and treated with the best other treatment strategies, including corticosteroids, other immunosuppressive drugs, and extracorporeal photopheresis.
4. For cohort B2, 10 patients with moderate or severe lung cGVHD observed during the previous 5 years and treated with the best other treatment strategies, including corticosteroids, other immunosuppressive drugs, and extracorporeal photopheresis.

5. STUDY DESIGN

5.1 General study design

This is a Phase I/IIa, open-label, non-randomized trial to evaluate the safety (primary endpoint) and preliminary efficacy (key secondary endpoint) of allogeneic third-party MSC therapy in the treatment of early chronic lung injury and prevention of fibrosis secondary to A) ARDS post-infective or secondary to other causes and B) chronic lung injury due to alloimmunity in LTx or allo-HSCT recipients. As such, the

study adopts a “basket” design with one treatment evaluated in three different clinical settings. The study will enrol at least 12 patients hospitalized for ARDS invasively ventilated, 10 lung transplant recipients with CLAD and 10 adult or pediatric HSCT recipients with lung cGVHD over a timeframe of 24 months. Two same dose infusions (1×10^6 /kg body weight) of allogeneic BM-MSC will be administered intravenously, 15 days apart. Patients with ARDS will then be followed and considered for subsequent monthly infusions up to 6 total infusions if signs of fibrosis are observed. Patients with CLAD and lung cGVHD will receive subsequent monthly infusions for 6 months, then be re-evaluated, and in case of clinical benefit will be eligible for 6 further monthly doses ([Appendix 1 – study flowchart](#)).

5.2. Estimated study duration

The study will be open for accrual for approximately 24 months. The follow up period will be of 12 months.

6. STUDY POPULATION

The study population will comprise patients with ARDS (cohort A) or patients with pulmonary fibrosis due to alloreactivity secondary to LTx (cohort B1) or allo-HSCT (cohort B2).

6.1. Inclusion criteria

6.1.1 Eligibility criteria for cohort A

Participants fulfilling all of the following inclusion criteria are eligible for the study

- Written informed consent prior to performing study procedures. Witnessed oral consent will be accepted in order to avoid paper handling. Written consent by patient or representatives will be obtained as soon as possible.
- Male or female adults at time of enrolment aged < 75 years old
- Patient hospitalized for ARDS due to acute bacterial/viral pneumonia with clear CT scan finding evidence of ARDS [36] in late proliferative phase [37], unresponsive to a steroid course despite a decrease in inflammatory markers [38], and with residual area of “crazy paving” and/or “ground-glass opacity”, as markers of reversible parenchymal lesions [39].
- Patient hypoxic with a $P/F \leq 200$ while breathing room air or supplemental oxygen and requiring positive pressure respiratory support, either non-invasive (helmet/mask CPAP or NIV) or invasive (endotracheal intubation and mechanical ventilation) and/or hypercapnic due to low respiratory system compliance ($Crs < 0,5$ ml/cmH₂O/Kg).

6.1.2 Eligibility criteria for cohort B1

- Written informed consent prior to performing study procedures.
- Adult male or female patients at time of enrolment.
- Patients experiencing graft function decline and meeting criteria for CLAD diagnosis according to International consensus, and unresponsive (NOT improving/stabilizing) to previous first- and second-line treatment.

6.1.3 Eligibility criteria for cohort B2

- Patients with moderate or severe lung cGVHD according to the International NIH consensus, after failing 1 or more lines of systemic therapy [40].
- Male or female patients older than 1 year of age at time of enrolment.
- Written informed consent prior to performing study procedures.

6.2. Exclusion criteria

The presence of any one of the following exclusion criteria will lead to exclusion of the participant:

6.2.1 Exclusion criteria for cohort A

- Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment.
- In the opinion of the clinical team, progression to death is imminent and inevitable within the next 24 hours, irrespective of the provision of treatments.
- Stage 3 and 4 severe chronic kidney disease or requiring dialysis (i.e. eGFR <30).
- Pregnancy
- Current documented and uncontrolled bacterial infection or septic shock.
- Imminent need of an ECMO or ECCO2R support
- Ongoing ECMO or ECCO2R support
- Late stage ARDS with clear finding of advanced fibrosis in a major part of the lungs tissue at the CT scan [41].

6.2.2 Exclusion criteria for cohort B1

- Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment.
- Any uncontrolled active systemic infection or active infection requiring systemic treatment that is ongoing ≤ 7 days before enrolment. This does not include secondary prophylaxis of well controlled fungal infections, ongoing treatment of controlled viral reactivations (e.g., CMV), or treatment or prophylaxis of controlled low grade central line infections (e.g., Staphylococcus epidermidis).
- Any subject with a concurrent illness which in the opinion of the investigator may interfere with the treatment and evaluation of the subject.
- Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator's opinion, could compromise the subject's safety or put the study outcomes at undue risk.
- Female subject who is pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months of the last dose of study drug. Male subject who plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug.

6.2.3 Exclusion criteria for cohort B2

- Patients who received an investigational agent within 28 days before enrolment.
- Any uncontrolled active systemic infection or active infection requiring systemic treatment that is ongoing ≤ 7 days before enrolment. This does not include secondary prophylaxis of well controlled fungal infections, ongoing treatment of controlled viral reactivations (e.g., CMV), or treatment or prophylaxis of controlled low grade central line infections (e.g., Staphylococcus epidermidis).
- Progressive underlying malignant disease or active post-transplant lymphoproliferative disease.
- Any subject with a concurrent illness which in the opinion of the investigator may interfere with the treatment and evaluation of the subject.
- Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction that, in the investigator's opinion, could compromise the subject's safety or put the study outcomes at undue risk.
- Female subject who is pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months of the last dose of study drug. Male subject who plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug.

6.3. Recruitment and screening

Patients hospitalized or followed as outpatients at the participating Units will be assessed for eligibility in the present study. If the eligibility criteria are satisfied the study will be proposed to the patient/parent/guardian to obtain his/her informed consent. The number of patients screened, the number of patients eligible and the number of patients enrolled will be recorded by the investigator.

6.4. Criteria for withdrawal / discontinuation of participants

Patients and/or parent(s) or legal guardian(s) are free to discontinue participation or withdraw consent at any time, for any reason, and without prejudice to further treatment. Patients who discontinue/withdraw from the study will receive treatment as deemed appropriate by their treating physician. Treatment will be discontinued if the subject experiences an adverse event that is considered intolerable by the investigator or the subject. Follow up assessments will continue as planned.

A patient's participation in the study may also be discontinued at any time at the discretion of the investigator. The following may be justifiable reasons for the investigator to remove a patient from the study:

- the patient was erroneously included in the study
- the patient has developed an exclusion criterion or concurrent disease after having been considered eligible for the trial but before the start of the preparative regimen

Data of withdrawn patients will be collected, stored and, whenever indicated, analyzed. These patients will be monitored in terms of outcome with regard to fibrosis amelioration and survival.

7. STUDY PROCEDURES

Trial treatments are described below. MSC infusion will be prescribed in adjunction with standard-of-care (SOC). A flow chart with study procedures is reported in appendix 1.

7.1 Study participation

Upon giving written consent, the subjects and the donors will undergo assessments to determine eligibility. The donor, once screened and deemed eligible, will undergo BM harvest for HSCT, following the established regulatory guidelines. At the end of the HSC donation session, 50 ml BM will be collected for BM-MSC expansion.

7.2 Experimental Intervention

BM-MSCs from screened third-party HSCT donors, previously produced and cryopreserved at the GMP facility "Cell Factory" of Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia will be administered by intravenous infusion through a central venous catheter or peripheral vein.

Two same dose infusions (1×10^6 /kg body weight) of BM-MSC will be administered intravenously, 15 days apart. Patients with ARDS will then be followed and considered for subsequent monthly infusions up to 6 total infusions if signs of fibrosis will be observed. Patients with CLAD and lung cGVHD will receive monthly infusion for 6 months, then be re-evaluated, and in case of clinical benefit will be eligible for 6 further monthly doses.

No dose modulations are planned, due to the relatively low dose/kg administered. In case of SAE probably/certainly due to MSC therapy, the Steering Committee will decide on the opportunity to discontinue treatment with MSC. In the case of non-response (defined as in chapter 4) at month +6, subjects with CLAD/cGVHD will discontinue MSC treatment and will receive alternative therapies as per physician choice.

7.3 Concomitant therapy

BM-MSC will be prescribed in adjunction with SOC treatment. The latter will include the best available approach for the treatment of fibrosis for both cohorts based on current local, national and international guidelines. Concomitant treatments allowed according to the current standard of care include: antibiotic (any choice), antifungal (any choice), antiviral (according to current clinical practice), oxygen support, prophylactic low molecular weight heparin to prevent thromboembolism, corticosteroids, other immunosuppressive drugs employed in HSCT or lung Tx recipients, extracorporeal photopheresis.

All treatments administered will be recorded. Standard supportive care treatments will be registered in the subjects' charts, but will not be collected.

7.4 Data Collection and Follow-up for withdrawn participants

Patients who are withdrawn from the study will be followed-up for their vital status.

Laboratory and clinical/treatment data collected as per SOC will be included in the eCRF, unless the patient explicitly wishes to withhold the information.

8. STUDY ASSESSMENTS

During the entire treatment and follow-up period, all adverse reactions will be carefully evaluated and recorded.

The following variables will be collected: demographic data, previous medical history (including the presence and type of comorbidities, smoking history, and ongoing treatments), clinical presentation (date and type of symptoms onset leading to the admission to hospital or to experimental therapy), and laboratory. For transplant recipients: date of transplantation; transplant-related data. Microbiological analyses will be performed to assess/exclude concomitant bacterial infections.

For cohort A, arterial blood gas tests (ABG) will be performed. The ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen (PaO₂/FiO₂) will be calculated. Chest radiography (x-ray), lung ultrasound will be performed. HRCT may be performed. Serum samples for assessment of cytokines, and other exploratory biomarkers may be drawn.

For cohort cohort B1, lung function (FEV₁) changes will be measured monthly over the first 6 and 12 months post-treatment with respect to baseline values. An HRCT scan will be measured at baseline and at month 12.

For cohort cohort B2, lung function (FEV₁) changes will be measured monthly over the first 6 months and at 12 months post-treatment with respect to baseline values. For patients not evaluable with lung function tests (i.e., young children), change in HR lung CT scan pattern, measured as differential % inflated areas pre- post-treatment, will be measured at 6 and 12 months.

A list of clinical, laboratory, and imaging/instrumental assessments are reported in appendix 2 (CRF).

9. ASSESSMENT OF SAFETY PARAMETERS

The EC Regulation 1394/2007 represents the reference regulatory context for ATMPs. As for any medicinal product, the development of ATMPs must also comply with Directive 2001/20/EC relating to the application of good clinical practice in the execution of clinical trials of medicinal products for human use (Regulation 536/2014) which provides specific rules for this type of medicines, precisely in

consideration of their complexity.

Safety assessments will consist of monitoring and recording protocol-defined Adverse Events (AEs) and Severe Adverse Events (SAEs); measurement of protocol-specified clinical chemistry and hematology variables, vital signs and other protocol-specified tests that are deemed critical to the safety evaluation of the study drug. Any adverse event including serious adverse events related to MSC infusion occurring during the study will be described in the eCRF. Patients will be continuously monitored; adverse events/reactions related to MSC infusion will be registered. This will include monitoring (every 48 hours or in case of clinical conditions deterioration) full blood count, biochemistry (including liver transaminases), renal function through creatinine values and glomerular filtration rate

In case of adverse events/reactions, information regarding the time of onset, duration, resolution, action to be taken, assessment of intensity, relationship with the study treatment will be recorded.

All AEs occurring after any administration of MSC will be followed until End of Treatment or resolution or to return to base-line values. If drug-related AEs are present at End of Treatment, early follow-up visits are required at a maximum interval of 4 weeks until all such AEs resolve to baseline or CTC Grade ≤ 1 or are deemed irreversible. The descriptions and grading scales found in the revised NCI CTCAE version 4.0 will be used for adverse event reporting. A copy of the CTCAE version 5.0 can be downloaded from the CTEP website (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>).

9.1 Adverse Events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs)

An adverse event (AE) is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a medicinal (investigational or non-investigational) product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment [Dir 2001/20/EC].

An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign, including an abnormal laboratory finding, symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational or non-investigational) product, whether or not considered related to the medicinal (investigational or non-investigational) product. This includes any occurrence that is new in onset or aggravated in severity or frequency from the baseline condition, or abnormal results of diagnostic procedures, including laboratory test abnormalities.

In the context of a clinical trial an AE is any untoward medical occurrence in a subject to whom a medicinal product is administered and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment (Reg (EU) No 536/2014)

Adverse drug reaction (ADR) is a response to a medicinal product which is noxious and unintended (DIR 2001/83/EC), this meaning that if there is at least a reasonable possibility of a causal relationship between a medicinal product and an adverse event, it should be sufficient reason for reporting.

9.2 Serious Adverse Events (SAE) and Serious Adverse Reactions (SAR)

A serious adverse event (SAE) or a serious adverse reaction (SAR) based on ICH and EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use is any untoward medical occurrence that at any dose:

- Results in death (the subject was at risk of death at the time of the event);
- Is life-threatening ;
- Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- Results in persistent or significant disability/incapacity;
- Is a congenital anomaly/birth defect;

- Is a suspected transmission of any infectious agent via a medicinal product;
- Is a medically significant event.

Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriated in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization, but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes listed in the definition above.

The term “severe” is a measure of intensity, thus a severe AE is not necessarily serious.

Events not considered to be SAEs are hospitalizations for:

- A standard procedure for protocol therapy administration. However, hospitalization or prolonged hospitalization for a complication of therapy administration will be reported as an SAE.
- Routine treatment or monitoring of the studied indication not associated with any deterioration in condition.
- The administration of blood or platelet transfusion as routine treatment of studied indication. However, hospitalization or prolonged hospitalization for a complication of such transfusion remains a reportable SAE.
- A procedure for protocol/disease-related investigations (e.g., surgery, scans, endoscopy, sampling for laboratory tests, bone marrow sampling). However, hospitalization or prolonged hospitalization for a complication of such procedures remains a reportable SAE.
- Hospitalization or prolongation of hospitalization for technical, practical, or social reasons, in absence of an AE.
- A procedure that is planned (i.e., planned prior to starting of treatment on study); must be documented in the source document and the CRF. Hospitalization or prolonged hospitalization for a complication remains a reportable SAE.
- An elective treatment of a pre-existing condition unrelated to the studied indication.

If an AE is considered serious, the AE page of the CRF and the SAE Report Form must be completed.

For each SAE, the Investigator will provide information on severity, start and stop dates, relationship to investigational product (IP), action taken regarding IP, and outcome.

9.3 Unlisted (unexpected) Adverse Event (UAR)

An adverse event is considered unlisted if the nature or severity or outcome is not consistent with the applicable product reference safety information. (e.g., Investigators’ Brochure). (GCP–European directive 2001/20/EC)

9.4 Suspected unexpected Serious Adverse Event (SUSAR)

An unlisted adverse event, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product reference safety information. For an investigational drug, the expectedness of an adverse event will be determined by whether or not it is listed in the Investigator's Brochure (IB) of experimental drug. For drugs with a marketing authorization, the expectedness of an adverse event will be determined by whether or not it is listed in the related reference safety information document (IB or SMPC)

9.5 Severity

The intensity of the toxicities, AE or SAE will be graded by the investigator according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading system v 5.0 in the toxicity categories that have recommended grading. AEs not listed on this grading system will be graded according to the five-point

system below:

Mild (grade 1)	Discomfort noticed but no disruption of normal daily activity
Moderate (grade 2)	Discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity
Severe (grade 3)	Incapacitating with inability to work or perform normal daily activity
Life-threatening (grade 4)	Substantial risk of dying at time of event
Death (grade 5)	Fatal

9.6 Causality

The Investigator(s) must determine the relationship between the administration of study drug and the occurrence of an AE/SAE as Not Suspected or Suspected as defined below:

- Not related. An adverse event that is not related to the use of the investigational product.
- Unlikely/Doubtful. An AE for which an alternative explanation is more likely, e.g., concomitant drug(s), concomitant disease(s), or the relationship in time suggests that a causal relationship is unlikely.
- Possible. An AE that might be due to the use of the investigational product. An alternative explanation, e.g., concomitant drug(s), concomitant disease(s), is inconclusive. The relationship in time is reasonable; therefore, the causal relationship cannot be excluded.
- Probable. An AE that might be due to the use of the investigational product. The relationship in time is suggestive (e.g., confirmed by dechallenge). An alternative explanation is less likely, e.g., concomitant drug(s), concomitant disease(s).
- Definite/Very likely. An AE that is listed as a possible adverse event reaction, and cannot be reasonably explained by an alternative explanation, e.g., concomitant drug(s), concomitant disease(s). The relationship in time is very suggestive (e.g., it is confirmed by dechallenge and rechallenge).

9.7 Reporting rules

All AEs will be collected for 30 days following the final infusion of MSC. All SAEs will be collected until 90 days following the last MSC infusion. After this period, investigators will report SAEs considered related to the study treatment. All AEs will be collected in specific AE Case Report Form pages. SAE forms should be completed within 24 hours from awareness of the event.

All AEs and SAEs regardless of seriousness, severity, or presumed relationship to study therapy, must be recorded in the CRF and source documents in accordance to the CTCAE criteria v 5.0.

All safety information must be recorded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA).

Timely, accurate, and complete reporting and analysis of safety information from clinical studies are crucial for the protection of subjects, investigators, and the sponsor, and are mandated by regulatory agencies worldwide. All adverse events, whether serious or non-serious and pregnancy exposures and/or pregnancies in partners, will be recorded in the CRF.

All events that meet one or more criteria of seriousness occurred after the informed signature until completion of the last subject's related procedure which includes contact for follow-up of safety and regardless of the relationship to the study treatment, will be reported as SAE.

Whenever possible, symptoms should be grouped as a single syndrome or diagnosis. The investigator should specify the date of onset, intensity, action taken regarding trial medication, corrective therapy given, outcome of all SAEs and his opinion as to whether the SAE can be related to the study.

9.7.1 Non-serious adverse events and non-serious adverse reactions

All adverse events, regardless of seriousness, severity, or presumed relationship to study drug, must be recorded using medical terminology in the source document and the CRF. Whenever possible, diagnoses should be given when signs and symptoms are due to a common etiology.

Investigators must record in the CRF their opinion concerning the relationship of the adverse event to study therapy. All measures required for adverse event management must be recorded in the source document.

9.7.2 Serious adverse events or suspected unexpected serious adverse reactions

All events that meet the definition of a serious adverse event will also be reported within 24 hours of them becoming aware, regardless of whether they are protocol-specific assessments.

All serious adverse events that have not resolved by the end of the study, or that have not resolved upon discontinuation of the subject's participation in the study, must be followed until any of the following occurs:

- the event resolves
- the event stabilizes
- the event returns to baseline, if a baseline value/status is available
- the event can be attributed to agents other than the study drug or to factors unrelated to study conduct

The cause of death of a subject in a study, whether or not the event is expected or associated with the product under study, is considered a serious adverse event.

The investigator will decide if these events are related to the protocol treatment (i.e. unrelated, doubtful, possible, probable, very likely) and the decision will be recorded on the form, if necessary, with the reasoning of the investigator.

Any recurrent episode, complication or progression of an event already reported must be communicated as a follow-up of the event.

The date to insert into the form must be the day when Investigator fill and send the SAE form.

9.7.3 Minimum criteria for reporting SUSAR

Information for final description and evaluation of a case report may not be available within the required time frames for reporting outlined above. Nevertheless, for regulatory purposes, initial reports should be submitted within the prescribed time as long as the following minimum criteria are met:

- an identifiable patient;
- a suspect medicinal product;
- an identifiable reporting source(EudraCT number);
- an event or outcome that can be identified as serious and unexpected, and for which, in clinical investigation cases, there is a reasonable suspected causal relationship.

SUSARs are required to be reported within 7 calendar days for life threatening events and those resulting in death, and 15 calendar days for all the others.

In case of incomplete information at the time of initial reporting, all the appropriate information for an adequate analysis of causality should be actively sought from the reporter or other available sources. Further available relevant information should be reported as follow-up reports. In certain cases, it may be appropriate to conduct follow-up of the long-term outcome of a particular reaction. Relevant follow-up information for these cases will be subsequently be submitted within an additional eight days

9.8 Investigator's responsibility

The Principal Investigator is responsible for monitoring the safety of patients enrolled in the study, according to the current legislation, Directive 2001/20/EC and Regulation EC No 1394/2007.

The investigator assumes responsibility for collecting, filing all the relevant safety information for appropriate, reporting of serious unexpected suspected adverse reactions (SUSARs) occurred in the study and preparation and reporting of the development safety update report (DSUR) according to the current regulation.

In particular, the investigator assumes responsibility for reporting to all other Investigators that participate in the study and to the Ethic Committee of the coordinating center what described hereafter:
 - all relevant information about serious suspected unexpected adverse events (SUSAR) to be related to the study drugs that are fatal or life-threatening will be reported as soon as possible, and in any case no later than seven days after knowledge of such a case.

In the case of SUSARs, the PI will fill the CIOMS form and send it to the institutional responsible person for Eudravigilance (RPPV): CIOMS form about SUSAR will be forwarded by RPPV into the Eudravigilance database

9.9 Anticipated SAEs not requiring expedited reporting

Anticipated serious adverse events defined in the table below:

Cohort	Event
ARDS	progression of hypoxic hypercapnic respiratory failure
	pneumothorax
	pulmonary bullous dystrophy
	septic shock due to bacterial infection present at enrolment
cGVHD/CLAD	progression of respiratory failure due to the underlying chronic obstructive lung condition with need of O ₂ delivery or NIV
	flare of a bacterial/fungal infection in a patient colonized at enrolment
	pharmacologic toxicity due to concomitant immunosuppressive drugs
	need for nutritional support in patients with inadequate nutritional status

will be recorded and reported in the e-CRF, but are exempt from expedited reporting to regulatory bodies as they are anticipated in this populations.

If an Investigator believes that one of these events is causally related to MSCs then would be a SUSAR and requires expedited reporting.

9.10 Early termination of the study

The Sponsor-Investigator may terminate the study prematurely according to certain circumstances, for example:

- ethical concerns,
- insufficient participant recruitment,
- when the safety of the participants is doubtful or at risk, respectively,
- alterations in accepted clinical practice that make the continuation of a clinical trial unwise,

- early evidence of benefit or harm of the experimental intervention

10. METHODS

10.1 BM-MSC

Production of BM-MSC will be carried out in compliance with European GMP at the GMP Facility “Cell Factory” of the Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.

The advanced therapy medicinal product (ATMP) consists of third-party donor bone-marrow-derived MSC. BM-MSC are obtained from screened donor bone marrow blood collection by culture isolation and subsequent expansion until passage 3. Expanded cells are harvested and cryopreserved until use.

Microbiological Quality Controls include: i) sterility test (Eur. Pharm. 2.6.27); ii) LAL test (Eur. Pharm. 2.6.14); iii) Mycoplasma PCR (Eur. Pharm. 2.6.7).

Biological Quality Controls include: i) morphology assessment and count of viable cells before cryopreservation (Eur. Pharm. 2.7.29); ii) immune phenotype characterization; iii) genotypic identity; iv) potency: proliferation capacity by calculation of cumulative Population Doubling.

10.2 Information retrieval

All data obtained for this study will be entered into a local regulation compliant data management system. This will be provided by the Service of Clinical Epidemiology & Biometry) of the Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia. Data will be recorded with an electronic data capture (EDC) system using eCRFs. Specifically, the EDC will be based on the REDCap platform (<https://projectredcap.org/>). REDCap is a novel workflow methodology and software tool that expedites the electronic collection of research data from a single site or multi-site clinical research study. The software supports a secure web-based application for developing fully functional case report forms (CRFs) and surveys.

Through REDCap the followings will be implemented:

- i) Full user authentication (log-on/password) to restrict users to study functions;
- ii) Real-time data validation, integrity checks for insuring data quality;
- iii) De-identification options to be applied to data exports to remove fields that contain notes and other information that could identify a patient;
- iv) Centralized, secure storage of research data with back-ups.

The study database will be resident on a server in a secure location within the I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy.

The principal investigator will ensure the accuracy and completeness of the data reported to the DMC. All data entry, modifications or deletions will be recorded automatically in an electronic audit trail. The CI will retain all copies of the eCRF in the relevant sections of their investigator site file with any required anonymized background information from the medical records as required.

10.3 Sample size estimates

Sample sizes are based on feasibility. The expected estimates of adverse events are derived from the literature and our previous clinical experience. The precision of the expected estimates of adverse events is computed as half the 95% confidence interval. These are rare conditions studied in a phase I/II design, and as such we do not aim at high precision of the estimates, but rather at an early indication of

safety.

Cohort A: we consider as reference incidence of thrombo-embolic events in ARDS Covid patients (with antithrombotic prophylaxis) a percentage of 24% [34]. A proportion of thrombo-embolic events of 33% or more is deemed as not acceptable. The sample size is 12; we consider the primary end-point of safety as not reached if 4/12 (33%) patients experienced a thrombo-embolic event during the 48 hours subsequent the MSC infusion. With 12 patients this proportion will be estimated with a precision of $\pm 27\%$.

Cohort B: we consider as reference incidence for onset of new infections/colonisations 1 new infection or colonization per month in 30% of the patients, based on long-standing center experience. The sample size is 10 for both B1 and B2 cohorts; we consider the primary end-point of safety as not reached if 4/10 (40%) patients in each cohort experience a rate of ≥ 3 infections over the first 3 months. With 10 patients this proportion will be estimated with a precision of $\pm 31\%$.

Overall, we plan to enrol about 32 patients. Thirty two additional retrospective patients (12+10+10) will be retrieved from the hospital charts for the exploratory endpoint.

The expected precision, given sample size, has been computed with Stata (release 16.1, StataCorp College Station, TX, USA)

10.4 Statistical analysis

All analyses will be performed using Stata 16 or later version (Statacorp, College Station, TX, USA). A detailed statistical analysis plan (SAP) will be written as a separate document after finalisation of the protocol and before the end of the enrolment phase.

10.4.1 Datasets to be analysed, analysis populations

The safety analyses will be performed on-treatment. No drop-outs are foreseen; however patients who withdraw their consent will be censored at the time of study exit. Patients who exit for severe adverse events will be considered as failures.

10.4.2 Primary endpoint: safety analysis

Adverse events/reactions will be listed in detail. The rate of AEs will be computed with its 95% binomial exact Confidence Interval (95%CI), overall and by study cohort.

10.4.3 Secondary endpoints

For secondary endpoints, binary endpoints will be analysed as described above; time to event endpoints will be summarized with Kaplan-Meier estimates, as well as the rate per person-weeks. Within patients comparison of continuous variables will be performed by Wilcoxon test for paired data. Details of the analyses to be performed are summarized in the appendix (supplementary Table 1), by secondary endpoint.

10.4.4 Exploratory endpoints

Comparisons of the available secondary endpoints between the current and the control cohort will rely on the Fisher exact test for binomial data, on the Mann Whitney U test for continuous data and on survival analysis methods for the time to events data.

10.5 Good clinical practices

The PI and the investigators will ensure that the study is conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonization consolidated

Guideline for Good Clinical Practice (GCP) and applicable regulatory requirements.

To apply GCP procedures and minimize the specific hazards of the study the following aspects have been considered:

- The trial hypotheses are based on pre-clinical and clinical data. The study treatment has been already used in patients treated according to the “D.M. 5 Dicembre 2006, Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazione clinica e norme transitorie per la produzione di tali medicinali” and to the “D.M. Salute 16 gen 2015, Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva”, without relevant side effects.
- On-site monitoring visits will be planned to verify adherence to the protocol, ICH/GCP and local regulatory requirements and completeness, accuracy and consistency of the data.

11. ETHICAL AND REGULATORY ASPECTS

11.1 Institutional and Ethical Review

Prior to study onset, the study protocol will be submitted to the local Ethical Committee (EC) and the national authority (AIFA) for approval. Any amendment to the protocol will be submitted to the EC and national authority.

11.2 Investigator’s Responsibilities

All parties involved in the trial will maintain strict confidentiality to ensure that the privacy of patients and caregivers is not violated; appropriate measures will be taken to avoid the access of non-authorized people to the trial data. Confidentiality standards will be maintained by coding each patient enrolled in the study through assignment of a unique patient identification number. On the eCRFs patients shall be identified by a unique patient code. The processing of the personal data of patients taking part in the trial shall comply with local law on the privacy (DL n. 196 del 30 giugno 2003, Deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008, Garante per la Protezione dei dati personali 1 marzo 2012) and with the European Data Protection Directive (95/46/EC) and the General Data Protection Regulation.

11.3 Patient Informed Consent

The potential risks of the study subjects are related to the possible development of acute or chronic GVHD or other infusion-related side effects. An unconditional prerequisite for the participation in the study is the written, informed, voluntary consent by the parents / guardians and assent from the patient when applicable, to be given before any study-related activities are carried out. Adequate information and explanation of the study nature, its aims, procedures, potential benefits and risks will be given to the parents / guardians and the patient by the investigator before the consent is given. Each participant will be informed that participation in the study is voluntary and that he/she may withdraw from the study at any time without affecting his/ her subsequent medical treatment.

However, this is a study conducted under emergency condition in patients who do not have therapeutical alternatives (cohort A) and for whom MSC administration may be expected to yield some benefit, with no or minimal risk. For patients undergoing intubation and mechanical ventilation, considering the status of the patient, which does not always allow access to family members and legal guardians in hospital areas, the acquisition of consent is not possible at the time of treatment initiation. The decision of including the patient in the trial will be the responsibility of the treating physician. This will be based on the clinical severity and scientific background, with the knowledge that the participation of the subject in the trial

will potentially be able to bring a clinically relevant direct benefit to the subject, with no or minimal risk for the patient and compared to the standard of care. This direct benefit will consist in a measurable improvement of health (*Decreto legislativo 211/2003 di recepimento della Direttiva 2001/20/CE*).

The written informed consent will be mandatorily obtained as soon as possible during hospitalization or upon patient's first return to the Center (*AIFA; Comunicazione AIFA, aggiornamento dei comunicati AIFA pubblicati il 12 marzo e il 7 aprile 2020; Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 -coronavirus disease 19- Versione 3 del 17 settembre 2020*). See Appendix 2.

The PI of the study agrees to acquire adequate clinical insurance in accordance with DM 14.07.2009 to cover his obligations, including but not limited to provide compensation to patients in the study suffering injury or death or loss caused by the administration of drugs or any clinical intervention or procedure in accordance with the relevant protocol and all legal requirements.

11.4 Data Management and Storage

The investigator will organize the storage of the identification codes of the patients for at least 15 years after the end of the study. The patients' files (medical records) and other original data will be kept for a minimum period of 15 years.

12. QUALITY ASSURANCE AND CONTROL

12.1. Data handling and record keeping / archiving

Source data will be kept in the patient's clinical chart. The enrolment of the patient in the study will be recorded in the chart. The clinical documents will be handled as by local regulation.

The investigator study file will be kept in a locked cabinet at the investigator site.

12.2. Case Report Forms

Study data obtained during the clinical trial will be recorded on electronic CRFs in REDCap by trained site personnel. An eCRF must be completed for each and every patient enrolled in the study. e-CRFs must be kept current to reflect subject status at each phase during study. Patients will be pseudo-anonymised: they will not be identified in the eCRF by name or initials and complete birth date. They will be identified by a code generated by the system; the local investigator will be responsible to keep an updated list of the participant code and ID.

The study delegation log will identify who is authorized to access the eCRF to perform data entry: trial coordinators, data managers, investigators. Clinical Trial Monitors, Auditors and Inspectors Monitoring, auditors and inspectors of the clinical trial will be able to access the CRF as required.

All trial data in the eCRF will be extracted from and be consistent with relevant source documents. The eCRFs must be completed, dated and signed by the investigator or designee in a timely manner. It remains the responsibility of the investigator for the timing, completeness and accuracy of the eCRF pages.

12.3. Specification of source documents

Study data will be collected on source documents. The Principal Investigator (PI) is responsible for assuring that collected data are complete and accurate. Source documentation (the point of initial recording of a piece of data) should support data collected on the eCRF. Source data must be available at the site to document the existence of the study participants. Source data must include the original documents relating to the study, as well as the medical treatment and medical history of the participant. They are

part of the clinical chart of the patient. Source documents include all recordings of observations or notations of clinical activities and all reports and records necessary for the evaluation and reconstruction of the clinical study. No data can be included in the eCRF that is not recorded in the clinical chart.

12.4. Record keeping / archiving

All study documentation must be archived for a minimum of 15 years after study termination or premature termination of the clinical trial.

12.5. Data Management System

All data obtained for this study will be entered into a local regulation compliant Data Management System provided by the Sponsor. These data will be recorded with an Electronic Data Capture (EDC) system using eCRFs. The RedCap platform (© 2019 Vanderbilt University) at the San Matteo Hospital, administered by the UOS Epidemiologia Clinica & Biometria, will be used for that purpose. Back-ups are performed, in accordance with the local regulation.

12.6. Data security, access, and back-up

Access to the database will be granted nominally to the Principal Investigator, Sub-investigator and site staff listed in the Delegation Log, who will access via username and password (to be renewed every 2 months). No identification data will be recorded in the database. It will be the responsibility of the Principal Investigator to maintain an updated list of the patient identification data enrolled in the study together with their enrolment number. Regular back-up of the database information will be performed automatically, as per the security regulation of the Information System Service at the Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.

12.7. Analysis and archiving

Data will be extracted into Stata using the REDCap platform utility. The dataset will be stored by the Clinical Epidemiology & Biometry Unit on the password protected computer of the study statistician.

12.8. Electronic and central data validation

Single data entry will be performed. Predefined lists of values will be provided for categorical variables; the range for plausible values will be defined for continuous variables. Remote monitoring of missing values will be performed and queries will be sent to the investigator.

12.9 Monitoring

The monitoring of the study will be carried out by trained and qualified staff of the Sponsor.

Monitoring will consist in:

- on site-initiation visit
- on site visits with web conference or direct access
- remote site monitoring to verify the completeness of data entry in the eCRF and the progression of follow-up visits.
- A final close-out visit will be performed to discuss any remaining issues and for a final check of data quality.

13. REFERENCES

1. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012;18:1028-40.
2. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001;345:517-25.
3. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422..
4. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, Sverzellati N, Maher TM. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8:750-752.
5. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis*. 2017;9:2650-2659.
6. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, Hachem RR, Levine D, Meloni F, Palmer SM, Roman A, Sato M, Singer LG, Tokman S, Verleden SE, von der Thüsen J, Vos R, Snell G. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:483-492.
7. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, Fagioli F, Porta F, Favre C, Pession A, Locatelli F; AIEOP-BMT Group. Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology-Bone Marrow Transplant. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100:1192-200.
8. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49.
9. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562-572.
10. Giani M, Martucci G, Madotto F, Belliato M, Fanelli V, Garofalo E, Forlini C, Lucchini A, Panarello G, Bottino N, Zanella A, Fossi F, Lissoni A, Peroni N, Brazzi L, Bellani G, Navalesi P, Arcadipane A, Pesenti A, Foti G, Grasselli G. Prone Positioning during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicentre Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:495-501.
11. Uccelli A, et al. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8:726
12. Lee JW, Zhu Y, Matthay MA. Cell-based therapy for acute lung injury: Are we there yet? *Anesthesiology* 2012;116:1189–1191.
13. Maccario R, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005; 90:516.
14. Comoli P, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced in vitro by allostimulation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1196.
15. McIntyre LA, Moher D, Fergusson DA, et al. Efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury in preclinical animal models: A systematic review. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147170.
16. Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11002-7.
17. Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, Lee JW. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *J Biol Chem* 2010;285:26211-22.
18. Broekman W, Khedoe PPSJ, Schepers K, Roelofs H, Stolk J, Hiemstra PS. Mesenchymal stromal cells: a novel therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2018 Jun;73(6):565-574.

19. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:24–32.
20. Matthay MA, et al Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:154-162.
21. Simonson OE, et al. In Vivo Effects of Mesenchymal Stromal Cells in Two Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:1199–1213.
22. Chan MCW, Kuok DIT, Leung CYH, et al. Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 3621–3626.
23. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020; 11:216-228.
24. Chambers DC, Enever D, Lawrence S, Sturm MJ, Herrmann R, Yerkovich S, Musk M, Hopkins PM. Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Chronic Lung Allograft Dysfunction: Results of a First-in-Man Study. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1152-1157.
25. Keller CA, Gonwa TA, Hodge DO, Hei DJ, Centanni JM, Zubair AC. Feasibility, Safety, and Tolerance of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Obstructive Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7:161-167.
26. Le Blanc K, F. Frassoni, L. Ball, F. Locatelli, H. Roelofs, I. Lewis, E. Lanino, B. Sundberg, M.E. Bernardo, M. Remberger, G. Dini, R.M. Egeler, A. Bacigaluppo, W. Fibbe, O. Ringdén; Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371:1579-1586.
27. Fisher SA, Cutler A, Doree C, Brunskill SJ, Stanworth SJ, Navarrete C, Girdlestone J. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. *Cochrane Database Systematic Rev* 2019; 1:CD009768.
28. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest.* 2013 Jun;143(6):1590-1598.
29. Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, Deng K, Zhang L, Zou B, Cheng B, Xu J. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res.* 2014 Apr 4;15(1):39.
30. Tzouveleakis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntoliou P, Bouros E, Oikonomou A, Zissimopoulos A, Boussios N, Dardzinski B, Gritzalis D, Antoniadis A, Froudarakis M, Kolios G, Bouros D. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2013 Jul 15;11:171.
31. Averyanov A, Koroleva I, Konoplyannikov M, Revkova V, Lesnyak V, Kalsin V, Danilevskaya O, Nikitin A, Sotnikova A, Kotova S, Baklaushev V. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Jan;9(1):6-16.
32. Yan X, Liu Y, Han Q, Jia M, Liao L, Qi M, Zhao RC. Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted Flk-1(+) mesenchymal stem cell in lung. *Exp Hematol.* 2007 Sep;35(9):1466-75.
33. Chen S, Zhao K, Lin R, Wang S, Fan Z, Huang F, Chen X, Nie D, Du X, Guo Z, Lin D, Xuan L, Xu N, Sun J, Peng Xiang A, Liu Q. The efficacy of mesenchymal stem cells in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HSCT: A multicenter prospective cohort study. *EBioMedicine* 2019;49:213-222.
34. García-Ortega A, de la Rosa D, Oscullo G, Castillo-Villegas D, López-Reyes R, Martínez-García MÁ. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search

of a better approach. *J Thorac Dis.* 2021 Feb;13(2):1239-1255.

35. Sanfilippo FP. Cell-based therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Sep;9(9):1007-1022.
36. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
37. Schmidt GA, Hall JB. Management of the ventilated patient. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds) *Principles of critical care* (2005). McGraw-Hill Professional, New York, p 519.
38. Hudson LD, Hough CL. Therapy for late-phase acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006; 27:671–677.
39. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295:715-721.
40. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21: 389–401.
41. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2012; 57:607-612.

Trials references

1. *Declaration of Helsinki, Version October 2013,*
(<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)
2. *International Conference on Harmonization (ICH, 1996) E6 Guideline for Good Clinical Practice.*
(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4.pdf)
3. *International Conference on Harmonization (ICH, 1997) E8 Guideline: General Considerations for Clinical Trials*
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)

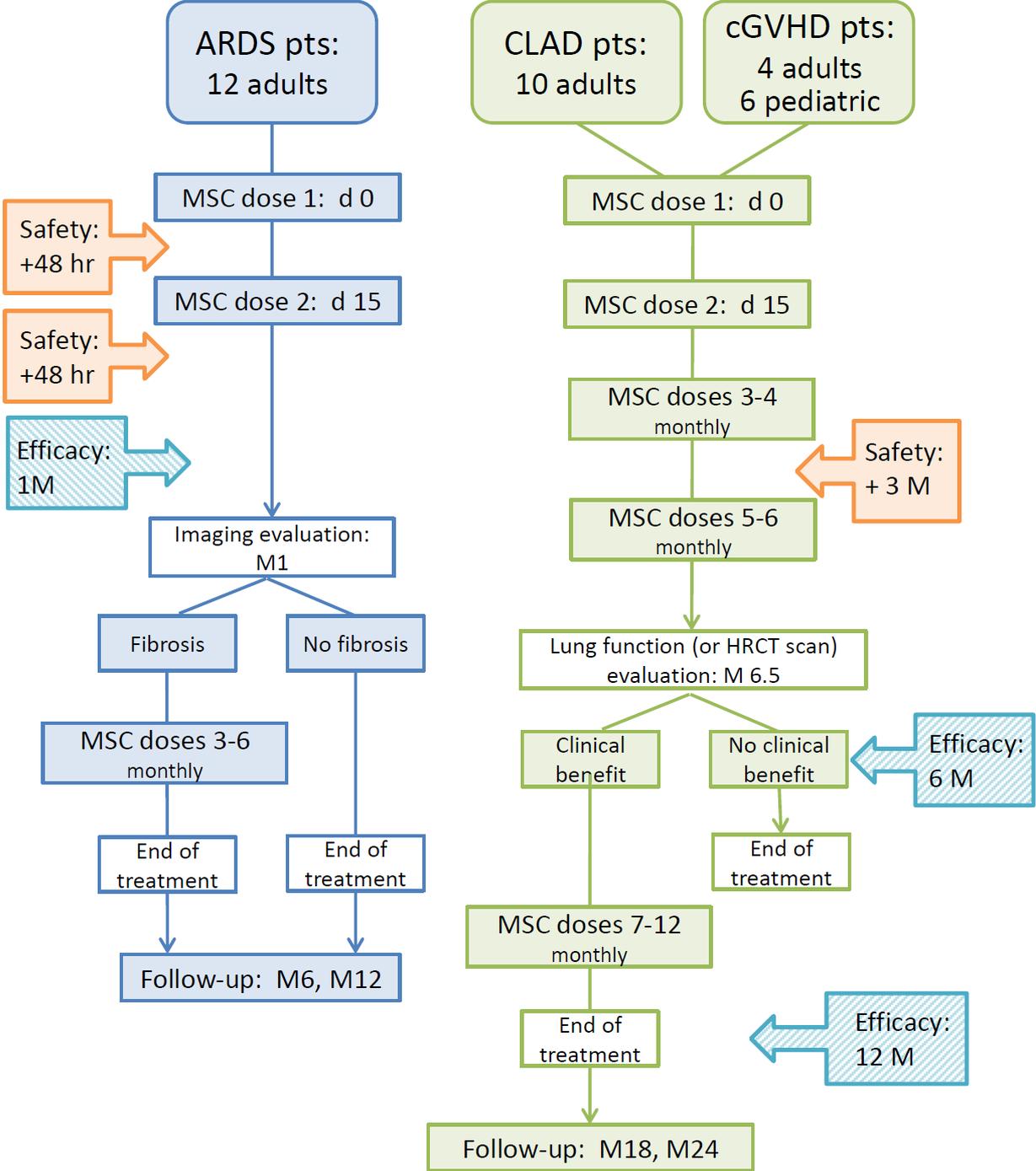
14. COMMITTEES

14.1. Steering committee

- Dr Mirko Belliato, UOC Rianimazione II Cardiopolmonare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.
- Prof. Francesco Mojoli, UOC Anestesia e Rianimazione I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.

- Prof Federica Meloni, Division of Respiratory Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo and Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy.
- Dr. Marco Zecca, UOC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
- Prof. Paolo Bernasconi, UOS Centro Trapianti, UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
- Dr. Patrizia Comoli, UOS Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
- Dr Catherine Klersy, UOS Epidemiologia Clinica e Biometria, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

Appendix 1. Flow-chart of the study.



Appendix 2. Schedule of events for the study procedures.

Protocol: MYST-FACT - SCHEDULE OF EVENTS

Study Activity	Screening Phase	Treatment Phase ^A											Post MSC Follow Up	
		Inf. n. 1 D 0	D 7 EVAL	Inf. n. 2 D 15	Inf. n. 3 M2	Inf. n. 4 M3	Inf. n. 5 M4	Inf. n. 6 M5	Inf. n. 7 M6	M 6.5 EVAL	Add'l Infus. M 7-12	Unsched. Visits	FU visits ARDS (Cohort A) M6, M12	Long Term FU Visits: Cohort B 12M,18M,24M
Informed Consent	X													
Demographic Data	X													
Medical History	X													
Pregnancy Testing	X													
Physical Exam and Disease Grading ^C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology and Serum Chemistry ^D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cohort A infusion		X		X	(X)	(X)	(X)	(X)						
Cohort B infusion		X		X	X	X	X	X	X		(X)			
Immunology evaluation ^E	X			X	X	X	X	X	X	X	(X)		X	X

Infectious Disease Surveillance	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	X	X
Lansky / Karnofsky Score	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pulmonary Function Tests (if feasible) ^f	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lung imaging ^l	X									(X)			X	X
Ventilation & O ₂ support	X	X	X	X	X									
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

^A Two same dose infusions (1x10⁶/kg body weight) of BM-MSK from screened third-party donors will be administered intravenously, 15 days apart to both cohorts A&B. Cohort A may receive additional monthly infusions in case of fibrosis development (up to 6 total doses); cohort B receives infusions at M2, M3, M4, M5, M6, is re-evaluated at M6.5 and then may receive additional monthly infusions up to M12.

^B Cohort A undergoes evaluations at Days 0, 7 and 15, M1, LTFU at M6, M12 or if additional infusions are indicated. Cohort B undergoes evaluations at Days 0 and 15, M2-6, M6.5 and if an additional infusion is indicated; LTFU at M12, M18 and M24

^C Baseline Grading ARDS (Cohort A) – Berlin Score; Baseline Grading CLAD (Cohort B1) – CLAD Score; Baseline Grading GVHD (Cohort B2) – NIH Grading

^D Chemistry panel (Albumin, ALT, AST, GGT, alkaline phosphatase, total bilirubin, calcium, chloride, CPK, creatinine, CRP, Ferritin, GFR, glucose, LDH, potassium, sodium, TNI, and Urea); aPTT, Antitrombin III, Prothrombin, PCTI, INR, Anti-Factor-Xa, D-Dimer, Fibrinogen. CBC with differential.

^E Immunology evaluation: Immunophenotype; Cytokines: IL2, IL6, IL8, IL10, IFNg, TNFalfa; DSAs.

^F Lung imaging: Cohort A: Chest radiography (x-ray), lung ultrasound will be performed at baseline and at 12M; Cohort B1: HRCT scan will be measured at baseline and at month 12; cohort B2: for patients not evaluable with lung function tests (i.e., young children), change in HR lung CT scan pattern, measured as differential % inflated areas pre-post-treatment, will be measured at M6 and M12.

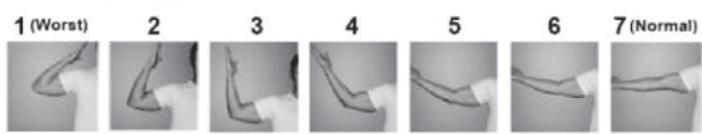
Appendix 3. SOFA score .

Respiratory system	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	SOFA score
> 400	0
< 400	1
< 300	2
< 200 with respiratory support	3
< 100 with respiratory support	4
Nervous system	
Glasgow Coma Scale	SOFA score
15	0
13–14	1
10–12	2
6–9	3
< 6	4
Cardiovascular system	
Mean arterial pressure (MAP) OR administration of vasopressors required	SOFA score
MAP > 70 mmHg	0
MAP < 70 mmHg	1
Dopamine ≤ 5 µg/kg/min or dobutamine (any dose)	2
Dopamine > 5 µg/kg/min OR epinephrine ≤ 0.1 µg/kg/min OR norepinephrine ≤ 0.1 µg/kg/min	3
Dopamine > 15 µg/kg/min OR epinephrine > 0.1 µg/kg/min OR norepinephrine > 0.1 µg/kg/min	4
Liver	
Bilirubin (mg/dl) [µmol/L]	SOFA score
< 1.2 (< 20)	0
1.2–1.9 [20–32]	1
2.0–5.9 [33–101]	2
6.0–11.9 [102–204]	3
> 12.0 [> 204]	4
Coagulation	
Platelets ×10 ³ /ml	SOFA score
> 150	0
< 150	1
< 100	2
< 50	3
< 20	4
Kidneys	
Creatinine (mg/dl) [µmol/L]; urine output	SOFA score
< 1.2 [< 110]	0
1.2–1.9 [110–170]	1
2.0–3.4 [171–299]	2
3.5–4.9 [300–440] (or urine output < 500 ml/day)	3
> 5.0 [> 440]; urine output < 200 ml/day	4

Lambden et al. Critical Care (2019) 23:374; <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>

Appendix 4. cGVHD NIH score .

	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1	PUNTEGGIO 2	PUNTEGGIO 3
Performance score KPS, ECOG, LPS	Asintomatico e completamente attivo (ECOG 0; KPS e LPS 100%)	Sintomatico e completamente deambulante, limitato solo nell'attività fisica impegnativa (ECOG 1; KPS e LPS 80-90%)	Sintomatico e deambulante, capace di prendersi cura di sé, >50% delle ore di veglia passate fuori dal letto (ECOG 2; KPS e LPS 60-70%)	Sintomatico, capacità di prendersi cura di sé limitata, > 50% delle ore di veglia passate a letto (ECOG 3-4; KPS e LPS < 60%)
Cute* <input type="checkbox"/> Rash maculo papulare / eritema <input type="checkbox"/> Lesioni lichen-planus like <input type="checkbox"/> Lesioni sclerodermiformi <input type="checkbox"/> Lesioni papulodesquamanti o ittiosi <input type="checkbox"/> Cheratosi pilare	Non coinvolgimento	< 18% di superficie corporea interessata	19-50% di superficie corporea interessata	> 50% di superficie corporea interessata
Caratteristiche delle lesioni	Non lesioni sclerodermiformi		Lesioni sclerodermiformi superficiali (la cute può essere pinzata)	Lesioni sclerodermiformi profonde (la cute non può essere pinzata) Riduzione della mobilità Ulcere
Altre lesioni cutanee da cGVHD (non valutate in base alla SC) <input type="checkbox"/> Iperpigmentazione <input type="checkbox"/> Ipopigmentazione <input type="checkbox"/> Poichiloderma <input type="checkbox"/> Prurito grave o generalizzato <input type="checkbox"/> Coinvolgimento dei capelli <input type="checkbox"/> Coinvolgimento unghie				
Bocca Presenza di lesioni simil liken planus <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Non sintomi	Sintomi lievi di malattia, con segni di malattia, ma non limiti nell'assunzione di cibo per via orale	Sintomi moderati di malattia segni di malattia, con limitazione parziale nell'assunzione di cibo per via orale	Sintomi gravi di malattia segni di malattia, con limitazioni maggiori nell'assunzione di cibo per via orale
Occhio Cheratocongiuntivite secca confermata da visita oculistica: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	Non sintomi	Secchezza oculare lieve, senza compromissione delle attività giornaliere (lacrime artificiali ≤ 3 al giorno)	Secchezza oculare moderata, con compromissione delle attività giornaliere (lacrime artificiali > 3 al giorno) senza compromissione visiva	Secchezza oculare grave, con compromissione importante dell'attività giornaliera o impossibilità a lavorare a causa dei sintomi oculati o compromissione visiva per cheratocongiuntivite secca
Tratto gastrointestinale <input type="checkbox"/> Iperpigmentazione <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Anoressia <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Vomito <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Perdita di peso ≥ 5%** <input type="checkbox"/> Ritardo di crescita	Non sintomi	Sintomi senza perdita di peso significativa (< 5%**)	Sintomi associati a perdita di peso moderata (5-15%**) o diarrea moderata senza interferenza con le attività quotidiane	Sintomi associati a perdita di peso > 15%** con necessità di supporto nutrizionale per la maggior parte dell'apporto calorico o dilatazione esofagea o diarrea grave con importante interferenza con le attività quotidiane
Fegato	Bilirubina totale normale e ALT o FA < 3 x il limite superiore di normalità	Bilirubina totale normale con ALT da 3 a 5 x il limite superiore di normalità o FA ≥ 3 x il limite superiore di normalità	Bilirubina totale elevata ma < 3 mg/dl o ALT ≥ 5 x il limite superiore di normalità	Bilirubina ≥ 3 mg/dl
Polmoni***	Nessun sintomo	Sintomi lievi (respiro corto dopo un piano di scale)	Sintomi moderati (respiro corto dopo camminata in piano)	Sintomi gravi (respiro corto a riposo; richiesta di O ₂)
Punteggio polmonare % FEV1 <input type="checkbox"/> Test di funzionalità polmonare non effettuati	FEV1 ≥ 80%	FEV1 60-79%	FEV1 40-59%	FEV1 <39%
Articolazioni e fasce Score P-ROM	Non sintomi	Lieve rigidità di braccia e gambe, mobilità articolare normale o lievemente ridotta senza	Rigidità di braccia e gambe o contratture articolari, eritema dovuto a fascite, mobilità articolare moderatamente	Contratture articolari con grave riduzione della mobilità articolare e significativa compromissione delle attività

(vedi sotto) - Spalla (1-7): ____ - Gomito (1-7): ____ - Polso/dita (1-7): ____ - Caviglie (1-4): ____		compromissione delle attività giornaliere	ridotta e lieve o moderata limitazione delle attività giornaliere	giornaliere (incapacità di allacciarsi le scarpe, abbottonarsi la camicia, vestirsi da soli)
Tratto genitale <input type="checkbox"/> Esaminato <input type="checkbox"/> Non esaminato Attualmente sessualmente attivo: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non applicabile	Non segni	Lievi segni alla visita e sesso femminile senza o con lieve fastidio all'esame ginecologico	Segni moderati, sintomi lievi o moderati e sesso femminile o con fastidio all'esame ginecologico	Segni gravi con o senza sintomi
Altri indicatori, manifestazioni cliniche o complicazioni correlate alla cGVHD. Selezionare tutte quelle presenti ed assegnare un punteggio di gravità (0-3) in base all'impatto funzionale provocato (nessuno = 0; lieve = 1; moderata = 2; severo = 3)				
Ascite (sierositi) ____ Versamento pericardico ____ Versamento pleurico ____ Sindrome nefrosica ____	Miastenia Gravis ____ Neuropatia periferica ____ Polimiosite ____ Perdita di peso > 5% senza sintomi gastrointestinali ____	Eosinofilia > 500/μl ____ Piastrine < 100.000/μl ____ Altro (specificare) ____		
Gravità complessiva (secondo l'opinione del medico valutatore)	<input type="checkbox"/> GVHD assente	<input type="checkbox"/> GVHD lieve	<input type="checkbox"/> GVHD moderata	<input type="checkbox"/> GVHD grave
Range di mobilità articolare fotografico (photographic range of motion, P-ROM)				
	1 (Worst) 2 3 4 5 6 7 (Normal)			
Shoulder				
Elbow				
Wrist/finger				
Ankle	1 (Worst) 2 3 4 (Normal) 			

*Per calcolare il punteggio cutaneo devono essere utilizzate sia la percentuale di superficie corporea interessata, sia la scala di gravità cutanea. In caso di discrepanza tra i due valori, o se sono presenti lesioni sclerodermiformi superficiali (punteggio 2) ma sono presenti anche ridotta mobilità articolare o ulcere (punteggio = 3) deve essere utilizzato il valore peggiore.

**Perdita di peso negli ultimi 3 mesi.

***Il punteggio polmonare deve essere calcolato, quando possibile, in base sia ai sintomi sia alla funzionalità polmonare; in caso di mancata corrispondenza tra i due valori, utilizzare il punteggio del FEV1.

Abbreviazioni: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KPS, Karnofsky Performance Status; LPS, Lansky Performance Status; SC superficie corporea.

Modificato da: Jagasia HM, Greinix HT, Arora M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.*2015;21:389–401.

Table 2 Current CLAD severity spirometric scoring (6)

CLAD stage	Spirometric values
CLAD 0	Current FEV ₁ >80% baseline
CLAD 1	Current FEV ₁ 66–80% baseline
CLAD 2	Current FEV ₁ 51–65% baseline
CLAD 3	Current FEV ₁ 35–50% baseline
CLAD 4	Current FEV ₁ <35% baseline

Baseline, average of previous best 2 figures >3 weeks apart. CLAD, chronic lung allograft dysfunction; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second. Reprinted from Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:493-503. May 2019, with permission from Elsevier.

Appendix 6. Supplementary Table 1. Analysis of the secondary endpoints. All analyses will be performed using Stata 17 (SataCorp, College Station, TX, USA)

EP2	Cohort A - ARDS	Statistical Analysis	Cohort B1 - CLAD	Statistical Analysis	Cohort B2 - lung cGVHD	Statistical Analysis
key	<p>Clinical improvement over a period of 1 month, defined as decrease in WHO scale score by 2 points on the ten-category ordinal scale or patient discharged alive from the hospital, whichever comes first.</p>	<p>The proportion of patients obtaining clinical improvement at 1 month will be reported together with its binomial exact 95% confidence interval.</p> <p>The cumulative proportion of patients reaching the EP over time will be plotted using the Kaplan Meier method</p>	<p>Lung function stabilization, defined as $\leq 15\%$ decline in FEV1 over the 6-month post-treatment period, with respect to baseline values</p>	<p>The proportion of patients obtaining lung function stabilization will be reported together with its binomial exact 95% confidence interval.</p> <p>The cumulative proportion of patients reaching the EP over time will be plotted using the Kaplan Meier method</p>	<p>Lung function stabilization, defined as $\leq 15\%$ decline of FEV1 over the 6-month post-treatment period with respect to baseline values.</p> <p>For patients not evaluable with lung function tests (i.e., young children), change in HR lung CT scan pattern, measured as differential % inflated areas pre- post-treatment, will be used.</p>	<p>The proportion of patients obtaining lung function stabilization will be reported together with its binomial exact 95% confidence interval.</p> <p>The cumulative proportion of patients reaching the EP over time will be plotted using the Kaplan Meier method.</p> <p>The pre-post % inflated areas will be described with the median and 25th-75th percentiles; they will be compared with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test, over a time frame of 6 months</p>

EP2	Cohort A - ARDS	Statistical Analysis	Cohort B1 - CLAD	Statistical Analysis	Cohort B2 - lung cGVHD	Statistical Analysis
a	Ventilator-free days [Time Frame: 28 and 60 days];	The median number of ventilator-free days at 28 and 60 days will be computed together with its 25 th -75 th percentiles.	Variation in the titre of donor-specific antibodies (DSA), measured by SAB assay	The median value of the DSA will be computed together with its 25 th -75 th percentiles at baseline and at 28 days; it will be with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test.	Decrease in steroid daily dose	The pre-post daily dose will be described with the median and 25 th -75 th percentiles; it will be compared with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test, over a time frame of 6 months
b	Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA score) [Time Frame up to 28 days]. This score is used to determine the extent of a person's organ function or rate of failure, from 0 to 24, with severity increasing with higher the score;	The median SOFA score at 28 days will be computed together with its 25 th -75 th percentiles; it will be compared with the baseline SOFA score with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test, over a time frame of 28 days	HRCT scan changes at +12 months with respect to baseline.	The HCRT findings at baseline and at 12 months on a continuous scale will be reported as median together with its 25 th -75 th percentiles; they will be compared with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. Findings on a categorical scale will be reported as counts and % and compared with the McNemar test	Number of days free from steroid therapy following MSC therapy initiation;	The median number of days free from steroid therapy will be computed together with its 25 th -75 th percentiles, over a time frame of 6 months

EP2	Cohort A - ARDS	Statistical Analysis	Cohort B1 - CLAD	Statistical Analysis	Cohort B2 - lung cGVHD	Statistical Analysis
c	Change in P/F ratio. P/F is the ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO2 in mmHg) to fractional inspired oxygen (FiO2 expressed as a fraction, not a not a percentage) at enrolment and at 1 month, 6 months and 12 months.	P/F will be described with the mean and standard deviation or the median and quartiles if skewed. Changes of P/F over time will be assessed with a regression model for repeated measures. A normalizing transformation will be applied as needed.	change in the rate of graft function decline (FEV1 ml/month) at 12 months with respect to the 12 months preceding treatment.	The mean decline in FEV1 per months and 95% confidence interval will be reported. It will be compared with the paired t test. In case of skewed distribution median and 25 th -75 th percentiles will be computed and compares with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test	Discontinuation of other immunosuppressive therapies	The proportion of patients who discontinue other immunosuppressive therapies and 95% exact binomial confidence interval will be computed, over a time frame of 6 months
d	Total duration of mechanical ventilation and curarization [Time Frame: up to 28 and 60 days]	The median number of days with mechanical ventilation and curarization at 28 and 60 days will be computed together with its 25 th -75 th percentiles.			Number of hospitalization days per month.	The median number of hospitalization days per months will be computed together with its 25 th -75 th percentiles, over a time frame of 6 months.
e	Duration of total hospitalization and of ICU hospitalization	The median number of days and 25 th -75 th percentiles will be reported for ICU and total index hospitalization duration				

EP2	Cohort A - ARDS	Statistical Analysis	Cohort B1 - CLAD	Statistical Analysis	Cohort B2 - lung cGVHD	Statistical Analysis
f	Overall Mortality at 28 days and 90 days	The cumulative proportion of patients who died over time, and 95% confidence interval, will be computed and plotted using the Kaplan Meier method.				
g	Lung Function test and HRCT findings of the thorax at 6, 12 months	The median value of the respiratory parameters at 6 and 12 months will be computed together with its 25 th -75 th percentiles; they will be compared with the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. HCRT findings on a continuous scale will be analyzed as described above; findings on a categorical scale will be reported as counts and % and compared with the McNemar test				

SINOSI

Sponsor	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Principal Investigator e Co-PIs	Mirko Belliato, UOC Rianimazione II Francesco Mojoli, UOC Rianimazione I Federica Meloni, UOC Pneumologia Marco Zecca, UOC Oncoematologia Pediatrica Paolo Bernasconi, UOC Ematologia Patrizia Comoli, UOS Cell Factory
Titolo dello Studio:	STUDIO CLINICO DI FASE I/II DI TERAPIA CON CELLULE STROMALI MESENCHIMALI ALLOGENICHE DA MIDOLLO OSSEO PER LA PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA FIBROSI POLMONARE SECONDARIA AD ARDS POST-INFETTIVA O REAZIONI ALLOIMMUNI DEL TRAPIANTO
Acronimo dello studio:	MYST-FACT
Versione del protocollo e data:	Versione 1.2 2023-03-28
Registrazione dello studio:	EUDRACT n. 2021-004755-17
Fase clinica:	Fase I/II
Background e Razionale:	<p>La fibrosi d'organo è associata ad elevata morbilità e mortalità, contribuendo al 45% dei decessi nei paesi sviluppati. Molte malattie croniche polmonari portano a fibrosi. Come emerso durante la recente pandemia da COVID-19, lesioni polmonari diffuse e progressione verso la fibrosi sono caratteristiche patologiche legate alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) post-infettiva che compromettono l'<i>outcome</i> a lungo termine, così come osservato nei riceventi di trapianto polmonare (LTx) o di cellule staminali emopoietiche (TCSE), che sviluppano un danno cronico polmonare come risultato di una reazione alloimmune.</p> <p>Ad oggi, le terapie farmacologiche sono risultate poco efficaci nel controllo dell'ARDS, e la gestione dei pazienti si basa essenzialmente su terapie di supporto. Allo stesso modo, la fibrosi polmonare ha poche opzioni terapeutiche, ed i farmaci approvati per questa indicazione non migliorano significativamente la sopravvivenza dei pazienti. Durante lo sviluppo di lesioni polmonari acute o croniche, una risposta immune alterata e processi aberranti di riapro cellulare causano un danno tissutale irreversibile, che esita nello sviluppo di fibrosi e perdita di funzione polmonare. Gli steroidi ed altri farmaci anti-infiammatori, così come altri agenti immunomodulanti, possono avere efficacia in pazienti con malattie infiammatorie polmonari; tuttavia, le risposte, soprattutto nel danno cronico, non sono soddisfacenti, e l'impiego prolungato</p>

	<p>di questi agenti terapeutici è associato a grave tossicità.</p> <p>In seguito alle recenti acquisizioni riguardo i meccanismi alla base dell'ARDS e complicanze correlate, la sfida consiste nell'ideare approcci innovativi per il trattamento precoce dell'ARDS per prevenire la fibrosi.</p> <p>Recenti progressi scientifici hanno mostrato come una alterata risposta infiammatoria, una disfunzione della barriera endoteliale ed epiteliale e la mancata eliminazione di neutrofili attivati e detriti necrotici da parte di cellule T e/o macrofagi possano essere componenti chiave del processo patogenetico che porta alla ARDS e alla fibrosi polmonare. Di conseguenza, nuovi approcci terapeutici, come il trattamento con cellule stromali mesenchimali (MSC), possono esercitare effetti anti-infiammatori e rigenerativi sull'endotelio polmonare ed sull'epitelio alveolare danneggiati attraverso il rilascio di fattori solubili, endovesicole e trasferimento mitocondriale. Le MSC sono in grado di modulare la proliferazione, l'attivazione e le funzioni effettrici di gran parte delle cellule del sistema immunitario coinvolte nella patogenesi delle malattie polmonari infiammatorie acute e croniche. Il loro potenziale terapeutico in malattie polmonari è stato dimostrato in vivo in modelli animali. L'infusione di MSC migliora il danno polmonare acuto indotto sperimentalmente in polmoni umani perfusi ex vivo ed in modelli animali pre-clinici. I dati preliminari ottenuti nell'uomo confermano le osservazioni ottenute nei modelli animali: la somministrazione di MSC espresse da midollo osseo è risultata sicura in uno studio clinico di fase IIa condotto su 40 pazienti con ARDS di grado da moderato a severo. In questo studio, due pazienti con ARDS severa refrattaria trattati con MSC hanno mostrato un miglioramento della funzionalità polmonare, che ha portato alla sospensione della ventilazione meccanica e dimissione dall'unità di terapia intensiva.</p> <p>Riguardo all'esperienza su ARDS virus-indotta e danno polmonare, dati pre-clinici suggeriscono che la somministrazione di MSC può ridurre in maniera significativa il danno polmonare indotto dal virus influenzale. Recenti risultati ottenuti in uno studio clinico di fase I, in pazienti affetti da polmonite virale secondaria a infezione da SarsCov-2, condotto in Cina, hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare e dell'<i>outcome</i>, con un buon profilo di sicurezza. La fattibilità e la sicurezza della terapia con MSC è stata dimostrata anche in pazienti con disfunzione cronica avanzata del trapianto di polmone (CLAD) in uno studio first-in-man e in un numero limitato di pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite cronica (cGVHD) polmonare inclusi in studi di fase I-III per la valutazione delle infusioni di MSC nella GVHD acuta e cronica dopo TCSE.</p> <p>Nel centro proponente, sono stati ottenuti dati preliminari di fattibilità e sicurezza in soggetti trattati per ARDS post-COVID, cGVHD polmonare e CLAD sulla base di un uso non ripetitivo approvato da autorità competenti locali e nazionali.</p>
<p>Obiettivi</p>	<p>Obiettivo generale</p> <p>Dimostrare la sicurezza e l'efficacia preliminare della terapia con MSC nel trattamento del danno polmonare cronico precoce e prevenzione della fibrosi</p>

secondaria a ARDS post-infettiva (gruppo A) e del danno polmonare cronico dovuto ad alloreattività in riceventi trapianto di polmone (gruppo B1, LTx) o trapianto di cellule staminali emopoietiche (gruppo B2, allo-TCSE).

Obiettivo primario

Sicurezza del trattamento con MSC.

Per il gruppo A: ogni caso di trombo-embolia venosa (VTE) o embolia polmonare (PE), nelle prime 48 ore dall'infusione di MSC.

Per il gruppo B: numero di nuove infezioni o colonizzazioni nei tre mesi dopo l'inizio della terapia con MSC.

Obiettivi secondari

Iniziale efficacia della terapia con MSC.

Per gruppo A:

Key Endpoint secondario:

miglioramento clinico entro 1 mese dall'inizio del trattamento, definito come diminuzione di almeno due punti sulla scala di score WHO o dimissione dall'ospedale, in base all'evento che si verifica per primo.

Altri endpoints secondari:

1. Giorni liberi dalla ventilazione meccanica [time frame: 28 e 60 giorni];
2. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [time frame: fino a 28 giorni]. Questo punteggio è usato per determinare il grado di funzionalità d'organo, da 0 a 24, con maggiore severità per score più alti.
3. Modifiche nel rapporto P/F. P/F è il rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂ in mmHg) e l'ossigeno inspirato (FiO₂, espresso come frazione, non percentuale), misurati all'arruolamento e a 1, 6 e 12 mesi.
4. Durata totale della ventilazione meccanica e della curarizzazione [time frame: 28 e 60 giorni]
5. Durata dell'ospedalizzazione totale e del ricovero in terapia intensiva
6. Mortalità a 28 e 90 giorni [35].
7. Test di funzionalità polmonare e risultati di HRCT torace a 6 e 12 mesi.

Per gruppo B:

Key Endpoint secondario:

Stabilizzazione della funzionalità polmonare, definita come riduzione di FEV₁ ≤15% nei 6 mesi dall'inizio del trattamento, rispetto al valore basale.

Nel gruppo B2, per i pazienti non valutabili mediante I test funzionali (i.e. bambini età pre-scolare), modifiche nel pattern della HRCT polmonare, misurati come ratio % delle aree infiltrate pre e post trattamento.

Altri endpoints secondari:

Gruppo B1:

1. Variazioni nei livelli di anticorpi donatore-specifici (DSA), misurati mediante tecnica SAB.

	<p>2. Modifiche di HRCT polmone a +12 mesi rispetto alla valutazione basale.</p> <p>3. Variazioni della curva di riduzione della funzione polmonare (FEV1 ml/mese) a 12 mesi dal trattamento, confrontando con l'esame basale</p> <p><u>Gruppo B2:</u></p> <p>1. Diminuzione della dose giornaliera di steroide.</p> <p>2. Numero di giorni senza terapia steroidea dall'inizio della terapia con MSC.</p> <p>3. Sospensione di altre terapie immunosoppressive.</p> <p>4. Numero di giorni di ospedalizzazione al mese.</p>
Disegno dello studio:	<p>Studio clinico di fase I/IIa in aperto, non-randomizzato, per valutare la sicurezza e l'efficacia preliminare della terapia con MSC allogeniche terza parte, nel trattamento del danno polmonare cronico precoce e nella prevenzione della fibrosi secondaria a A) ARDS post-infettiva, e B) danno cronico polmonare dovuto ad alloimmunità in riceventi LTx o allo-TCSE. Lo studio sarà aperto per il reclutamento per circa 24 mesi. Il periodo di follow-up sarà di 12 mesi.</p>
Criteri di inclusione:	<p>Partecipanti che soddisfano tutti i criteri di inclusione di seguito riportati sono considerati idonei per l'arruolamento nello studio:</p> <p><u>Criteri di inclusione per il gruppo A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Consenso informato scritto. Il consenso orale sarà accettato ove necessario. Il consenso scritto da parte del paziente o di un legale rappresentante sarà raccolto appena possibile. – Pazienti adulti di sesso maschile o femminile con età <75 anni al momento dell'arruolamento. – Pazienti ricoverati per polmoniti batteriche o virali acute con evidenza, all'esame CT polmonare, di ARDS in fase proliferativa tardiva, non responsivi ad almeno un ciclo di steroide e con segni di lesioni parenchimali non irreversibili, quali aree di "crazy paving" e/o di opacità a vetro smerigliato. – Paziente ipossico con P/F \leq 200 in aria ambiente o in supplemento d'ossigeno, che richiede supporto respiratorio a pressione positiva, non invasiva (CPAP o NIV) o invasiva (intubazione endotracheale e ventilazione meccanica), e/o ipercapnico per bassa compliance respiratoria (Crs < 0,5 ml/cmH₂O/Kg). <p><u>Criteri di inclusion per gruppo B1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Consenso informato scritto. Il consenso orale sarà accettato ove necessario. Il consenso scritto da parte del paziente o di un legale rappresentante sarà raccolto appena possibile. – Pazienti adulti di sesso maschile o femminile. – Pazienti con diminuzione della funzionalità del trapianto che rispondono ai criteri per la diagnosi di CLAD in accordo con Consensus Internazionale, e non responsive (NON in miglioramento/stabilizzazione) a precedenti prima e seconda linea di trattamento. <p><u>Criteri di inclusione per gruppo B2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Consenso informato scritto. Il consenso orale sarà accettato ove necessario. Il consenso scritto da parte del paziente o di un legale rappresentante sarà

	<p>raccolto appena possibile.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pazienti con cGVHD polmonare moderata o grave in accordo con consensus internazionale NIH, dopo il fallimento di una o più linee di terapia sistemica. – Pazienti maschi o femmine di età > 1 anno al momento dell'arruolamento.
<p>Criteri di esclusione:</p>	<p>La presenza di uno dei seguenti criteri di esclusione determinerà l'esclusione del partecipante:</p> <p><u>Criteri di esclusione per il gruppo A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pazienti trattati con un farmaco sperimentale entro i 28 giorni dall'arruolamento – Su parere del team clinico, prognosi infausta nelle successive 24 ore, indipendentemente dal trattamento. – Tossicità renale cronica di grado 3 o 4, o che necessita di dialisi. – Gravidanza – Infezione batterica documentata e non controllata o shock settico. – Imminente necessità di supporto ECMO o ECCO2R – Pazienti in supporto ECMO or ECCO2R – ARDS in stadio avanzato con fibrosi diffusa nella gran parte del tessuto polmonare <p><u>Criteri di esclusione per il gruppo B1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pazienti trattati con un farmaco sperimentale entro i 28 giorni dall'arruolamento – Qualsiasi infezione sistemica attiva non controllata o infezione attiva che richiede un trattamento sistemico, in corso da ≤ 7 giorni dall'arruolamento. Non è un criterio di esclusione la presenza di infezione fungina ben controllate in profilassi secondaria, un trattamento farmacologico di una infezione/riattivazione virale controllata (e.g., CMV), o la profilassi/trattamento di una infezione batterica controllata del catetere venoso centrale (e.g., Staphylococcus epidermidis). – Soggetti con malattie concomitanti che secondo il clinico possono interferire con il trattamento e/o la valutazione dei risultati. – Patologie, condizioni mediche o disfunzioni d'organo severe, che secondo il parere del clinico potrebbero compromettere la sicurezza del paziente o interferire con i risultati dello studio. – Pazienti di sesso femminile in gravidanza, in corso di allattamento o che pianificano una gravidanza durante l'arruolamento o entro 3 mesi dall'ultima dose. Soggetti di sesso maschile intenzionati alla paternità nel corso della partecipazione allo studio o entro tre mesi dall'ultima dose. <p><u>Criteri di esclusione per il gruppo B2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pazienti trattati con un farmaco sperimentale entro i 28 giorni dall'arruolamento – Qualsiasi infezione sistemica attiva non controllata o infezione attiva che richiede un trattamento sistemico, in corso da ≤ 7 giorni dall'arruolamento. Non è un criterio di esclusione la presenza di infezione fungina ben

	<p>controllate in profilassi secondaria, un trattamento farmacologico di una infezione/riattivazione virale controllata (e.g., CMV), o la profilassi/trattamento di una infezione batterica controllata del catetere venoso centrale (e.g., Staphylococcus epidermidis).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Malattia neoplastica di base in progressione o malattia linfoproliferativa post-trapianto attiva. – Soggetti con malattie concomitanti che secondo il clinico possono interferire con il trattamento e/o la valutazione dei risultati. – Patologie, condizioni mediche o disfunzioni d'organo severe, che secondo il parere del clinico potrebbero compromettere la sicurezza del paziente o interferire con i risultati dello studio. – Pazienti di sesso femminile in gravidanza, in corso di allattamento o che pianificano una gravidanza durante l'arruolamento o entro 3 mesi dall'ultima dose. Soggetti di sesso maschile intenzionati alla paternità nel corso della partecipazione allo studio o entro tre mesi dall'ultima dose.
<p>Prodotto in studio/ intervento:</p>	<p>Due dosi (1×10^6/kg di peso corporeo ciascuna) di MSC da midollo osseo allogene terza parte saranno somministrate per via endovenosa ad un intervallo di 15 giorni.</p> <p>I pazienti con ARDS saranno successivamente monitorati e sarà valutata la possibilità di ulteriori infusioni mensili fino ad un totale di 6 in presenza di segni di fibrosi.</p> <p>I pazienti con CLAD e cGVHD polmonare riceveranno ulteriori infusioni mensili fino ai 6 mesi dall'inizio del trattamento, e saranno poi rivalutati. In caso di beneficio clinico, potranno 6 ulteriori infusioni mensili.</p>
<p>Numero di partecipanti e razionale:</p>	<p>E' previsto l'arruolamento di 12 pazienti con ARDS in ventilazione meccanica, 10 riceventi un trapianto di polmone con CLAD e 10 riceventi un TCSE con cGVHD polmonare. L'arruolamento durerà 24 mesi.</p> <p>Il calcolo della numerosità campionaria è basato sulla fattibilità. La precisione delle stime attese degli eventi avversi è calcolata come metà dell'intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>Coorte A: consideriamo come incidenza di riferimento di eventi tromboembolici nei pazienti con ARDS (in profilassi antitrombotica) una percentuale pari al 24%. La dimensione campionaria è di 12 soggetti; consideriamo non raggiunto l'obiettivo primario di sicurezza se 4/12 pazienti (33%) sviluppano eventi tromboembolici nelle 48h dopo la somministrazione di MSC. Con 12 pazienti questa proporzione sarà stimata con una precisione del $\pm 27\%$.</p> <p>Coorte B: consideriamo come incidenza di riferimento per l'insorgenza di nuove infezioni/colonizzazioni 1 nuova infezione o colonizzazione al mese nel 30% dei pazienti, sulla base dell'esperienza delle unità coinvolte. La dimensione del campione è 10 per entrambe le coorti B1 e B2; consideriamo l'endpoint primario di sicurezza non raggiunto se 4/10 (40%) pazienti in ciascuna coorte sviluppano un tasso ≥ 3 infezioni nei primi 3 mesi dopo il trattamento. Con 10 pazienti questa proporzione sarà stimata con una precisione del $\pm 31\%$.</p>

	<p>Complessivamente, prevediamo di arruolare circa 32 pazienti. I dati di 32 pazienti retrospettivi aggiuntivi (12+10+10) seguiti dalle stesse unità cliniche saranno analizzati per l'endpoint esplorativo.</p>
<p>Considerazioni statistiche:</p>	<p>Un dettagliato piano di analisi statistica (SAP) sarà redatto come documento separato dopo la finalizzazione del protocollo e prima della fine della fase di arruolamento.</p> <p>Dati inclusi in analisi, popolazioni analizzate</p> <p>Le analisi di sicurezza saranno eseguite durante il trattamento. Per la natura della patologia in trattamento, non sono previsti drop-out; tuttavia, i pazienti che dovessero ritirare il loro consenso saranno censorizzati al momento dell'uscita dallo studio. I pazienti che escono dallo studio per eventi avversi gravi saranno considerati come fallimenti.</p> <p><i>Endpoint primario: analisi di sicurezza</i></p> <p>Gli eventi avversi (AE) saranno elencati in dettaglio. Il tasso di AE sarà calcolato con il suo intervallo di confidenza esatto binomiale al 95% (95% CI), complessivo e per coorti di studio.</p> <p><i>Endpoint secondari</i></p> <p>Gli endpoint secondari valutati come tempo all'evento (TTE endpoints) saranno rappresentati con stime di Kaplan-Meier, e come tasso in settimane/persona. Il confronto inter-paziente delle variabili continue sarà effettuato mediante il test di Wilcoxon per dati appaiati.</p> <p><i>Endpoint esplorativi</i></p> <p>Il confronto degli endpoint secondari esplorativi tra i pazienti arruolati nello studio ed i controlli si baseranno sul Fisher exact test per dati binomiali, sul test di Mann Whitney per dati continui e su metodi di analisi di sopravvivenza per gli TTE endpoints.</p>
<p>Dichiarazione GCP:</p>	<p>Questo studio sarà condotto in conformità al protocollo, all'attuale versione della Dichiarazione di Helsinki, all'ICH-GCP e a tutti i requisiti legali e normativi nazionali.</p>

MYST-FACT - Participating Clinical Units

Coordinating Center:

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
UOC Rianimazione II – Dott. Mirko Belliato
Viale Golgi, 19
27100 Pavia
Tel: 0382-503524
Fax: 0382-501054
e-mail: m.belliato@smatteo.pv.it

Participating units:

- UOC Rianimazione II, Principal Investigator - Dott. Mirko Belliato;
- UOC Rianimazione I, Prof. Francesco Mojoli;
- UOC Pneumologia, Prof. Federica Meloni;
- UOC Oncoematologia Pediatrica, Dott. Marco Zecca;
- UOC Ematologia – Centro Trapianti, Prof. Paolo Bernasconi.

Participating Centers

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Piazza di Sant'Onofrio, 4
00165 Roma

- Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico:
Prof. F. Locatelli



QUESTIONARIO RC SPERIMENTAZIONE per STUDI IN ITALIA

Si prega di indicare:

- Nr. e titolo protocollo (comprensivo se presente di codice EU CT):

EU CT number 2021-004755-17

PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF ALLOGENEIC BONE MARROW DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELL THERAPY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY FIBROSIS SECONDARY TO ARDS OR ALLOIMMUNE REACTION AFTER TRANSPLANTATION - A basket Trial

- Nr. dei pazienti: 32, inclusi minori
- Durata: 36 mesi (comprendenti 12 mesi di follow up)
- A chi deve essere intestato il preventivo e in caso di sua accettazione la polizza (completo di indirizzo e codice fiscale):
Ragione Sociale: Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Indirizzo: Viale Golgi, 19 - 27100 Pavia
Codice Fiscale 00303490189, Partita IVA 00580590180
- Lo studio è monocentrico o multicentrico? multicentrico
Se multicentrico indicare il numero dei centri coinvolti: 2 (allegato elenco centri)
- Nazione/i in cui si svolge la sperimentazione: ITALIA
- Dispositivo medico o farmaco? terapia cellulare: cellule stromali mesenchimali da midollo osseo allogeniche terza parte
~~Se dispositivo medico: classe?~~
Se farmaco: fase? (I / II / III o IV) fase I-II
- Il dispositivo medico e/o il farmaco è già stato approvato ? NO
- Lo studio è Osservazionale (pure data collection)? NO
Lo studio è Profit o non Profit? Non profit
Lo studio è di Bioequivalenza? no
- Sono coinvolti minorenni? sì

- Sono utilizzate terapie geniche, terapie cellulari e radio farmaci? sì
Se si specificare quale: cellule stromali mesenchimali da midollo osseo allogeniche terza parte
- Sono utilizzati prodotti a base di Plasma e suoi derivati? no
- Sono utilizzati antibiotici/anti-infiammatori? no
- Sono utilizzati vaccini? No
- Vengono utilizzate preparazioni ormonali o anticorpi monoclonali? no
~~Se si specificare quale:~~
- Verranno arruolate donne incinte? NO
- La sperimentazione prevede tecniche invasive e/o pratiche chirurgiche? NO
Se si specificare quali:

Si richiede copertura per queste tecniche invasive e/o chirurgiche?
Tasso di rischio delle tecniche invasive e/o chirurgiche da assicurare:
Basso rischio Medio rischio Alto rischio

- Lo scopo dello studio è sperimentare Nutraceutici / Integratori? no
- Vengono testati impianti artificiali? no

~~se si, specificare se relativo a:
Brain, Spine, Cardiovascular, Other areas~~

- **Indicare con una X il caso relativo alla sperimentazione:**

1 Nuove modalità di impiego o dosaggio
di farmaci già registrati

Allergy
Cancer disease
Cardiovascular
Dermatology
Gynecology
HIV
Neurology
Phytotherapy
Other areas, specificare quale

2 Nuove formulazioni farmaceutiche

Allergy
Cancer disease
Cardiovascular
Dermatology
Gynecology
HIV
Neurology

- Phytotherapy
- X **Other areas, specificare quale: cellular therapy**
- 3 Medical Devices senza applicazioni chirurgiche o attività invasive
- 4 Vaccini
- 5 Sindrome da Immunodeficienza Acquisita

CODICE ATC DEL FARMACO IN SPERIMENTAZIONE: N.A.

IL PROPONENTE Prof. Mirko Belliato

DATA
26/11/2024

FIRMA.....



788 Dr.BELLIATO MIRKO
BLL MRK 75M15 L750 D
DIRETTORE FF. ANESTESIA E RIANIMAZIONE II CARDIOPULMONARE
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO S. MATTEO - PV



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

DIPARTIMENTO CARDIOTORACOVASCOLARE

SC AR2 – ANESTESIA E TERAPIA INTENSIVA CARDIOTORACICA

Direttore
Dr. Mirko Belliato

Tel. 0382 503165
Fax 0382 501054

m.belliato@smatteo.pv.it

Scheda Tecnica dello studio MystFact

Titolo: PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF ALLOGENEIC BONE MARROW DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELL THERAPY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF PULMONARY FIBROSIS SECONDARY TO ARDS OR ALLOIMMUNE REACTION AFTER TRANSPLANTATION

- ✓ Tipologia di Studio: phase I/II clinical multicentric basket trial;
- ✓ Codice: EU CT number 2021-004755-17;
- ✓ Pazienti arruolati dei pazienti: 32 pazienti totali, inclusi minori, non verranno arruolate donne in gravidanza;
- ✓ Durata: 36 mesi (comprendenti 12 mesi di follow up);
- ✓ Numero di centri coinvolti: 2 (IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma) ;
Nazione/i in cui si svolge la sperimentazione: ITALIA;
- ✓ Studio interventistico di terapia cellulare (cellule stromali mesenchimali da midollo osseo allogeneiche terza parte);
- ✓ La sperimentazione NON prevede tecniche invasive e/o pratiche chirurgiche;
- ✓ Valutazione del rischio: sulla base dei dati e delle evidenze in letteratura, dell'esperienza maturata con numerosi trattamenti nominali ad uso compassionevole, si ritiene lo studio a rischio MEDIO-BASSO (bassa incidenza di complicanze acute e a distanza).

Principal Investigator: Mirko Belliato

26/11/2024

FIRMA.....

788 Dr.BELLIATO MIRKO
BLL MRK 75M15 L750 D
DIRETTORE FF. ANESTESIA E RIANIMAZIONE II CARDIOPULMONARE
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO S. MATTEO - PV

Ambulatorio Anestesia Cardiotoracica:
Tel. 0382 503162

Coordinatore Infermieristico:
Tel. 0382 503524

Terapia Intensiva Cardiotoracica:
Tel. 0382 503525

FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO "SAN MATTEO"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di diritto pubblico
C.F. 00303490189 - P. IVA 00580590180
V.le Golgi 19 - 27100, PAVIA - Tel. 0382.5011

www.sanmatteo.org