



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della salute e Politiche Sanitarie



Protocollo di studio regionale

Studio interventistico per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con plasma iperimmune in pazienti con infezione Covid-19 in forma severa

Coordinamento dello studio

Struttura Regionale di Coordinamento/Centro Regionale Sangue

Responsabili dello studio

Servizio Trasfusionale/CRQB dell'Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio di Catanzaro

Servizio Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera di Cosenza

Servizio Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera GOM di Reggio Calabria.

Servizi Trasfusionali collaboranti

- Servizio Trasfusionale P. O. Crotona – ASP Crotona
- Servizio Trasfusionale P.O. Lamezia Terme – ASP Catanzaro
- Servizio Trasfusionale P.O. Vibo V. – ASP Vibo V.
- Servizio Trasfusionale P.O. Paola – ASP Cosenza
- Servizio Trasfusionale P.O. Castrovillari – ASP Cosenza
- Servizio Trasfusionale P.O. Rossano – ASP Cosenza
- Servizio Trasfusionale P.O. Locri/Polistena – ASP Reggio Calabria

Unità Operative partecipanti

Allo studio parteciperanno le seguenti Unità ospedaliere e/o universitarie:

- Direzioni Mediche di Presidio
- Malattie Infettive per l'indicazione e informazione al paziente in dimissione, arruolabile come donatore, e per la somministrazione del plasma in pazienti con quadro clinico severo
- Anestesia e Rianimazione per la eventuale somministrazione del plasma in pazienti con quadro clinico severo/presa in carico di pazienti in aggravamento
- Medicina di Laboratorio per l'esecuzione degli esami di competenza per tutti i pazienti dello studio arruolati
- Microbiologia e Virologia per l'esecuzione degli esami di specifica competenza per tutti i pazienti dello studio arruolati
- Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza che eseguirà gli esami di specifica competenza per tutti i pazienti dello studio arruolati che svilupperanno eventi avversi successivi alla somministrazione del plasma iperimmune
- Dipartimenti di Prevenzione.

INDICE

Abbreviazioni e definizioni.....	4
Introduzione e Razionale	5
Obiettivi.....	6
1. Obiettivo primario.....	6
2. Obiettivo secondario.....	6
Disegno e dimensione dello studio.....	6
1. Popolazione di studio.....	6
1.1 Pazienti/donatori.....	6
1.2 Pazienti /riceventi	7
1.3 Reclutamento dei pazienti/donatori e dei pazienti/riceventi	7
Criteri di inclusione.....	7
1.3.2 Criteri di esclusione	8
Test di laboratorio e procedure strumentali richieste.....	8
Le fasi dello studio.....	9
1. Reclutamento dei soggetti potenzialmente eligibili	9
2. Visita di arruolamento	9
3. Preparazione del prodotto plasma iperimmune	10
3.1 Plasmaferesi	10
3.2 Somministrazione di plasma iperimmune.....	10
Parametri per la valutazione degli out come clinici.....	11
Elaborazione statistica dei dati osservati.....	11
Uscita dallo studio.....	12
Benefici e rischi per i soggetti dello studio.....	12
Valutazione dei risultati dello studio.....	12
Timing e flow-chart.....	13
Durata e conclusione dello studio.....	14
Costi correlati allo studio.....	14
Considerazioni etiche.....	14
Trattamento dati personali e Consenso Informato.....	14
Riferimenti bibliografici e regolatori.....	15

Abbreviazioni e definizioni

SARS: severe acute respiratory syndrome

SARS-CoV-2: coronavirus causa la Covid-19

Covid-19: Co (corona) Vi (virus) D (disease) 19 (anno di identificazione del virus)

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

AST: aspartato-transaminasi

ALT: alanina-aminotransferasi

PT: tempo di protrombina

PTT/aPTT: tempo di tromboplastina parziale

NAT: nucleic acid test

HBV: virus dell'epatite B

HCV: virus dell'epatite C

HIV: virus dell'immunodeficienza acquisita

TCI: test di Coombs indiretto

TCD: test di Coombs diretto

Ac: anticorpi

Sierologia: determinazione degli anticorpi specifici

SpO₂: Saturazione di ossigeno

RR: frequenza atti respiratori

PaO₂: pressione parziale di O₂

FiO₂: frazione inspiratoria di ossigeno

ISTISAN: Istituto Superiore di Sanità

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

PFC: Plasma fresco congelato

AOPC: Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio

INTRODUZIONE E RAZIONALE

L'immunoterapia passiva mediante infusione di plasma di soggetti convalescenti – convalescent plasma- o plasma “iperimmune” è stato uno dei trattamenti anti-infettivi più diffusi ed efficaci in epoca pre-antibiotica ed uno dei pilastri fondativi della immunologia.

Ancor oggi l'immunoprofilassi mediante immunoglobuline umane specifiche è un presidio insostituibile per la prevenzione post-esposizione di un numero di infezioni virali quali morbillo, epatite B e rabbia. In tempi recenti l'utilizzo diretto del plasma da convalescenti a scopo terapeutico è stato rivalutato nel corso della epidemia di SARS nel 2002-2003 e di Ebola del 2014-2016 in Africa Occidentale, ovvero in corso di epidemie causate da infezioni virali gravi ma relativamente circoscritte e per le quali non vi era tempo o possibilità di ricorrere a interventi immunoprofilattici o terapeutici alternativi. I risultati di questi interventi sperimentali, nonostante la numerosità limitata ed il carattere spesso aneddotico, si sono dimostrati promettenti anche se non conclusivi. Nel caso della SARS, prima malattia respiratoria umana causata da un Coronavirus, il trattamento con convalescent plasma è stato associato ad una riduzione di mortalità del 23% e con i risultati migliori se somministrato in una fase precoce della malattia (1,2). In aggiunta tutte le evidenze disponibili in letteratura hanno confermato la sicurezza dei trattamenti con convalescent plasma, in linea con quanto già osservato nella pratica trasfusionale con Plasma Fresco Congelato.

Come noto, non vi sono ad oggi terapie eziologiche di provata efficacia per contrastare l'infezione da SARS-CoV-2, agente responsabile della malattia denominata Covid-19. Tra quelle sottoposte a studi clinici nel corso della attuale epidemia in Cina, l'immunoterapia passiva utilizzando il plasma dei pazienti convalescenti - convalescent plasma – o “plasma iperimmune” appare una delle più razionali e promettenti (3).

In attesa che i numerosi trial clinici in corso soprattutto in Asia ed accessibili sul sito <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> definiscano se e quanto questo contributo terapeutico migliori la prognosi dei pazienti affetti da forme gravi di infezioni da SARS-Co-2, le linee guida cliniche della Repubblica Popolare Cinese aggiornate nel corso della presente pandemia prevedono già nell'armamentario terapeutico per la Covid-19 l'utilizzo del convalescent plasma con indicazione “in malattia rapidamente progressiva, forma severa e quella molto severa”(4).

Per quanto riguarda i protocolli tecnici per l'approntamento del plasma iperimmune ad uso clinico in letteratura sono disponibili precisi riferimenti in particolare per la preparazione, la qualifica, l'inattivazione virale ed il dosaggio del convalescent plasma per il trattamento di infezioni virali epidemiche quali la MERS (5) e la malattia di malattia di Ebola (6) e che possono essere validati ed utilizzati anche per la preparazione del plasma proveniente da pazienti convalescenti per il Covid-19 (7).

OBIETTIVI

1. Obiettivo primario

L'end-point primario sarà quello di valutare l'associazione tra plasma iperimmune (o "convalescente") e riduzione della mortalità in pazienti con infezione gravi da Covid-19.

2. Obiettivo secondario

L'end-point secondario sarà quello di ridurre in maniera statisticamente significativa ($P < 0,05$) i giorni di degenza in terapia intensiva dei pazienti Covid-19 trattati con plasma iperimmune (o "convalescente") rispetto ai non trattati.

DISEGNO E DIMENSIONE DELLO STUDIO

Sarà effettuato uno studio interventistico randomizzato con un criterio 1:1 .

Lo studio prevede l'arruolamento di due tipologie di soggetti:

1. Paziente/donatore: il paziente, precedentemente affetto da infezione da SARS-CoV-2, guarito da almeno 14 giorni e che abbia eliminato il virus, secondo la definizione contenuta nel documento del Consiglio Superiore di Sanità del 28.02.2020.
2. Paziente/ricettore: il paziente affetto da infezione da SARS-CoV-2, ricoverato, e in condizioni a rischio di complicanze gravi (forma severa).

La forma severa di infezione da SARS-CoV-2, è definita da uno dei seguenti criteri:

1. Tachipnea, atti respiratori (RR) ≥ 30 atti/min.
2. Saturazione (SpO₂) $\leq 93\%$ a riposo (in aria ambiente).
3. Pressione parziale di ossigeno (PaO₂)/frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) ≤ 200 mmHg.
4. Alla radiografia toracica e/o TAC torace segni di importante interstiziopatia e/o di marcata progressione ($>50\%$) in 24-48 ore.

1. Popolazione di studio

1.1 Pazienti/donatori

Il Paziente/donatore è il paziente, precedentemente affetto da infezione da SARS-CoV-2, guarito da almeno 14 giorni e che abbia eliminato il virus, secondo la definizione contenuta nel documento del Consiglio Superiore di Sanità del 28.02.2020 2020 *"Il paziente guarito è colui il quale risolve i sintomi dell'infezione da Covid-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2"*

Per lo studio è previsto l'arruolamento su base volontaria di pazienti/donatori che presentino le condizioni di eleggibilità come donatori di plasma, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, fatta salva la anamnesi positiva per infezione da SARS-CoV-2.

I pazienti/donatori verranno reclutati secondo una lista di chiamata fornita dalle Direzioni Mediche di Presidio e dagli specialisti dei reparti ospedalieri, nonché dai Dipartimenti di Prevenzione.

Il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale provvederà quindi a concordare con il donatore l'appuntamento per la valutazione della idoneità alla donazione.

Tutti i soggetti volontari aderenti allo studio saranno sottoposti a visita di idoneità pre-donazione secondo quanto previsto dal DM 2 novembre 2015, e saranno sottoposti al prelievo venoso per l'esecuzione dei seguenti esami ematochimici:

- emocromo
- PT, PTT, Fibrinogeno
- Protidemia totale e frazionata
- AST, ALT
- Titolo Ac anti- SARS-CoV-2
- NAT-test per HIV, HBV, HCV, HAV, HEV, parvovirus B19
- Sierologia HIV, HBV, HCV, Sierologia per Lue
- TCI e TCD
- Gruppo sanguigno

I pazienti/donatori dovranno avere firmato il consenso informato.

1.2 Pazienti/riceventi

Saranno considerati eleggibili allo studio i pazienti adulti affetti da infezione da SARS-CoV-2, ricoverati, con forma severa e quindi in condizioni a rischio di complicanze gravi, secondo il seguente criterio clinico:

i pazienti/riceventi dovranno avere firmato il consenso informato. In caso di mancata possibilità a reperire il consenso informato per il quadro clinico (es. pazienti maggiorenni, sedati e curarizzati per insufficienza respiratoria acuta e conseguente ventilazione meccanica) si procederà presupponendo il consenso fino a volontà contraria manifesta.

I pazienti/riceventi verranno reclutati dai clinici ospedalieri che hanno in cura i pazienti.

1.3 Reclutamento dei pazienti/donatori e dei pazienti/riceventi

1.3.1 Criteri di inclusione

Saranno reclutabili nello studio come pazienti/donatori, i soggetti precedentemente affetti da infezione da SARS-CoV-2, guariti e che abbiano eliminato il virus, secondo la definizione contenuta nel documento del Consiglio Superiore di sanità del 28.02.2020, che soddisfano le seguenti caratteristiche:

- a. soggetti di ambo i sessi (le donne solo se nulligravide), di età compresa tra 18 e 60 anni (estremi inclusi), o di età superiore in base al giudizio clinico del medico (art. 7, comma 2 DM 2 novembre 2015)
- b. capacità di fornire un valido consenso informato
- c. firma del consenso informato all'arruolamento nello studio
- d. titolo di ac specifici ≥ 160 all'arruolamento
- e. disponibilità di accessi vascolari idonei al prelievo con procedura di aferesi
- f. anamnesi negativa per cardiopatia
- g. anamnesi negativa per allergia a farmaci/altro
- h. anamnesi negativa per gravi patologie in atto
- i. anamnesi negativa per gravidanza e allattamento in atto
- j. anamnesi negativa per trasfusione di emocomponenti.

Saranno reclutabili nello studio come pazienti/riceventi, gli ammalati di Covid-19 con forma severa secondo il criterio enunciato:

- a. soggetti di ambo i sessi, di ogni età, che abbiano espresso la volontà di aderire allo studio direttamente o tramite tutore legale.

1.3.2 Criteri di esclusione

Saranno esclusi dallo studio come pazienti/donatori o pazienti/riceventi i soggetti che non soddisfano i rispettivi criteri di idoneità nel paragrafo 1.3.1. Saranno esclusi i pazienti/riceventi con comprovata ipersensibilità o reazione allergica a emoderivati o immunoglobuline e con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da moderata a grave della durata superiore a 10 giorni.

TEST DI LABORATORIO E PROCEDURE STRUMENTALI RICHIESTE

Verranno applicati i criteri in uso per i donatori di sangue e di emocomponenti secondo i contenuti del DM 2 novembre 2015. Data la situazione emergenziale, sarà possibile ricorrere a deroga di quelle condizioni che, a giudizio del medico valutatore, siano consentite dopo valutazione degli aspetti clinici e laboratoristici.

Tutti i dati saranno tracciati nel sistema gestionale del Servizio Trasfusionale:

1. Misurazione della pressione arteriosa, misurazione del peso e dell'altezza
2. Esecuzione, all'arruolamento, di un prelievo venoso per l'esecuzione di emocromo, PT, PTT, Fibrinogeno, Protidemia totale e frazionata, AST, ALT, Titolo Ac anti- SARS-CoV-2, NAT-test per HIV, HBV, HCV, HAV, HEV, parvovirus B19, Sierologia per HIV, HBV, HCV, Sierologia per Lue, TCI e TCD, Gruppo sanguigno

3. Esecuzione, al momento della donazione, di un campionamento per il controllo di emocromo, NAT-test per HIV, HBV, HCV, Sierologia per HIV, HBV, HCV, Sierologia per Lue, controllo di gruppo sanguigno.

I campioni prelevati verranno analizzati presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento:

- Medicina di laboratorio (emocromo, PT, PTT, Fibrinogeno, Protidemia totale e frazionata, AST e ALT),
- Servizio Trasfusionale (gruppo sanguigno, TCI e TCD)
- Microbiologia e Virologia (NAT-test HAV, HEV, parvovirus B19).

La sierologia e biologia molecolare per HBV, HCV, HIV verrà eseguita presso il CRQB di Catanzaro; il titolo Ac anti- SARS-CoV-2 presso l'U.O. di Microbiologia dell'AO di Catanzaro.

Come ulteriore criterio di sicurezza, il plasma sarà sottoposto a procedura di inattivazione virale, utilizzando il metodo di foto inattivazione dopo aggiunta di amotosalen (INTERCEPT PLASMA): questa procedura sarà effettuata presso il Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera di riferimento.

Per i pazienti/riceventi lo studio prevede, prima della somministrazione, il dosaggio delle immunoglobuline di classe A.

LE FASI DELLO STUDIO

1. Reclutamento dei soggetti potenzialmente eligibili

Paziente/donatore: Saranno invitati a partecipare allo studio tutti i soggetti di ambo i sessi (donne solo se nulligravide), di età compresa fra 18 e 60 anni o di età superiore in base al giudizio clinico del medico (art. 7, comma 2 DM 2 novembre 2015), precedentemente affetti da infezione da SARS-CoV-2, guariti da almeno 14 giorni e che abbiano eliminato il virus, secondo la definizione contenuta nel documento del Consiglio Superiore di sanità del 28.02.2020. I pazienti/donatori dovranno avere firmato il consenso informato.

Paziente/ricevente: sarà proposta la partecipazione allo studio, offrendo l'opzione di una terapia comprensiva della somministrazione di plasma iperimmune, ai pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2, qualora tale infezione si presenti in forma severa o si possa prevedere tale evoluzione. Il consenso alla partecipazione allo studio sarà somministrato al paziente al momento dell'accettazione.

2. Visita di arruolamento

Paziente/donatore: Il paziente/donatore sarà proposto al Servizio Immunotrasfusionale dai reparti ospedalieri e dai Dipartimenti di Prevenzione. Prima dell'inserimento nello studio, il paziente/donatore, giudicato clinicamente guarito e che ha eliminato il virus, sarà sottoposto alla valutazione del medico del Servizio Immunotrasfusionale per il giudizio di idoneità alla donazione.

Paziente/ricevente: il clinico che ha in carico il paziente, monitora il paziente e stabilisce, in base alle condizioni dello stesso, il momento in cui intervenire con la terapia trasfusionale con plasma

iperimmune.

3. Preparazione del prodotto plasma iperimmune

3.1 Plasmaferesi

Il plasma è ottenuto mediante aferesi utilizzando un separatore cellulare mediante il quale il sangue intero prelevato dal soggetto viene sottoposto a centrifugazione/filtrazione con separazione dello stesso nelle sue componenti: viene prelevata soltanto la componente plasmatica in quantità pari a 600 ml e la componente cellulare (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) viene interamente restituita al soggetto nel corso della procedura. La separazione delle diverse componenti ematiche avviene all'interno di un sistema chiuso, sterile, monouso: il prelievo e la reinfusione avvengono attraverso un unico accesso venoso.

Il volume di plasma raccolto massimo è di 600 ml al netto dell'anticoagulante, compatibilmente con il peso corporeo del paziente/donatore.

Il plasma dovrà essere negativo agli esami di validazione biologica per le malattie trasmissibili con il sangue ed emocomponenti, secondo quanto previsto dal DM 2 novembre 2015, e dovrà risultare negativo a NAT test per HAV, HEV, parvovirus B19; il plasma sarà testato inoltre per la determinazione degli Ac specifici anti-SARS-CoV-2, il cui titolo dovrà essere ≥ 160 .

Come ulteriore criterio di sicurezza, il plasma sarà sottoposto a procedura di inattivazione virale, utilizzando il metodo di foto inattivazione dopo aggiunta di amotosalen.

Ogni sacca di plasma ottenuta dalla plasmaferesi sarà immediatamente divisa in due unità e congelata secondo gli standard nazionali e conservata separatamente, in congelatore a -30°C dedicato.

Le procedure di plasmaferesi saranno effettuate presso il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

Per il dettaglio delle procedure di raccolta, trasporto virus-inattivazione, congelamento, stoccaggio e scongelamento si rimanda alle istruzioni operative in uso presso il Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale di riferimento e conformi al DM 2 Novembre 2015 e alla Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components EDQM 19th Edition.

3.2 Somministrazione di plasma iperimmune

Il prodotto terapeutico è plasma fresco congelato PFC virus inattivato da soggetti convalescenti – iperimmune per documentata Covid-19, che sarà somministrato ai pazienti con forma severa di infezione Covid-19, in base al giudizio del clinico. Sono previste 3 dosi di plasma iperimmune virus-inattivato per paziente, ogni dose sarà di 8-10 ml/kg, fino a un massimo di 600 ml, che corrisponde a circa 8-12 gr di immunoglobuline totali per dose per adulto tenendo conto del range atteso dei valori nei donatori, per una dose totale di circa 24-36 gr di immunoglobuline totali. Il plasma verrà somministrato per infusione lenta endovenosa come da indicazioni standard per il PFC. Le dosi saranno distanziate di 24 ore e l'intero ciclo verrà completato in 72 ore. Il plasma deve essere somministrato in una linea venosa dedicata e non associato sulla stessa linea a farmaci o soluzioni differenti. La velocità di infusione può essere modulata in relazione alle condizioni del

circolo ma deve essere completata entro 4 ore dall'inizio dell'infusione.

Per il plasma destinato al trattamento di pazienti affetti COVID-19 e in concomitanza da immunodeficienze primitive o acquisite, ivi inclusi i trattamenti con anticorpi depletanti il compartimento B cellulare, è raccomandata la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-COV-2 con titolo almeno pari a 1:320.

Per quanto riguarda le misure per l'identificazione corretta di campioni, emocomponenti e pazienti ed il monitoraggio pre, durante e post infusione, e la segnalazione degli effetti indesiderati, valgono le indicazioni dei protocolli relativi alla trasfusione di emocomponenti labili.

PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DEGLI OUTCOME CLINICI

I criteri di valutazione della efficacia clinica in corso di terapia saranno i seguenti:

- indicatori di danno d'organo - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score -nei giorni di studio 1, 3, 5, 7, 14 e 28 (1);
- utilizzo di ausili necessari per il supporto d'organo (ossigeno e ventilazione; dialisi; vasopressori) dopo l'arruolament;
- durata della ventilazione meccanica;
- ventilazione meccanica invasiva (giorni);
- ventilazione meccanica complessiva (invasiva+non invasiva) (giorni);
- giorni di ricovero in terapia intensiva;
- giorni totali di ricovero (non applicabile in caso di trasferimento ad altra struttura);
- esiti seriali della radiografia/CT del torace;
- decesso;
- altri esiti irreversibili (invalidità);
- eventi avversi correlabili alla somministrazione di plasma iperimmune;
- monitoraggio virologico:

(a) Livello sierico di anticorpi anti-Sars-CoV2 prima e dopo la somministrazione di plasma

(b) Carica virale Sars-Co2 (l'esito primario è la clearance virale da tutti i siti campionati entro il giorno 3 dopo la somministrazione) (8).

ELABORAZIONE STATISTICA DEI DATI OSSERVATI

Verrà effettuata una statistica descrittiva (medie, DS e proporzioni quanto appropriate), t Student e chi quadro verranno utilizzati per valutare le differenze tra i gruppi. L'efficacia terapeutica verrà calcolata come $[1 - \text{odds ratio (OR)}] * 100$, dove OR è la probabilità di miglioramento degli outcome clinici confrontati con gruppo di confronto. Nella valutazione dei due gruppi di pazienti, trattati e

precedentemente non trattati, potranno essere utilizzate tecniche tipo propensity score, che consentono di creare gruppi di pazienti con simile probabilità di ricevere il trattamento con plasma. Verrà inoltre eseguita una regressione logistica per la correzione di eventuali fattori di confondimento (Adj ORs e 95% CIs). Per tutte le analisi un $p < 0.05$ sarà considerato significativo. Per potere avere una significatività statistica nella riduzione della mortalità, si stima una numerosità di 350 pazienti/riceventi. Si ritiene di procedere a tappe successive, partendo da 50 pazienti e, in base ai risultati preliminari, procedere progressivamente: ciascun paziente trattato dovrà essere trasfuso con 3 unità di plasma. Ciò fa prevedere una numerosità di almeno 75-100 pazienti/donatori arruolabili per il primo gruppo di pazienti trattati (1-2 raccolte/donatore). La numerosità potrà variare se i dati preliminari dello studio saranno positivi e vi saranno altri pazienti con condizioni cliniche congruenti con i criteri di arruolamento e, parallelamente, donatori sufficienti.

Il protocollo potrà essere esteso se, data la situazione emergenziale e previa autorizzazione delle competenti autorità sanitarie, vi siano evidenze preliminari di efficacia.

USCITA DALLO STUDIO

La procedura di raccolta può essere interrotta per il verificarsi di eventi avversi o per motivi tecnici (difficoltà di accessi vascolari) o problemi legati allo strumento per la raccolta del plasma.

Nella scheda raccolta dati verrà riportato il motivo di interruzione dello studio.

BENEFICI E RISCHI PER I SOGGETTI DELLO STUDIO

Paziente/donatore: la raccolta del plasma rientra fra le donazioni di emocomponenti, normata dalla legge trasfusionale (L. 219/2005). La normativa nazionale definisce la donazione di sangue e di emocomponenti come volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita. La salute del donatore, che si sottopone a una procedura sanitaria al fine di essere utile ad un'altra persona è tutelata dall'attività assistenziale prestata in termini di valutazione clinica e accertamenti bioumorali di salute e di idoneità alla donazione.

Il rischio per questi soggetti è legato agli eventi avversi potenziali già descritti.

Paziente/ricevente: in assenza di preparati di Immunoglobuline specifiche anti- SARS-CoV-2, la somministrazione di plasma iperimmune, quindi con un elevato titolo di anticorpi specifici, potrà contribuire alla risoluzione della sintomatologia e, in generale, alla riduzione del tasso di mortalità.

Per i pazienti trattati, il rischio è legato agli eventuali eventi avversi legati alla trasfusione di plasma: tali eventi sono prevalentemente di natura allergica, con sintomi quali prurito, orticaria, rush cutaneo, angioedema localizzato. In casi eccezionali difficoltà respiratorie e ipotensione.

VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELLO STUDIO

La valutazione della efficacia terapeutica verrà effettuata utilizzando i parametri di outcome impiegando un modello di studio “caso-controllo matched”. Il caso è rappresentato dal paziente in trattamento con il plasma iperimmune. Il controllo da un paziente “best matched” per caratteristiche demografiche (sesso ed età) e cliniche ricoverato e trattato nelle strutture partecipanti prima dell’inizio dello studio.

Verrà effettuata una statistica descrittiva (medie, DS e proporzioni quanto appropriate), t Student e chi quadro verranno utilizzati per valutare le differenze tra i gruppi. L’efficacia terapeutica verrà calcolata come $[1 - \text{odds ratio (OR)}] * 100$, dove OR è la probabilità di miglioramento degli outcome clinici confrontati con gruppo di confronto. Verrà inoltre eseguita una regressione logistica per la correzione di eventuali fattori di confondimento (Adj ORs e 95% CIs). Per tutte le analisi un $p < 0.05$ sarà considerato significativo.

I risultati verranno inoltre confrontati con i dati di altre esperienze e/o comunità colpite dall’infezione Covid-19.

TIMING E FLOW-CHART

Timeline	Protocollo di trattamento	
Soggetti dello studio	Pazienti/donatori Donazione di plasma mediante aferesi	Pazienti/riceventi Trasfusione di plasma
Numerosità: Non prevedibile	Soggetti di ambo i sessi, (donne nullipare), di età compresa fra 18 e 60 aa, salvo deroga, con precedente infezione Covid-19, guariti	Soggetti di entrambi i sessi affetti da infezione Covid-19 in forma severa
T₀ Arruolamento	Colloquio e visita di idoneità	Informazione e consenso al momento del ricovero
	Consenso informato in caso di idoneità	
	Prelievo sangue periferico per esami di idoneità: emocromo, PT, PTT, Fibrinogeno, Protidemia totale e frazionata, AST, sierologia e biologia molecolare per HBV, HCV, HIV, Titolo Ac anti- SARS-CoV-2, NAT-test HAV, HEV, parvovirus B19, TCI e TCD	
T₁ Donazione di plasma (appena disponibili gli esami di idoneità)	Prelievo di plasma con procedura di aferesi	-
T₂	Inattivazione virale del plasma e stoccaggio a -30°C	-
T₃ Somministrazione del plasma	-	In caso di forma severa di infezione Covid-19, a giudizio del clinico di riferimento
T₄ Valutazione dei risultati	-	1.Valutazione del tasso di mortalità 2.valutazione dei giorni di permanenza in terapia intensiva

DURATA E CONCLUSIONE DELLO STUDIO

Periodo di arruolamento: 3-6 mesi

Periodo di follow-up: 12 mesi dalla data dell'ultimo arruolamento

SOSTENIMENTO DEI COSTI CORRELATI ALLO STUDIO

L'attività diagnostica è soltanto istituzionale e non affidata a laboratori di ricerca. Le prestazioni saranno effettuate esclusivamente sui candidati alla donazione di plasma, mentre i pazienti ricoverati sono gestiti economicamente nell'ambito del DRG. Il costo stimato per i primi 50 pazienti è di € 40.000.

CONSIDERAZIONI ETICHE

Il protocollo di questo studio è stato redatto in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki.

TRATTAMENTO DATI PERSONALI E CONSENSO INFORMATO

Al fine di ottemperare alle disposizioni di legge riguardo alla privacy e al trattamento dei dati personali e sensibili (art. 4 GDPR EU n° 679/2016), a ciascun paziente sarà resa un'informativa sullo studio in oggetto e chiesto il consenso informato scritto al trattamento dei dati personali e alla partecipazione allo studio.

Sarà responsabilità di ciascun responsabile (Medico selezionatore in Centro raccolta sangue/Clinico di riferimento) raccogliere il consenso scritto da parte dei pazienti.

I dati raccolti saranno trattati dallo sperimentatore dello studio per le esclusive finalità connesse all'espletamento del presente studio, resi anonimi e, in questa forma, aggregati nel database di progetto, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio stesso e del raggiungimento degli obiettivi prefissati.

I dati non saranno diffusi se non in forma rigorosamente anonima ed aggregata.

L'accesso diretto alla documentazione clinica originale potrà essere richiesto a fini di verifica sulla conduzione dello studio dal Comitato Etico o dalle Autorità regolatorie di governo, quali ad esempio personale del Ministero della Sanità italiano o della Regione Calabria per verificare che le informazioni riportate sui documenti dello studio siano corrette e raccolte con modalità tali da garantire la riservatezza e la confidenzialità dei dati.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E REGOLATORI

1. Mair-Jenkins J et al The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. 2 J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90
2. Giuseppe Marano et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus. 2016 Mar; 14(2): 152–157.
3. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020, Feb 27
4. Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 Versione 7° Pubblicate in data 3/3/2020 dalla Commissione della Salute Nazionale della R.P.C..
5. AA.VV. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. Springerplus. 2015 Nov 19;4:709.
6. Dean CL et al. Characterization of Ebola convalescent plasma donor immune response and psoralen treated plasma in the United States. Transfusion. 2020 Mar 4.
7. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
8. https://www.iccueducation.org.uk/uploads/2/3/1/0/23109338/sofa_score.pdf

- Legge 21 ottobre 2005, n. 219 " Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati " - *Gazzetta Ufficiale* n. 251 del 27 ottobre 2005
- D.M. 2 novembre 2015: Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti
- Istituto Superiore di Sanità - Italian Blood System 2018: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance. Volume 1. Liviana Catalano, Vanessa Piccinini, Ilaria Pati, Francesca Masiello, Giuseppe Marano, Simonetta Pupella, Giancarlo Maria Liumbruno
- Guide to the preparation, use and quality assurance of BLOOD COMPONENTS EDQM 19th Edition
- Linee guida trasfusionali per il buon uso di emocomponenti ed emoderivati. Documento DIMT, Rev. 1 del 28/01/2020

FOGLIO INFORMATIVO SULLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO
E
SUL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI PER IL PAZIENTE

TITOLO STUDIO: Studio interventistico per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con plasma iperimmune in pazienti con infezione COVID-19 severa

Gentile Signore/a,

Lei è stato/a invitato/a a partecipare allo studio regionale sopra citato, che sarà condotto dalle Aziende Ospedaliere e Sanitarie Provinciali della Regione Calabria.

Tale studio prevede la raccolta di plasma da soggetti convalescenti –iperimmune per documentata Covid-19 mediante plasmaferesi produttiva. Il prodotto terapeutico è plasma fresco virus inattivato che potrà essere utilizzato per trattare i pazienti affetti da COVID-19 e ricoverati in terapia intensiva per la forma grave di infezione.

In particolare, Lei ha le caratteristiche cliniche che La rendono adeguato/a a partecipare allo studio, ricordandoLe che La Sua partecipazione a questo studio è totalmente volontaria.

Prima che Lei decida se partecipare allo studio, è importante che comprenda perché stiamo conducendo questo studio e cosa questo potrà significare per Lei. La preghiamo, quindi, di leggere con attenzione le informazioni seguenti e, se lo desidera, di discuterle con persone di fiducia e/o con il Suo medico di famiglia.

Il disegno dello studio non prevede la randomizzazione.

Qualora decidesse di partecipare allo studio, Le sarà chiesto di firmare un modulo in cui esprimerà la Sua volontà di partecipare. Precisiamo che Lei è completamente libero/a di revocare il Suo consenso a partecipare allo studio e interrompere così la Sua partecipazione in qualsiasi momento, senza alcun danno per Lei o alcun effetto sulle Sue cure mediche. Qualora decidesse di non prendere parte allo studio, questa decisione non pregiudicherà la qualità abituale delle prestazioni sanitarie che riceve in questo centro e non interferirà in alcun modo con il programma diagnostico e terapeutico che Le sarà proposto adesso o in futuro.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con plasma iperimmune in pazienti con infezione COVID-19 severa. In particolar modo si vuole vedere se il trattamento con plasma iperimmune riduce la mortalità o i tempi di ricovero in terapia intensiva rispetto ai pazienti non trattati.

CHI HA APPROVATO QUESTO STUDIO?

In accordo alla Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 ("Attività dei Comitati Etici" pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 214 del 12-9-2002), secondo le indicazioni al «Comma 2» e alla Determina AIFA del marzo 2008 (pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 76 del 31-3-2008), art.10 ("Procedure generali per l'avvio degli studi osservazionali"), questo studio è

stato approvato dal competente Comitato Etico locale, comitato che garantisce la protezione dei diritti dei soggetti che partecipano agli studi condotti presso questo centro in conformità, per quanto applicabili alla tipologia di studio in oggetto, alle Norme di Buona Pratica Clinica e alla Dichiarazione di Helsinki.

DISEGNO DELLO STUDIO E PROCEDURE

Il presente studio è di tipo prospettico, in aperto, che raccoglie dati relativi alla Sua storia clinica dalla data di firma del Consenso Informato, nel caso in cui Lei sia il donatore essa coincide con la visita di arruolamento e non sono previste visite successive alla prima. In caso Lei sia o rappresenti il Ricevente sono previste visite successive per tutta la durata della degenza.

I dati saranno raccolti dalla Sua cartella clinica e solo da personale del centro autorizzato e strettamente agli obiettivi sopra descritti. Qualora decidesse di partecipare allo studio, Le sarà effettuato un prelievo ematico dal personale abilitato ed afferente allo studio.

Qualora decidesse di partecipare, dalla Sua cartella clinica saranno raccolti i seguenti dati:

- Dati demografici (ad esempio età, genere, ecc.);
- Caratteristiche cliniche della Sua patologia;
- Malattie e terapie concomitanti.

RISCHI AGGIUNTIVI

Nel caso Lei sia il donatore, la partecipazione a tale studio non Le comporterà, alcun rischio aggiuntivo o disagio associato alla Sua eventuale partecipazione, trattandosi di una normale donazione di sangue.

Nel caso Lei sia il ricevente presupponiamo non vi siano rischi associati alla somministrazione del plasma iperimmune, malgrado lo sviluppo di infezioni nella sede di inoculo e febbre, possano comparire. Qualsiasi comparsa di nuove reazioni avverse sarà prontamente valutata e trattata.

POTENZIALI BENEFICI PER IL RICEVENTE

Tale trattamento potrebbe avere un beneficio clinico nel trattamento e nella gestione della sua infezione. Inoltre, i risultati ottenuti da questo studio osservazionale potrebbero in futuro aiutare i medici a migliorare la qualità delle cure erogate a pazienti affetti dalla Sua stessa patologia.

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

Lei non riceverà alcun compenso per la partecipazione a questo studio. Per la Sua partecipazione a questa ricerca non è prevista alcuna spesa a Suo carico.

BASI PER LA PARTECIPAZIONE

La partecipazione a questo studio è del tutto volontaria. Lei deve prendere la Sua decisione in base a ciò che Le è stato spiegato e quello che Lei ha letto sullo studio. Se Lei decidesse di non partecipare allo studio, ciò non la penalizzerà in alcun modo e Lei non perderà alcuno dei benefici di cui ha diritto. Il medico responsabile dello studio risponderà a tutte le Sue domande riguardanti lo studio. Il Promotore e le Autorità Regolatorie possono – se necessario - decidere di interrompere lo studio in qualsiasi momento e le ragioni di questa decisione Le saranno notificate.

OTTENERE INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

La incoraggiamo a porre domande in qualsiasi momento durante l'intera durata dello studio. Nel caso in cui volesse rivolgere domande relative a questo studio di ricerca la

preghiamo di contattare il Dott./Prof. LUCA GALLELLI al numero 3339245656 o al Comitato Etico Locale.

TITOLARI DEL TRATTAMENTO

Il Centro di sperimentazione U.O. FARMACOLOGIA CLINICA dell'AOU Mater Domini, tramite il Medico responsabile dello studio, tratteranno i Suoi dati personali in qualità di Titolari del Trattamento.

FINALITA' DEL TRATTAMENTO

I Suoi dati saranno trattati esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e a fini di farmacovigilanza. I dati non saranno processati a fini di profilazione sistematica.

RESPONSABILI DEL TRATTAMENTO

Lo studio sarà condotto e monitorato direttamente dall'UO di Farmacologia Clinica dell'AOU Mater Domini di Catanzaro.

I Suoi dati saranno conservati per i tempi previsti dalle norme applicabili in materia di ricerca clinica e precisamente per 10 anni dalla chiusura dello studio.

I dati saranno trattati utilizzando strumenti elettronici e saranno divulgati solo in forma strettamente anonima e aggregata, ad esempio, attraverso pubblicazioni scientifiche riguardanti i risultati complessivi dello studio e presentazione dei risultati a conferenze scientifiche.

I dati saranno trattati e conservati secondo alti standard di sicurezza, così come richiesto dalle leggi in materia di protezione dati personali applicabili, ivi compreso il Regolamento EU 679/2016.

ESERCIZIO DEI DIRITTI

Lei può decidere di interrompere la Sua partecipazione allo studio in un qualsiasi momento senza dover fornire alcuna giustificazione: in questo caso nessun ulteriore dato sarà raccolto su di Lei, mentre i dati già raccolti potranno essere utilizzati ai fini della ricerca clinica.

Qualsiasi reclamo può essere indirizzato all'Autorità Locale in materia di Protezione dei Dati ai contatti al sito www.garanteprivacy.it.

MODULO PER L'ESPRESSIONE DEL CONSENSO

Io sottoscritto confermo di avere avuto il tempo necessario e la possibilità di informarmi in merito ai dettagli dello studio prima di decidere se prenderne parte.

Ho letto le informazioni riportate nel FOGLIO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE che mi è stato consegnato.

Ho compreso lo scopo di questo studio.

Ho compreso che la mia partecipazione allo studio è volontaria e che posso rifiutarmi di partecipare o ritirarmi dallo studio in qualsiasi momento, senza dare giustificazioni circa la mia decisione e senza essere in alcun modo penalizzato o perdere nessuno dei benefici o cure mediche a cui ho diritto.

Ho compreso qual è la durata prevista della mia partecipazione allo studio.

Ho compreso che tutta la documentazione a me riferita sarà mantenuta confidenziale e che l'accesso diretto alla mia documentazione sarà consentito ai medici responsabili dello studio, al Comitato Etico ed alle Autorità regolatorie, sempre senza violare la mia confidenzialità.

Ho ricevuto altresì informazioni circa il "TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI" ai sensi del Regolamento europeo n. 679/2016, del D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" per le finalità e nei limiti descritti nell'informativa fornitami con il presente documento ed in particolare:

Dichiaro che una copia di questo FOGLIO INFORMATIVO SULLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO E SUL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI PER IL PAZIENTE E MODULO PER L'ESPRESSIONE DEL CONSENSO, mi è stata consegnata e illustrata dal Dottor _____

SEZIONE A COMPILAZIONE PERSONALE DEL PAZIENTE

Nome e Cognome del paziente (il paziente deve compilare personalmente in stampatello)

Firma del paziente Data (il paziente deve datare personalmente)

SEZIONE A COMPILAZIONE PERSONALE DEL MEDICO

Io sottoscritto ho illustrato tutti i dettagli inerenti al presente studio alla persona sopra nominata

Nome e Cognome del medico che ha raccolto il consenso (il medico deve compilare personalmente in stampatello)

Firma del medico che ha raccolto il consenso Data (il medico deve datare personalmente)
2 originali firmati e datati dal paziente e dal medico che ha raccolto il consenso: 1 originale compilato sarà conservato dal medico, 1 originale compilato sarà consegnato al paziente.