

PROTOCOLLO
STUDIO INTERVENTISTICO

Titolo dello Studio:	PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO <i>TranSfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS- CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial</i>
Codice dello Studio:	TSUNAMI STUDY
Numero Eudract:	NA
Versione del Protocollo:	versione 5.0
Data:	18/05/2020

Finanziamenti:	<i>Trattasi di studio spontaneo che non prevede finanziamenti esterni ai centri partecipanti</i>
-----------------------	--

Promotori:	<i>Agenzia Italiana del Farmaco e Istituto Superiore di Sanità</i>
Centro Coordinatore:	<i>Centro di coordinamento centrale (ISS – Aifa - GIMEMA)</i>
Sperimentatori Principali:	Prof. Francesco Menichetti Unità Operativa UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, menichettifrancesco@gmail.com Co-sperimentatore principale: Dottor Cesare Perotti IRCSS Fondazione Policlinico S. Matteo Pavia

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TranSfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial



Comitato Scientifico:

Renato Bernardini
Direttore UO PID Tossicologia Clinica
Università di Catania
bernardi@unict.it

Silvio Brusaferrò
Presidente ISS
silvio.brusaferrò@iss.it

Massimo Costantini
Direttore Scientifico AUSL-IRCCS di Reggio
Emilia
massimo.costantini@ausl.re.it

Giuseppe De Donno
Direttore S.C. Pneumologia e UTIR
ASST Mantova - Ospedale Carlo Poma
giuseppe.dedonno@ast-mantova.it

Giustina De Silvestro
Direttore Servizio Trasfusionale AO di Padova
Giustina.desilvestro@aopd.veneto.it

Paolo Grossi
Direttore Clinica Malattie Infettive e Tropicali
ASST-Sette Laghi - Varese
paolo.grossi@uninsubria.it

Giuseppe Ippolito
Direttore Scientifico INMI "L. Spallanzani" –
Roma
giuseppe.ippolito@inmi.it

Giancarlo Liumbruno
Direttore Centro Nazionale Sangue
giancarlo.liumbruno@iss.it

Franco Locatelli
Presidente Consiglio Superiore di Sanità
franco.locatelli@opbg.net

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial



Nicola Magrini
Direttore Generale AIFA
N.Magrini@aifa.gov.it

Francesco Menichetti
Direttore Unità Operativa UO Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
f.menichetti@ao-pisa.toscana.it

Cesare Perotti
Direttore Servizio Immunoematologia e
Medicina Trasfusionale del San Matteo di Pavia
c.perotti@smatteo.pv.it

Patrizia Popoli
Direttore Centro Nazionale per la Ricerca e la
Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - ISS
patrizia.popoli@iss.it

Giuseppe Remuzzi
Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche
M. Negri
giuseppe.remuzzi@marionegri.it

Informazioni di Contatto

Nome Contatti Promotori	<i>Dottor Nicola Magrini</i> (n.magrini@aifa.gov.it)	
	<i>Professor Silvio Brusaferrò</i> (silvio.brusaferrò@iss.it)	<i>Brusaferrò</i>

.....
.....

Trattasi di un protocollo di studio nazionale che coinvolge diversi centri clinici (si allega separatamente la lista dei centri)



INDICE

Background e rationale	4
Obiettivi dello studio	5
Disegno dello studio	5
Popolazione in studio	6
Criteri di eleggibilità.....	6
Interventi.....	7
Endpoint dello studio	10
Progettazione dello studio.....	10
Gestione dei dati	11
Piano statistico	12
Gestione della sicurezza.....	13
Considerazioni etiche	14
Appendici	15

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

BACKGROUND E RAZIONALE

Dalla fine del 2019, nella provincia cinese di Whuan, si è assistito alla diffusione di un nuovo ceppo di coronavirus indicato come nCoV-2019 o SARS-CoV-2, responsabile di una sindrome denominata malattia da nuovo coronavirus 2019 (COVID-2019, Coronavirus disease 2019) il cui quadro clinico comprende uno spettro di malattia che va da una semplice sindrome influenzale fino ad una polmonite con grave insufficienza respiratoria spesso fatale. Il virus, come il predecessore SARS, ha uno specifico tropismo per l'epitelio polmonare.

Già all'inizio del 2020 sono stati registrati i primi casi anche sul nostro territorio nazionale e nel febbraio 2020 è stato segnalato il primo caso di trasmissione sul suolo italiano.

Al momento non esiste un trattamento specifico per SARS-CoV-2.

L'immunizzazione passiva per la prevenzione e il trattamento delle malattie infettive umane e il concetto correlato di immunità passiva artificialmente acquisita risale alle iniziali esperienze d'impiego per l'infezione da virus epatite B, aviaria, e più recentemente da virus Ebola. La possibilità di ottenere immediatamente l'immunizzazione contro agenti infettivi somministrando anticorpi specifici contro l'agente patogeno contenuti nel plasma ottenuto dai soggetti guariti\convalescenti ha dimostrato una possibile efficacia in pazienti privi di alternative terapeutiche, cioè quando i vaccini specifici o altri trattamenti farmaceutici non sono disponibili.

Come accaduto per altre precedenti epidemie virali, quali per esempio Ebola, MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV), H1N1pdm09 (pandemic 2009 influenza A H1N1), l'uso di plasma da soggetti convalescenti, sopravvissuti all'infezione, può avere un ruolo terapeutico, soprattutto perché fattibile e poco rischioso. I dati clinici su un tale trattamento sono pochi e derivano soprattutto da case reports. Tuttavia, l'analisi della letteratura al fine di individuare possibili benefici derivanti da tale trattamento su pazienti affetti da altre infezioni virali può essere utile per aiutare ad impostare una migliore gestione clinica di COVID-19.

A tale scopo nel 2015 è stata condotta una meta-analisi (J Infect Dis 2015;211:80-90) per valutare l'efficacia clinica della somministrazione di plasma o siero per il trattamento di infezioni respiratorie acute ad eziologia virale al fine di riuscire a gestire clinicamente l'infezione da MERS-CoV. Nonostante gli studi analizzati siano stati considerati di bassa qualità, senza gruppi di controllo e con rischio moderato o elevato di bias, gli autori conclusero che la somministrazione di plasma o siero proveniente da pazienti immunizzati potesse essere applicata in maniera sicura, registrando una riduzione della degenza ospedaliera e soprattutto minor mortalità. Una possibile spiegazione dell'efficacia del plasma da convalescenti è la soppressione della viremia da parte degli anticorpi contenuti nel plasma. Generalmente, la carica virale ha un picco nella prima settimana di infezione e il paziente sviluppa una risposta immunitaria primaria entro i giorni 10–14, seguita dalla clearance del virus. Per tale motivo, potrebbe essere più efficace somministrare il plasma convalescente nella fase iniziale della malattia.

Molto recentemente sono emerse le prime evidenze circa l'efficacia della plasma terapia in pazienti con COVID-19. Un primo studio pubblicato su JAMA il 27 marzo 2020 ha documentato una risposta positiva all'infusione di plasma da convalescente in 5 pazienti ricoverati in Unità di terapia Intensiva in Cina (JAMA 2020; Mar 27). Un ulteriore studio cinese su 10 pazienti ha confermato il potenziale della plasma terapia nel migliorare la prognosi dei pazienti COVID-19 (Proc Natl Acad Sci USA 2020; Apr 6)

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of convalescent plasma for the early treatment of pneumonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

La possibilità di disporre di donatori locali permette in linea di principio la creazione di una immunità specifica acquisita contro l'agente infettivo nei confronti del ceppo virale locale, che potrebbe nel tempo mutare rispetto al ceppo wild type. La possibilità di raccogliere il plasma mediante procedura di plasmaferesi con rapidità ed efficacia mettendolo immediatamente a disposizione del paziente che ne abbia necessità rappresenta in questo momento una possibilità terapeutica ulteriore. L'utilizzo precoce del plasma iperimmune, utilizzato in pazienti in respiro spontaneo e/o non sottoposti a ventilazione meccanica, potrebbe avere un ruolo importante nel ridurre il rischio di ARDS e di trasferimento in Terapia Intensiva. L'ipotesi dello studio è che somministrando il plasma precocemente si possa ridurre la necessità di ventilazione meccanica e si possa migliorare la sopravvivenza e la durata della degenza di questi pazienti. Inoltre, ci proponiamo di esplorare il tempo alla negativizzazione del tampone nasofaringeo nei pazienti trattati con plasma. Ad oggi, tuttavia, non esistono studi in letteratura che ne dimostrino la fattibilità e l'efficacia nell'ambito dell'epidemia mondiale di SARS-CoV-2.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario

Obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia della somministrazione precoce di plasma prelevato da donatori convalescenti da COVID-19 e infuso a pazienti affetti da COVID-19. L'efficacia verrà valutata sulla riduzione della necessità di ventilazione meccanica invasiva definita come riduzione del P/F <150.

Obiettivo secondario

Obiettivo secondario è valutare l'outcome clinico dei pazienti trattati in termini di:

- mortalità a 30 giorni
- tempo (giorni) alla ventilazione meccanica
- tempo (giorni) alla guarigione virologica (negativizzazione di 2 tamponi naso-faringei consecutivi)
- durata dell'ospedalizzazione
- obiettivi di sicurezza in relazione agli eventuali eventi avversi che dovessero manifestarsi

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio randomizzato controllato, multicentrico, nazionale, in aperto, no profit

Reclutamento dei pazienti-donatori convalescenti

I pazienti-donatori convalescenti verranno reclutati presso i Servizi trasfusionali (ST) partecipanti, i quali, dalla lista di pazienti guariti dalla malattia, identificheranno i candidati da selezionare per verificarne l'idoneità alla donazione, con particolare riferimento alla donazione in aferesi. Tutte le donazioni mediante plasmaferesi verranno effettuate presso i singoli ST adottando il "Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato", redatto dal Centro nazionale sangue e allegato al presente protocollo di studio (allegato 1).

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of coNvalescent pLAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

Durata dello studio: 6 mesi

POPOLAZIONE IN STUDIO

Lo studio verrà condotto in ambito ospedaliero su pazienti selezionati in base ai criteri di seguito descritti.

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Criteri di inclusione per paziente-donatore

- età compresa tra 18 e 65 anni
- diagnosi confermata di COVID-19
- presenza di due tamponi nasofaringei negativi (se il paziente-donatore è un convalescente guarito con un precedente tampone positivo) ad almeno 14 giorni dal secondo tampone nasofaringeo negativo.
- soggetto senza precedente diagnosi virologica ma con test sierologico positivo per IgG e presenza di un tampone nasofaringeo negativo ad almeno 14 giorni da eventuali precedenti sintomi.
- presenza di adeguati livelli (1/160) di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-COV-2
- accettazione del consenso alla donazione

Criteri di esclusione per donatore

- età <18 anni o >65 anni
- altri criteri inclusi nel "Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato", redatto dal Centro nazionale sangue e allegato al presente protocollo di studio.

Criteri di inclusione per ricevente (tutti i seguenti)

- Età ≥ 18 anni
- Pazienti adulti con positività alla ricerca mediante RT-PCR di SARS-CoV-2 su tampone nasale o campione respiratorio profondo, con diagnosi di polmonite da ≤ 10 giorni, secondo le seguenti definizioni:
 - Imaging radiologico (TC, RX, Ecografia) suggestivo;
 - Insufficienza respiratoria non pienamente spiegabile da insufficienza cardiaca o sovraccarico idrico (previa esclusione di cause idrostatiche dell'edema in assenza di fattori di rischio mediante valutazione oggettiva, per esempio ecografica);
 - PaO₂/FiO₂ 200-350 mmHg;
 - Pazienti che hanno firmato il consenso informato (il consenso può essere orale se un consenso scritto non può essere espresso).

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of convalescent plasma for the early treatment of pneumonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

Criteri di esclusione per ricevente (almeno uno dei seguenti)

- Ventilazione meccanica invasiva o non invasiva (CPAP/NIV) al momento della randomizzazione;
- PaO₂/FiO₂ <200;
- Pazienti con comprovata ipersensibilità o reazione allergica a emoderivati o immunoglobuline;
- Manifesta volontà di non rientrare nel protocollo di ricerca.

- Uso di inibitori del recettore dell'IL-6, inibitori dell'IL-1, JAK inibitori, TNF inibitori
-

Criteri di uscita

Ritiro del consenso

INTERVENTI

Raccolta plasma da paziente-donatore convalescente

La donazione di plasma, mediante plasmaferesi (volume da 600 a 700 mL, escluso l'anticoagulante), dovrà essere effettuata in conformità alla normativa trasfusionale vigente. Dovranno essere rispettate, inoltre, le indicazioni di cui al Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato, redatto dal Centro nazionale sangue e allegato al presente protocollo di studio.

La donazione di plasma dovrà seguire i seguenti passaggi secondo la normativa trasfusionale vigente:

1) Accettazione del paziente-donatore convalescente in conformità alla normativa trasfusionale vigente

La registrazione dell'anagrafica del donatore viene effettuata dal personale dei ST partecipanti attraverso i sistemi gestionali informatici con procedura conforme alla normativa trasfusionale vigente, previa acquisizione del consenso al trattamento dei dati personali da parte del donatore/convalescente. Per ciascun paziente-donatore convalescente registrato il sistema gestionale informatico genera un codice anagrafico identificativo univocamente associato alla donazione. La donazione è identificata con codice univoco, conforme alla normativa trasfusionale, riprodotto sulla etichetta identificativa.

2) Selezione del paziente-donatore convalescente

La selezione dei donatori è affidata ai medici dei ST partecipanti ed è svolta secondo le indicazioni inderogabili di cui al Protocollo operativo redatto dal Centro nazionale sangue e allegato al presente protocollo di studio.

3) Procedura di raccolta mediante separatore cellulare

Il paziente-donatore convalescente, opportunamente informato sulla procedura di aferesi, rilascia il consenso informato alla donazione. La raccolta del plasma iperimmune sarà eseguita mediante l'utilizzo di un separatore cellulare in dotazione al ST. La donazione avverrà in orari diversi da quelli in cui accedono abitualmente i donatori, per evitare i contatti.

L'assistenza infermieristica sarà garantita in modo continuativo.

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of convalescent plasma for the early treatment of pneumonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

4) *Qualificazione biologica del plasma iperimmune*

Vedasi Protocollo operativo redatto dal Centro nazionale sangue e allegato al presente protocollo di studio.

5) *Procedura di riduzione dei patogeni, congelamento e conservazione del plasma iperimmune*

Ogni plasmaferesi verrà aliquotata in sub-unità di volume compreso tra 200 e 300 mL.

La riduzione dei patogeni, il congelamento e la conservazione del plasma iperimmune saranno effettuate, in conformità alle indicazioni della normativa trasfusionale, secondo le procedure operative convalidate in uso nei ST partecipanti.

Ogni plasmaferesi verrà conservata, conformemente alle disposizioni normative nazionali vigenti, separatamente rispetto alle altre unità destinate all'uso clinico o al frazionamento industriale.

Se richiesto dal centro utilizzatore le unità di plasma iperimmune possono essere conservate a +4°C (±2°C) e somministrate entro 24 ore dalla raccolta.

6) *Distribuzione dell'emocomponente al reparto utilizzatore*

L'assegnazione al paziente-ricevente del plasma fresco congelato (secondo criteri di inclusione dello studio e in accordo alla procedura di randomizzazione in uso per tutti i centri partecipanti allo studio) e la successiva trasfusione del predetto emocomponente avverranno nel pieno rispetto delle vigenti disposizioni in materia di sicurezza trasfusionale, tracciabilità ed emovigilanza.

L'assegnazione al paziente (in accordo alla procedura di randomizzazione in uso per tutti i centri partecipanti allo studio) e la consegna al reparto utilizzatore verranno tracciate attraverso i sistemi gestionali informatici dei ST partecipanti.

L'esatta dose di plasma da infondere (compresa nel range di 200-300 mL per un massimo di 3 volte nell'arco di 5 giorni) sarà decisa sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente.

Allo scopo di monitorare la viremia e la risposta immune saranno prelevati 2 campioni di sangue periferico senza anticoagulante e 2 in EDTA immediatamente prima e a distanza di 24 ore dall'infusione di plasma iperimmune.

Valutazione del rapporto beneficio/rischio potenziale per la popolazione

I potenziali rischi cui la popolazione in studio verrà sottoposta sono i seguenti:

- per i donatori: possibili reazioni indesiderate, immediate o tardive, legate alla donazione di plasma mediante aferesi.*
- per i riceventi: possibili effetti indesiderati, di gravità lieve, moderata o severa, imputabili alla trasfusione di plasma.*

Ritiro dei soggetti e modifiche dell'intervento

È previsto il ritiro dei soggetti nel caso di ritiro del consenso informato.

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransFusion of coNvalescent pLAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

È prevista sospensione dell'intervento qualora insorgano, nel corso della trasfusione, eventi avversi correlabili alla trasfusione stessa.

Assegnazione al gruppo sperimentale:

I pazienti che soddisferanno i criteri di inclusione saranno arruolati dal clinico responsabile e, tramite la piattaforma GIMEMA, randomizzati in rapporto 1:1 a uno dei seguenti gruppi:

- a) somministrazione di plasma iperimmune in aggiunta alla terapia standard. L'esatta dose di plasma da infondere sarà decisa sulla base delle condizioni cliniche di ciascun paziente. È raccomandato un range di 200-300 ml per un massimo di 3 volte nell'arco di 5 giorni.
- b) terapia standard (vedi sotto)

Ritiro dei soggetti e modifiche dell'intervento

È previsto il ritiro dei soggetti nel caso di ritiro del consenso informato.

È prevista sospensione dell'intervento qualora insorgano, nel corso dell'infusione, eventi avversi correlati all'infusione.

Trattamenti concomitanti proibiti e consentiti

Terapia standard

Tutti i pazienti, indipendentemente dal braccio di assegnazione, continueranno a ricevere la terapia già in atto, inclusa quella per la infezione da Sars-CoV2.

La terapia standard sarà effettuata in conformità alle indicazioni delle schede AIFA per quanto riguarda sia la scelta dei farmaci che i dosaggi e le durate di trattamento.

Il concomitante uso di inibitori del recettore dell'IL-6, inibitori dell'IL-1, JAK inibitori, TNF inibitori è proibito dal momento della randomizzazione.

Terapia Rescue (di salvataggio)

I pazienti saranno monitorati in accordo alla normale pratica clinica. In caso di peggioramento delle condizioni cliniche, lo Sperimentatore può decidere se introdurre altri farmaci come terapia di salvataggio.

Conclusione anticipata o sospensione dello studio

Il promotore potrà interrompere in qualsiasi momento lo studio e avvisare tempestivamente gli sperimentatori e i comitati etici. I pazienti saranno visitati il prima possibile e continueranno ad essere seguiti secondo la normale pratica clinica.

Definizione di conclusione dello studio

Il paziente verrà seguito per 30 giorni dalla somministrazione del plasma (follow-up 30 giorni) al fine di valutare l'eventuale insorgenza di eventi avversi. In generale, la conclusione dello studio coinciderà con il termine del follow-up dell'ultimo paziente arruolato.

ENDPOINT DELLO STUDIO

Endpoint primario

In accordo all'obiettivo primario verrà valutata l'efficacia in termini di necessità di ventilazione meccanica invasiva definita come P/F inferiore a 150.

Endpoint secondari

- mortalità a 30 giorni
- tempo (giorni) alla ventilazione meccanica
- tempo (giorni) alla guarigione virologica (negativizzazione di 2 tamponi naso-faringei consecutivi).
- durata dell'ospedalizzazione
- variazione dello score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
- sicurezza in relazione agli eventuali eventi avversi che dovessero manifestarsi

Endpoint accessorio

- valutazione assetto linfocitario (CD4/CD8 ratio ed attivazione CD8 al giorno 0, 3, 7 e 12 gg dal trattamento)

PROGETTAZIONE DELLO STUDIO

Timeline dello studio

Periodo di arruolamento: maggio 2020 – settembre 2020

Flow chart allegata.

Dimensione del campione

- *Sample size*

Considerando i dati giornalmente forniti e pubblicati, la ventilazione meccanica in assenza di trattamento è necessaria nel 30% dei pazienti ($P_0=0,30$). La dimensione dello studio è stata calcolata per evidenziare una riduzione del 40% nell'endpoint primario ($\Delta=0,12$; $P_1=0,18$), una potenza statistica dell'80% e un errore alfa del 5%, con test statistico per il confronto tra proporzioni a due code, e un ratio di randomizzazione 1:1. Adottando un disegno sequenziale con 2 analisi ad interim, si prevede di condurre la prima analisi ad interim con 120 pazienti arruolati, la seconda analisi ad interim con 238 pazienti arruolati e l'analisi finale con 474 pazienti. I dettagli relativi al calcolo della dimensione del campione sono riportati nella sezione Piano Statistico.

I CALCOLI SONO STATI CONDOTTI UTILIZZANDO IL SOFTWARE RPACK (CONFIRMATORY ADAPTIVE CLINICAL TRIAL DESIGN AND ANALYSIS, R PACKAGE).

GESTIONE DEI DATI

Raccolta dei dati

La raccolta dei dati verrà effettuata in continuo (quotidianamente) per tutta la durata del trattamento tramite un database sviluppato in REDCap (uno strumento per la raccolta dei dati da sperimentazioni cliniche). I dati necessari per lo studio verranno registrati tramite Case Report Forms elettroniche (eCRF) e inseriti nel sistema REDCap. .

Gestione dei dati

La Fondazione GIMEMA sarà incaricata della gestione dei dati dello studio. (vedi Appendice: Gestione studio clinico).

Tutti i dati verranno pseudonimizzati. Il trattamento e la conservazione dei dati avverranno in conformità alle norme di legge in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196, Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 - G.U. n. 190 del 14 agosto 2008 ed al Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation).

I medici che seguono il paziente sono responsabili delle informazioni del paziente e dell'ottenimento del consenso informato. Il consenso può essere orale se non è possibile esprimere un consenso scritto. Se il soggetto non è in grado di fornire un consenso informato e un rappresentante autorizzato non è disponibile senza ritardi che, a giudizio dell'Investigatore, comprometterebbero il potenziale effetto salvavita del trattamento, questo può essere somministrato senza consenso. Il consenso a rimanere nella ricerca deve essere acquisito non appena le condizioni del paziente lo consentiranno.

La stessa procedura si applica alle informazioni del paziente e fornendo il consenso al trattamento dei dati personali secondo il Regolamento europeo n. 679/2016 sulla protezione dei dati personali, il codice di protezione dei dati personali (decreto legislativo 196/03) e successive modifiche e integrazioni, nonché alle disposizioni, linee guida e autorizzazioni generali del garante nazionale per la protezione dei dati personali.

Conservazione dei dati

I dati pseudonimizzati saranno conservati sulla piattaforma REDCap per un periodo non superiore a quello necessario per le finalità dello studio per i quali sono stati raccolti (e comunque non oltre i 10 anni dalla conclusione dello studio), sempre in accordo con i periodi di conservazione obbligatori definiti dalle leggi vigenti. Qualsiasi dato personale sarà eliminato dopo la scadenza del periodo di conservazione applicabile. In ogni caso, I soggetti partecipanti hanno il diritto di chiedere, in qualsiasi momento, l'eliminazione dei dati, nel rispetto del RGPD e della legge sulla protezione dei dati applicabile.

Nel rispetto della normativa della privacy, i dati verranno convogliati al Centro Promotore e Coordinatore dello studio che li utilizzerà per la rielaborazione e l'analisi dei dati.

Aspetti amministrativi

Lo studio è senza fini di lucro. E' prevista la stipula di un'idonea polizza assicurativa.

PIANO STATISTICO

L'analisi primaria verrà condotta nella popolazione Intention To Treat (ITT). Nell'analisi primaria le percentuali di soggetti che avranno bisogno di ventilazione assistita nei due gruppi sperimentali verranno confrontate con il test del chi-quadrato a 2 code. Le proporzioni osservate nei due gruppi verranno presentate con relativo intervallo di confidenza al 95% (95% CI). Le variabili categoriche verranno descritte come punteggi e percentuali, quelle quantitative con media e deviazione standard se normalmente distribuite o mediana e range interquartile. L'andamento temporale dei parametri indicanti la carica virale e la risposta immunitaria verranno studiati con modelli per misure ripetute nel tempo. La proporzione di eventi avversi di grado ≥ 3 verrà descritta, insieme al 95% CI. Verrà predisposto un SAP ad hoc che includerà tutte le procedure per il trattamento di eventuali dati mancanti ed eventuali analisi di sensibilità.

Calcolo della dimensione campionaria

Considerando i dati giornalmente forniti e pubblicati, la ventilazione meccanica in assenza di trattamento è necessaria nel 30% dei pazienti ($P_0=0,30$). La dimensione dello studio è stata calcolata per evidenziare una riduzione del 40% nell'endpoint primario ($\Delta=0,12$; $P_1=0,18$).

È stata considerata una potenza statistica dell'80% e un errore alfa del 5%, con test statistico per il confronto tra proporzioni condotto a due code e un ratio di randomizzazione 1:1.

Sulla base di questi assunti, adottando un disegno sequenziale con 2 analisi ad interim, il metodo di Pocock per il controllo del family-wise type I error, e utilizzando information rates di 0,25 e 0,50 per la prima e la seconda analisi ad interim rispettivamente, si prevede di condurre la prima analisi ad interim con 120 pazienti arruolati, la seconda analisi ad interim con 238 pazienti arruolati e un'eventuale analisi finale con 474 pazienti. Con queste specifiche sarà possibile evidenziare alla prima analisi ad interim un Minimum Detectable Effect (MDE) di circa il 60%. Sulla base del tasso di arruolamento riscontrato sarà possibile decidere di sbilanciare il rapporto di randomizzazione a favore del gruppo plasma (2:1). In tal caso si procederà al ricalcolo della dimensione campionaria.

I calcoli sono stati condotti utilizzando il software RPACK (Confirmatory Adaptive Clinical Trial Design and Analysis, R package).

Vedi Appendice: Calcolo della dimensione campionaria

Randomizzazione

Essendo uno studio aperto, parallelo, multicentrico, l'assegnazione di un paziente a uno dei due bracci avverrà tramite una procedura di randomizzazione centralizzata a blocchi con fattore di stratificazione per centro clinico. La lista di randomizzazione verrà generata dal centro coordinatore tramite procedura elettronica validata da software STATA[®]. Dopo aver verificato la presenza dei criteri di inclusione/esclusione lo sperimentatore assegnerà un codice di randomizzazione sequenziale. La randomizzazione dei pazienti sarà a cura di GIMEMA sulla base della lista di randomizzazione inviata dal centro coordinatore.

Procedura di appaiamento

Nel caso di difficoltà nell'arruolamento anche a seguito dell'eventuale introduzione del tasso di randomizzazione di 2:1, ovvero di non fattibilità dello studio randomizzato, si valuterà l'opportunità di seguire un approccio di coorte retrospettiva (seppur con basi meno solide) identificando un adeguato gruppo di controlli, seguendo un appaiamento individuale ai pazienti arruolati nel braccio sperimentale. Ciascun paziente appartenente al braccio sperimentale verrà appaiato (1:1) con un altro paziente di una coorte retrospettiva di ricoverati nello stesso centro e in un periodo di tempo prossimo. Il matching verrà eseguito considerando come variabili di appaiamento il centro, l'età, il sesso, il periodo di ospedalizzazione, la gravità, e possibili terapie concomitanti tra quelle previste come standard of care. Tale analisi verrà pre-specificata con tutti i dettagli statistici in un emendamento al protocollo prima della conclusione dell'arruolamento e dell'accesso ai dati definendo i criteri di appaiamento e gli endpoint (primario e secondari) che sarà possibile confrontare. Come ulteriore analisi di supporto (limitatamente all'endpoint di mortalità) si procederà a un confronto con curve di sopravvivenza della popolazione degli ospedalizzati della rete ITA-COVID. Seguendo un approccio controfattuale, ad ogni paziente trattato nel braccio sperimentale verrà attribuita una mortalità attesa (at fixed time point) pari a quella (per stesse caratteristiche di sesso ed età) della coorte ITA-COVID definendo pertanto la mortalità attesa di un ipotetico gruppo di controllo con stesse caratteristiche per età e sesso dei pazienti randomizzati. Si procederà poi ad un confronto tra la mortalità attesa e osservata.

GESTIONE DELLA SICUREZZA

Segnalazione eventi avversi

Lo sperimentatore inserirà nella piattaforma REDCap ogni evento avverso o i risultati anomali di analisi di laboratorio tempestivamente e comunque non oltre le 24 ore dopo essere venuto a conoscenza dell'evento. Se necessario il Centro Promotore potrà richiedere allo sperimentatore il follow-up dell'evento. Sarà creato un Data and Safety Monitoring Board (DSMB) che esaminerà periodicamente gli eventi avversi per rivalutare il rapporto di rischio/beneficio del trattamento.

Segnalazione di reazioni avverse a plasma

È prevista la registrazione di ogni reazione avversa, in accordo con le GVP di EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/goodpharmacovigilance-practices>), sia nei donatori di plasma che nei riceventi. Tali reazioni verranno registrate utilizzando il Sistema Informativo nazionale dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) relativo all'emovigilanza.

Segnalazione di reazioni avverse a farmaci

Nel caso si osservi una sospetta reazione avversa ai farmaci utilizzati per la terapia standard, in accordo con il Regolamento (UE) 536/2014, la segnalazione deve essere registrata nel Clinical Trial module di Eudravigilance.

CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio sarà condotto in accordo con i principi etici sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki nella sua ultima revisione. La partecipazione allo studio sarà subordinata all'ottenimento del consenso libero e informato (allegato) e saranno salvaguardati i diritti sanciti dalla legge in materia di protezione dei dati personali (Regolamento UE generale sulla protezione dei dati personali 679/2016; Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196 e successive modificazioni; Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica dell'Autorità garante per la protezione dei dati personali - aut. gen. n. 9/2016) dei soggetti inclusi nello studio.

Acquisizione del consenso informato

Il consenso informato verrà acquisito da tutti i pazienti inclusi nello studio, compresi soggetti incapaci o in casi di emergenza, mediante modello di consenso informato approvato. Il consenso può essere orale se non è possibile esprimere un consenso scritto. Se il soggetto non è in grado di fornire un consenso informato e un rappresentante autorizzato non è disponibile senza ritardi che, a giudizio dell'Investigatore, comprometterebbero il potenziale effetto salvavita del trattamento, questo può essere somministrato senza consenso. Il consenso a rimanere nella ricerca deve essere acquisito non appena le condizioni del paziente lo consentiranno.

Confidenzialità

Tutte le informazioni sui dati personali dei soggetti eleggibili, prima, durante e dopo il trial saranno trattate in maniera riservata, in accordo alla normativa vigente.

Conflitto di interessi

Nessun conflitto di interesse.

Appendice 1: Calcolo della dimensione campionaria

Parametri utilizzati nel calcolo della dimensione campionaria:

- $H_0: P_0=0.3$
- $H_1: P_1=0.18$ (delta=0.12)
- $\alpha=5\%$
- Power=80%
- test a due code
- Disegno sequenziale con 2 analisi ad interim
- Metodo di Pocock per il controllo del family-wise type I error
- Information rates di 0,25 e 0,50 per la prima e seconda analisi ad interim rispettivamente

Tabella riassuntiva output

```

Sample size calculation for a binary endpoint

Sequential analysis with a maximum of 3 looks (group sequential design).
The sample size was calculated for a two-sample test for rates (two-sided),
treatment rate pi (1) = 0.18, control rate pi (2) = 0.3, allocation ratio = 1, and power 80%.

Stage                1      2      3
Information rate      25%   50%  100%
Efficacy boundary (z-value scale)  2.312  2.312  2.312
Number of subjects   119   237   474
Cumulative alpha spent  0.0208 0.0358 0.0500
Cumulative power     0.2182 0.4755 0.8000
Two-sided local significance level  0.0208 0.0208 0.0208
Lower efficacy boundary (t)  -0.174 -0.128 -0.092
Upper efficacy boundary (t)  -0.174 -0.128 -0.092
Exit probability for efficacy (under H0)  0.0208 0.0151
Exit probability for efficacy (under H1)  0.2182 0.2573

Legend:
(t): approximate treatment effect scale
  
```

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent pLAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

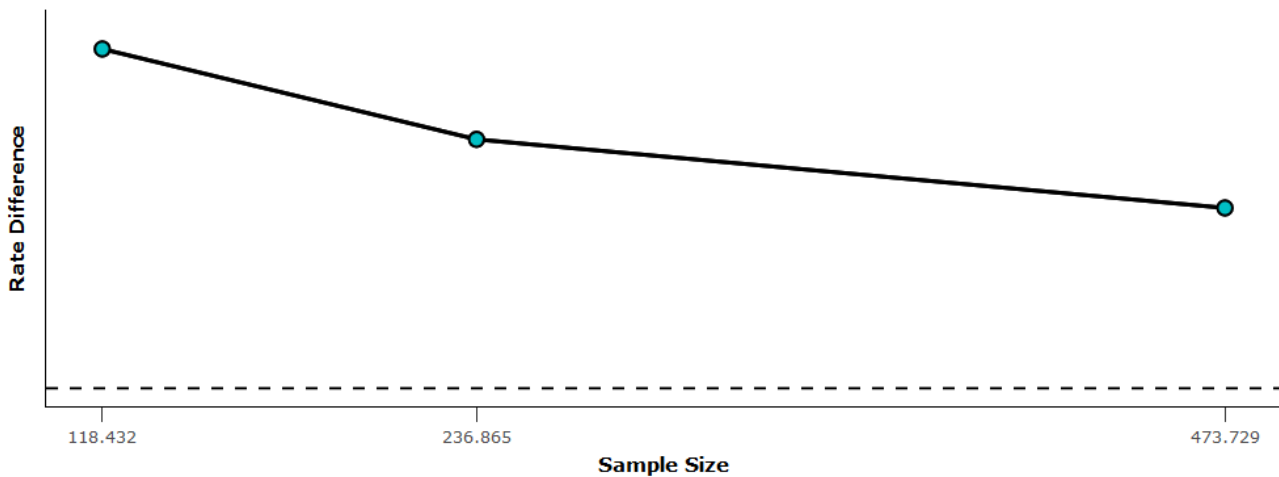
Minimum Detectable Effect (MDE)

	<i>Analisi</i>	<i>Interim 1</i>	<i>Interim 2</i>	<i>Finale</i>
MDE		-0,174	-0,128	-0,092
Differenza % (vs 30%, gruppo di controllo)		58%	43%	30%

R command

```
design <- getDesignGroupSequential(typeOfDesign = "P", informationRates = c(0.25, 0.5,1), alpha = 0.05, sided = 2)
print(design)
getDesignCharacteristics(design)
designPlan <- getSampleSizeRates(design, pi1 = 0.18, pi2 = 0.3)
summary(designPlan)
print(designPlan)
```

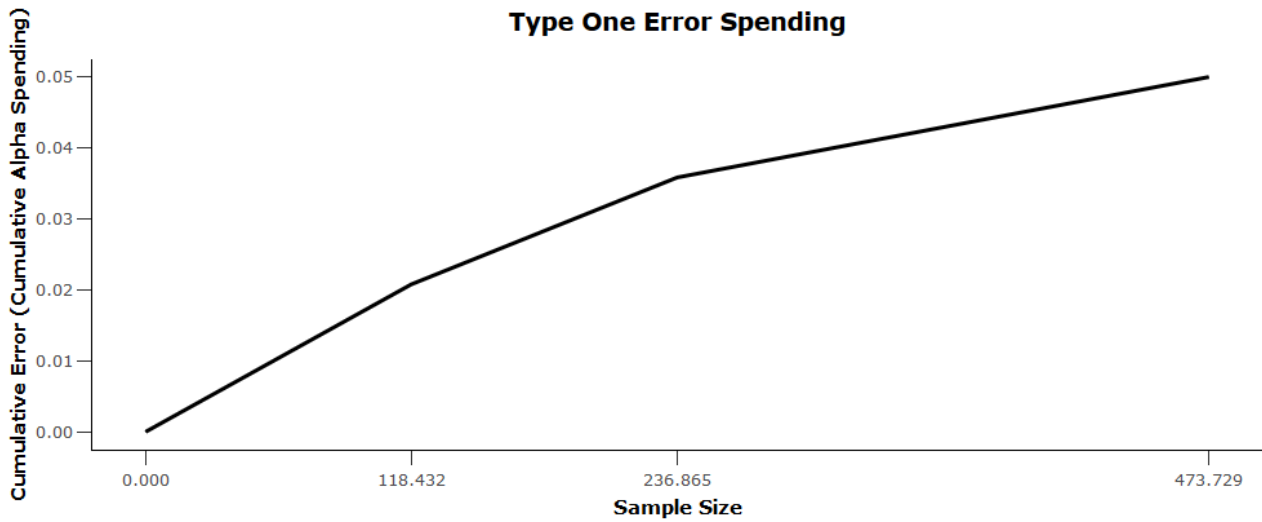
Plot 1: Rate Difference



Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial

Plot 2: Cumulative alpha spending



Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial



Appendice 2: ATTIVITA' PREVISTE PER LA GESTIONE ED IMPLEMENTAZIONE DELLO STUDIO CLINICO IN ACCORDO AL PROTOCOLLO

GIMEMA sarà incaricato, tramite una lettera di delega, a collaborare con il promotore supportandolo con tutti i servizi operativi utili alla conduzione dello studio clinico multicentrico, di seguito elencati.

Documentazione - In collaborazione con il promotore, GIMEMA contribuirà alla preparazione dei documenti necessari per il trial, quali le SOPs (in rigorosa conformità con gli standard qualitativi ICH e GCP), foglio informativo per i pazienti e consenso informato rispettivamente per donatori e riceventi, manuale di monitoraggio, materiale di training, trial master file. In collaborazione con il promotore, GIMEMA si occuperà inoltre di preparare la documentazione utile per i comitati etici locali, con i quali interagirà direttamente, e la documentazione necessaria all'apertura dei centri.

Gestione dei dati - GIMEMA si occuperà della gestione dei dati raccolti in risposta agli obiettivi del Protocollo tramite un database sviluppato in REDCap. I dati necessari per lo studio verranno registrati tramite Case Report Forms elettroniche (eCRF). In particolare, saranno preparate eCRF ad hoc rispettivamente per donatori e riceventi. Il sistema è stato validato dal Centro Dati della Fondazione GIMEMA secondo criteri GAMP5 e GCP ICH E6 (R2) ed è installato su un'infrastruttura IT rispondente agli standard ISO27001:2013, ISO 27017:2015 e ISO 27018:2014. Il sistema consente di sviluppare CRF accessibili via web dagli sperimentatori, garantisce l'integrità dei dati, registrando tutte le attività degli utenti, garantendo altresì il non oscuramento dei dati ed un adeguato audit trail.

Il Centro Dati GIMEMA è certificato ISO9001:2015 ed è un ECRIN Data Centre certificato. Il programma di certificazione ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) identifica Clinica Trials Unit non commerciali in Europa che dimostrano di poter fornire una gestione dei dati della ricerca clinica sicura, affidabile, efficiente e nel rispetto delle norme vigenti.

Tutti i dati verranno pseudonimizzati e gli Sperimentatori del Centro saranno gli unici a conoscere la corrispondenza fra il codice del soggetto in Studio e la sua identità. Il trattamento e la conservazione dei dati avverranno in conformità alle norme di legge in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196; Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali -24 luglio 2008 -G.U. n. 190 del 14 agosto 2008) ed al Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation).

Al momento dell'attivazione del Centro alla sperimentazione clinica gli utenti autorizzati riceveranno le credenziali dall'Help Desk del Centro Dati della Fondazione GIMEMA per l'accesso alle CRF elettroniche. La gestione dei privilegi di accesso degli utenti sarà in carico dell'Help Desk.

L'assegnazione dei pazienti ad uno dei due bracci dello studio, come previsto dal protocollo, avverrà tramite una procedura di randomizzazione centralizzata. La randomizzazione dei pazienti sarà a cura di GIMEMA sulla base della lista di randomizzazione inviata dal centro coordinatore.

Tutti gli utenti abilitati riceveranno un manuale di istruzioni per l'accesso e per la compilazione delle schede. Manuali e tutorial saranno presenti anche online insieme ai riferimenti dell'assistenza tecnica da contattare per eventuali necessità.

Tramite REDCap, GIMEMA si occuperà anche dell'hosting del database.

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent pLAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial



Procedura di registrazione del paziente donatore - Un paziente donatore può essere registrato dopo la verifica dei criteri di eleggibilità da parte degli Sperimentatori, gestita tramite una form di checklist all'interno delle CRF del sistema REDCap.

Procedura di registrazione del paziente in studio - Un paziente eleggibile per la donazione può essere registrato dopo la verifica dei criteri di eleggibilità da parte degli Sperimentatori, gestita tramite una form di checklist all'interno delle CRF del sistema REDCap. Un paziente che non sia stato registrato prima dell'inizio del trattamento non potrà essere arruolato nello studio in un secondo momento.

Flusso dei dati - Spetterà allo Sperimentatore verificare che le CRF vengano compilate il prima possibile, inserendole nel sistema REDCap, in maniera completa ed accurata. Il Centro Dati GIMEMA eseguirà controlli approfonditi sulla coerenza dei dati inseriti e potrà emettere Query elettroniche (integrate nel sistema REDCap) in caso di dati incoerenti o mancanti. Lo Sperimentatore (o un membro del personale autorizzato del Centro) potrà rispondere elettronicamente sempre all'interno della piattaforma. Il Data Manager del Centro Dati GIMEMA verificherà successivamente le risposte e le eventuali modifiche ai dati. Tutto questo flusso è tracciato da un audit trail all'interno del sistema.

Monitoraggio dei centri clinici – Laddove previsto dal protocollo, GIMEMA si occuperà di effettuare monitoraggio in remoto dei centri clinici grazie a CRA specializzati ed opportunamente trainati.

A cura di Stefania Spila Alegiani, Lucia Palmisano ed Elena Toschi – Istituto Superiore di Sanità

Protocollo versione 5.0 del 18.05.2020

Titolo/Codice dello studio: PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO- TransfUision of coNvalescent plAsma for the early treatment of pneuMonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial