

Plasma convalescentă

Introducere in producția de plasmă hiperimună de folosit in terapia bolii SARS-CoV2.

In meritul Societății științifice

Introducere in producția de plasmă hiperimună de folosit in terapia bolii SARS-CoV2.

Editat de Patrizia Accorsi, Pierluigi Berti, Vincenzo de Angelis, Giustina De Silvestro, Luca Mascaretti, Angelo Ostuni
reprezentand SIMTI si SidEM

1. Introducere

Imunoterapia pasivă efectuată cu utilizarea plasmei pacienților convalescenți - plasmă convalescentă - ar putea reprezenta o prezență promițătoare în tratamentul infecțiilor cu SARS-CoV-2, bazate de asemenea, pe experiența acumulată. Terapia cu plasmă convalescentă este caracterizată printr-un nivel ridicat de securitate, așa cum este documentat în toate ocaziile în care a fost utilizat în ultimii ani, inclusiv infecția cu COVID-19.

În faza actuală a pandemiei, Societățile Științifice sunt conștiente de faptul că în Italia, numeroase structuri de transfuzie au fost solicitate de către clinicieni, la nivel local, să ajungă la definirea caracteristicilor biologice ale unui produs plasmatic care poate fi utilizat în terapia COVID-19 și pentru a asigura disponibilitatea sa ulterioară. În două cazuri (Policlinica „S. Matteo” din Pavia și Policlinica Universității din Padova) definiția protocolului este completă sau aproape completă și a trecut (sau este aproape de a face acest lucru) examinarea din partea comitetului de etică, un pas necesar ca și condiție prealabilă comună din partea Ministerului Sănătății pentru protocoale clinice în tratamentul patologiei SARS-CoV-2.

Protocoalele clinice vor contribui (împreună cu alte studii clinice în curs de desfășurare, în principal în Asia și urmărit pe site-ul <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) pentru a defini dacă și cât de mult această soluție terapeutică îmbunătățește prognosticul pacienților cu forme severe de infecție SARS-CoV-2. Nu poate fi exclus faptul că cererea

pentru acest produs să crească considerabil dacă testele vor avea rezultate pozitive și chiar mai mult, dacă alte tratamente terapeutice vor suferi limitări pentru posibile deficiențe de medicamente, deja raportate de către autoritățile medicale din unele regiuni.

În această fază de răspândire a bolilor este prin urmare de o importanță fundamentală ca Serviciul de Transfuzie să se echipeze pentru a răspunde cerințelor de „plasma hiperimune” sau „plasmă convalescentă”, definind în prealabil cerințele necesare pentru înrolare și selecția donatorilor, pentru calificarea biologică și standardele produsului cu plasmă, pentru depozitarea și distribuția unităților terapeutice colectate, în vederea actualelor reglementări în materie de transfuzie, cu respectarea Good Manufacturing Practices și a regulilor de adecvare și siguranță care caracterizează activitatea de transfuzie.

Prezentul „position paper” are scopul de a oferi indicații pentru definirea protocoalelor clinice care trebuie neapărat să fie aprobate de comitetele de etică; activitatea nu poate fi introdusă ca și procedură uzuală decât dacă a fost validată anterior.

2. Cerinte pentru donatorii eligibili

În această fază atenția asupra posibilei surse de plasmă convalescentă se adresează subiecților recent infectați cu SARS-CoV-2 și care aderă voluntar și în mod informat donării prin afereză plasmatică dedicată tratamentului infecțiilor complicate de SARS-CoV-2. Această populație țintă necesită o atenție sporită deoarece este vorba despre colectarea unui produs de sânge cu unele excepții în ceea ce privesc standardele definite prin criteriile de selecție menționate în DM 2.11.2015 și la recomandările privind matricea comunității; aceste scutiri pot viza vârsta donatorului, un interval de vindecare clinic scurt (sub dublul perioadei de incubație, așa cum recomandă „Ghidul pentru pregătire, utilizarea și asigurarea calității produselor de sânge” publicat de Consiliul European - EDQM) și implicarea în a utiliza în scop clinic al donatorilor care nu au fost testați anterior și, prin urmare, fără un istoric anterior al probelor de sânge care califică profilul de siguranță. În schimb, trebuie respectate celelalte criterii de selecție a donatorilor în conformitate cu Decretul Ministerial 2.11.2015 menționat anterior, în special excluderea subiecților care urmează terapie transfuzională și / sau cu sarcini anterioare (în cazul gravidelor).

Se preconizează colectarea plasmei de la subiecți recuperați recent de la COVID-19 anterior spitalizați sau ușor simptomatici în carantină la domiciliu și supuși supravegherii active în urma unui rezultat pozitiv al testului, prevăzuți cu următoarele caracteristici:

- cel puțin 14 zile de la recuperarea clinică (după trecerea simptomelor) și din documentarea negativității a două teste NAT folosind tampon nazofaringian și plasmă/ser efectuate cu 24 de ore distanță imediat înainte de externarea pacientului (dacă este internat în spital);

- orice documentație care demonstrează un rezultat negativ la testul NAT folosind tamponul nazofaringian și plasmă/ser la 14 zile după vindecare (dacă a fost în carantina la domiciliu) (cererea nu este comună tuturor protocoalelor examinate);

- un adecvat număr de anticorpi specifici (> 160 cu metoda EIA sau o valoare echivalentă cu o altă metodologie, pe baza altor cazuri publicate).

Trebuie clarificat faptul că în acest grup oamenii sunt selectați cu scopul de a produce plasmă hiperimună ca și convalescenți și, prin urmare, scopul colectării produsului este exclusiv legat de realizarea protocolului clinic în examinare și nu de producerea plasmei pentru utilizare clinică în general.

În plus față de acești pacienți convalescenți, trebuie luat în considerare că de acum, dar și mai mult pe măsură ce trec săptămânile, este prevăzută creșterea numărului de persoane care s-au îmbolnavit într-o formă asimptomatică sau ușor simptomatice și care s-au vindecat; printre aceștia, cu siguranță, există numeroase persoane care aparțin deja categoriei de donatori de sânge obișnuiți, fapt dovedit de numărul tot mai mare de PDI pe care serviciile de transfuzie le primesc în aceste zile și care sunt probabil atribuibile infecțiilor subclinice sau minore. Dacă în serul lor, numărul de anticorpi specifici este > 160 cu metoda EIA (sau valoare echivalentă cu o altă metodă), acești oameni intră pe deplin în categoria donatorilor care pot fi folosiți pentru producerea plasmei hiperimune deoarece:

- deja îndeplinesc cerințele donatorilor de sânge obișnuiți;

- de la vindecarea clinică a bolii a trecut un timp egal sau mai mare decât dublul perioadei de incubație (prin urmare, cel puțin 28 de zile), așa cum recomandă „Ghidul pentru pregătirea, utilizarea și asigurarea calității al produselor de sânge” publicat de Consiliu European - EDQM.

Acest al doilea grup de oameni constituie o sursă probabil importantă (cu siguranță mai mare decât primul grup) de plasmă hiperimună, într-o populație care are avantajul că nu solicită aplicarea oricărei derogări de la cerințele de admitere la donație. Recrutarea lor poate avea loc foarte simplu, efectuând o cercetare și numărând anticorpii anti SARS-CoV-2 printre populația de donatori în momentul donării plasmei (element care poate contribui și la studierea epidemiologiei bolii în afara contextelor clinice grave care au dus la spitalizarea sau moartea a numeroase persoane, contribuind la definirea, pe termen mediu, a incidenței și prevalenței bolii).

3. Cerintele Produsului

O referință în definirea cerințelor specifice pentru utilizarea terapeutică a plasmei „Convalescentă” în perioada infectării cu Coronavirus ne este oferită de studiul de fezabilitate publicat în 2015, cu referire la cealaltă infecție respiratorie gravă cu Coronavirus, MERS. (nota subsol 7)

Unitățile colectate vor fi supuse și trebuie să fie negative la testele de calificare biologică, conform cerințelor DM 2-11-2015 (nota subsol 5) (HIV, VCV, HBV serologie și moleculară, serologie sifilisă) pentru donații de plasmă destinate utilizării clinice. Întrucât, în mare parte, acestea sunt plasmă care provin de la persoane care nu au fost anterior donatoare de sânge, necesitatea testării ulterioare este posibilă și pentru HAV și PVB19; este necesar ca plasma să fie supusă metodelor de reducere a patogenilor aprobate pentru această proba de sange.

Plasma donată trebuie să fie negativă la SARS-CoV-2 folosind metode moleculare.

De asemenea, plasmei i se va determina:

- conținutul de imunoglobuline (IgG, IgA și IgM)
- numărul anticorpilor specifici (așa cum este definit deja în ceea ce privește calificarea donatorului, aceasta trebuie să fie > 160 cu metodologia EIA sau o valoare echivalentă cu o altă metodă)

Scopul acestor determinări este de a putea compara ulterior (deși semicantitativ) cantitatea de ingredient activ administrat pacientului, pentru a face evaluări ale raportului doză/eficacitate.

Este posibil să congelați produsul în unități cu un volum mai mic decât cantitatea colectată cu o plasmofereză, pentru a asigura doza corectă (vezi mai jos). Acest lucru autorizează divizarea produsului.

Dacă testele suplimentare pentru HAV și Parvovirus 19 sunt recomandate pentru unitățile cu plasmă provenind de la persoane care nu au fost anterior donatoare de sânge și colectate făcând excepții de la unele cerințe menționată în DM 2.11.2015 (nota subsol 5), trebuie făcută o evaluare atentă a riscului/oportunității, în schimb procedăm la colectarea plasmă hiperimune de la donatorii de sânge obișnuiți și plasmă care s-au îmbolnăvit într-o formă asimptomatică sau ușor simptomatică; aplicarea acestor măsuri suplimentare de siguranță trebuie să fie justificate spre generalitatea transfuziilor plasmatică pentru uz clinic pentru care nu sunt prevăzute aceste standarde suplimentare de siguranță. Un posibil motiv poate fi faptul că tratamentul cu plasmă hiperimună la pacienții cu COVID-19 reprezintă o utilizare „off label” a terapiei plasmatică și că colectarea acestui produs se face exclusiv pentru a administra în pacienți anticorpii specifici împotriva SARS-CoV-2; acest lucru poate necesita extinderea și în acest caz a necesitatea de a administra plasma asemănătoare produsului de natură farmaceutică.

3.1. Cerințe de identificare și trasabilitate a produsului

În cazul în care colectarea acestui produs se face exclusiv pentru a se administra pacientului anticorpi specifici împotriva SARS-CoV-2, se va evalua oportunitatea identificării pentru produs un cod UNI pentru a permite utilizarea exclusivă în scop terapeutic specific pentru infecțiile de SARS-CoV-2, asigurând trasabilitatea deplină.

3.2. “Pooling” al produsului

Dacă eficacitatea produsului este dovedită, în cel mai scurt timp disponibilitatea plasmă hiperimune de la donatorii obișnuiți vindecați ar putea permite aplicarea în procesele industriale de preparare a produsului de natură farmaceutică, prin crearea de grupuri specifice care să fie supuse unor proceduri de inactivare folosind tehnică solvent și detergent, pentru a obține un produs standardizat de natură farmaceutică, cu caracteristici de constanță și repetabilitate (cel puțin intra-lot). Acest lucru ar asigura producția de plasmă hiperimună standard-cunoscută și a standardelor de anticorpi SARS-CoV-2. Este recomandată în acest sens consultarea cu industriile farmaceutice și cu Agenția Italiană a Medicamentului, AIFA.

4. Indicații și modalități de utilizare clinică

4.1 Indicații

Nu există dovezi concludente cu privire la indicarea utilizării produsului. Ceea ce reiese din literatura de specialitate și din comparația cu experiențele desfășurate în Asia sugerează că tratamentul este recomandat pacienților cu afecțiuni severe și / sau cu boli rapid progresive, iar răspunsul este mai bun la pacienții care în momentul perfuziei sunt PCR POSITIV, dar SERONEGATIV pentru coronavirus în comparație cu pacienții deja seropozitivi. De asemenea, este de așteptat, într-un studiu controlat, utilizarea plasmei „convalescente” la pacienții cu boală în stadiu „timpuriu” folosind un scor clinic.

Multe dintre studiile clinice în curs de desfășurare implică o stratificare a gravității pe parametrii clinici sau instrumente (nota sinteza 9) printre care

- Rata respiratorie > 30 de acte pe minut
- PaO₂ / FiO₂ <300 mm Hg în oxigen
- PaO₂ / FiO₂ <200 mm Hg în oxigen
- Saturație de O₂ <93% în oxigen
- intubația traheală cu ventilație mecanică
- Scor de evaluare a erorilor secvențiale de organ (SOFA)
- Perioada în Unitatea de Terapie Intensivă
- Perioada de spitalizare

4.2 Volumul și dozarea

Pentru volum și dozaj metodele de utilizare sunt anecdotice; experiențele desfășurate până acum se bazează pe utilizarea plasmei hiperimune în epidemii anterioare și în comparație directă cu alți experți (în special chinezi) și sugerează administrarea de volume între 200 și 600 ml de plasmă hiperimună (corespunzând aproximativ dozelor de la 8 la 10mL /

Kg și până la maximum 600 ml) o dată pe zi, timp de una până la trei zile consecutive, procedura care poate fi repetat o singura dată. Utilizarea unor volume mai mari de plasmă ar fi contraindicat pentru riscul suprasolicitării.

4.3 *Momentul administrării*

Începutul terapiei este recomandat; prin urmare, administrarea este optimă în primele 7 zile, cu o eficacitate bună în termen de 14 zile, cu siguranță nu este indicată după trei săptămâni de la debutul bolii.

4.4 *Interacțiunea cu alte medicamente*

Nu sunt definite sau studiate posibilele asocieri sinergice sau în special cu acest produs în comparație cu utilizarea simultană a altor medicamente. În absența datelor în acest sens, produsul trebuie să fie atribuit pe baza protocolului clinic aprobat la fața locului.

4.5 *Efecte adverse*

Toate precauțiile se aplică acestui produs în ceea ce privesc efectele nedorite și contraindicațiile comune terapiei cu plasma umană; acestea includ în special:

- contraindicația absolută la administrarea sa în deficiențe complete de IgA, (motiv pentru care se recomandă doza de IgA înainte de începutul terapiei)
- precauție împotriva suprasolicitării circulatorii (TACO).

Un alt risc teoretic (ipotezat pe un model animal) este acela de imunizare pasivă legată de administrarea de anticorpi, care poate atenua răspunsul imun lăsând astfel subiecții vulnerabili la reinfectarea ulterioară. Această posibilitate ar trebui studiată în continuare, evaluarea răspunsului imun la subiecții expuși și tratați cu "plasmă convalescentă" pentru „prevenirea” bolii.

5. Alte recomandări

5.1 Se recomandă ca serviciile de transfuzie să-și adapteze băncile de stocare pentru conservarea serurilor, solicitând în același timp consimțământul informat al donatorilor, pentru a permite ulterioare investigații epidemiologice asupra populației donatoare de sânge.

5.2 Colectarea organizată a datelor donatorilor legate de infecția cu coronavirus (de exemplu, tendința de donare în funcție de evoluția pandemiei, a numărului și a caracteristicilor informațiilor de după donare, rezultatele cazurilor precedente etc.) este recomandată, din perspectiva de prelucrare ulterioară.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020, Feb 27
2. SOO YOY et al Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676–678
3. 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. *The Journal of Infectious Diseases,* 2015;211:80–90.
4. http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=83029&fr=n
5. MINISTERO DELLA SALUTE DECRETO 2 novembre 2015 Dispoziții referitoare la cerințele de calitate și siguranță ale sângelui și componentelor sanguine. (15A09709) (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69)
6. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19th ed. Council of Europe, 2017. Printed at the Council of Europe.
7. AAVV. 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.

8. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44–46.
9. Duang J et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Medicine* volume 43, pages192–199(2017)
10. WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014. <http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve> (accessed Feb 20, 2020)
11. Crowe JE et al. Passively acquired antibodies Suppress Humoral But Not Cell-Mediated Immunity in Mice Immunized with Live Attenuated Respiratory Syncytial Virus vaccines *J Immunol* 2001; 167:3910-3918