

1. REZUMATUL PROTOCOLULUI

Titlul lung: Plasmă convalescentă pentru stem Coronavirus: Studiu randomizat în faza 2 care compară eficiența și siguranța plasmei umane imune la Coronavirus (HCIP) vs. Control (plasmă SARS-CoV-2 non imună) printre adulții expuși la COVID-19

Titlul scurt: CSSC-001

Fază clinică: 2

Sponsor IND:

Condus de: Universitatea Johns Hopkins

Înregistrare ClinicalTrials.gov: NCT04323800

Dimensiunea eșantionului: 150

Populația studiată: Subiecți de 18 ani și mai în vârstă care au experimentat o expunere de mare risc la o persoană cu COVID-19 în ultimele 120 de ore și care nu au dezvoltat simptome ale bolii.

Durata studiului: 1 Aprilie, 2020 până la 31 Decembrie, 2022

Schița studiului: Acest studiu randomizat în faza 2 cu etichetă deschisă va evalua eficacitatea și siguranța plasmei convalescente anti-SARS-CoV-2 ca profilaxie după expunerea la COVID-19 (așa cum este definit în criteriile de incluziune). Pot participa adulți cu vârsta de 18 ani și mai mari, cu expunere de mare risc * și cu risc mai mare de boală severă **. Un total de 150 de subiecți eligibili vor fi randomizați într-un raport de 1: 1 pentru a primi fie titru înalt anti-SARS-CoV-2 plasmă sau control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună).

* Expunere la risc ridicat, așa cum este definită de CDC: A trăi în aceeași gospodărie cu, a fi partener intim sau a oferi îngrijiri într-un cadru non-medical (cum ar fi o casă) unei persoane cu infecție simptomatică COVID-19 confirmată de laborator, *fără a utiliza precauțiile recomandate pentru îngrijirea la domiciliu și izolarea la domiciliu.*

** Riscul mare de boală severă, cum este definit de CDC: ≥ 65 de ani, reședința într-o casă de sănătate sau un centru de îngrijire de lungă durată, boală pulmonară cronică sau astm moderat până la sever, boli de inimă, afecțiuni imunocompromițatoare inclusiv tratamentul cancerului, obezitate severă (indicele masei corporale [IMC] > 40), diabet necontrolat, insuficiență renală, afecțiuni hepatice.

Următoarele aspecte vor fi evaluate la toți subiecții:

- Siguranță și eficacitate: Ziua 0 (linie de bază), 1, 2, 3, 7, 14 și 28 și o dată pe lună la 2-3 luni. Poate fi efectuată prin telemedicină în zilele în care testarea în laborator nu este programată.
- Titru de anticorpi din sânge la SARS-CoV-2s: Ziua 0, 1, 3, 7, 14, 90
- SARS-CoV-2 PCR din aspirat nazofaringian sau echivalentul: Ziua 0, 7, 14 și 28 și în orice moment când există suspiciune clinică pentru COVID-19

Agent de studiu:

- SARS-CoV-2 plasmă convalescentă (1 unitate; ~ 200-250 mL colectată prin afereză de la un voluntar care s-a recuperat din boala COVID19. Dacă se pot efectua titruri de anticorpi neutralizanți SARS-CoV-2 ar folosi în mod optim sânge cu titruri > 1: 320)
- Plasmă standard colectată înainte de decembrie 2019

Obiectivul de eficiență primară: Evaluarea eficacității tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat vs. control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19 în ziua 28.

Obiectiv primar: Incidența cumulativă a rezultatului compozit al gravității bolii (evaluată până în ziua 28):

1. Deces
2. Necesitatea ventilației mecanice și / sau în ICU
3. Spitalizare non-ICU, care necesită oxigen suplimentar;
4. Spitalizare non-ICU, care nu necesită oxigen suplimentar;
5. Fără internare, dar cu dovezi clinice și de laborator¹ ale infecției cu COVID-19

Obiectiv principal de siguranță: Evaluarea siguranței tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19

Obiective principale de siguranță:

1. Incidența cumulativă a evenimentelor adverse de gradul 3 și 4 în perioada de studiu
2. Incidența cumulativă a evenimentelor adverse grave din perioada de studiu

Obiective secundare:

1. Compararea plasmelor convalescente anti-SARS-CoV-2 și a plasmelor de control (SARS-CoV-2 non-imune) ale grupurilor anti-SARS-CoV-2 în zilele 0, 1, 3, 7, 14 și 90.
2. Compararea ratei și duratei pozitivității SARS-CoV-2 PCR (RT PCR) cu plasmelor convalescente anti-SARS-CoV-2 și a grupurilor de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) în zilele 0, 3, 7, 14 și 28
3. Compararea nivelurilor de RNA SARS-CoV-2 cu plasmelor convalescente anti-SARS-CoV-2 și a grupurilor de control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună) în zilele 0, 7, 14 și 28

¹ Testare PCR pozitivă pentru SARS-CoV-2

Table of Contents

1. REZUMATUL PROTOCOLULUI.....	1
1.1. Populația studiată	6
1.1.1. Criterii de includere pentru înscriere.....	6
1.1.2. Criterii de excludere.....	6
2. LISTA DE ABREVIERI	6
3. CONTEXT ȘI ARGUMENT ȘTIINȚIFIC.....	8
3.1. Experiență trecută cu utilizarea plasmelor convalescente împotriva bolilor coronavirusului.....	9
3.2. Prezentare generală a riscurilor potențiale cunoscute	10
3.3. Beneficiile potențiale cunoscute	11
3. PLAN DE INVESTIGAȚIE	12
4.1. Obiectivele studiului.....	12
4.1.1. Obiectivul de eficiență primară: Evaluarea în ziua 28 a eficacității tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19	12
4.1.2. Obiectiv principal de siguranță: Evaluarea siguranței tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19.....	12
4.1.3. Obiective secundare.....	12
I. Comparați plasmelor convalescente anti-SARS-CoV-2 și plasma de control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună) anti-SARS-CoV-2 în zilele 0, 1, 3, 7, 14 și 90.....	12
II. Comparați rata și durata pozitivității SARS-CoV-2 PCR (RT-PCR) cu plasmelor convalescente anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la zilele 0, 7, 14 și 28.....	12
III. Comparați nivelul maxim al cantității de ARN SARS-CoV-2 cu plasma convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună) la zilele 0, 7, 14	12
4.2. Definiții	12
4.3. Populație de studiu	12
4.3.1. Criterii de includere pentru înscriere	12
4.3.2. Criterii de excludere pentru înscriere	13
4.3.3. Retragerea subiectului	15
4.3.4. Intervenție.....	15
4.3.5. Randomizare.....	15
4.3.6. Colecție.....	16
4.3.7. Identificarea donatorilor de plasmă și recrutarea	16
4.3.8. Criterii de incluziune pentru colectarea convalescentă a plasmelor	16
4.3.9. Identificarea receptorilor plasmatici; recrutare și reținere.....	16
4.4. Screening pre-donare	18
4.4.1. Colectare și prelucrare	18
4.4.2. Plasma brațului de control	19
4.4.3. Justificare pentru dozare.....	19
4.5. Studiul administrarea de medicamente	20
4.5.1. Medicamentele concomitente vor fi documentate pe CRF	20
4.5.2. Medicamente interzise.....	20
4. CONSIDERAȚII STATISTICE	20

5.1. Dimensiunile eșantionului și considerațiile de putere.....	20
5.2. Analize statistice.....	21
5.2.1. Analiza datelor AE	23
5.2.2. Analiza titrurilor anti-SARS-CoV-2.....	23
5.2.3. Analiza ratelor și a duratei pozitivității SARS-CoV-2 PCR	23
5.2.4. Analiza ARN-ului SARS-CoV-2	24
5.3. Obiective	24
5. PROCEDURI DE STUDIU.....	25
Ziua -1 până la 0.....	25
Ziua 0	25
Ziua 1	26
Ziua 3	26
Ziua 7	26
Ziua 14.....	27
Ziua 28.....	27
Ziua 60.....	27
6.1. MĂSURI DE EFICACITATE, VIROLOGIE ȘI PK.....	27
6.1.1. Eficacitate clinică (rezultatul compozit al gravității bolii)	27
6.1.2. Măsurile virologice.....	27
7. RISCURI ȘI BENEFICII	28
7.1. Interval de raportare.....	30
8. Supravegherea siguranței	31
8.1. Planul de monitorizare	31
8.2. Monitorizarea studiului	32
8.3. Criterii pentru oprirea studiului.....	32
9. ETICA/PROTECȚIA SUBIECȚILOR UMANI	37
9.1. Standardul etic	37
9.2. Comitetul de revizuire instituțională (IRB).....	37
<i>IRB din cadrul JHU va examina acest protocol și toate documentele și procedurile legate de protocol, astfel cum sunt solicitate de OHRP și cerințele locale înainte de înscrierea subiectului. IRB din cadrul JHU deține în prezent și va menține o FWA în SUA emisă de OHRP pentru întregul studiu.</i>	
9.3. Rolul IRB Johns Hopkins Medicine în calitate de IRB unic pentru alte situri participante	38

Toate materialele de studiu aprobate sIRB Johns Hopkins și formularele de context locale necesare vor fi distribuite siturilor participante pentru a finaliza revizuirea contextului local.

Siturile vor fi notificate imediat cu privire la modificările aduse protocolului / consimțământului principal care pot afecta contextul local pe situl lor	38
9.4. Formulare de consimțământ informat	38
9.5. Procesul consimțământului informat	38
9.6. Adulții care nu au capacitatea de a-și da consimțământul.....	38
9.7. Confidențialitatea subiectului	39
9.8. Cerințe de raportare promptă	39
9.8.1. Timpul de raportare.....	39
9.8.2. Ce evenimente trebuie raportate prompt la IRB?.....	40
9.8.3. Procedura de raportare la IRB	41
9.8.4. Revizuirea evenimentului și raportare instituțională.....	41
9.9. Utilizarea viitoare a probelor stocate	42
9.10. Managementul și monitorizarea datelor	42
9.10.1. Documentele sursă	42
9.10.2. Planul de management al datelor.....	43
9.10.3. Metode de captare a datelor.....	43
9.11. Ghid de păstrare a înregistrărilor	43
9.11.1. Cerințele organizației JHM	43
9.11.2. HIPAA.....	43
9.11.3. Cercetare cu finanțare federală și cercetare reglementată de FDA	43
9.11.4. Reținerea înregistrărilor studiului.....	44

1.1. Populația studiată

1.1.1. Criterii de includere pentru înscriere

- 1) Subiecții trebuie să aibă vârsta de minim 18 ani
- 2) Expunere la risc ridicat la persoana cu COVID-19 în termen de 96 de ore de la înscriere (și 120 de ore de la primirea plasmei)

Expunere la risc ridicat, așa cum este definită de CDC: Trăind în aceeași gospodărie ca și, fiind partener sau oferind îngrijiri într-un cadru de sănătate (cum ar fi o casă) pentru o persoană cu infecție simptomatică COVID-19 confirmată de laborator, fără a utiliza precauțiile recomandate pentru îngrijirea la domiciliu și izolarea la domiciliu

3) Riscul mai mare de boală severă, astfel cum este definit de CDC (oricare dintre următoarele):

- a) ≥ 65 de ani
- b) Reședința într-o casă de îngrijire medicală sau un centru de îngrijire de lungă durată
- c) Boala pulmonară cronică sau astm moderat până la sever
- d) Boli de inimă
- e) Stare imunocompromisă, inclusiv tratamentul cancerului
- f) Obezitate severă (indicele de masă corporală [IMC] > 40)
- g) Diabet necontrolat
- h) Insuficiență renală
- i) Boala hepatică

1.1.2. Criterii de excludere

1. Persoane care au primit orice produs în sânge în ultimele 120 de zile
2. Boala psihiatrică sau cognitivă sau consumul de droguri / alcool de agrement care, în opinia investigatorului principal, ar afecta siguranța și / sau conformitatea subiectului
3. Simptome în concordanță cu infecția cu COVID-19 (febră, tuse de debut acut, lipsă de respirație) la momentul screeningului
4. Testele de testare al acidului nucleic cu infecția cu COVID-19 la momentul screeningului
5. Istoric al reacțiilor anterioare la produsele sanguine transfuzionale
6. Incapacitatea completării terapiei cu produsul de studiu în termen de 24 de ore de la înscriere

2. LISTA DE ABREVIERI

ADR: Adverse Drug Reaction

ADE: Antibody-mediated enhancement of infection

AE: Adverse Event/Adverse Experience

CDC: United States Centers for Disease Control and Prevention

CFR: Code of Federal Regulations

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988

COI: Conflict of Interest
COVID-19: Coronavirus Disease
CRF: Case Report Form
DMC: Data Management Center
DSMB: Data and Safety Monitoring Board
EUA: Emergency Use Authorization
FDA: Food and Drug Administration
GCP: Good Clinical Practice
HBV: Hepatitis B virus
HCIP: Human Coronavirus Immune Plasma
HCV: Hepatitis C virus
HIV: Human immunodeficiency virus
HTLV: Human T-cell lymphotropic virus
IB: Investigator's Brochure
ICF: Informed Consent (Informed Consent Form)
ICH: International Conference on Harmonization
ICU: Intensive Care Unit
IEC :Independent ethics committee
IND: Investigational New Drug Application
IRB: Institutional review board
ISBT: International Society of Blood Transfusion
ISM: Independent Safety Monitor
IWRS :Interactive web response system
MERS: Middle East Respiratory Syndrome
OP: Oropharyngeal
RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase chain reaction
PK: Pharmacokinetic
PPE: Personal Protective Equipment
SAE: Serious adverse event
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TACO: Transfusion-associated circulatory overload
T. cruzi: *Trypanosoma cruzi*

TRALI: Transfusion-related acute lung injury

UP: Unanticipated Problem

UPnonAE: Unanticipated Problem that is not an Adverse Event

ZIKV: Zika virus

3. CONTEXT ȘI ARGUMENT ȘTIINȚIFIC

În prezent nu există opțiuni de tratament sau profilaxie dovedite pentru boala coronavirus (COVID-19), care este cauzată de sindromul respirator sever acut Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Plasma convalescentă umană a fost folosită cu succes pentru alte prevenții și tratamente ale infecțiilor și, astfel, poate oferi o opțiune pentru prevenirea și tratamentul COVID-19 și ar putea fi disponibilă rapid de la persoanele care s-au recuperat de boală și pot dona plasma.

Terapia cu anticorpi pasivi implică administrarea de anticorpi împotriva unui anumit agent infecțios la un individ care este susceptibil de boală sau bolnav în scopul prevenirii sau tratării unei boli infecțioase cauzate de acel agent. În schimb, vaccinarea activă necesită inducerea unui răspuns imunitar care necesită timp pentru a se dezvolta și variază în funcție de primitorul vaccinului. Unii pacienți imunocompromiși nu reușesc să obțină un răspuns imun adecvat. Astfel, administrarea de anticorpi pasivi, în unele cazuri, reprezintă singurul mijloc de a oferi imunitate imediată persoanelor sensibile și o imunitate mai predicabilă pentru pacienții cu imunocompromis înalt.

Terapia cu anticorpi pasivi are un istoric înregistrat încă din anii 1890. A fost forma inaugurală a terapiei antimicrobiene și singura modalitate de a trata anumite boli infecțioase înainte de dezvoltarea terapiei antimicrobiene în anii 1940 [Casadevall A, and Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1995;21(150-61) and Casadevall A, Dadachova E, and Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Microbiol Rev.* 2004;2(695-703.)]. Experiența unor focare anterioare cu alte coronavirusuri, cum ar fi SARS-CoV-1 33, arată că plasma convalescentă conține anticorpi neutralizanți pentru virusul relevant [Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, Wang X, Ning Y, Liu YF, Gao Q, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology.* 2005;77(2):147-50]. În cazul SARS-CoV-2, mecanismul de acțiune anticipat prin care terapia cu anticorp pasiv mediază protecția este neutralizarea virală. Cu toate acestea, pot fi posibile și alte mecanisme, cum ar fi citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp și / sau fagocitoza. Serul convalescent a fost utilizat și în epidemia de Ebola africană din 2013. Un mic studiu ne-randomizat aplicat pe un număr de 73 din Sierra Leone a evidențiat o creștere semnificativă a supraviețuirii pentru cei 74 de tratați cu sânge întreg convalescent în raport cu cei care au primit tratament standard [Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, Baker S, Nicol S, Conton B, 256 Johnson W, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in 257 Freetown, Sierra Leone. *The Journal of infection.* 2017;74(3):302-9.].

Singurul tip de anticorp disponibil în prezent pentru utilizare imediată este cel găsit în plasma umană convalescentă. Pe măsură ce mai multe persoane contractează COVID-19 și se recuperează, numărul potențialilor donatori va continua să crească.

Un principiu general al terapiei cu anticorpi pasivi este faptul că este mai eficient atunci când este utilizat pentru profilaxie decât pentru tratamentul bolii. Când este utilizat pentru terapie, anticorpul este cel mai eficient atunci când este administrat la scurt timp după debutul simptomelor. Motivul variației temporale a eficacității nu este bine înțeles, dar ar putea reflecta

faptul că anticorpul pasiv funcționează prin neutralizarea inoculului inițial, care este probabil mult mai mic decât cel al bolii consacrate. O altă explicație este că anticorpul funcționează modificând răspunsul inflamator, care este, de asemenea, mai ușor în timpul răspunsului imunitar inițial, care poate fi asimptomatic [Casadevall A, and Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24(9):474-8]. Ca exemplu, terapia cu anticorpi pasivi pentru pneumonia pneumococică a fost cea mai eficientă atunci când a fost administrată la scurt timp după debutul simptomelor și nu a existat niciun beneficiu dacă administrarea de anticorpi a fost aplicată după a treia zi de boală [Casadevall A, and Scharff MD. "Serum Therapy" revisited: Animal models of infection and the development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemotherap.* 1994;38(1695-702)].

Pentru ca terapia cu anticorpi pasivi să fie eficientă, trebuie administrată o cantitate suficientă de anticorp. Atunci când este administrat unei persoane sensibile, acest anticorp va circula în sânge, va ajunge la țesuturi și va oferi protecție împotriva infecției. În funcție de cantitatea și compoziția de anticorp, protecția conferită de imunoglobulina transferată poate dura de la săptămâni până la luni.

3.1. Experiență trecută cu utilizarea plasmei convalescente împotriva bolilor coronavirusului

În secolul XXI, au existat alte două epidemii cu coronavirusuri asociate cu mortalitate ridicată, SARS1 în 2003 și MERS în 2012. În ambele focare, mortalitatea ridicată și absența metodelor de terapie eficiente au dus la utilizarea de plasmă convalescentă. Cel mai mare studiu a implicat tratamentul a 80 de pacienți din Hong Kong cu SARS [Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, and Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2005; 24(1):44-6.]. Pacienții tratați înainte de ziua 14 au avut prognosticul îmbunătățit marcat prin externarea din spital înainte de ziua 22, în concordanță cu ideea că administrarea anterioară este mai probabilă să fie eficientă. În plus, cei care au fost PCR pozitivi și seronegativi pentru coronavirus la momentul terapiei au avut un prognostic îmbunătățit. Există, de asemenea, unele informații anecdotice cu privire la utilizarea plasmei convalescente la persoanele grav bolnave. Trei pacienți cu SARS din Taiwan au fost tratați cu 500 ml de plasmă convalescentă, rezultând o reducere a titrului de virus plasmatic și fiecare a supraviețuit [Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, Wan HL, Chen JH, Hu BS, Perng CL, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2005; 56(5):919-22.]. Trei pacienți cu MERS din Coreea de Sud au fost tratați cu plasmă convalescentă, dar doar doi dintre receptori au avut anticorp neutralizant în plasma lor [Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, Kim YJ, Park JK, Chung CR, Kang ES, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy.* 2018; 23(7):617-22.]. Cel din urmă studiu evidențiază o provocare în utilizarea plasmei convalescente și anume faptul că unii care se recuperează de boala virală nu pot avea titruri ridicate de anticorpi neutralizanți [Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-283 CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases.* 2016; 22(9):1554-61.]. În concordanță cu acest punct, o analiză a 99 de probe de seruri convalescente de la pacienți cu MERS a arătat că 87 aveau anticorp neutralizant cu un titru mediu geometric de 1:61.

Acest lucru sugerează că anticorpul scade cu timpul și / sau că puțini pacienți fac răspunsuri mari la titruri.

Este, de asemenea, posibil să apară alte tipuri de anticorpi care nu neutralizanți care contribuie la protecție și recuperare, așa cum este descris pentru alte boli virale [van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, and van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10(548), Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, Halfmann PJ, Fusco ML, Schendel SL, Gangavarapu K, et al. A Role for Fc Function in Therapeutic Monoclonal Antibody-Mediated Protection against Ebola Virus. *Cell host & microbe*. 2018; 24(2):221-33. e5.]. Există rapoarte că plasma convalescentă a fost utilizată pentru terapia pacienților cu COVID-19 în China în timpul focarului curent (http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm). Deși puține detalii sunt disponibile din experiența chineză și studiile publicate au implicat un număr mic de pacienți, informațiile disponibile sugerează că administrarea convalescentă de plasmă reduce încărcarea virală și a fost sigură.

3.2. Prezentare generală a riscurilor potențiale cunoscute

Datele anecdotice – istorice și actuale – privind utilizarea plasmei convalescente sugerează că aceasta este sigură în infecția cu coronavirus. Prin urmare, numărul mare de lucrători din domeniul sănătății expuși, funcționari publici și primii respondenți, în combinație cu mortalitatea ridicată a COVID-19, în special la persoanele vârstnice și vulnerabile, demonstrează cu tărie că beneficiile serului convalescent depășesc riscurile posibile la indivizii cu un risc ridicat de expunere și/sau cei cu boală precoce. Cu toate acestea, pentru toate cazurile în care este luată în considerare administrarea convalescentă a plasmei, trebuie realizată o evaluare a raportului de risc-beneficiu pentru a evalua variabilele individuale.

Riscul teoretic implică fenomenul de sporire a infecției mediate de anticorpi (ADE). ADE poate apărea pentru mai multe boli virale și implică o sporire a bolii în prezența anumitor anticorpi. Pentru coronavirusuri, au fost descrise mai multe mecanisme pentru ADE și există preocuparea teoretică că anticorpii împotriva unui tip de coronavirus ar putea spori infecția la o altă tulpină virală [Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, and Shi Z. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of Virology*. 2020; 94(5)]. Poate fi posibilă precizarea riscului de ADE al SARS-CoV-2 pe cale experimentală, așa cum s-a propus pentru MERS. Deoarece utilizarea propusă de plasmă convalescentă în epidemia de COVID-19 s-ar baza pe preparate cu titruri ridicate de anticorpi neutralizanți împotriva aceluiași virus, SARS2-CoV-2, ADE este puțin probabilă. Datele disponibilă ale utilizării plasmei convalescente la pacienții cu SARS1 și MERS [Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, and Beck CR. *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(1):80-90.] și dovezile anecdotice ale utilizării sale la pacienții cu COVID-19 (http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm), sugerează că această metodă este sigură. Cu toate acestea, sunt foarte necesare prudența și vigilența pentru orice dovadă de infecție sporită.

Un alt risc teoretic este că administrarea de anticorpi la cei expuși la SARS-CoV-2 poate ajuta la evitarea bolii, dar poate, de asemenea, modifica răspunsul imun, astfel încât acei indivizi dezvoltă răspunsuri imune atenuate, lucru care îi vulnerabilizează la re-infecția ulterioară. În acest

sens, s-a raportat că administrarea de anticorpi pasivi înainte de vaccinarea cu virusul sincitial respirator atenuază imunitatea humorală, dar nu și pe cea celulară [Crowe JE, Firestone C-Y, and Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *The Journal of Immunology*. 2001; 167(7):3910-8.]. Această preocupare va fi investigată ca parte a acestui studiu clinic prin măsurarea răspunsurilor imune la cei expuși și tratați cu plasma convalescentă pentru a preveni boala. Dacă îngrijorarea s-ar dovedi reală, acești indivizi ar putea fi vaccinați împotriva COVID-19 atunci când un vaccin devine disponibil.

Anticorpii pasivi sunt obținuți din serul uman. Anticorpii folosiți în acest studiu vor fi obținuți din serul obținut de la pacienții convalescenți și vor fi supuși unor protocoale de testare similare cu cele utilizate de băncile de sânge și serviciile de transfuzie. Cu toate acestea, așa cum se întâmplă în cazul oricărui produs biologic, există un risc foarte mic de alergie / anafilaxie, vătămări pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI) și suprasolicitare circulatorie asociată transfuziei (TACO) sau transfer pasiv de potențiali agenți infecțioși necunoscuți sau infecții necunoscute. Cele mai multe efecte adverse sunt ușoare și tranzitorii, inclusiv dureri de cap, înroșire, febră, frisoane, oboseală, greață, diaree, modificări ale tensiunii arteriale și tahicardie. Evenimentele adverse tardive sunt rare și includ insuficiență renală acută și evenimente tromboembolice.

3.3. Beneficiile potențiale cunoscute

Un beneficiu al administrării plasmatică convalescente este că poate preveni infecția și boala ulterioară la cei cu risc ridicat de boală în urma contactelor strânse ale pacienților cu COVID-19. Acest lucru este în special în cazul celor cu afecțiuni medicale subiacente. Mulți care se vor califica pentru profilaxie sunt lucrători din domeniul sănătății și primii respondenți care sunt critici pentru menținerea stabilității sistemului de asistență medicală. Administrarea pasivă de anticorpi pentru prevenirea bolii este deja utilizată în practica clinică. De exemplu, pacienții expuși la virusurile hepatitei B și rabice sunt tratați cu imunoglobulină antihepatitică B (HBIG) și respectiv cu imunoglobulină antirabică (RIG). Imunoglobulina botulinică intravenoasă (umana) (BIG-IV) este un preparat intravenos pentru botulismul infantil. În plus, anticorpul pasiv este utilizat pentru prevenirea bolii respiratorii respiratorii sincitiale severe (RSV) la sugarii cu risc ridicat. Până de curând, imunoglobulina hiperimună (RSV-IG) preparată de la donatori selectați pentru a avea titruri plasmatică mari de anticorp neutralizant RSV a fost folosită, dar aceste preparate au fost acum înlocuite cu palivizumab, un anticorp monoclonal murin umanizat.

Un alt beneficiu potențial este societal: Dacă frecvența cu care persoanele expuse se infectează scade, riscul unei transmisii ulterioare (R) ar putea fi redus și epidemia încetinită. O altă cale (care nu este urmărită în acest protocol) este ca tratament pentru infecția stabilită. Plasma convalescentă ar fi administrată celor cu boală clinică în efortul de a-și reduce simptomele și mortalitatea. Pe baza experienței istorice cu administrarea de anticorpi, se poate anticipa că administrarea de anticorpi ar fi mai eficientă în prevenirea bolii decât în tratamentul bolii consacrate.

Dat fiind faptul că datele anecdotice istorice și actuale privind utilizarea plasmei convalescente sugerează că este sigur în infecția cu coronavirus, mortalitatea ridicată de COVID-19, în special la persoanele în vârstă și vulnerabile, sugerează că beneficiile utilizării acesteia la cei cu risc ridicat pentru sau cu bolile precoce depășesc riscurile. Cu toate acestea, pentru toate

cazurile în care este luată în considerare administrarea convalescentă a plasmei, trebuie realizată o evaluare a riscului-beneficiu pentru a evalua variabilele individuale.

3. PLAN DE INVESTIGAȚIE

4.1. Obiectivele studiului

4.1.1. Obiectivul de eficiență primară: Evaluarea în ziua 28 a eficacității tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19

4.1.2. Obiectiv principal de siguranță: Evaluarea siguranței tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la subiecții expuși la COVID-19

4.1.3. Obiective secundare:

I. Comparați plasmăle convalescente anti-SARS-CoV-2 și plasma de control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună) anti-SARS-CoV-2 în zilele 0, 1, 3, 7, 14 și 90.

II. Comparați rata și durata pozitivității SARS-CoV-2 PCR (RT-PCR) cu plasmăle convalescente anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (plasmă non-imună SARS-CoV-2) la zilele 0, 7, 14 și 28.

III. Comparați nivelul maxim al cantității de ARN SARS-CoV-2 cu plasma convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (SARS-CoV-2 plasmă non-imună) la zilele 0, 7, 14

4.2. Definiții

I. Înscriș: De la momentul în care a fost consimțit să participe până la desemnarea ca o defecțiune a ecranului sau fie a fost întrerupt din studiu, fie finalizat.

II. Aleatorizat: când este atribuit un număr de randomizare

III. Eșecuri de ecran: consimțământ informat semnat, dar apoi hotărât să fie neeligibil sau se retrage înainte de a fi randomizat

IV. Întrerupt: randomizat, dar apoi retras de către investigator sau retrage consimțământul

V. Completate: Subiectele sunt considerate finalizate atunci când sunt urmate până în ziua 28 sau au murit înainte de aceasta.

4.3. Populație de studiu

4.3.1. Criterii de includere pentru înscriere

1. Subiecții trebuie să aibă vârsta de 18 ani sau mai mult

2. Expunere la risc ridicat, astfel cum este definită de CDC, la persoana cu COVID-19 în termen de 96 de ore de la înscriere (și 120 de ore de la primirea plasmei)

Expunere la risc ridicat, așa cum este definită de CDC: Trăind în aceeași gospodărie ca și, fiind partener intim sau oferind îngrijiri într-un cadru de sănătate (cum ar fi o casă) pentru o

persoană cu infecție simptomatică COVID-19 confirmată de laborator, fără a utiliza precauțiile recomandate pentru îngrijirea la domiciliu și izolarea locuinței

3. Riscul mai mare de boală severă, astfel cum este definit de CDC (oricare dintre următoarele):

- (a) > 65 de ani
- (b) Reședința într-o casă de îngrijire medicală sau un centru de îngrijire de lungă durată
- (c) Boala pulmonară cronică sau astmul moderat până la sever
- (d) boli de inimă
- (e) Starea imunocompromisă, inclusiv tratamentul cancerului
- (f) Obezitate severă (indicele masei corporale [IMC]> 40)
- (g) Diabetul necontrolat
- (h) Insuficiență renală
- (i) Boala hepatică

4.3.2. Criterii de excludere pentru înscriere

1. Primiți orice produs din sânge în ultimele 120 de zile
2. Boala psihiatrică sau cognitivă sau consumul de droguri / alcool de agrement care, în opinia principiului investigator, ar afecta siguranța și / sau conformitatea subiectului
3. Simptome în concordanță cu infecția cu COVID-19 în momentul screeningului: Infecție acută a tractului respirator (debut brusc a cel puțin una dintre următoarele: tuse, febră, lipsa respirației) și fără altă etiologie care explică pe deplin prezentarea clinică
4. Dovezi de laborator ale infecției cu COVID-19 (adică RT-PCR) la momentul screeningului
5. Istoric de reacție alergică anterioară care îndeplinește criteriile de definire definitivă a cazului, severitate cel puțin severă și Imputabilitate probabilă sau definită pe criteriile NHSN / CDC²

² NHSN Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol v2.5.. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2018.

Tabel: Programul evenimentelor

Perioada de studiu	Ecran	Baza	Transfuzie	Urmarire						
Ziua	-1 to 0	0	0	1	3	7	14	28	60	90
Procedure										
Eligibilitate										
Consimtamant informat	x									
Istoric demografic si medical	x									
COVID-19 Ecran de simptom	x									
SARS-CoV-2 RT-PCR pentru eligibilitate	x									
Test de sarcina ³	x									
ABO ⁴	x									
Stadiul Administrarii Medicamentului										
Randomizare		x								
Infuzie medicamentoasa			x							
Stadiul procedurilor										
Semne vitale	x	x	xxxx ⁵	x	x	x	x			
Examinare fizica ⁶	x		x	x		x				
Ecran simptom	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Medicamente concomitente	x	x	x							
Evaluarea rezultatului compozit al gravitatii bolii ⁷		x		x	x	x	x	x	x	
Monitorizarea evenimentelor adverse		x	x	x	x	x	x	x	x	
Testare de laborator										

³ Test de sarcina in urina pentru femei cu varsta fertila

⁴ Evaluarea tipului ABO in fisier

⁵ Testarea semnelui vital: imediat înainte de perfuzie, la 10-20 de minute de la începerea perfuziei, la finalizarea perfuziei și la 30-60 de minute după încheierea perfuziei

⁶ Efectuat de la distanță, dacă este posibil

⁷ Evaluarea evaluează dacă subiectul a trecut de la „nici o dovadă clinică sau de laborator a infecției cu COVID-19 la oricare dintre rezultatele compuse ale gravității bolii

CBC si CMP		x		x		x	x			
SARS-CoV-2 RT-PCR ^s		x			x	x	x			
SARS-CoV-2 anticorpi		x		x	x	x	x			x
Sange pentru testare viitoare		x		x	x	x	x			

4.3.3. Retragera subiectului

I. Subiecții pot înceta participarea la studiu și / sau pot retrage consimțământul în orice moment, fără a aduce atingere.

II. Subiecții randomizați care se retrag din studiu nu vor fi înlocuiți.

III. Investigatorul poate retrage subiecții în cazul în care se pierde în urma monitorizării, nerespectând procedurile de studiu sau dacă investigatorul stabilește că participarea continuă la studiu ar dăuna subiectului sau integrității datelor studiului

IV. Întreruperea studiului: sponsorul studiului, FDA și IRB au tot dreptul de a încheia acest studiu în orice moment.

4.3.4. Intervenție

I. Subiecții vor fi randomizați într-un raport 1: 1 pentru a primi tratament față de plasmă non-imună SARS-CoV-2

II. Medicament de studiu: produsul de cercetare este plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2. Pacienții identificați ca recuperați de la COVID-19 vor servi ca potențiali donatori. Dacă pot fi efectuate titruri de anticorpi neutralizanți SARS-CoV-2, s-ar utiliza în mod optim sânge cu titruri > 1: 320 pentru donare. Donatorii potențiali și eșantioanele vor fi analizate pentru infecțiile transmise prin transfuzie (de exemplu, HIV, VHB, VHC, WNV, HTLV-I / II, T. cruzi, ZIKV), iar plasma va fi colectată folosind tehnologia afereză. Acest lucru este similar cu protocoalele standard ale băncii de sânge.

III. Brațul activ va primi 1 unitate de plasmă anti-SARS-CoV-2. Dacă pot fi efectuate titruri de anticorpi neutralizanți SARS-CoV-2, s-ar utiliza în mod optim sânge cu titruri > 1: 320)

IV. Brațul de control va primi 1 unitate de plasmă non-imună SARS-CoV-2

V. Atât medicamentele active, cât și cele de control vor fi în pungi cu unitate de plasmă standard, cu o etichetă ISBT specifică studiului. produsele de studiu vor fi etichetate cu următoarea afirmație: „Atenție: New Drug - Limited by Federal (sau United States) law to use investigational.” [a se vedea 21 CFR 312.6 (a)].

4.3.5. Randomizare

Subiecții înscriși în studiu vor fi randomizați folosind un sistem interactiv de răspuns web (IWRS) pentru a primi medicament de studiu vs loc la un raport 1: 1.

^s Site-urile ar putea include nazofaringe, gât, sânge, scaun

Produs din sânge și justificare pentru doze

4.3.6. Colecție

Toate activitățile referitoare la recrutarea, înscrierea și colectarea și prelucrarea donatorilor vor avea loc la [New York Blood Center / NYBC sau o organizație similară]. NYBC este unul dintre cele mai mari centre independente de sânge, non-profit, din comunitate, din Statele Unite. Este operațional în mai multe state, adică nu este limitat la New York. NYBC are un program de cercetare de lungă durată și este bine versat în aspectele de reglementare și etică ale cercetării, inclusiv studiile clinice. Organizația este autorizată de FDA și AABB (Asociația Americană a Băncilor de Sânge) care atestă o supraveghere robustă a calității tuturor operațiunilor.

4.3.7. Identificarea donatorilor de plasmă și recrutarea

- Mecanismul de recrutare va include publicitate în comunitatea locală în care au apărut focare recente.

- Persoanele care acceptă să participe vor face acest lucru sub acordul deplin informat; consimțământul va fi o versiune modificată a unui formular standard de consimțământ pentru donație, adică conținutul specific procesului va fi inclus împreună cu utilizarea prevăzută pentru plasma donată.

- Persoanele care acceptă să participe vor fi supuse unui screening pre-donare de către furnizorii de servicii medicale independente de centrul sanguin (vizita 1); numai cei care îndeplinesc toate criteriile de colectare, determinate prin evaluare și testare de laborator, vor trece la o a doua vizită (vizita 2) în timpul căreia va avea loc colectarea.

4.3.8. Criterii de incluziune pentru colectarea convalescentă a plasmei

- Plasma convalescentă COVID-19 va fi colectată numai de la persoanele recuperate dacă sunt eligibile pentru a dona sânge (21 CFR 630.10, 21 CFR 630.15).

- Considerații suplimentare pentru eligibilitatea donatorului sunt următoarele:

- o Diagnosticul prealabil al COVID-19 documentat printr-un test de laborator

- o Rezolvarea completă a simptomelor cu cel puțin 14 zile înainte de donare

- o Donatori de sex feminin negativi pentru anticorpii HLA sau donatori de sex masculin

- o Rezultate negative pentru COVID-19 fie de la unul sau mai multe tamponare nazofaringiene

- o epruvete sau printr-un test de diagnostic molecular din sânge.

- o Titruri definite de anticorpi de neutralizare SARS-CoV-2, dacă se poate efectua testarea (de exemplu, mai mare decât 1: 320)

* În sensul procesului, nu se vor aplica recomandări recente referitoare la amânarea donatorilor legate de COVID-19.

4.3.9. Identificarea receptorilor plasmatici; recrutare și reținere

Pentru a se asigura că procesul acumulează și păstrează numărul și diversitatea participanților necesari pentru evaluarea obiectivelor primare și secundare, va fi evaluată riscul de recrutare și de retenție și necesitățile pentru identificarea zonelor de îngrijorare și oportunitățile de angajare.

efectuat. Vom folosi un proces de evaluare continuu, care va include feedback iterativ din rapoartele de recrutare și participanții la studiu și va ghida activitățile de implementare și se va adapta după caz.

Pentru recrutarea membrilor comunității, vom angaja Consiliul consultativ de cercetare comunitară (C-RAC) al Johns Hopkins ICTR, condus de Cheryl Dennison Himmelfarb, doctor, MSN, RN și Unitatea de inovare a recrutării ICTR pentru a oferi feedback cu privire la recrutarea și reținerea comunității.

Pentru recrutarea direcționată, vom face eforturi speciale pentru a recruta furnizori de servicii medicale și personal cu potențială expunere la COVID. Având interesul de a rămâne sănătos, în timp ce suntem expuși la numeroase persoane cu COVID, considerăm că vizarea acestei populații va oferi o mulțime bogată de participanți. Vom lua măsuri speciale pentru a nu face presiuni nejustificate asupra acestei populații pentru a consimți sau a continua participarea.

Se va utiliza un portofoliu de materiale de recrutare, cum ar fi:

- Anunțuri vizate pe scară largă (de exemplu, broșuri / pliante, reclame web și media)
- Direct la pacient (de ex., Poștă, portaluri ale sistemului de sănătate, apeluri, săli de așteptare sau echipă clinică)
- Rețele sociale și comunitare (de exemplu, social media sau evenimente comunitare)

Coordonatorii studiului vor menține jurnalele de screening, care vor fi revizuite în mod regulat pentru a identifica problemele care limitează incluziunea. Strategiile potențiale care trebuie folosite în ceea ce privește screeningul și recrutarea includ:

Pre-Screen / Screening

- Apelurile telefonice vor fi făcute către potențialii participanți identificați prin EHR, registre și cei care răspund la reclame.
- Participanții potențiali vor fi contactați folosind MyChart (un produs Epic EHR) în așteptarea aprobării IRB. Textul comunicării este prezentat în document, comunicarea de recrutare bazată pe EHR.
- Participanții potențiali vor fi încurajați să partajeze informații despre studiu și să studieze numărul de telefon de contact cu prietenii / familia care ar putea interesa să participe la studiu
- Participanții potențiali vor fi invitați să se înregistreze pe ResearchMatch
- Participanții potențiali vor fi întrebați „cum ați auzit despre studiu”

Consenting

- Participanților potențiali li se va oferi posibilitatea de a pune întrebări despre studiu

- Membrii echipei de studiu vor începe construirea raportului cu participanții
- Prin utilizarea CRMS, înscrierea participantului va fi notată în fișa medicală Epic.

Strategiile potențiale de promovare a păstrării participanților ar putea include:

- Returnarea rezultatelor
- Apeluri telefonice
- E-mailuri de memento

Echipele de studiu vor fi responsabile de atitudinea participanților și vizitele ratate. Liderii echipei vor furniza rapoarte privind starea vizitei, inclusiv motivul pentru care vizita a fost ratată la Centrul de coordonare a datelor (DCC). DCC va compila rapoarte pentru a genera un registru principal al atitudinii și vizitelor ratate. Acest jurnal va fi monitorizat pentru a ghida și informa îmbunătățirea continuă a procesului.

4.4. Screening pre-donare

Având în vedere că centrul de sânge nu este echipat pentru a colecta tampoane nazofaringiene și gât, evaluarea inițială a infecției rezolvate după criteriile CDC, va trebui să fie efectuată de către furnizorul de screening. La momentul prezentării la centrul de sânge (adică a se vedea Vizita 2 de mai jos), s-a făcut deja o determinare a infecției rezolvate.

Vizita 1:

- Consimțământ informat obținut de către furnizorul clinic
- Screeningul pre-donării (evaluarea clinică și de laborator a criteriilor CDC pentru infecția rezolvată)
- Colectarea probelor pentru anticorpii SARS-2-CoV și testarea ARN (2 EDTA și 1 tub coagulat)

Vizita 2:

„Donatorii” eligibili care au îndeplinit criteriile de mai sus pentru colectarea plasmei vor fi invitați să revină la donare

4.4.1. Colectare și prelucrare

- Colecția standard de plasmă afereză va fi efectuată după procedura de operare standard de rutină la instalația de colectare (NYBC)
- Conform practicii de rutină, probele vor fi colectate în momentul donării pentru testarea infecțiilor transmisibile prin transfuzie (toți donatorii), anticorpi ABO și celule roșii (toți donatorii) și anticorpi HLA (donatori de sex feminin).
- Volumul de colectare țintă: ~ 450-600mL; acest lucru va permite împărțirea (separarea) ulterioară în unități fiice de 200-250 ml

- plasma va fi procesată după practica de rutină; acesta va fi înghețat în termen de 24 de ore de la colectare conform standardelor AABB
- Plasma va fi menținută în carantină la centrul de sânge în așteptarea rezultatelor testelor de laborator (de exemplu, screeningul infecțios, starea ABO și RHD, anticorpii roșii și HLA)
- Dacă testarea de laborator este acceptabilă (adică screeningul infecțios negativ și anticorpii), produsele vor fi distribuite băncii de sânge din spital pentru depozitare
- În cazul unui rezultat anormal al testului, produsul va fi aruncat și donatorul va fi notificat de către centrul sanguin, așa cum este practica standard.

4.4.2. Plasma brațului de control

Plasma brațului de control urmează proceduri de colectare și procesare identice, dar va fi fost colectată de la donatorii de sânge comunitari înainte de SARS-CoV-2 documentat în Statele Unite (adică, pentru a fi conservator, toată plasma brațelor de control va fi din colecții efectuate înainte de 31 decembrie 2019).

Riscurile potențiale ale donației

Colecțiile de afereză sunt efectuate de rutină și sunt în general bine tolerate. Cu toate acestea, riscurile care sunt abordate într-un formular standard de consimțământ pentru donație includ următoarele:

1. Riscuri de flebotomie: disconfort local, vânătăi, hematom, sângerare, leșin (inclusiv reacții vasovagale), leziuni nervoase
2. Riscuri de afereză: sângerare / hipercoagulabilitate, embolie aeriană
3. Reacții alergice (inclusiv anafilaxie)
4. Descoperirea unei boli de care donatorul nu a fost cunoscut anterior (de exemplu, hepatită virală, HIV, Chagas)

4.4.3. Justificare pentru dozare

Vom utiliza 1 unitate (200-250 ml) de plasmă cu titruri anti-SARS-CoV-19, care trebuie să aibă titru⁹ > 1:64 și 1 unitate de plasmă standard

Dozarea s-a bazat pe experiența utilizării anterioare a terapiei plasmatice convalescente în cazuri SARS, în care s-au utilizat 5 ml / kg de plasmă la titrul 1: 160 [European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005; 24(1):44-6.]. S-a luat în considerare prioritatea istorică care permite 0,25 din doza de tratament pentru profilaxie. Prin urmare, luând în considerare proporționalitatea liniară de prim ordin, 3.125mL / kg plasmă cu titru⁹ > 1:64 ar oferi un nivel echivalent de imunoglobulină până la un sfert de 5ml / kg plasmă cu titrul 1: 160. Pentru un pacient tipic (~ 80 Kg), aceasta ar rezulta în 250 ml plasmă (3.125 ml / kg x 80 kg = 250 mL > 1:64).

⁹ Aceasta se referă la nivelul total de anticorpi. În ceea ce privește titrurile de anticorpi de neutralizare SARS-CoV-2, dacă testarea poate fi efectuată în mod optim ar fi mai mare decât 1: 320.

4.5. Studiul administrarea de medicamente

- Medicamentul va fi administrat în 24 de ore de la randomizare
- Transfuziile vor fi efectuate de persoane calificate, protejate cu echipament de protecție, pentru a face față complicațiilor potențiale ale transfuziei
- Rata de perfuzie ≤ 500 ml / oră
- Se poate administra o pretratare pentru a reduce la minimum reacțiile de transfuzie (de exemplu, acetaminofen, difenhidramină)
- Dacă un AE se dezvoltă în timpul perfuziei, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei investigatorului.
 - În afara unei reacții alergice simple, transfuzia va fi oprită și va începe o cercetare atunci când există semne ale unei reacții de transfuzie sistemică.
 - Reacțiile alergice, cum ar fi bronhospasmul și hipotensiunea, necesită, în general, întreruperea perfuziei.

4.5.1. Medicamentele concomitente vor fi documentate pe CRF

- Medicamente cu prescripție medicală
- Medicamente contracomandate
- Tratamente pe bază de plante / suplimente nutritive
- Produse din sânge

4.5.2. Medicamente interzise: Orice medicament aprobat sau de investigație cu activitate stabilită împotriva SARS-CoV-2 (Cu excepția cazului în care subiectul se îmbolnăvește de COVID-19 și se califică pentru tratament).

4. CONSIDERAȚII STATISTICE

5.1. Dimensiunile eșantionului și considerațiile de putere

Mărimea planificată a eșantionului pentru studiu este de 150 de subiecți, randomizați într-un raport de 1: 1 la titru convalescent plasmă anti-SARS CoV-2 față de plasmă non-imună SARS-CoV-2.

Pentru a evalua puterea studiului, s-au făcut următoarele ipoteze:

a. Analiza principală va compara eficacitatea / prevenirea în titrul convalescent și grupele plasmelor non-imune SARS-CoV-2 folosind modelul proporțional cu cote și o rată de eroare tip I față (alfa) de 0,05 și rata de eroare de tip II (beta) a 0.2

b. Se anticipează că foarte puțini dintre acești subiecți vor fi randomizați și nu vor începe perfuzia cu plasmă de studiu (și astfel vor fi excluși din analiza primară) sau vor fi pierduți pentru urmărirea anterioară zilei 28 (și astfel vor avea date lipsă pentru obiectivul primar) .

c. Incidență de 20% a bolii simptomatice la persoanele expuse tratate cu plasmă non-imună SARS-CoV-2

d. Incidență de 5% a bolii simptomatice la persoanele expuse tratate cu plasmă anti-SARS CoV-2

Estimăm că o dimensiune a eșantionului de 150 de pacienți (75 la fiecare braț) ar fi suficientă pentru a detecta o diferență a rezultatelor între aceste două brațe cu o putere de 0,8.

5.2. Analize statistice

Obiectiv principal:

Ipoteza noastră principală este că, prin furnizarea plasmei anti-SARS-CoV-2, incidența dezvoltării infecției, precum și severitatea infecției vor fi reduse în comparație cu cele randomizate cu plasma standard. Obiectivul nostru principal este compus din mai multe evenimente clinice diferite, ca markeri pentru gravitatea bolii pe care un participant poate experimenta de la progresarea până la spitalizare, dar dovezi simptomatice și de laborator ale bolii COVID-19 până la moarte. Vom analiza obiectivul principal ca un eveniment compozit în creștere monoton. Adică indivizilor li se permite să treacă la stadii mai severe în timpul urmării, dar nu se vor mișca în cealaltă direcție. Făcând acest lucru, putem efectua o analiză la timp la eveniment (rețineți că o analiză de timp la eveniment este echivalentă cu o analiză care examinează probabilitatea rezultatului la 28 de zile când există o monitorizare completă și mai adecvată când există o cenzurare) vom putea capta unele dintre rezultatele, cum ar fi spitalizarea (cu sau fără oxigen suplimentar), care necesită ventilație mecanică și / sau internat în UCI și moarte în timp continuu (adică în ziua apariției). Cu toate acestea, alte rezultate, cum ar fi PCR pozitiv pentru SARS-CoV-2, vor fi măsurate doar în anumite zile (3, 7 și 14) de urmărire. Cu un amestec de evenimente care vor fi capturate indiferent de vizita de urmărire, precum și un rezultat care poate fi măsurat doar în zile specifice, modul în care persoanele sunt cenzurate din cauza pierderii de urmărire ar putea prejudicia rezultatele.

Prin urmare, planul nostru analitic este de a împărți evenimentul compus în fiecare tip de eveniment, de a efectua o analiză de timp la eveniment din punctul de randomizare la fiecare dintre evenimente pentru a estima funcția de pericol cumulativ. Odată ce avem funcția de pericol cumulativ pentru fiecare tip de eveniment, vom calcula curbele de incidență cumulative generale pentru evenimentul compus, precum și repartizarea acestui spațiu în tipurile de evenimente corespunzătoare (de exemplu, a incidenței cumulative globale, ce proporție se datorează morții , datorită ventilației mecanice / UCI, datorită spitalizării cu oxigen suplimentar etc.). Poziționarea incidenței cumulate globale în diferite tipuri de evenimente este similară estimării incidenței cumulate a fiecărui tip de eveniment folosind metode de risc concurente¹⁰. Abordarea noastră

¹⁰ Lesko CR, Edwards JK, Moore RD and Lau B. Censoring for Loss to Follow-up in Time-to-event Analyses of Composite Outcomes or in the Presence of Competing Risks. *Epidemiology*, 2019 Nov;30(6):817-824

Calkins KL, Canan CE, Moore RD, Lesko CR and Lau B. An application of restricted mean survival time in a competing risks setting: comparing time to ART initiation by injection drug use. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Mar 9;18(1):27.

pentru estimarea funcției cumulate de tip de eveniment specific va începe cu estimatorul Aalen-Johansen non-parametric și apoi va trece la un model parametric Weibull flexibil care permite o varietate de curburi la funcția de pericol și astfel va reduce presupunerile de distribuție necesare pentru modele parametrice de timp la eveniment¹¹.

Mai mult, vom permite interacțiunea dintre covariate și timp pentru a permite neproporționalitatea. În plus, pentru a crește puterea într-un studiu clinic, ne putem ajusta pentru covariate de bază care sunt legate de rezultat¹². Prin urmare, ne vom adapta pentru factorii care pot contribui la boli mai severe, cum ar fi vârsta, imun compromis și dacă individul are comorbidități. În cele din urmă, în funcție de cantitatea de pierderi de urmat, vom folosi probabilitatea inversă de a cenzura greutăți pentru a diminua potențialul de cenzură informativă. Pentru a verifica potrivirea modelului parametric, vom evalua grafic curbele de incidență cumulative parametrice cu cea a estimatorului non-parametric. Dacă nu se realizează o potrivire bună, vom adăuga elemente suplimentare la modelul parametric Weibull flexibil și / sau vom modifica interacțiunea dintre covariate și timp pentru a permite o flexibilitate suplimentară în model în timpul urmăririi.

Toate analizele vor fi realizate cu o abordare modificată a intenției de a trata, care exclude subiecții randomizați care nu inițiază o perfuzie a plasmei de studiu. Mai mult, deoarece aceasta este în esență neaderarea la procesul de randomizare, vom folosi probabilitatea inversă a greutăților de selecție pentru a da în considerare persoanele care nu inițiază tratamentul la care au fost randomizate¹³.

Lesko CR and Lau B. Bias Due to Confounders for the Exposure-Competing Risk Relationship. *Epidemiology* 2017 Jan;28(1):20-27.

Cole SR, Lau B, Eron JJ, Brookhart MA, Kitahata MM, Martin JN et al. Estimation of the standardized risk difference and ratio in a competing risks framework: application to injection drug use and progression to AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2015 Feb 15;181(4):238-45.

Lau B, Cole SR, Gange SJ. Parametric mixture models to evaluate and summarize hazard ratios in the presence of competing risks with time-dependent hazards and delayed entry. *Stat Med.* 2011 Mar 15;30(6):654-65.

Lau B, Cole SR, Moore RD, Gange SJ. Evaluating competing adverse and beneficial outcomes using a mixture model. *Stat Med.* 2008 Sep 20;27(21):4313-27.

¹¹ Royston P and Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med.* 2002 Aug 15;21(15):2175-97.

¹² Colantuoni E and Rosenblum M. Leveraging prognostic baseline variables to gain precision in randomized trials. *Stat Med.* 2015 Aug 15;34(18):2602-17.

Steingrimsson JA, Hanley DF, Rosenblum M. Improving precision by adjusting for prognostic baseline variables in randomized trials with binary outcomes, without regression model assumptions. *Contemp Clin Trials.* 2017 Mar;54:18-24.

¹³ Willems S, Schat A, van Noorden MS and Fiocco M. Correcting for dependent censoring in routine outcome monitoring data by applying the inverse probability censoring weighted estimator. *Stat Method Med Res.* 2018 Feb;27(2):323-335.

În cele din urmă, inferența statistică va folosi o rată de eroare de tip 1 pe două fețe de 0,05 și 95% intervale de încredere (cu excepția cazului în care este necesară o corecție Bonferroni din cauza analizelor interimare solicitate de DSMB - a se vedea mai jos, în secțiunea 8.3 Criterii de analizare a studiului). Deoarece analiza necesită mai mulți pași pentru a studia corect nivelurile multiple ale rezultatului, vom folosi metode de bootstrap pentru a estima intervalele de valoare p și 95% de încredere.

5.2.1. Analiza datelor AE

Analiza datelor AE va fi în primul rând descriptivă pe baza codificării MedDRA a evenimentelor. Proporția subiecților care se confruntă cu un SAE și proporția care se confruntă cu gradul 3 sau superior. AE va fi comparat între brațele randomizate folosind Testul exact al lui Fisher.

5.2.2. Analiza titrurilor anti-SARS-CoV-2

Analiza titrurilor va fi, de asemenea, în primul rând descriptivă, comparând titrurile medii geometrice în zilele 0,1,3,7 și 14 între brațele randomizate. Mai mult, este de interes să descrieți întreaga distribuție a titrurilor anti-SARS-CoV-2 cu brațe randomizate și să contrastăm aceste distribuții. Prin urmare, vom folosi regresia cuantică pentru a descrie dacă există o schimbare sau o schimbare a distribuției titrului între brațele randomizate¹⁴. Regresia cuantică nu necesită asumarea unui parametric sau a unui alt tip de distribuție, deoarece identifică titrul la fiecare percentil (de exemplu, ceea ce este al 10-lea, al 15-lea, ..., al 50-lea [mediana], ..., 90. procentele anti- Titruri SARS-CoV-2). Având în vedere că aceasta este o măsurare repetată în zilele 0, 1, 3, 7 și 14, vom ține cont de corelația dintre indivizi care folosesc un bootstrap de cluster pentru a estima corect valoarea p și intervalul de încredere de 95%.

5.2.3. Analiza ratelor și a duratei pozitivității SARS-CoV-2 PCR

Analiza ratei și a duratei pozitivității SARR-CoV-2 PCR între brațele randomizate va fi în primul rând descriptivă examinând proporția pozitivă în zilele 0, 3, 7 și 14 și apoi printre cei care sunt pozitivi dacă indivizii pierd statutul de pozitivitate ulterior vizita. Pentru a determina proporția care sunt pozitive la fiecare vizită, vom face un model de jurnal-jurnal complementar pentru a descrie incidența cumulativă a pozitivității SARR-CoV-2 PCR în timp. Modelul de jurnal-jurnal complementar cumulat este o analiză discretă de la eveniment la care se estimează rata de pericol de jurnal la fiecare punct de timp discret. Din aceasta se poate estima o incidență cumulativă a pozitivității.

Pentru a determina durata pozitivității, analiza este complicată de ziua exactă în care un individ devine pozitiv, iar ziua exactă în care un individ devine negativ nu este cunoscută, deoarece

Howe CJ, Cole SR, Lau B, Napravnik S and Eron JJ Jr. Selection Bias Due to Loss to Follow Up in Cohort Studies. *Epidemiology*. 2016 Jan;27(1):91-7.

Caine LE and Cole SR. Inverse probability-of-censoring weights for the correction of time-varying noncompliance in the effect of randomized highly active antiretroviral therapy on incident AIDS or death. *Stat Med*. 2009 May 30;28(12):1725-38.

Howe CJ, Cole SR, Lau B, Napravnik S and Eron JJ Jr. Selection Bias Due to Loss to Follow Up in Cohort Studies. *Epidemiology*. 2016 Jan;27(1):91-7.

¹⁴ Roger Koenker, *Quantile Regression*. Cambridge University Press, May 5, 2005

pozitivitatea SARS-CoV-2 PCR va fi dobândită doar în zilele 0, 3, 7 și 14. Cu toate acestea, putem estima o perioadă minimă și maximă de timp pentru care un individ a fost pozitiv. De exemplu, dacă prima vizită individuală pozitivă este în ziua 3 și apoi este pozitivă în ziua 7, dar negativă în ziua 14, atunci știm că acest individ a devenit pozitiv între ziua 0 și 3 și negativ între ziua 7 și 14. Prin urmare, minimul perioada de timp pozitivă este de 5 zile (ziua 8 - ziua 3), iar maximul este de 14 zile (ziua 14 - ziua 0). Prin urmare, putem intervine cenzura aceste persoane. Adică știm că durata este cuprinsă între 5 și 14 zile pentru acest exemplu individual. Pe toți indivizii putem descrie durata pozitivității, fie folosind o abordare non-parametrică pentru analiza timp-eveniment, dar mai probabil, având în vedere dimensiunea eșantionului un model parametric.

Vom evalua mai multe distribuții parametrice care vizează parsimonia în numărul de parametri estimat datorită datelor cenzurate pe intervale, ceea ce duce la creșterea incertitudinii în model. Pentru a determina cel mai bun model, vom folosi criteriul de informare (AIC) al Akaike pentru a alege cel mai potrivit model. Cu toate acestea, dacă eșantionul care devine pozitiv este într-adevăr mic, atunci vom putea descrie doar observațiile fără un model statistic formal.

5.2.4. Analiza ARN-ului SARS-CoV-2

Similar cu scopul secundar de a compara titrurile anti-SARS-CoV-2, obiectivul acestui obiectiv secundar este de a descrie distribuția ARN-ului SARS-CoV-2 între brațele randomizate. Prin urmare, vom folosi aceeași abordare ca mai sus pentru aplicarea regresiei cuantice.

5.3. Obiective

Obiectivul primar al eficienței: incidența cumulativă a rezultatului compus al gravității bolii (evaluată până în ziua 28):

1. Deces;
2. Necesită ventilație mecanică și / sau în UCI
3. Spitalizare non-UCI, necesitând oxigen suplimentar;
4. Spitalizare non-UCI, fără a necesita oxigen suplimentar;
5. Nu este internat în spital, dar cu dovezi clinice și de laborator¹⁵ ale infecției cu COVID-

19

Obiective principale de siguranță:

1. Incidența cumulativă a evenimentelor adverse de gradul 3 și 4 în perioada de studiu
2. Incidența cumulativă a evenimentelor adverse grave din perioada de studiu

Obiective secundare

1. Titruri anti-SARS-CoV-2 în zilele 0, 1, 3, 7 și 14.
2. Rata și durata pozitivității SARS-CoV-2 PCR (RT-PCR) la zilele 0, 7

¹⁵ Testare PCR pozitivă pentru SARS-CoV-2

5. PROCEDURI DE STUDIU

Ziua -1 până la 0

- A. Screening (trebuie finalizat înainte de randomizare)
- B. Consimțământ informat (obținut înainte de a desfășura activități legate de studiu) "
- C. Evaluarea de bază (la screening)

1. Demografie (vârstă, etnie sexuală, rasă)
2. Istoric medical (momentul expunerii la pacientul sursă COVID-19, starea medicală acută și cronică, medicamente, alergii. Orice afecțiune medicală care apare după consimțământ trebuie înregistrată ca AE)
3. Ecranul simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație)
4. Semne vitale
5. Examenul fizic¹⁶
6. Testarea COVID-19 (RT-PCR) înainte de perfuzie, de la aspirat nazofaringian sau echivalent, probe de gât și scaun (opțional)
7. Tastarea sângelui, CBC, panou metabolic complet
8. Testarea serologică: titruri anti-SARS CoV-2
9. Eșantioane stocate pentru studii viitoare
10. Test de sarcină urinară sau serică pentru femeile cu potențial fertil. Rezultatele testelor de laborator obținute cu până la 7 zile înainte de înscriere pot fi utilizate pentru testul de sarcină.
11. Determinarea eligibilității conform criteriilor de incluziune / excludere

Ziua 0

1. Randomizarea subiectului eligibil în IWRS
2. Studiul administrării plasmelor: o singură unitate de plasmă va fi transfuzată. Timpul de la începutul și sfârșitul perfuziei va fi înregistrat, iar semnele vitale vor fi măsurate imediat înainte de perfuzie, la 10-20 de minute de la începerea perfuziei, la finalizarea perfuziei și la 30-60 de minute după sfârșitul perfuziei
3. Ecranul simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație)
4. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
5. Condiții medicale noi, medicamente concomitente, evaluare AE
6. Examen fizic

¹⁶ Toate examinările fizice se vor face de la distanță, ori de câte ori este posibil.

7. Testarea COVID-19 (RT-PCR) de la aspirat nazofaringian sau echivalent, probe de gât și scaun (opțional)
8. Tastarea sângelui, CBC, panou metabolic complet
9. Testare serologică: titruri anti-SARS CoV-2
10. Eșantioane stocate pentru studii viitoare

Ziua 1

1. Semne vitale
2. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, dificultăți de respirație)
3. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
4. Condiții medicale noi, evaluare AE
5. Examenul fizic
6. CBC, panou metabolic complet
7. Testarea serologică: titruri anti-SARS CoV-2
8. Eșantioane stocate pentru studii viitoare

Ziua 3

1. Semne vitale
2. Ecranul simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație)
3. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
4. Condiții medicale noi, evaluare AE
5. Testarea COVID-19 (RT-PCR) din aspirat nazofaringian sau echivalent, probe de gât și scaun (opțional)
6. Testare serologică: titruri anti-SARS CoV-2
7. Eșantioane stocate pentru studii viitoare

Ziua 7

1. Semne vitale
2. Ecranul simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație)
3. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
4. Condiții medicale noi, evaluare AE
5. Examenul fizic
6. Testarea COVID-19 (RT-PCR) din aspirat nazofaringian sau echivalent, probe de gât și scaun (opțional)

7. Testarea serologică: titruri anti-SARS CoV-2
8. Eșantioane stocate pentru studii viitoare

Ziua 14

1. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație)
2. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
3. Condiții medicale noi, evaluare AE
4. examen fizic
5. CBC, panou metabolic complet
6. Testare serologică: titruri anti-SARS CoV-2
7. Eșantioane stocate pentru studii viitoare

Ziua 28

1. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație)
2. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
3. Condiții medicale noi, evaluare AE

Ziua 60

1. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație)
2. Evaluarea stării clinice (rezultatul compozit al gravității bolii)
3. Condiții medicale noi, evaluare AE

6.1. MĂSURI DE EFICACITATE, VIROLOGIE ȘI PK

6.1.1. Eficacitate clinică (rezultatul compozit al gravității bolii)

- 1 Decesul;
- 2 Necesită ventilație mecanică și / sau în UCI;
- 3 Spitalizare non-UCI, necesitând suplimentar oxigen;
- 4 Spitalizare non-UCI, care nu necesită oxigen suplimentar;
- 5 Nu este internat în spital, dar cu dovezi clinice și de laborator¹⁷ ale infecției cu COVID-

19

6.1.2. Măsurile virologice

1. Rata și durata pozitivității SARR-CoV-2 PCR (RT PCR) la zilele 0, 7 și 14

¹⁷ Testare PCR pozitivă pentru SARS-CoV-2

2. Nivelurile maxime ale cantității de ARN SARS-CoV-2 în zilele 0, 7 și 14

Măsurile farmacocinetice (PK): titrări anti-SARS-CoV-2 în zilele 0, 1, 3, 7 și 14.

7. RISCURI ȘI BENEFICII

Beneficiile potențiale ale tratamentului

Beneficiile potențiale ale tratamentului antiviral cu plasmă anti-SARS CoV-2 la pacienții cu risc ridicat de a dezvolta COVID-19 din cauza unui contact strâns cu un alt individ cu COVID-19 nu sunt cunoscute. Cu toate acestea, se anticipează că tratamentul va reduce riscul de a dezvolta o boală simptomatică și va scădea severitatea bolii în cazul în care aceasta se va dezvolta.

Beneficiile potențiale ale monitorizării clinice și testelor virologice

Subiecții înscriși în studiu vor suferi o monitorizare clinică și virologică strânsă care ar putea facilita diagnosticul precoce al dezvoltării COVID-19, cu beneficii asociate pentru individ, familie și comunitatea în general.

Riscuri potențiale

1. Riscuri de plasmă: febră, frisoane, erupții cutanate, dureri de cap, reacții alergice grave, TRALI, TACO, transmiterea agenților infecțioși
2. Riscuri de flebotomie: disconfort local, vânătăi, hematom, sângerare, leșin,
3. Extragerile totale de sânge nu vor depăși 500 ml
4. Riscuri de tampon orofaringian și gât: disconfort local, vărsături

Alternative

Alternativa la participarea la acest studiu este îngrijirea și monitorizarea de rutină în urma unui contact strâns cu un individ cu COVID-19.

Măsurile de siguranță

1. Evaluările de siguranță vor evalua siguranța plasmei anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat și vor determina dacă aceasta este mai mare, mai mică sau la fel cu plasma non-imună SARS-CoV-2
2. Evaluări clinice: semne vitale și ecran de simptome în zilele de 0,1,3,7,14 și ecrane de simptome în zilele 28 și 60
3. Evaluări de laborator
4. Testele de laborator de siguranță (tipărirea ABO, testarea sarcinii, CBC și panoul metabolic complet) vor fi efectuate la laboratorul clinic local certificat CLIA în zilele 0,1,7 și 14.

Eveniment (AE)

Orice apariție medicală neadevărată la un subiect de investigație clinică care a primit o intervenție de studiu și care nu trebuie neapărat să aibă o relație de cauzalitate cu produsul de studiu. Prin urmare, un AE poate fi orice semn nefavorabil și neintenționat (inclusiv o constatare anormală de laborator, de exemplu), simptom sau boală asociată temporal cu utilizarea produsului de studiu, considerat sau nu legat de produsul de studiu.

Eveniment advers serios (SAE)

Un SAE este orice eveniment advers care are ca rezultat oricare dintre următoarele rezultate:

1. Decesul;
2. Pericol de viață (risc imediat de deces);
3. Spitalizare internă sau prelungirea spitalizării existente;
4. Dizabilitate/incapacitate persistentă sau semnificativă;
5. Anomalie congenitală / defect de naștere;

6. Evenimentele medicale importante care nu duc la moarte, nu pun viața în pericol sau nu necesită spitalizare pot fi considerate un eveniment advers grav atunci când, pe baza unei judecăți medicale adecvate, pot pune în pericol subiectul și pot necesita intervenție medicală sau chirurgicală pentru a preveni unul dintre rezultatele enumerate în această definiție. Exemple de astfel de evenimente medicale includ bronhospasmul alergic care necesită tratament intens într-o cameră de urgență sau acasă, disfraxii de sânge sau convulsii care nu duc la spitalizarea în spital sau la dezvoltarea dependenței de droguri/medicamentație sau a consumului de droguri/medicamentație.

Eveniment advers neașteptat: (UAE): o reacție adversă, a cărei natură sau gravitate nu este în concordanță cu broșura investigatorului.

Reacție adversă gravă și neașteptată suspectată (SUSAR)

Anchetatorii ar trebui să raporteze SUSAR-urile către Universitatea Johns Hopkins în termen de 5 zile calendaristice. Johns Hopkins va trimite SUSAR-urile către FDA în termen de 15 zile calendaristice. SUSAR-urile fatale sau care pot pune viața în pericol ar trebui raportate la Johns Hopkins cât mai curând posibil și nu mai târziu de 3 zile calendaristice. SUSAR-urile fatale sau care pot pune viața în pericol vor fi raportate FDA în termen de 7 zile calendaristice.

Problemă neanticipată (UP)

Problemă neanticipată care nu este un eveniment advers (AE) (de exemplu, încălcări ale confidențialității, distrugerea accidentală a înregistrărilor de studiu sau droguri/medicamente necunoscute pentru studiu).

Abatere de protocol: abatere de la procedurile de studiu aprobate de IRB. Desemnat grav și non-grav:

1. Abatere serioasă de la protocol: abatere de protocol care este, de asemenea, un SAE și / sau compromite siguranța, bunăstarea sau drepturile subiecților sau ale altor persoane;
2. Abatere de la protocol non-gravă: altă abatere de la protocol;

7.1. Interval de raportare

Toate AE-urile și SAE-urile vor fi documentate de la prima administrare a produsului de studiu. Toate AE-urile și SAE-urile vor fi urmărite până la rezolvare, chiar dacă aceasta se extinde dincolo de perioada de raportare a studiului. Rezolvarea unui eveniment advers este definită ca revenirea la starea de pre-tratament sau stabilizarea afecțiunii, cu așteptarea că va rămâne cronică.

În orice moment după finalizarea studiului, dacă investigatorul cunoaște un SAE despre care se suspectează că este legat de produsul de studiu

Evaluarea de către investigator a evenimentelor adverse

Determinarea severității, gravității și cauzalității va fi făcută de un investigator la fața locului, care este calificat (autorizat) pentru a diagnostica informațiile despre evenimentele adverse, va oferi o evaluare medicală a evenimentelor adverse și va clasifica evenimentele adverse pe baza raționamentului medical. Aceasta include, dar nu se limitează la medici, asistenți medic și asistenți medicali.

Anomaliile de laborator vor fi raportate ca AE-uri dacă îndeplinesc criteriile de Gradul 1 sau superior. Clasificarea AE-urilor de laborator se va face pe baza tabelelor de toxicitate de la adresa <https://www.niaid.nih.gov/research/dmid-safety-reporting-pharmacovigilance>

Evaluarea severității

- I. Severitatea evenimentului va fi determinată conform definiției protocolului unui SAE
- II. Evaluarea severității

Severitatea evenimentului va fi atribuită conform Tabelelor de toxicitate. Pentru parametrii care nu sunt incluși în Tabelul de toxicitate, se vor utiliza următoarele definiții:

1 = Ușor: Disconfort tranzitoriu sau ușor (<48 ore); nu este necesară intervenția medicală / terapia.)

2 = Moderat: Limitarea dintre ușor până la moderat în activitate - poate fi necesară o anumită asistență; nu este necesară o intervenție / terapie medicală sau este necesară o intervenție / terapie medicală minimă)

3 = Sever: Limita marcată în activitate, de obicei este necesară o anumită asistență; este necesară intervenția medicală / terapia, este posibilă spitalizarea

4 = Care pune în pericol viața: limitare extremă în activitate, de obicei este necesară o anumită asistență; intervenție medicală / terapie necesară, spitalizare sau îngrijire la ospiciu probabilă

5 = Deces

Evaluarea asocierii

Categoriile de evaluare a asocierii care vor fi utilizate pentru acest studiu sunt:

- Asociat - Evenimentul este legat temporal de administrarea produsului de studiu și nicio altă etiologie nu explică evenimentul.
- Neasociat - Evenimentul este independent temporal de produsul de studiu și / sau evenimentul pare a fi explicat de o altă etiologie.

Investigatorul trebuie să furnizeze o evaluare a asocierii sau relației AE-urilor cu produsul de studiu, bazată pe:

- Relația temporală a evenimentului cu administrarea produsului de studiu;
- Dacă a fost identificată o etiologie alternativă;
- Plauzibilitatea biologică;
- Terapia existentă și / sau medicamentele concomitente.

8. Supravegherea siguranței

8.1. Planul de monitorizare

1. Toate AE și SAE vor fi analizate de către echipa de protocol de două ori pe lună sau mai des, dacă este nevoie.

2. Un monitor medical va fi numit de către sponsor pentru supravegherea siguranței studiului clinic.

3. Va fi înființată o Comisie de monitorizare a siguranței datelor (DSMB), format din experți independenți, fără conflict de interese. Comisia va examina studiul înainte de inițiere și ulterior trimestrial. Comisia va revizui datele studiului pentru a evalua siguranța, eficacitatea, progresul studiului și modul de desfășurare a studiului

4. Se va numi un monitor de siguranță independent (ISM). ISM este un medic cu expertiză în bolile infecțioase și a cărui responsabilitate principală este de a asigura monitorizarea independentă a siguranței în timp util. Un ISM se află în imediata apropiere a sitului de studiu și are autoritatea de a accesa cu ușurință înregistrările participanților la studiu. ISM examinează orice SAE care apare pe situl de studiu în timp real și oferă o evaluare scrisă DMID.

8.2. Monitorizarea studiului

Conform ICH-GCP 5.18 și FDA 21 CFR 312.50, protocoalele clinice trebuie să fie monitorizate în mod adecvat de către sponsorul studiului. Monitorii vor verifica faptul că

- (1) Există documentație privind procedura de consimțământ informat și documente de consimțământ informat semnate pentru fiecare subiect
- (2) Se respectă cerințele de înregistrare pentru punctele de date
- (3) Toate SAE-urile sunt raportate după cum este necesar
- (4) Înregistrările de studiu ale subiecților individuali și documentele sursă sunt aliniate
- (5) Investigatorii respectă protocolul.
- (6) Sunt respectate cerințele de reglementare conform Oficiului pentru Protecții în cazul cercetării umane - OHRP), FDA și liniile directoare aplicabile (ICH-GCP).

8.3. Criterii pentru oprirea studiului

Înscrierea și dozarea studiului vor fi oprite și se va efectua o revizuire ad-hoc dacă apare oricare dintre următoarele evenimente specifice sau, dacă, în opinia medicului de studiu, siguranța subiectului riscă să fie compromisă:

- I. Decesul neașteptat a unui subiect dozat în raport cu perfuzia
- II. Apariția unei reacții alergice / de hipersensibilitate care poate pune viața în pericol (anafilaxie), manifestată prin bronhospasm cu sau fără urticarie sau angioedem care necesită sprijin hemodinamic cu medicamente presoare sau ventilație mecanică.
- III. Doi subiecți cu un SAE neașteptat asociate cu produsul de studiu.
- IV. Patru subiecți cu toxicitate de Gradul 3 sau mai mare pentru același eveniment codat MEDRA raportat ca fiind asociat cu produsul de studiu.
- V. Un model general de evenimente simptomatice, clinice sau de laborator pe care monitorul medical, ISM sau SMC le consideră asociate cu produsul de studiu și care poate apărea minor în ceea ce privește evenimentele individuale, dar care colectiv poate reprezenta un potențial motiv de îngrijorare pentru siguranță.
- VI. Orice alt(e) eveniment(e) care este(sunt) considerat(e) a fi un eveniment advers grav în raționamentul clinic corect al medicului responsabil. Acest lucru va fi documentat în mod corespunzător.

Mai mult, având în vedere că ADE poate fi o problemă cu tratamentul anticorpilor convalescenți, din maximă precauție, vom monitoriza numărul de subiecți de pe fiecare braț de studiu care progresează până la moarte. Având în vedere că intenționăm să recrutăm 75 de participanți pe fiecare braț și cu următoarele ipoteze 1) 20% dintre cei de pe brațul standard progresează către infecția simptomatică, 2) 5% de pe brațul de tratament anti-SARS-CoV-2 urmează să progreseze către infecția simptomatică și 3) 1,4% dintre cei cu infecție simptomatică

progresează până la deces, probabilitatea observării unui deces pe ambele brațe este redusă (Tabelul 1). Chiar și cu o rată a decesului simptomatic mai mare de 2,7%, care a fost estimată pentru cei > 64 de ani din Wuhan, China (Tabelul 1)¹⁸. Cu toate acestea, este posibil ca mai mult decât un deces să fie întâlnit din întâmplare în eșantionul pe care îl acumulăm. Prin urmare, vom monitoriza numărul de subiecți care mor și vom evalua în detaliu dacă fiecare deces este probabil din cauza plasmei anti-SARS-CoV-2 (sigur, probabil, posibil sau improbabil). Aceste date vor fi prezentate DSMB mascat, astfel încât să poată evalua și stabili în mod obiectiv dacă ar dori să fie demascat. Este probabil ca, dacă apar 2 decese pe brațul de intervenție, DSMB să ia în considerare oprirea din cauza problemelor de siguranță, deoarece două decese ar fi foarte puțin probabile (Tabelul 2). După ce cel puțin 50% dintre participanții la studiu au acumulat monitorizare de urmare, numărul de subiecți care progresează în această etapă va fi prezentat DSMB mascat și întrebat formal dacă (1) văd o diferență semnificativă clinic între brațele de încercare care declanșează o demascare a DSMB și (2), dacă necesită o analiză interimară formală. În orice moment, în cazul în care DSMB a cerut să fie demascat și solicită o analiză interimară formală, vom examina diferența dintre brațele de tratament privind mortalitatea. Această analiză intermediară se va ajusta pentru factorii legați de mortalitate, inclusiv vârsta și prezența comorbidităților cardiopulmonare.

¹⁸ Wu JT, LeungK, Bushman M, et al. Estimating Clinical Severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Med*

Tabelul 1: Probabilitatea binomială de cel puțin un deces pe fiecare braț de tratament, în funcție de rata simptomatică totală a cazurilor de deces și pentru cei cu vârsta de peste 64 de ani, așa cum este estimat la Wuhan, China

Rata simptomatică a cazurilor de deces	Brațul cu plasmă standard Simptomatic așteptat N = 15 participanți	Brațul cu plasmă Anti-SARS-CoV-2 Simptomatic așteptat N=4 participanți
1,4%	0,191	0,055
2,7%	0,337	0,10

Tabelul 2: Pentru 1, 2 sau 3 decese observate printre numărul estimat de cazuri simptomatice, probabilitatea evenimentului decesului (IC 95%) și probabilitatea ca acest lucru să fie observat sub rata totală de fatalitate a cazurilor simptomatice de 1,4% din Wuhan, China

#deces	Brațul cu plasmă standard			Brațul cu plasmă Anti-SARS-CoV-2		
	Punctul estimării mortalității	Interval de încredere 95%	Probabilitatea să apară sub o adevărată rată de fatalitate a cazurilor simptomatice de 0,014	Punctul estimării mortalității	Interval de încredere 95%	Probabilitatea să apară sub o adevărată rată de fatalitate a cazurilor simptomatice de 0,014
1	0,07	(0,002, 0,319)	0,19	0,25	(0,006, 0,806)	0,05
2	0,13	(0,017, 0,405)	0,018	0,50	(0,068, 0,932)	0,001
3	0,20	(0,043, 0,481)	0,001	0,75	(0,194, 0,993)	<0,0001

Considerații speciale pentru ARDS: Având în vedere că ARDS este o consecință potențială semnificativă a COVID-19 și potențial un semn al ADE, vom monitoriza participanții pentru dezvoltarea ARDS ca o consecință medicală a îngrijorării prin monitorizarea diferențelor dintre participanții care primesc plasmă placebo și plasmă anti-SARS-CoV-2. Având în vedere că intenționăm să recrutăm 75 de participanți pe fiecare braț și cu următoarele ipoteze 1) 20% dintre cei de pe brațul standard au înregistrat progrese spre infecția simptomatică, 2) 5% de pe brațul de tratament anti-SARS-CoV-2 sunt de așteptat să progreseze spre infecția simptomatică și 3) într-o maximă prudență, ca cel mai negru scenariu, vom presupune că 40% vor progresa spre ARDS (în Wuhan frecvența raportată de ARDS a fost de 3,4% pentru toți subiecții și 40% în grupul care a

atins punctul final compus al aditerii, ventilației sau decesului în UCI). În acest scenariu de severitate maximă asumată, este probabil să vedem cel puțin un caz pe ambele brațe de tratament (Tabelul 1). Mai exact, ne-am aștepta ca șase participanți de pe brațul placebo și doi participanți de pe brațul de tratament să dezvolte ARDS (Tabelul 4). După ce cel puțin 50% dintre participanții la studiu au acumulat monitorizare de urmare, numărul de subiecți care progresează către această etapă va fi prezentat DSMB mascat și întrebat formal dacă (1) văd o diferență semnificativă clinic între brațele de încercare care declanșează o demascare a DSMB și (2), dacă necesită o analiză interimară formală. În orice moment, în cazul în care DSMB a cerut să fie demascat și să necesite o analiză interimară formală pentru siguranță, vom examina diferența dintre brațele de tratament pentru dezvoltarea ARDS. Această analiză intermediară se va ajusta pentru factorii legați de agravarea COVID-19, cum ar fi vârsta, boala pulmonară anterioară și prezența comorbidităților cardiopulmonare.

Tabelul 3: Probabilitatea binomială a cel puțin unui caz de ARDS în cadrul fiecărui braț de tratament pentru cel mai negru scenariu de 40 și 50% dintre cei care dezvoltă simptome și progresează spre ARDS

Proporția care dezvoltă ARDS	Brațul cu plasmă standard Simptomatic așteptat N=15 participanți	Brațul cu plasmă Anti-SARS-CoV-2 Simptomatic așteptat N=4 participanți
40%	>0,999	0,870
50%	>0,999	0,938

Tabelul 4: Pentru un număr dat de cazuri de ARDS observate pe brațul cu plasmă placebo și brațul de tratament anti-SARS-CoV-2 cu plasmă, estimarea punctuală, interval de încredere de 95% și probabilitatea ca ARDS să apară sub o adevărată rată de 0,4 în rândul celor care devin simptomatici

#de ARDS	Brațul cu plasmă standard			Brațul cu plasmă Anti-SARS-CoV-2		
	Punctul estimării ARDS	Interval de încredere 95%	Probabilitate a apariției sub o rată reală ARDS de 0,40	Punctul estimării ARDS	Interval de încredere 95%	Probabilitatea apariției sub o rată reală ARDS de 0,40
1	0,07	(0,002, 0,319)	0,007	0,25	(0,006, 0,806)	>0,99
2	0,13	(0,017, 0,405)	0,036	0,50	(0,068, 0,932)	>0,99
3	0,20	(0,043, 0,481)	0,186	0,75	(0,194, 0,994)	0,309
4	0,27	(0,078, 0,551)	0,430	1,00	(0,398, 1,00)	0,026
6	0,40	(0,163, 0,677)	>0,99			
9	0,60	(0,323, 0,837)	0,122			
10	0,67	(0,384, 0,882)	0,061			

După finalizarea acestei revizuirii și primirea avizului ISM sau SMC, DMID va determina dacă intrarea studiului sau dozarea studiului ar trebui întreruptă sau dacă intrarea studiului și dozarea studiului pot continua conform protocolului. În cazul în care studiul nu va fi oprit în acest moment, analiza finală ar trebui să țină seama de numărul analizelor provizorii care au fost efectuate. Prin urmare, am penaliza orice analiză finală care ar împărți al nostru 0,05 alfa la jumătate pentru fiecare analiză intermediară (adică corecția Bonferroni).

Criterii de oprire/Reguli pentru perfuzarea subiectului

Perfuzarea medicamentului de studiu va fi oprită dacă apare oricare dintre următoarele manifestări de anafilaxie și nu va fi repornită:

- Manifestări ale pielii sau membranei mucoase: urticarie, prurit, înroșire, buze, limbă sau valul palatului umflate
- Compromis respirator: dispnee, respirație șuierătoare, stridor, hipoxemie
- O scădere a tensiunii arteriale sistolice până la <90 mmHg sau > 30% scădere de la nivelul inițial sau o scădere diastolică > 30% față de valoarea inițială.
- Tahicardie cu creșterea ritmului cardiac în repaus la > 130bpm; sau bradicardie <40, care este asociată cu amețeli, greață sau senzație de leșin.
- Sincopă
- Confuzie
- Orice alt simptom sau semn care, conform raționamentului clinic corect al clinicianului studiului sau medicului de supraveghere, justifică oprirea perfuziei. De exemplu, debutul rapid al simptomelor gastro-intestinale, cum ar fi greață, vărsături, diaree și crampe, de exemplu, pot fi manifestări de anafilaxie și pot justifica o oprire imediată înainte de îndeplinirea criteriilor SAE complete.

9. ETICA/PROTECȚIA SUBIECȚILOR UMANI

9.1. Standardul etic

JHU este angajat în asigurarea integrității și calității studiilor clinice pe care le coordonează și le implementează. JHU se va asigura că sunt îndeplinite obligațiile legale și etice asociate cu desfășurarea cercetărilor clinice care implică subiecți umani. Informațiile furnizate în această secțiune se referă la toate siturile JHU care participă la acest studiu de cercetare

Deoarece Departamentul de Sănătate și Servicii Umane continuă să consolideze procedurile de protecție a subiecților umani prin intermediul noilor reglementări, JHU va analiza aceste standarde în evoluție în raport cu activitățile propuse și va sfătui investigatorii cu privire la cele care se pot aplica.

În plus, JHU are un Număr federal de asigurare generală (FWA) în dosar la Oficiul pentru Protecții în cazul cercetării umane (OHRP). Numărul FWA pentru JHU este FWA00005834.

Această asigurare angajează o facilitate de cercetare care să conducă cercetările tuturor subiecților umani în conformitate cu principiile etice din Raportul Belmont și orice alte standarde etice recunoscute de OHRP. În cele din urmă, conform reglementărilor OHRP, facilitatea de cercetare se va asigura că reînnoirea obligatorie a acestei asigurări are loc la momentele specificate în reglementări.

9.2. Comitetul de revizuire instituțională (IRB)

IRB din cadrul JHU va examina acest protocol și toate documentele și procedurile legate de protocol, astfel cum sunt solicitate de OHRP și cerințele locale înainte de înscrierea subiectului.

IRB din cadrul JHU deține în prezent și va menține o FWA în SUA emisă de OHRP pentru întregul studiu.

9.3. Rolul IRB Johns Hopkins Medicine în calitate de IRB unic pentru alte situri participante

Toate materialele de studiu aprobate sIRB Johns Hopkins și formularele de context locale necesare vor fi distribuite siturilor participante pentru a finaliza revizuirea contextului local. Siturile vor fi notificate imediat cu privire la modificările aduse protocolului / consimțământului principal care pot afecta contextul local pe situl lor. Informațiile de înscriere vor fi obținute de pe situri pentru a fi incluse în revizuirile continue ale sIRB JHM. Raportarea oricăror evenimente sau abateri de la protocolul sitului care îndeplinesc cerințele IRB JHM pentru raportarea promptă va fi direcționată de centrul de coordonare.

9.4. Formulare de consimțământ informat

Formularul de consimțământ va include două părți: un consimțământ principal [Partea 1] care prezintă studiul pe larg și un formular cu informații pentru consimțământul specific sitului [Partea 2] care prezintă limba consimțământului necesar instituțional.

9.5. Procesul consimțământului informat

Procesul consimțământului informat va fi inițiat înainte ca un voluntar să fie de acord să participe la studiu și ar trebui să continue pe tot parcursul participării la studiu. Subiectul va semna documentul de consimțământ informat înainte de efectuarea oricărei proceduri pentru studiu. O copie a documentului de consimțământ informat semnat va fi înmănată subiectului pentru propria evidență. Consimțământul va explica faptul că subiecții își pot retrage consimțământul în orice moment pe parcursul studiului. Explicații detaliate și discuții despre riscuri și beneficii posibile ale acestei investigații vor fi furnizate subiecților într-un limbaj inteligibil. Se va acorda un timp adecvat pentru a vă asigura că subiectul are timp să ia în considerare și să discute participarea la protocol.

Consimțământul va descrie în detaliu intervențiile de studiu/ produsele / procedurile și riscurile / beneficiile asociate participării la studiu. Drepturile și bunăstarea subiecților vor fi protejate subliniind că accesul acestora la și calitatea asistenței medicale nu vor fi afectate în mod negativ dacă refuză să participe la acest studiu.

9.6. Adulții care nu au capacitatea de a-și da consimțământul

Membrii echipei de studiu vor furniza documentația conform căreia opinia medicului de îngrijire primară a pacientului este aceea că poate fi obținută o perioadă adecvată de luciditate pentru ca potențialul participant să poată exprima înțelegerea acordului pentru studiul de cercetare. Această evaluare este realizată în mod specific prin conversația extinsă cu potențialul participant, răspunzând la întrebări și validând punctele cheie ale studiului și observând semne de afectare fluctuantă, progresivă, limitată sau completă. Incompetența de a oferi consimțământul informat poate fi un rezultat temporar al stării participantului (de exemplu, participantul este inconștient sau sedat) sau poate rezulta din afectarea cognitivă produsă de boala sau starea medicală care afectează capacitatea mentală.

Dacă se observă evaluarea medicului de asistență primară cu privire la incompetența subiectului, se va obține avizul unui al doilea medic. În acest caz, se va solicita consimțământul informat al unui reprezentant autorizat legal definit de ghidul instituțional ca persoana fizică sau o

altă entitate autorizată în conformitate cu legislația statului pentru a consimți în numele participantului la cercetare. Reprezentantul legal autorizat va semna formularul de consimțământ scris.

Reevaluarea competenței condiției subiectului de a oferi consimțământul informat va fi repetată în mod continuu de către furnizorii primari. De îndată ce competența este considerată adecvată, subiectul va fi abordat pentru a-și da consimțământul informat.

Când capacitatea cognitivă a unui subiect potențial este considerată insuficientă pentru consimțământ din cauza gravității stării sale medicale, se va încerca să se obțină consimțământul din partea subiectului. O prezentare generală a scopului și procedurilor studiului va fi comunicată subiectului, iar consimțământul lor va fi documentat prin obținerea semnăturii lor pe linia de consimțământ a formularului de consimțământ. LAR-ul subiectului va fi abordat pentru a oferi consimțământul informat pentru participarea la studiu.

Practica standard pentru pacienții cu transplant este de a avea un LAR desemnat și ca acest LAR să fie disponibil pentru întrebările de îngrijire a sănătății, în numele pacientului. În orice caz, medicul de îngrijire primară sau asistenta medicală a pacientului va fi consultat(ă) pentru a identifica LAR-ul pentru subiect. În cazul în care un LAR nu este disponibil, va fi respectată Legea privind luarea deciziilor de către înlocuitor din Maryland. Când această persoană este disponibilă pentru a vorbi cu un membru al echipei de studiu din secția de spital în care este prezent subiectul potențial, formularul de consimțământ scris va fi explicat LAR-ului în detaliu, pagină cu pagină. Se estimează că procesul durează între 30 și 60 de minute. Înțelegerea va fi constatată solicitând LAR-ului să repete prevederile cheie ale formularului de consimțământ în numele subiectului.

9.7. Confidențialitatea subiectului

Confidențialitatea subiectului este strict ținută secretă de investigatorii participanți, personalul lor, sponsorii și agenții acestora. Nicio informație privind studiul sau datele nu va fi transmisă niciunui terț neautorizat fără aprobarea prealabilă în scris a sponsorului. Rezultatele studiului de cercetare pot fi publicate, dar numele sau datele de identificare ale subiecților nu vor fi dezvăluite. Înregistrările vor rămâne confidențiale. Pentru a menține confidențialitatea, IP va fi responsabil de păstrarea înregistrărilor într-o zonă închișă, iar rezultatele testelor codificate pentru a preveni asocierea cu numele subiecților. Datele introduse în fișierele computerizate vor fi accesibile numai de personalul autorizat direct implicat în studiu și vor fi codificate. Înregistrările subiecților vor fi disponibile pentru FDA, NIH, producătorul produsului de studiu și reprezentanții acestora, investigatorii de pe situl implicat în studiu și IRB.

9.8. Cerințe de raportare promptă

Reglementările federale impun instituțiilor care se ocupă de cercetarea subiecților umani să aibă proceduri scrise pentru a se asigura că investigatorii raportează în mod corespunzător anumite evenimente către Comitetul de revizuire instituțională („IRB”). Această politică definește acele evenimente care necesită raportare promptă a IRB din cadrul Johns Hopkins Medicine (JHM). Politica se aplică tuturor studiilor de cercetare care sunt supravegheate de către IRB din cadrul JHM.

9.8.1. Timpul de raportare

În sensul acestei politici, „prompt” înseamnă cât mai curând posibil după descoperirea evenimentului, dar în toate cazurile în termen de 10 zile lucrătoare de la

descoperirea evenimentului. Decesele declarabile trebuie raportate în termen de 72 de ore de la descoperire.

9.8.2. Ce evenimente trebuie raportate prompt la IRB?

Următoarele tipuri de evenimente trebuie raportate prompt la IRB:

A. UPIRSO:

Toate potențialele „probleme neanticipate care implică riscuri pentru subiecți sau alții” („UPIRSO”). Un eveniment este considerat UPIRSO atunci când îndeplinește toate criteriile următoare:

(1) Este neașteptat (în ceea ce privește natura, severitatea sau frecvența) date fiind (a) procedurile de cercetare descrise în documentele legate de protocol, cum ar fi protocolul de cercetare aprobat de IRB și documentul de consimțământ informat; și (b) caracteristicile populației studiate; Evenimentele neașteptate pot fi evenimente medicale sau non-medicale.

(2) Este legat sau posibil legat de participarea la cercetare (adică există o posibilitate rezonabilă ca incidentul, experiența sau rezultatul să fi fost cauzate de procedurile implicate în cercetare);

și,

(3) Plasează subiecți sau pe alții [de ex. membrii echipei de studiu sau rudele unui subiect] sub un risc mai mare de vătămare (inclusiv daune fizice, psihologice, economice sau sociale) decât a fost cunoscut sau recunoscut anterior

B. POTENȚIALE NECONFORMITĂȚI GRAVE SAU CONTINUE:

Neconformitatea este definită de Organizație ca fiind nerespectarea protocolului de cercetare, a legilor sau a reglementărilor federale, de stat sau locale ce reglementează cercetarea subiecților umani, politicile instituționale sau cerințele sau determinările IRB. Doar incidentele care pot fi calificate drept neconformități grave sau continue trebuie raportate prompt:

(1) Neconformitatea gravă este definită de către organizație drept o nerespectare care (a) dăunează semnificativ sau prezintă un risc crescut de daune semnificative pentru subiecți sau pentru alții sau (b) compromite semnificativ drepturile și bunăstarea subiecților sau integritatea programului de protecție a cercetării umane al Organizației.

(2) Neconformitatea continuă este definită de Organizație drept un model de nerespectare care compromite semnificativ integritatea științifică a studiului sau drepturile și bunăstarea subiecților sau integritatea programului de protecție a cercetării umane al Organizației. Atunci când se aplică această definiție, IRB poate acorda o atenție specială activității repetate după ce a fost evaluat un raport anterior de către IRB și s-au instituit acțiuni corective.

C. ALTE EVENIMENTE CARE NECESITĂ RAPORTARE PROMPTĂ:

În plus față de cele de mai sus, investigatorii trebuie să raporteze prompt următoarele:

1) Încălcări potențiale ale confidențialității: orice dezvăluire neautorizată a informațiilor personale de identificare ale subiectului. Vă rugăm să rețineți: Potențialele încălcări ale confidențialității care implică informații de sănătate protejate (PHI) trebuie, de asemenea, raportate de îndată către responsabilul cu confidențialitatea al HIPAA. Vă rugăm să consultați îndrumările pentru mai multe detalii.

2) Incarcerarea unui participant la un studiu care nu a fost aprobat de IRB pentru implicarea deținuților, iar echipa de studiu intenționează să continue activitățile de studiu cu deținuții în timp ce sunt încarcerați.

3) Reclamații nerezolvate ale subiecților: Reclamații ale subiecților atunci când reclamația indică riscuri neașteptate sau nu poate fi soluționată de echipa de cercetare.

4) Alte evenimente: Pot exista și alte evenimente care ar trebui să fie raportate prompt la IRB. Dacă aveți întrebări dacă un eveniment este raportabil imediat, vă rugăm să contactați un asociat de conformitate responsabil cu cercetarea umană din cadrul Biroului de cercetare a subiecților umani..

Evenimentele care nu îndeplinesc criteriile de mai sus ar trebui să fie rezumate și raportate IRB în momentul continuării examinării. Vă rugăm să consultați ghidul de evenimente raportabile însoțitor pentru informații suplimentare despre tipurile de evenimente care sunt raportabile în conformitate cu această politică.

9.8.3. Procedura de raportare la IRB

IP-ul are responsabilitatea finală de a revizui fiecare eveniment și de a stabili dacă îndeplinește oricare dintre criteriile de raportare de mai sus. Evenimentele care necesită raportare promptă vor fi raportate IRB printr-un raport de evenimente de protocol (PER) în eIRB conform termenelor JHM definite mai sus și / sau așa cum sunt definite de IRB extern, dacă este cazul.

9.8.4. Revizuirea evenimentului și raportare instituțională

Fiecare PER va fi revizuit de către IRB. La primire, evenimentul va fi evaluat pentru a stabili nivelul de revizuire necesar. IRB este autorizat să ia toate măsurile necesare pentru a aborda evenimentul, inclusiv, dar fără a se limita la:

- 1) Solicitarea modificării protocolului de studiu, a consimțământului informat sau a altor aspecte ale studiului;
- 2) Solicitarea notificării subiecților;
- 3) Solicitarea monitorizării sau auditării;
- 4) Suspendarea sau încetarea cercetării;
- 5) Trimiterea evenimentului la oficialii organizației pentru examinarea de către aceștia;
- 6) Solicitarea raportării ulterioare a evenimentului către agenții de reglementare sau sponsori.

Ca parte a revizuirii sale, IRB este responsabil pentru a stabili dacă un eveniment se califică drept UPIRSO, Neconformitate gravă și / sau Neconformitate continuă. Doar un

IRB convocat poate face o constatare oficială a faptului că un eveniment a constituit UPIRSO, o neconformitate gravă și / sau o neconformitate continuă. Aceste constatări necesită raportare suplimentară din partea Instituției.

9.9. Utilizarea viitoare a probelor stocate

Subiecților li se va cere consimțământul de a le folosi probele pentru testarea viitoare înainte de obținerea probei. Confidențialitatea subiectului va fi păstrată. Nu se va planifica re-contactarea lor pentru acord sau pentru a-i informa cu privire la rezultate. Riscul de recoltare a probei va fi un risc mic de vânătăi sau leșin asociate cu flebotomie, cu toate acestea aceste probe vor fi prelevate în același timp cu alte probe de protocol necesare.

Nu vor fi efectuate teste genetice umane pe probe.

Cinci ml de probe de sânge vor fi colectate în 5 puncte temporale (a se vedea Programul evenimentelor). Serul va fi înghețat în alicote de 1 ml. Aceste probe vor fi utilizate pentru a răspunde la întrebări care pot apărea în timp ce studiul este în curs sau după finalizarea acestuia. Dacă, de exemplu, existau AE-uri neanticipate, serul ar putea fi utilizat pentru a rula teste care ar putea ajuta la determinarea motivului AE-urilor. De exemplu, ar putea fi măsurate citokinele.

Probele nu vor fi împărtășite cu alți investigatorii, în afara investigatorilor din cadrul JHU, decât dacă investigatorii externi ar avea analize relevante sau expertiză care nu sunt disponibile investigatorilor studiului. Exemplarele vor rămâne conectate și în cadrul JHU timp de 5 ani. Orice utilizare a acestor specimene care nu este specificată în protocolul curent va fi revizuită de către IRB din cadrul JHU.

9.10. Managementul și monitorizarea datelor

9.10.1. Documentele sursă

Documentele sursă principală pentru acest studiu vor fi fișele medicale ale subiecților. Dacă investigatorii păstrează documente de cercetare separate, atât fișa medicală, cât și documentele de cercetare vor fi considerate documente sursă în scopul verificării studiului. Investigatorul va păstra o copie a documentelor sursă. Investigatorul va permite monitorizarea și auditarea acestor date și va permite sponsorului, IRB și autorităților de reglementare accesul la documentele sursă originale. Investigatorul este responsabil să se asigure că datele colectate sunt complete, exacte și înregistrate în timp util. Documentația sursă (punctul de înregistrare inițială a informațiilor) ar trebui să susțină datele colectate și introduse în baza de date pentru studiu / formularul de raport de caz și trebuie să fie semnate și datate de persoana care înregistrează și / sau examinează datele. Toate datele trimise ar trebui să fie revizuite de investigatorul sitului și semnate, după caz, cu semnătură scrisă sau electronică. Datele introduse în baza de date pentru studiu vor fi colectate direct de la subiecți în timpul vizitelor de studiu sau vor fi rezumate din fișele medicale ale subiecților. Fișele medicale ale subiecților trebuie să înregistreze participarea lor la studiul clinic și ce medicamente (cu doze și frecvență) sau alte intervenții sau tratamente medicale au fost administrate, precum și orice AE experimentat în timpul studiului.

9.10.2. Planul de management al datelor

Datele studiului vor fi colectate de pe sursele de studiu și introduse în baza de date a studiului. Introducerea datelor trebuie completată în mod continuu în timpul studiului.

9.10.3. Metode de captare a datelor

Datele clinice vor fi introduse într-un Sistem de introducere a datelor pe Internet (IDES) compatibil cu 21 CFR 11. Sistemul de date include protecție prin parolă și verificări interne ale calității pentru a identifica date care par a fi neconforme, incomplete sau inexacte.

9.11. Ghid de păstrare a înregistrărilor

Investigatorul principal (IP) al unui studiu aprobat de un IRB din cadrul JHM este obligat să păstreze înregistrările asociate unui proiect de cercetare a subiecților umani în conformitate cu Politica organizației 115.2.

9.11.1. Cerințele organizației JHM

Datele originale trebuie păstrate timp de cel puțin 5 ani de la data publicării. Dincolo de asta, atunci când au fost ridicate întrebări cu privire la valabilitatea datelor publicate, investigatorii trebuie să păstreze datele originale până când aceste întrebări vor fi rezolvate spre satisfacția Organizației și a oricărei agenții guvernamentale implicate. Directorul sau președintele fiecărui departament sau unități de cercetare trebuie să decidă dacă păstrează datele originale pentru un anumit număr de ani suplimentari sau pentru întreaga durată de viață a unității.

9.11.2. HIPAA

Conform Normei privind confidențialitatea HIPAA, subiecții au dreptul să solicite Hopkins o contabilizare a anumitor divulgări a informațiilor de sănătate identificabile pentru o perioadă de 6 ani de la data ultimei dezvăluiri acoperite. Pentru a se asigura că Hopkins poate îndeplini această cerință de contabilizare, investigatorii trebuie să păstreze înregistrări ale studiului, împreună cu înregistrările tuturor informațiilor din cadrul studiului, timp de cel puțin 7 ani după oricare dintre următoarele (după care intervine mai târziu):

Ultimul subiect și-a încheiat participarea la studiu; sau,

Data ultimei dezvăluiri a informațiilor de sănătate identificabile din evidențele studiului, dacă divulgările continuă după ce toți subiecții au finalizat studiul. [45 CFR 164.528]

Această cerință de păstrare a înregistrărilor studiului și contabilizarea divulgărilor se aplică și cercetărilor care implică utilizarea secundară a documentelor medicale sau a altor informații de sănătate identificabile.

9.11.3. Cercetare cu finanțare federală și cercetare reglementată de FDA

Reglementările DHHS impun ca, „înregistrările referitoare la cercetarea care se desfășoară să fie păstrate cel puțin 3 ani după finalizarea cercetării.” [45 CFR 46.115(b)]

Pentru cercetările de Investigare a medicamentelor noi (IND), FDA solicită ca sponsorii și investigatorii să păstreze „înregistrările și rapoartele necesare pentru această parte timp de 2 ani după ce o solicitare de comercializare este aprobată pentru medicament; sau dacă nu este aprobată o solicitare pentru medicament, până la 2 ani de când expedierea și livrarea medicamentului pentru uz investigativ este întreruptă și FDA notificată.”

9.11.4. Reținerea înregistrărilor studiului

Investigatorul sitului este responsabil pentru păstrarea tuturor documentelor esențiale enumerate în Ghidul GCP ICH. FDA solicită păstrarea înregistrărilor studiului până la 2 ani după aprobarea sau dezaprobarea introducerii pe piață (21 CFR 312,62) sau până la cel puțin 2 ani de la întreruperea formală a dezvoltării clinice a agentului investigațional pentru o indicație specifică. Aceste înregistrări trebuie, de asemenea, să fie păstrate în conformitate cu cerințele de păstrare a documentelor medicale IRB / IEC, de stat și federale, oricare dintre acestea este cea mai lungă. Toate înregistrările stocate trebuie să fie păstrate în secret, în măsura prevăzută de legislația federală, de stat și locală. Este responsabilitatea investigatorului sitului să rețină copii ale documentelor sursă până la primirea notificării scrise către sponsor.

Niciun document al studiului nu trebuie distrus fără acordul scris prealabil dintre sponsor și investigatorul principal. În cazul în care investigatorul dorește să atribuie înregistrările studiului unei alte părți și / sau să le mute într-o altă locație, investigatorul sitului trebuie să furnizeze o notificare scrisă a acestei intenții de a sponsoriza cu numele persoanei care va accepta responsabilitatea înregistrărilor transferate și / sau noua lor locație. Sponsorul trebuie notificat în scris și autorizația scrisă trebuie să fie primită de sit înainte de distrugerea sau mutarea documentelor cercetării.