

Sumarul protocolului:

Titlu: Plasma convalescentă pentru limitarea complicațiilor asociate Coronavirus: studiu deschis randomizat, faza 1 a studiului care compară eficacitatea și siguranța plasmei anti-SARS-CoV2 de titru înalt vs. efectul placebo la pacienții spitalizați cu pneumonie interstițială cauzată de COVID-19

Prescurtare: CSSC-002

Faza clinică: 1

IND Sponsor: Johns Hopkins via un IND național

Conducător: Clinica Mayo în colaborare cu Universitatea John Hopkins, Universitatea Washington din St. Louis și alte părți interesate

Eșantion: 20

Populația de studiu: Pacienți spitalizați pentru COVID-19, în vârstă de 18 ani cu simptome respiratorii, în primele 3-7 zile de la apariția bolii

Durata studiului: 1 Aprilie 2020 - 31 Decembrie 2022

Planul studiului: Această probă faza 1 a studiului deschis randomizat placebo- controlat, va evalua eficacitatea și siguranța plasmei convalescente anti-SARS-CoV-2 la pacienții internați cu simptome respiratorii acute între 3 și 7 zile de la debutul simptomelor cu sau fără pneumonie interstițială confirmată COVID-19 CT toracic. Un total de 20 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 (plasmă dezghețată standard).

Următoarele vor fi evaluate la toți subiecții:

- Vârsta, sexul, comorbiditățile, data simptomelor, sursa de infecție, tipul internării, scorul APACHE, scorul SOFA, starea clinică, semne vitale, inclusiv temperatura, ritmul respirator, saturația de oxigen, necesarul de oxigen, CBC cu număr de neutrofile, numărul de limfocite, CRP, radiografie toracică, TC toracic, locație în spital,
- Siguranță și eficacitate: Ziua 0 (linia de bază), 1, 2, 3, 7, 14 și 28 și o dată pe lună la 2-3 luni.
- Titru de ser sau anticorp plasmatic la SARS-CoV-2: Ziua 0, 1, 3, 7, 14 (zilele suplimentare 21 și 28 pot fi incluse, după cum este disponibil)
- PCR SARS-CoV-2 din tampoanele nazofaringiene: Ziua 0, 3, 7, 14 și în orice moment când există suspiciune clinică de COVID-19

- Măsurile finale: necesitate crescută de O₂ (raport PaO₂ / FiO₂ sau SpO₂ / Flo₂), strategie pentru suplimentarea oxigenului (canulă nazală, canulă nazală cu flux mare, ventilație neinvazivă, intubație și ventilație mecanică invazivă, ventilație de salvare, respectiv agenți de blocare neuromusculari, poziționare predispusă, corticosteroizi, ECMO), vasopresoare, suport renal, ICU (Intensive Care Unit – Unitate de terapie intensivă) LOS, mortalitate ICU, spital LOS, mortalitate în spital, mortalitate la 28 de zile

Agent de studiu:

- plasmă convalescentă cu agent patogen SARS-CoV-2 redus (1-2 unități; ~ 300-600 ml la titrul de anticorpi de neutralizare > 1:64 dacă este posibil > 1: 160 aceasta este o țintă în dinamică pe măsură ce testele se dezvoltă)
- Plasma standard

Obiectivul principal de eficiență: reducerea oxigenării și a ventilației

Rezultat principal: evitarea intrării în unitatea de terapie intensivă (ICU)

Rezultate secundare:

- Criză cardio-circulatorie (în orice moment)
- Transfer la ICU
- Tipul și durata suportului respirator (și alt suport ICU) în ICU
- Mortalitatea ICU și LOS
- Mortalitate spitalicească și LOS
- Zile libere pentru ventilator
- Mortalitate în 28 de zile

Obiectiv principal de siguranță: Evaluarea siguranței tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de control (plasmă standard) la pacienții internați cu simptome respiratorii COVID-19.

Rezultate principale de siguranță:

- Deteriorarea rapidă a stării respiratorii sau clinice la transfuzia plasmei convalescente SARS-CoV-2
- Incidența cumulativă a evenimentelor adverse grave din perioada de studiu: reacție la transfuzie (febră, erupții cutanate), leziuni pulmonare acute asociate

transfuziei (TRALI), suprasolicitare circulatorie asociată transfuziei (TACO), infecție aferentă transfuziei

Rezultate secundare:

- Compararea grupului care a primit plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupul de control (plasmă standard), în ceea ce privește titrul anti-SARS-CoV-2, în zilele 0, 1, 3, 7 și 14 (zilele suplimentare 21 și 28 pot fi incluse, după cum este disponibil).
- Compararea ratelor, nivelurilor și duratei ARN-ului SARS-CoV-2 în tampoanele NP folosind RT-PCR, între grupele care au primit plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (plasmă standard) în zilele 0, 3, 7 și 14. Alte elemente pot fi testate, dacă sunt disponibile (de exemplu, lichid BAL, secreții traheale, spută etc.) sau când testele RT-PCR sunt validate pentru surse suplimentare (adică scaun, sânge).

Populația de studiu

Criterii de includere pentru înscriere

1. Pacienții trebuie să aibă vârsta de 18 ani sau mai mult
2. Pacient spitalizat cu simptome respiratorii COVID-19 și confirmare prin testarea COVID-19 SARS-CoV-2 RT-PCR. Pacientul este dispus și capabil să ofere consimțământ în scris și să respecte toate cerințele protocolului.
3. Pacientul este de acord să păstreze probe pentru teste viitoare.
4. Dacă pacientul este de sex feminin, nu trebuie să fie gravidă și / sau să alăpteze.

Criterii de excludere:

1. Subiecți de sex feminin cu test de sarcină pozitiv, alăptare sau care intenționează să rămână însărcinată / alăpteze în perioada de studiu
2. A primit imunoglobulină în ultimele 30 de zile
3. Contraindicație la transfuzie sau istoric de reacții anterioare la produsele din sânge

Figura descrie ceea ce se cunoaște despre parcursul potențial al pacientului cu pneumonie COVID-19. Scopul nostru este să intervenim la mijlocul zonei „verzii” și să îmbunătățim starea pacientului și să evităm intrarea la unitatea de terapie intensivă (UTI)

Typical features according to current publications Age Mean (SD) 55.5 (13.1), Male (68%) Exposure to Huanan seafood market in Wuhan, China (49%) Chronic medical underlying illness (51%) Admission to Intensive Care Unit (23%)		FIRST WEEK				SECOND WEEK					
INCUBATION PERIOD and ONSET OF SYMPTOMS 3 DAYS AGO	SETTING	WARD Illness day 4	WARD Illness day 5	WARD Illness day 6	WARD Illness day 7	WARD/ICU Illness day 8	ICU Illness day 9	ICU Illness day 10	ICU Illness day 11	LONG TERM INFO PENDING	
	REPEATED SAMPLING OF THE NASOPHARYNX AND TRACHEAL ASPIRATES (IF INTUBATED) BY rRT-PCR FOR THE COVID-19	Initial important viral shedding		Decrease of the viral shedding sometimes associated with transient respiratory deterioration		Respiratory failure, increase of the viral shedding and viremia or Decrease of the viral shedding, and superinfections			Duration of viral excretion unknown		
	OXYGEN THERAPY AND MECHANICAL VENTILATION	NO		Consider oxygen support	FNC	FNC followed by MV	MV		MV		
	ORGAN FAILURE	Typical signs according to current publications Fever, cough, and shortness of breath (15%) bilateral pneumonia (75%), lymphopenia (35%), thrombocytopenia (12%), prothrombin time decreased (30%), elevated liver enzyme levels (about 30%)		Deterioration of respiratory status with most often spontaneous recovery		ARDS If shock beware of superinfections ⚠️ Possible renal failure Neurological failure unlikely Hemostasis disorders			YES		
	CO-INFECTION/SUPERINFECTION	NOT LIKELY				Consider a possible HAP/VAP and other nosocomial infections (see text for diagnostic procedures)			Profound immune paralysis and late onset infections		
	ANTIBIOTICS	NO				Consider antibiotic therapy					YES
	ANTIVIRAL AGENTS	NO				Consider antiviral agents if deterioration ^a					

FNC = flow nasal cannula; HFNC = high flow nasal cannula; HAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia; MV = Mechanical ventilation;
^a The use of immunomodulation including corticosteroids is unlikely but debated

LISTĂ de abrevieri

Legendă – a fost tradus/echivalată expresia în limba engleză, dar în text a fost păstrată abrevierea din limba engleză

ADR: Adverse Drug Reaction - Reacție adversă la droguri

ADE: Antibody-mediated enhancement of infection - îmbunătățirea infecției mediată de anticorpi

AE: Adverse Event/Adverse Experience - Eveniment advers / Experiență adversă

CDC: United States Centers for Disease Control and Prevention - Centre din Statele Unite pentru controlul și prevenirea bolilor

CFR: Code of Federal Regulations- Codul reglementărilor federale

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988 – Amendamentul de îmbunătățire pentru laboratorul clinic din 1988

COI: Conflict of Interest – Conflict de interese

COVID-19: Coronavirus Disease – Boala produsă de Coronavirus

CRF: Case Report Form – Formular pentru raportarea cazului

DMC: Data Management Center – Centru de management a datelor

DSMB: Data and Safety Monitoring Board - Consiliul de monitorizare a datelor și siguranței

EUA: Emergency Use Authorization - Autorizație de utilizare în situații de urgență

FDA: Food and Drug Administration – Administrația pentru alimente și medicamente

GCP: Good Clinical Practice – Practică clinică corectă

HBV: Hepatitis B virus – Virusul Hepatitei B

HCV: Hepatitis C virus – Virusul Hepatitei C

HIV: Human immunodeficiency virus – Virusul imunodeficienței umane

HTLV: Human T-cell lymphotropic virus – Virusul limfotrop cu celule T umane

IB: Investigator's Brochure - Broșura investigatorului

ICF: Informed Consent (Informed Consent Form) - Consimțământ informat (Formular de consimțământ informat)

ICH: International Conference on Harmonization

ICU: Intensive Care Unit – Unitate de Terapie Intensivă

IEC :Independent ethics committee – Comitetul Independent de Etică

IND: Investigational New Drug Application

IRB: Institutional review board - Comitetul de revizuire instituțională

ISBT: International Society of Blood Transfusion - Societatea Internațională de Transfuzie de Sânge

ISM: Independent Safety Monitor

IWRS :Interactive web response system – Sistemul web interactiv de răspuns

LOS: Length of Stay – Durata internării

MERS: Middle East Respiratory Syndrome – Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu

NA: Nuclear antibody – anticorp nuclear

NP: Nasopharyngeal - nasofaringian

OP: Oropharyngeal – orofaringian

RT-PCR: Reverse Transcriptase Real-Time Polymerase chain reaction - Transcriptază inversă -Reacție în lanț în timp real a polimerazei

PK: Pharmacokinetic

SAE: Serious adverse event - Eveniment advers grav

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome – Sindromul Respirator Acut Sever

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TACO: Transfusion-associated circulatory overload - suprasolicitare circulatorie asociată transfuziei

T. cruzi: *Trypanosoma cruzi*

TRALI: Transfusion-related acute lung injury - leziuni pulmonare acute asociate transfuziei

UP: Unanticipated Problem – problemă neanticipată

UPnonAE: Unanticipated Problem that is not an Adverse Event - Problemă neanticipată care nu este un eveniment advers

ZIKV: Zika virus

Fundament și rațiune științifică

Dincolo de îngrijirea de susținere, în prezent nu există opțiuni de tratament dovedite pentru boala produsă de Coronavirus (COVID-19) și pneumonia aferentă, infecția cauzată de sindromul respirator acut sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Plasma convalescentă umană este o opțiune pentru tratamentul COVID-19 și ar putea fi disponibilă rapid atunci când există un număr suficient de persoane care s-au recuperat și pot dona plasmă cu conținut de imunoglobulină neutralizantă cu titru ridicat.

Terapia cu anticorpi pasivi presupune administrarea la un individ sensibil de anticorpi pentru un anumit agent, în scopul prevenirii sau tratării unei boli infecțioase datorate aceluși 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 imunodeficienți nu reușesc să obțină un răspuns imun adecvat. Astfel, administrarea de anticorpi pasivi este singurul mijloc de a oferi imunitate imediată persoanelor sensibile și imunitate de orice fel pentru pacienții cu imunodeficiență ridicată.

Terapia cu anticorpi pasivi are un istoric din anii 1890 și a fost singurul mijloc de tratare a anumitor boli infecțioase înainte de dezvoltarea terapiei antimicrobiene în anii 1940

(1,2). Experiența unor focare anterioare cu alte coronavirusuri, cum ar fi SARS-CoV-1, arată că o astfel de plasmă convalescentă conține anticorpi neutralizanți ai virusului relevant (3). 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 non-randomizat în Sierra Leone a evidențiat o creștere semnificativă a supraviețuirii pentru cei tratați cu sânge întreg convalescent în raport cu cei care au primit tratament standard (4).

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 eficientă atunci când este utilizată 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 instalate. O altă explicație este că anticorpul funcționează modificând răspunsul inflamator, care este, de asemenea, mai slab în timpul răspunsului imunitar inițial, care poate fi asimptomatic (5). 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 întârziată în a treia zi de boală (6). **În acest context, căutăm să tratăm pacienții suficient de bolnavi pentru a garanta spitalizarea înainte de debutul bolii copleșitoare, inclusiv un răspuns inflamator sistemic, sepsis și / sau ARDS.**

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.

Experiență cu utilizarea plasmei convalescente împotriva bolilor produse de Coronavirus

În secolul XXI, au existat alte două epidemii cu coronavirusuri care au fost asociate cu mortalitate ridicată, SARS1 în 2003 și MERS în 2012. În ambele focare, mortalitatea ridicată și absența terapiei eficiente au dus la utilizarea de plasmă convalescentă. Cel mai mare studiu a vizat tratamentul a 80 de pacienți din Hong Kong cu SARS (7). **Pacienții tratați înainte de ziua 14 au avut prognosticul îmbunătățit definit 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 RT-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, ceea ce a dus la o reducere a titrului de virus plasmatic și fiecare a supraviețuit (8). 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 (9). Cel din urmă studiu evidențiază o provocare în utilizarea plasmei convalescente, și anume, faptul că unele persoane care se recuperează de boala virală nu pot avea titruri suficient de ridicate de anticorpi neutralizanți (10). 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 anticorpii scad cu timpul și / sau că puțini pacienți fac răspunsuri cu titruri mari. *Produsul plasmatic pe care îl administrăm va fi colectat la 14-21 zile după rezolvarea simptomelor și vor fi evaluate titrurile de anticorpi. Vom confirma vindecarea cu cel puțin 1 tampon NP negativ la momentul colectării pentru evaluarea titrului NA. Dacă titrurile NA sunt suficient de mari, la momentul colectării plasmei, se poate face un al*

doilea NP (potențial) pentru a confirma în continuare că donatorul nu este viremic. În caz contrar, donatorul va îndeplini toate criteriile donatorului standard.

Este, de asemenea, posibil să se producă alte tipuri de anticorpi ne-neutralizanți care contribuie la protecție și recuperare, așa cum este descris și pentru alte boli virale (11). 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 de plasmă convalescentă reduce încărcătura virală și a fost în siguranță.

Riscuri potențiale cunoscute

Riscul teoretic implică fenomenul de agravare a infecției mediate de anticorpi (ADE). ADE poate apărea pentru mai multe boli virale și implică o agravare a bolii în prezența anumitor anticorpi. Pentru coronavirusuri, au fost descrise mai multe mecanisme pentru ADE și există îngrijorarea teoretică că anticorpii împotriva unui tip de coronavirus ar putea spori infecția la o altă tulpină virală (12). Poate fi posibilă prezicerea riscului de ADE al SARS-CoV-2 experimental, așa cum este 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 poate fi puțin probabilă. Dovada disponibilă a utilizării plasmei convalescente la pacienții cu SARS1 și MERS (13) și dovezi anecdotice ale utilizării sale la pacienții cu COVID-19 (http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm), sugerează că se efectuează în siguranță. Cu toate acestea, va fi necesară prudență și vigilență pentru orice dovadă de infecție sporită.

Un alt risc teoretic este că administrarea de anticorpi la cei expuși la SARS-CoV-2 poate evita boala, dar modifică răspunsul imun, astfel încât acei indivizi dezvoltă răspunsuri imune atenuate, ceea ce le va lăsa vulnerabile la re-infecția ulterioară. În această privință, administrarea de anticorpi pasivi înainte de vaccinarea cu virusul sincitial respirator a fost raportată că a condus la atenuarea imunității umorale, dar nu

și celulare (14). Această preocupare ar putea fi investigată ca parte a unui 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. *Aceste preocupări par modeste în comparație cu posibilitatea de a limita durata și severitatea bolii și de a evita intervențiile precum ventilația mecanică, ARDS și sepsis.*

În sfârșit, există riscuri asociate cu orice transfuzie de plasmă, inclusiv transmiterea de virusuri prin transfuzie (de exemplu, HIV, VHB, VHC, etc.), reacții de alergie la transfuzie, anafilaxie la transfuzie, reacție de febră la transfuzie, leziune pulmonară acută (TRALI), suprasolicitare cardiacă asociată transfuziei (TACO) și hemoliză, dacă se administrează plasmă incompatibilă cu ABO. Pentru a minimiza riscurile de transmitere a diverselor bolii, tehnici de reducere a patogenilor vor fi utilizate pentru prepararea plasmei. În plus, donatorii vor îndeplini cerințele donatorilor pentru donarea de sânge integral și donația frecventă de plasmă afereză, cu excepția unei boli recente, în acest caz infecția cu COVID-19.

Beneficiile potențiale cunoscute

Un important beneficiu potențial este tratamentul pentru infecția stabilită. Plasma convalescentă ar fi administrată celor cu boală clinică în efortul de a le reduce simptomele și mortalitatea. *Pe baza experienței istorice cu administrarea de anticorpi, se poate anticipa că administrarea de anticorpi relativ timpurie în cursul bolii ar fi mai eficientă în prevenirea evoluției bolii decât în tratamentul bolii severe deja stabilite.*

Dat fiind faptul că datele anecdotice istorice și actuale privind utilizarea plasmei convalescente sugerează că este sigură folosirea ei 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 depășesc riscurile. Cu toate acestea, pentru toate cazurile în care este luată în considerare administrarea

plasmei convalescente, trebuie realizată o analiză risc-beneficiu pentru a evalua variabilele individuale.

Plan de investigație

Obiectivele studiului

Obiectivul principal de eficiență:

Evaluare preliminară a eficacității tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de grupul de control (plasmă standard) la pacienții cu simptome respiratorii COVID-19.

Obiectivul principal de siguranță:

Evaluarea siguranței tratamentului cu plasmă anti-SARS-CoV-2 cu titru ridicat față de grupul de control (plasmă standard) la pacienții cu simptome respiratorii COVID-19.

Obiective secundare:

Compararea grupului care a primit plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupul de control (plasmă standard), în ceea ce privește titrul anti-SARS-CoV-2, în zilele 0, 1, 3, 7 și 14 (zilele suplimentare 21 și 28 pot fi incluse, după cum este disponibil) .

Compararea ratelor, nivelurilor și duratei ARN-ului SARS-CoV-2 în tampoanele NP folosind RT-PCR, între grupele care au primit plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2 și grupele de control (plasmă standard) în zilele 0, 7 și 14. Alte elemente pot fi testate, dacă sunt disponibile (de exemplu, lichid BAL, secreții traheale, spută etc.) sau când testele RT-PCR sunt validate pentru surse suplimentare (adică scaun, sânge).

Definiții

- **Înscris:** subiectul însuși de la momentul consimțământului până la încheierea studiului sau apariția unor evenimente ce conduc la întreruperea studiului
- **Aleatoriu:** când este atribuit un număr aleatoriu

- Eșecuri de monitorizare: când există un consimțământ informat semnat, dar apoi subiectul nu este eligibil sau se retrage înainte de a fi eșantionat
- Întrerupt: aleatoriu, dar apoi subiectul se retrage sau este exclus de un investigator
- Completat: Se consideră că subiecții ies din studiu când au fost urmăriți până în ziua 60 sau un eveniment advers ori decesul au întrerupt studiul mai devreme de ziua 60

Studiul populației

Criterii de includere

- Pacienții trebuie să aibă vârsta de 18 ani sau mai mult
- Pacienții trebuie să fie spitalizați, confirmat pozitiv în urma unor teste și cu simptome respiratorii COVID-19. Pacientul este dispus și capabil să ofere consimțământ în scris și să respecte toate cerințele protocolului.
- Pacientul este de acord cu păstrarea probelor pentru teste viitoare.
- În cazul unei femei, aceasta nu trebuie să fie gravidă și / sau să alăpteze.

Criterii de excludere

- Subiecți de sex feminin cu test de sarcină pozitiv, alăptare sau care intenționează să rămână însărcinată / alăpteze în perioada de studiu
- Primirea imunoglobulinei reunite în ultimele 30 de zile
- Contraindicație la transfuzie sau istoric de reacții anterioare la produsele din sângele transfuzional

Tabel: Orar evenimente

Perioada de studiu	Monitorizare	Linia de bază	Transfuzie	Follow-up

Zi	-1 to 0	0	0	1	3	7	14	28 ⁴
Eligibilitate								
Consimțământ informat	x							
Istoric demografic și medical	x							
Simptome COVID-19	x							
Eligibilitate SARS-CoV-2 RT-PCR	x							
Test de graviditate	x							
ABO ₁	x							
Studiu Administrația Medicamentelor								
Aleatoriu		x						
Trasnfuzie medicamente			X					
Proceduri de studiu								
Semne vitale	x	x	xxxx ²	x	x	x	x	
Examinare fizică	x		x	x		x		
Monitorizare simptome	x	x	x	x	x	x	x	x
Medicamentație concomitentă	x	x	x					
"Assessment" pe o scală cu 7 puncte		x		x	x	x	x	x
Monitorizare evenimente adverse		x	x	x	x	x	x	x
Testarea de laborator								
CBC și CMP		x		x		x	x	
SARS-CoV-2 RT-PCR ³		x			X	x	x	
SARS-CoV-2 antibody		x		x	X	x	x	

¹ Minim două evaluări tip ABO, una cu 90 de zile anterior înregistrării

² Testarea semnelor vitale: Imediat înaintea transfuziei, 10-20 minute după, la finalizarea acesteia și la 30-60 minute după.

³ Pot include nasopharyngeal și gât

⁴ Evaluarea din ziua 28 se va repeat în ziua 60 și 90.

Blood for future testing		x		x	X	x	x	
--------------------------	--	---	--	---	---	---	---	--

Retragerea subiectului

- Subiecții pot înceta participarea la studiu și / sau își pot retrage consimțământul în orice moment, fără repercusiuni.
- Subiecții randomizați care se retrag din studiu nu vor fi înlocuiți.
- Investigatorul poate retrage subiecții în nerespectării procedurile de studiu sau dacă investigatorul stabilește că participarea continuă la studiu ar dăuna subiectului sau integrității datelor de studiu
- Întreruperea studiului: sponsorul studiului, FDA și IRB au dreptul de a încheia acest studiu în orice moment.

Tratament

- Subiecții vor fi aleși aleatoriu într-un raport 1:1 pentru a primi medicament de studiu (plasma convalescentă) în raport cu plasmă standard
- Medicament de studiu: Produsul de cercetare este plasmă convalescentă anti-SARS-CoV-2, obținută de la pacienții identificați ca recuperați din COVID-19 cu procent de anticorpi neutralizanți mai mare de 1:64.
- Donatorii și eșantioanele vor fi examinate pentru infecții transmise prin transfuzie (de exemplu, HIV, VHB, VHC, WNV, HTLV-I / II, T.cruzi, ZIKV) atât prin utilizarea unui chestionar, cât și prin teste de screening. Plasma va fi colectată folosind tehnologia aferezei și în conformitate cu standardele FDA și protocoalele băncii de sânge.
- Brațul activ va primi 1-2 unități de plasmă cu un procent anti-SARS-CoV-2 mai mare de 1:64
- Brațul de control va primi 1-2 unități de plasmă standard.
- Atât medicamentele active, cât și cele de control vor fi în pungi cu unități de plasmă standard, cu o etichetă ISBT specifică studiului.

Randomizarea subiectului

1. 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.

Argumentarea dozelor

Administrare provizorie 1-2 unități; ~ 300-600 ml la titrul de anticorpi de neutralizare > 1:64 (f posibil > 1: 160 este o țintă provizorie pe măsură ce testele se dezvoltă)

Plasma standard

Pentru o persoană de 70 Kg, volumul plasmatic este estimat la 2800 ml (40 ml / kg x70 kg), cu procent de bază anti-SARS-CoV-2 de 0.

De exemplu, dacă procentul de protecție a fost 1:25 și fiecare unitate ar avea procentul de 1: 160, ar trebui să ai ~ 500 ml pentru a realiza acest lucru $[500 / (2800 + 500)] \times 1: 160 = 1: 25$

În termeni practici, aceasta ar fi 2 unități de FFP per pacient, ar considera o unitate dacă pacientul are un risc ridicat de supraîncărcare circulatorie.

Administrarea de medicamente

- Medicamentul va fi administrat după eșantionare
- Perfuzie administrată va fi mai mare sau egală cu 500 ml / oră
- Poate fi administrat un pre-tratament pentru a reduce la minimum reacțiile de transfuzie (de exemplu, acetaminofen, difenhidramină) pentru fiecare investigator și discreția echipei de îngrijire clinică.

- Dacă un eveniment advers este identificat în timpul perfuziei, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei investigatorului.
 - Majoritatea reacțiilor la plasmă sunt relativ minore și transfuzia poate fi continuată în general. Efectele sistemice non-alergice pot fi în general gestionate prin încetinirea perfuziei. Transfuzia poate fi continuată în general în cazuri de mâncărime sau urticarie după întrerupere, administrarea de antihistaminice și observarea pacientului.
 - Reacții alergice severe cum ar fi, bronhospasm și hipotensiune arterială pot impune întreruperea transfuziei.

Administrarea de medicamentele concomitent va fi documentată pe CRF

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

Considerații statistice

Analiza statistică - cu consultantul biostatistician Dr. Rickey Carter.

Toate analizele vor fi prezentate în funcție de tipul plasmatic.

Analizele univariate complete ale variațiilor vor fi utilizate pentru a determina diferențele dintre grupurile din variabilele de rezultat primar.

Rezumatele descriptive ale variabilelor continue și ale altor variabile numerice vor consta cel puțin din următoarele statistici sumare: valori mediane, minime și maxime.

Variabilele categorice vor fi rezumate după frecvența și proporția subiecților care se încadrează în fiecare categorie.

Cu excepția cazului în care se indică altfel procentele din tabele vor fi procente de coloană, utilizând numărul total de observații din populație ($n = 20$), grupate specific ($n = 10$), ca numitor. Procentele vor fi rotunjite la o zecimală și, astfel, nu se poate adăuga

întotdeauna exact 100%. Valorile clinice de laborator vor fi raportate pentru prima dată în utilizarea sistemului internațional de unități (SI).

Intervalele exacte de încredere pentru proporțiile binomiale vor fi obținute folosind metoda Clopper-Pearson.

Analiza datelor privind AE

Analiza datelor privind evenimentele adverse va fi în primul rând descriptivă pe baza codificării MedDRA. Proporția subiecților care se confruntă cu un eveniment advers grav și proporția cu gradul 3 sau mai mare. AE va fi comparat între liniile randomizate folosind Testul exact al lui Fisher.

Analiza titlurilor anti-SARS-CoV-2

Analiza procentajelor va fi, de asemenea, în primul rând descriptivă, comparând mediile geometrice în zilele 0,1,3,7 și 14.

Puncte finale

Obiectiv principal: evitarea terapiei intensive.

Obiective secundare:

- Arestare cardio-circulatorie (pierdere bruscă de sânge)
- Transfer la ICU
- Tipul și durata suportului respirator (și alt suport UCI) în UCI
- Mortalitatea ICU și LOS
- Mortalitate spitalicească și LOS
- Zile libere pentru ventilator
- mortalitate de 60 de zile

Obiective principale de siguranță:

- Deteriorarea rapidă a stării respiratorii sau clinice la transfuzia SARS-CoV-2 plasmă convalescentă
- Incidența cumulativă a evenimentelor adverse grave din perioada de studiu: reacție transfuzională (febră, erupții cutanate), leziuni pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI), suprasolicitare circulatorie asociată transfuziei, TACO, infecție

Obiective secundare

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

Proceduri de studiu

Ziua -1 până la 0:

A. Screening (trebuie finalizat înainte de randomizare)

B. Acordul informat al subiectului (obținut înainte de efectuarea activităților legate de studiu)

C. Evaluarea de bază (la screening - o mare parte din informații vor fi obținute din fișa medicală)

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 eveniment advers,
3. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație), debutul simptomelor, sursa de contagiune,
4. Semne vitale,
5. Testarea COVID-19 (RT-PCR) din probe nazofaringiene, gât, aspirat traheal sau lavaj bronho-alveolar și probe de scaun (opțional),
6. Tastarea sângelui, CBC, panou metabolic complet,
7. Testarea serologică: procentaj anti-SARS CoV-2
8. Eșantioane stocate pentru studii viitoare,

9. Test de sarcină sau serie 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.

10. Determinarea eligibilității în funcție de criteriile de incluziune / excludere, de vârstă, consimțământ, pozitivitate pentru COVID-19, simptome respiratorii, analiză între ziua 3 și 7 de la primul semn de boală (sau în 72 de ore de la internare)

ZIUA 0:

1. Randomizarea subiecților eligibili
2. Studiul administrării plasmei: 1-2 unități de plasmă vor fi transfuzate. Timpul când începe și se finalizează transfuzia va fi înregistrat și 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 încheierea acesteia,
3. Monitorizarea simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație),
4. Evaluarea stării clinice (scară ordinară din 7 puncte),
5. Condiții medicale noi, medicamente concomitente, evaluarea evenimentelor adverse,
6. Examen fizic
7. Testarea COVID-19 (RT-PCR) din probe nazofaringiene, ale gâtului și scaunului (opțional)
8. Tastarea sângelui, CBC, panou metabolic complet, proteine C-reactive
9. Testare serologică: titruri anti-SARS CoV-2
10. Eșantioane stocate pentru studii viitoare (citokine, CD4-CD8, HLA-DR)

Ziua 1-7 (durată spitalizare)

1. Semne vitale zilnice
2. Verificarea simptomelor COVID-19 (febră, tuse, respirație)
3. Evaluarea stării clinice (scară ordinală din 7 puncte)
4. Noi condiții medicale, evaluare AE
5. Examen fizic
6. CBC, panou metabolic complet, CRP zilnic

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

Ziua 28:

Probleme-cheie care trebuie luate în considerare prin telefon, în viață, la domiciliu, în spital (terapie intensivă sau nu), cu O₂ (oxygen) suplimentar sau nu, înapoi la muncă, complet, parțial, SNF, casă de îngrijire, LTAC0

1. Status monitorizare simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație)
2. Evaluarea stării clinice (scară ordinală în 7 puncte)
3. Condiții medicale noi, evaluare a evenimentelor adverse

Ziua 60 și 90:

1. Ecranul de simptome COVID-19 (febră, tuse, respirație)
2. Evaluarea stării clinice (scară ordinală în 7 puncte)
3. Condiții medicale noi, evaluare a evenimentelor adverse

10. Eficiență, virologie și măsuri de PK

Eficacitate clinică (scală normal/ordinară)

1. Moarte / arest cardio-circulator în orice moment
2. Transfer la ICU (terapie intensive)
3. Tipul și durata suportului respirator (și alt suport ICU) în ICU
4. Mortalitatea ICU și LOS (spitalizarea)
5. Mortalitate spitalicească și LOS
6. Zile libere pentru ventilator
7. Mortalitate la 28 de zile

Măsuri virologice

1. Ratele, nivelurile și durata ARN SARS-CoV-2 în tamponurile NP prin RT-PCR în zilele 0, 3, 7 și 14. Alte tipuri de exemplare pot fi testate după cum sunt disponibile (de exemplu, fluid BAL, secreții traheale, spută etc.) sau când testele RT-PCR sunt validate pentru surse suplimentare (adică scaun, sânge).
2. Poziții serologice și titluri de anticorpi de neutralizare pentru anti-SARS-CoV-2 la zilele 0, 1, 3, 7 și 14 (zilele suplimentare 21 și 28 pot fi incluse, după cum este disponibil).

11. Riscuri și beneficii

Beneficiile potențiale ale tratamentului:

- Nu sunt cunoscute beneficiile potențiale ale tratamentului antiviral cu plasmă anti-SARS CoV-2 la pacienții cu simptome respiratorii în concordanță cu pneumonie interstițială cu risc ridicat pentru necesitatea internării în terapie intensivă. Cu toate acestea, se anticipează că tratamentul va scădea riscul de progresie a bolii care necesită internarea și suport respirator agresiv, incluzând o posibilă ventilație mecanică (și alte suporturi de terapie intensivă).

Beneficiile potențiale ale monitorizării clinice și testării virologice:

- Subiecții înscriși în studiu pot reduce șansele de progresie a bolii.

Riscuri potențiale:

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

Alternative:

- Alternativa la participarea la acest studiu este îngrijirea de rutină.

12. Măsuri de siguranță

- Evaluările vor viza siguranța plasmei anti-SARS-CoV-2 cu procent ridicat de anticorpi și vor determina dacă procentul este mai mare, mai mic sau la fel ca plasma standard
- Evaluări clinice: semne vitale și monitorizare/”screening” de simptome în zilele 0-7, 14 și în zilele 28, 60 și 90.
- Evaluările de laborator sunt în concordanță cu asistența medicală continuă și pot include radiologie și imagistică, cum ar fi radiografiile toracice și CT-ul toracic.
- Testele de laborator de siguranță (ABO, teste de sarcină, CBC, CRP și panou metabolic complet) vor fi efectuate la laboratorul clinic local certificat în zilele 0-7 și 14.

Eveniment Advers (AE - Adverse Event)

Orice apariție/eveniment medicală negativ la un subiect care a beneficiat de o intervenție în vederea studiului, inclusive dacă nu există relație de cauzalitate. Prin urmare, un AE poate fi orice semn nefavorabil și neintenționat (inclusiv o constatare anormală de laborator, de exemplu), simptom sau boală asociată temporar cu utilizarea produsului de studiu, considerat sau nu legat de produsul de studiu.

Eveniment Advers Grav (SAE – Serious Adverse Event)

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

- Moartea,
- Pericol de viață (risc imediat de deces),
- Prelungirea spitalizării existente,

- Incapacitate persistentă sau semnificativă sau orice incapacitate,
- Evenimentele medicale importante care pot să nu fie letale, dar pot pune viața în pericol sau necesită intervenție imediată sau implică îngrijiri suplimentare, acestea pot fi considerate evenimente advers grav atunci când, pe baza unei judecări 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 includ bronhospasmul alergic care necesită tratament intens într-o cameră de urgență sau la domiciliu, disfracii de sânge sau convulsii care nu duc necesar la spitalizare.

Eveniment Advers Neanticipat (UAE - Unexpected Adverse event)

O reacție adversă, a cărei natură sau gravitate nu este în concordanță cu broșura investigatorului.

Serious and Unexpected Suspected Adverse Reaction (SUSAR)

Problemă Neanticipată (UP - Unanticipated Problem)

Problema neanticipată este orice problemă care nu este un eveniment advers (de exemplu, încălcări de confidențialitate, distrugere accidentală a înregistrărilor de studiu sau medicamente necunoscute pentru studiu).

Abatere de protocol

Este o abatere de la procedurile de studiu aprobate de IRB, putând fi categorisită ca gravă și non-gravă.

- Abatere serioasă a protocolului: abatere de protocol care este, de asemenea, un SAE și/sau compromite siguranța, bunăstarea sau drepturile pacienților/subiecților sau ale altor persoane
- Cerințe de raportare a siguranței

Interval de raportare

Toate evenimentele adverse, inclusiv cele grave vor fi documentate de la prima administrare a produsului de studiu până la finalizarea sau ieșirea din studiu. Toate vor fi urmate până la rezoluție, 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 ca aceasta să rămână 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 gravității, severității și cauzalității va fi făcută la fața locului de un investigator calificat (autorizat) pentru a diagnostica informațiile despre evenimentele adverse. Acesta va oferi o evaluare medicală a evenimentelor adverse și va clasifica evenimentele adverse pe baza judecății medicale. Investigația include, dar nu se limitează la medici, asistenți de medic și asistenți medicali.

Anomaliile de laborator vor fi raportate ca eveniment advers dacă există o creștere de 2 grade peste nivelul de bază.

Evaluarea seriozității

- Gravitatea evenimentului va fi determinată în conformitate cu definiția protocolului unui Eveniment Advers Grav
- Evaluarea severității

Severitatea evenimentului va fi atribuită în funcție de scala de mai jos

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

2 = moderat: unele agravări ale simptomelor, dar nu este necesară o intervenție / terapie medicală minimă)

3 = severă: Eskalarea intervenției medicale / a terapiei necesare

4 = Pericol de viață: escaladarea marcată a intervenției / terapiei medicale necesare.

5 = Moarte

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.
- Nu este asociat - 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 dintre evenimentul advers cu produsul de studiu pe baza:

- Relației temporale a evenimentului cu administrarea produsului de studiu;
- Dacă a fost identificată o etiologie alternativă;
- Plauzibilității biologice;
- Terapiei existente și/sau medicamentelor concomitente.

13. Supravegherea siguranței

Planul de monitorizare

1. Toate. AE și SAE vor fi analizate în timp real de către echipa de protocol.
2. O persoană care să monitorizeze va fi numită de către sponsor pentru supravegherea siguranței studiului clinic.
3. Se va înființa o comisie de monitorizare a siguranței datelor (DSMB), condusă de doctor, formată din experți independenți, fără conflict de interese. Consiliul va examina studiul înainte de inițiere și cel puțin o dată

pe an ulterior. Consiliul va revizui datele studiului pentru a evalua siguranța, eficacitatea, progresul și desfășurarea 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 locului de studiu și are autoritatea de a accesa cu ușurință înregistrările participanților la studiu. ISM examinează orice eveniment advers grav care apare la fața locului în timp real și oferă o evaluare scrisă.

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:

- a) Că există documentație privind procesul de consimțământ informat și documente de consimțământ informate semnate pentru fiecare subiect
- b) Că se respectă cerințele de înregistrare pentru punctele de date
- c) Că toate SAE sunt raportate după cum este necesar
- d) Că înregistrările de studiu ale subiecților și documentele sursă sunt aliniate
- e) Că anchetatorii respectă protocolul.
- f) Că sunt respectate cerințele de reglementare conform Biroului pentru Protecțiile Umane pentru Cercetări-OHRP, FDA și orientările aplicabile (ICH-GCP).

Criterii de anulare a studiului

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

- Moartea în decurs de o oră de la perfuzia plasmatică

- Apariția unei reacții alergice/de hipersensibilitate care pot pune viața în pericol (anafilaxie), manifestată prin bronhospasm cu sau fără urticarie sau angioedem care necesită sprijin hemodinamic cu medicamente pentru presare sau ventilație mecanică, TRALI, TACO
- Un subiect cu un SAE asociat cu produsul de studiu.
- Doi subiecți cu toxicitate de laborator de grad 3 sau mai mare pentru același parametru asociat cu produsul de studiu.
- 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 poate reprezenta un potențial motiv de îngrijorare pentru siguranța colectivă.
- Orice alt eveniment care este considerat a fi un eveniment advers grav în aprecierea clinică bună a medicului responsabil. Acest lucru va fi documentat în mod corespunzător.

După finalizarea și obținerea avizului ISM sau SMC, DMID va determina dacă intrarea în studiu sau dozarea studiului ar trebui întreruptă sau dacă pot continua conform protocolului.

Criterii de oprire / reguli pentru transfuzarea subiectului

- Transfuzia medicamentului de studiu va fi oprită și nu va fi repornită dacă apare oricare dintre următoarele manifestări de anafilaxie:
- Simptome manifestate la nivelul pielii sau membranei mucoase: urticarie, prurit, înroșire, buze umflate, limbă sau uvula
- Probleme respiratorii: dispnee, respirație șuierătoare, stridor, hipoxemie
- Scăderea tensiunii arteriale sistolice până la sub 90 mmHg sau peste 30% de la nivelul inițial sau o scădere diastolică peste 30% față de valoarea inițială.

- Tahicardie cu creșterea ritmului cardiac în repaus la mai mult de 130bpm; sau bradicardie sub 40, care este asociată cu amețeli, greață sau senzație de leșin.
- Orice alt simptom sau semn care potrivit clinicianului sau medicului supraveghetor are nevoie de 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 complete privind evenimentele adverse grave.

*

1. Standardul etic

Clinica Mayo este dedicată integrității și calității studiilor clinice pe care le coordonează și implementează. Mayo se asigură 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 locațiile Mayo care participă la acest studiu de cercetare

Deoarece Departamentul Sănătății și Serviciilor Umane continuă să consolideze procedurile de protecție a subiecților umani prin intermediul noilor reglementări, Mayo va examina aceste standarde dinamice în evoluția lor în raport cu activitățile propuse și va consilia investigatorii cu privire la cele care se pot aplica.

În plus, Mayo are un număr federal de asigurare generală (FWA) în dosar la Oficiul pentru Protecții pentru Cercetări Umane (OHRP). Această asigurare angajează o facilitare de cercetare care să conducă cercetările tuturor subiecților umani în conformitate cu principiile etice din Raportul Belmont și în orice alte standarde etice recunoscute de OHRP.

Conform reglementărilor OHRP, facilitarea de cercetare se va asigura că reînnoirea obligatorie a asigurării are loc la momentele specificate în reglementări.

2. Consiliul de revizuire instituțională

Mayo IRB va examina acest protocol și toate documentele și procedurile legate de protocol, așa cum este cerut de OHRP și autoritățile locale înainte de înregistrarea participanților la studiu. Mayo IRB deține în prezent și va menține un FWA din SUA emis de OHRP pentru întregul studiu.

3. Procesul de consimțământ informat

Procesul de obținere a unui consimțământ informat va fi inițiat înainte ca un voluntar să fie de acord să participe la studiu continuă pe tot parcursul participării la studiu. Subiectul va semna documentul de consimțământ înainte de efectuarea oricărei proceduri.

O copie a documentului de consimțământ semnat va fi transmisă subiectului. Consimțământul va specifica și aspectul că subiecții pot retrage consimțământul în orice moment pe parcursul procesului. Explicații detaliate și discuții despre riscuri și beneficii posibile ale acestei investigații vor fi furnizate subiecților într-un limbaj inteligibil.

Va fi oferit un timp adecvat pentru ca subiectul să ia în considerare și să discute participarea la protocol.

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

4. Confidențialitatea subiectului

Confidențialitatea este protejată de anchetatorii participanți, personalul aferent, sponsori 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 identificatorii subiecților nu vor fi dezvăluite. Înregistrările vor rămâne confidențiale. Pentru a păstra confidențialitatea, IP va fi responsabil pentru păstrarea înregistrărilor și rezultatelor

testelor codificate într-o zonă inaccesibilă e pentru a preveni asocierea cu numele subiecților.

Datele introduse în fișierele computerizate vor fi accesibile numai personalului autorizat direct implicat în studiu și vor fi codificate. Înregistrările subiecților vor fi disponibile FDA, NIH, producătorului medicamentului și reprezentanților acestuia, anchetatorilor și IRB.

5. Utilizarea viitoare a eșantioanelor stocate

Subiecților li se va cere consimțământul de fi recontactați pentru testări viitoare înainte de obținerea eșantionării reprezentative.

Confidențialitatea subiectului va fi păstrată.

Subiectul nu va fi contactat ulterior pentru acord sau pentru a fi informa cu privire la rezultate.

Riscul de recoltare trebuie să fie minimal și să mplice cel mult vânătăi sau leșin asociate cu flebotomie.

Nu vor fi efectuate teste genetice umane pe probe.

Cinci ml de probe de sânge vor fi colectate la 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, apar evenimente neanticipate, serul ar putea fi utilizat pentru a rula teste care ar putea ajuta la determinarea motivului evenimentului. Citokinele ar putea fi măsurate, de exemplu.

Probele sunt accesibile doar anchetatorilor de la Mayo sau unor terți investigatorii dacă aceștia ar deține expertiză relevantă suplimentară.

Exemplele sunt păstrate de Mayo timp de 5 ani.

Orice utilizare a acestora care nu e specificat în protocolul curent va fi aprobată de către IRB Mayo.

6. Managementul și monitorizarea datelor

Documente sursă

Documentele sursă pentru acest studiu sunt reprezentate de fișele medicale ale subiecților.

Dacă anchetatorii păstrează documente de cercetare separat, 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 auditul acestor date și va permite accesul sponsorului, IRB și autorităților de reglementare 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 să fie înscrise în baza de date a studiului cu semnătura persoanei care înregistrează/examinează documentele și cu dată.

Toate datele trimise ar trebui să fie revizuite de investigator și semnate, după caz, cu semnătură scrisă sau electronică.

Datele introduse în baza de date 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 medicale sau tratamente au fost administrate, precum și orice eveniment grav a apărut în timpul studiului.

Planul de gestionare a datelor

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

Metode de manipulare a datelor

Datele clinice vor fi introduse într-o bază de date care include protecția parolelor și normele interne ale calității pentru a se identifica rapid date care par inconsistente, incomplete sau inexacte.

Documente de evidență

PI-ul este responsabil pentru păstrarea tuturor documentelor esențiale enumerate în Ghidul GCP ICH. FDA solicită păstrarea înregistrărilor de studiu până la 2 ani după aprobarea sau dezaprobarea de introducere pe piață (21 CFR 312,62) sau până la cel puțin 2 ani de la întreruperea formală a dezvoltării clinice a agentului de investigație 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. Toate înregistrările stocate trebuie să rămână confidențiale în conformitate cu legislația federală, de stat și locală. Este responsabilitatea investigatorului să rețină copii ale documentelor sursă până la primirea notificării scrise către sponsor.

Niciun document de studiu nu trebuie distrus fără acordul scris prealabil dintre sponsor și investigatorul principal.

În cazul în care anchetatorul dorește să atribuie înregistrările de studiu unei alte părți și / sau să le mute într-o altă locație, investigatorul trebuie să furnizeze o notificare scrisă a acestei intenții conținând numele persoanei care va accepta responsabilitatea pentru înregistrările transferate.

Sponsorul trebuie notificat în scris și trebuie primită o autorizație scrisă înainte de distrugerea sau mutarea documentelor de cercetare.

Referințe

1. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(1):150–161.

2. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2(9):695–703.
3. Zhang J-S, Chen J-T, Liu Y-X, Zhang Z-S, Gao H, Liu Y, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology*. 2005;77(2):147–150.
4. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi T, Idriss B, Sesay F, Lamin J, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *Journal of Infection*. 2017;74(3):302–309.
5. Casadevall A, Pirofski L. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *TRENDS in Immunology*. 2003;24(9):474–478.
6. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(8):1695.
7. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;24(1):44–46.
8. Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu L, Lin J-C, Chan PK, Peng M-Y, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(5):919–922.
9. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy*. 2018;23(7):617–622.
10. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(9):1554.
11. Van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, Van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10.
12. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of Virology*. 2020;94(5).

13. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(1):80–90.
14. Crowe JE, Firestone C-Y, 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):3910–3918.