

## Rezumat al protocolului:

**Titlu complet:** Plasma Convalescenta pentru a trata Coronavirus – Complicații Pulmonare Severe Asociate: Studiu de fezabilitate considerând siguranța folosirii multiplelor doze de Anti-SARS-CoV-2 plasma pentru pacienți intubați cu ventilatoare mecanice ce prezintă insuficiență respiratorie cauzată de COVID-19.

**Abrevierea titlului:** CPPulm-001

**Faza Clinica :** 1

**Sponsor IND:** Johns Hopkins prin IND National sau IND Exemption pentru plasma umana.

**Realizat de :** UPMC, Cedars Sinai, Johns Hopkins și alte locații potențiale

- I. **Proiectarea Studiului:** Acesta este un studiu de fezabilitate single-arm pentru a evalua siguranța folosirii anti-SARS-CoV-2 plasma convalescentă (PC) pentru pacienți intubați cu ventilatoare mecanice cu pneumonie COVID-19 confirmați prin radiografie pulmonară sau CT (Computer Tomograf) toracic.
- II. **Populația studiată:** Pacienți intubați la ventilatoare mecanice confirmați cu COVID-19 având vârsta de 18 ani sau mai mult.
- III. **Durata Studiului** 30 Martie 2020 pana la 31 Decembrie 2022.
- IV. **Marimea Eșalonului:** 30
- V. **Variabile:** Urmatoarele variabile o sa fie evaluate la toți subiecții.
  - a. Vârsta, sex, comorbidități, data manifestării simptomelor, tipul de administrare, scorul APACHE II, modificările scorului SOFA, statisticile clinice, semnele vitale incluzând temperatura, rata de respirație, saturația de oxigen, necesarul de oxigen, CBC cu numărul neutrofilelor, numărul limfocitelor, radiografie pulmonară, CT-Torace.
  - b. LPAAT (incidențe 1:5000 transfuzii) cu 12 ore de infuzie CP
  - c. Siguranța – T(0) de referință, zilnic cât este în UTI, săptămânal cât este în spital, ziua 28, ziua 60 proba de sange pentru corelație<sup>1</sup> de anticorpi imuni la SARS-CoV-2 fiind fezabil .
  - d. **Agentul de Studiu:** SARS-CoV-2 plasma convalescenta (1-2 unitati; ~200-600 mL) de la DONATORI MASCULI, de preferat grupa sanguina AB.

<sup>1</sup> **Comparatia masuratori initiale anti-SARS-CoV-2 ELISA si serul de anticorpi neutrilizanti pentru SARS-CoV-2.**

**Obiectiv Principal:** Pentru a determina fezabilitatea pacientilor in UTI ce primesc PC pentru insuficienta respiratorie cauzata de COVID-19.

**Punctul Final:** Derminarea fezabilitati de a procura PC pentru pacienti cu insuficienta respiratorie cauzata de COVID-19.

**Punctul Secundar Final:** Determinare supravietuiri generale.

**Alte rezultate exploratorii:**

1. Zile fara ventilatoare si parametri ventilatoarelor mecanice ( exemplu FiO2, PEEP, platoul presiuni, presiunea de conducere)
2. Mortalitate UTI si LOS
3. Mortalitate spitalului si LOS
4. Mortalitatea din ziua 28 si ziua 60.
5. Insificienta multipla a organelor (si alt suport al UTI exemplu: dializa, vasopresoare)
6. Numarul de pacienti ce dezvolta TRALI bazate pe criteriul de hemovigilenta CDD.  
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf>

**Populatia studiata :**

**Criterii de includere**

1. 18 ani sau mai mult.
2. Spitalizat cu simptome respicatorii COVID-19 si confirmat prin testul COVID-19 SARS-CoV-2 RT-PCR.
3. Subiectul sau imputernicitul (inclusive prin telefon) este dispus si apt de a oferi consintamant scris sau virtual si sa respecte toate cerintele protocolului.
4. Intubat
5. Consintamantul de a depozita monster pentru testari viitoare.

**Criterii de excludere**

1. Contraindicati pentru transfuzii (suprasolicitare de volum severa, istoric legat de anafilaxie pentru componente ale sangelui).
2. Insificienta multipla a organelor, instabilitate hemodinamica.
3. Alte infectii necontrolate documentate.
4. Coagulare intravasculara (DIC) severa avand nevoie de inlocuirea factorului, FFP, crioprecipitate.
5. Necesita dializa
6. Sangerare intracraniana activa.
7. Ischemie miocardica semnificativa din punct de vedere clinic.

## **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  
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  
NA: Nuclear antibody  
NP: Nasopharyngeal  
OP: Oropharyngeal  
RT-PCR: Reverse Transcriptase Real-Time Polymerase chain reaction  
PK: Pharmacokinetic  
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

## 1. Trecut si fundament stintific

Dincolo de îngrijirea de susținere, în prezent nu există opțiuni terapeutice dovedite pentru pneumonie cauzata de coronavirusului (COVID-19), infectia este cauzata de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Plasma convalescenta de la oameni este o optiune de tratament pentru COVID-19 si va fi posibila cand un numar sufficient de personae o sa se recupereze. Aceste personae ar trebui sa aiba plasma cu titru inalt de continut de imunoglobina de neutralizare.

Terapia pasiva cu anticorpi include administrare de anticorpi impotriva patogenilor in indizi susceptibili sau infectati pentru scopul de a preveni sau trata boala datorita agentului. In contrast, vaccinarea active necesita inductia al unui raspuns imun care necesita timp pentru a se dezvolta cu raspuns care varianza in functie de recipient; uni pacienti imunocompromisi esueaza sa aiba un raspuns adecvat al imunitati. Prin urmare administrarea pasiva a anticorpilor este singura modalitate de a produce imunitate imediata pentru persoanele susceptibile si imunitate de orice natura masurabila pentru pacienti imunocompromisi de nivel mare.

Terapia pasiva cu anticorpi dateaza din anii 1890. Inainte de aceasta era singura metoda de a trata multe boli infectioase inainte de aparitia terapiei antimicrobiale in anii 1940 (1,2). Experienta din situatiile anterioare cu coronavirus, cum ar fi SARS-Cov-1 arata ca plasma convalescenta contine anticorpi neutralizanti pentru virus (3). In cazul SARS-CoV-2, mecanismul anticipa al actiunii prin care terapia cu anticorpi pasivi ar media protectia si ar neutralizat viral. In orice caz alte mecanisme ar putea fi posibile, cum ar fi a citotoxicitate celulara dependenta de anticorpi si/sau fagocitoza. Serul convalescent a fost folosit deasemenea in epidemia de Ebola Africana din 2013. Un studiu mic ne-aleator in Sierra Leone a aratat o crestere semnificata in supravietuirea printre aceia tratati cu sange complet convalescent in comparative cu cei care au primit tratament standard (4).

In momentul actual singurul anticorp disponibil pentru folosirea imediata este gasit in plasma convalescenta de la oameni. Pe parcurs ce mai multi indivizi i-au contact cu COVID-19 si se recupereaza, numarul al potentialilor donatori o sa continue sa fie in crestere..

Pentru terapia pasiva cu anticorpi sa fie eficienta, o cantitate suficienta de anticorpi trebuie sa fie administrate. Cand este oferit unei personae susceptibile de COVID-19 acesti anticorpi o sa circule prin sange si o sa ajunga la tesut si o sa diminue severitatea infectiei. In functie de numarul de anticorpi si compozitie, protectia oferita de imunoglobina transferata poate sa reziste de la saptamani la luni.

## 2. Experienta cu folosirea plasmei convalescente impotriva boli coronavirus

In secolul 21 au fost 2 alte epidemii cu coronavirus care au fost asociate cu o mortalitate ridicata, SARS-CoV-1 in 2003 si Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS) in 2012. In ambele situatii, rata de mortalitate si lipsa unui terapii efective a dus la folosirea plasmei convalescente. Un studio mare a inclus tratament pentru 80 de pacienti in Hong Kong cu SARS-CoV-1 (7). Acei care au fost pozitivi RT-PCR si seronegativi pentru coronavirus la momentul terapiei au avut o prognoza imbunatatita.

Rapoarte ce subliniaza mecanismul si limitarile terapiei cu plasma convalescenta vine de la o serie mica de cazuri. Titier din plasma cu virus SARS a fost redusa in trei supravietuitori Taiwanese de SARS urmand tratament cu 500 ml de plasma convalescenta(8). In Coreea de Sud, trei pacienti cu MERS au fost tratati cu plasma convalescenta, dar doar doi dintre donori s-a putut vedea producerea de anticorpi neutralizanti(9). Al doilea studiu subliniaza o provocare in folosirea plasmei convalescenta si anume ca unele persoane care se recupereaza de la o boala virala s-ar putea sa nu aiba titere inalte de anticorpi neutralizanti(10). Analiza a serurilor concalescente de la 99 supravietuitori MERS au aratat ca doar 87 au anticorpi neutralizanti cu media geometrica a titer de 1:61. Aceasta sugereaza ca este un declin in anticorpi in timp si/sau ca putin pacienti au un raspuns inalt al titer. *Produsul din plasma ce o sa fie administrat o sa fie colectat la 14-21 de zile dupa ce rezolutia simptomului si titerul anticorpilor o sa fie evaluat. In caz contrar donorul o sa indeplineasca toate criteriile standard de donator.*

Important, sunt rapoarte ca plasma convalescenta a fost folosita in terapia pacientilor cu COVID-19 in China pe durata situatiei actuale([http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm)). Cu toate ca putine detalii sunt disponibile de la experienta Chinei si studiile puplicate implica un numar mic de pacienti, informatiile disponibile sugereaza ca administrarea plasmei convalescenta reduce incarcarea virala si a fost sigura. Este totusi posibil ca alte tipuri de anticorpi non-neutralizanti sunt facuti sa contribuie la protectia si recuperarea descrisa pentru alte boli virale(11).

## 3. Riscuri potentiale

- a. Riscul theoretic include fenomenul de imbunatatirea infectiei mediate de anticorpi (ADE). ADE poate sa apara pentru mai multe boli virale si include o imbunatatire a boli in prezenta unor anticorpi anumiti. Pentru coronavirusi am multe mecanisme pentru ADE au fost descrise si este ingrijorarea teoretica ca anticorpi catre un tip de coronavirus ar imbunatati infectia catre alte tulpini virale (12). Ar putea fi posibil sa prezicem riscul experimental de ADE de SARS-CoV-2, la fel cum a fost propus pentru MERS. Avand in vedere ca propunerea de a folosi plasma convalescenta in epidemia COVID-19 s-ar baza pe pregatirea cu titer inalt cu anticorpi neutralizanti impotriva aceluiasi virus, SARS2-CoV-2, ADE ar putea fi improbabil. Dovezi de la folosirea plasmei convalescenta in pacienti cu SARS1 si MERS (13) si evidentele anecdotice al folosiri in pacienti cu COVID-19 ([http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm)), sugereaza ca

este sigur. Cu toate acestea, prudenta si vigilenta o sa fie necesara in orice evidenta de imbunatatire a infectiei.

- b. Un alt risc teoretic este ca administrarea cu anticorpi la cei expusi la COVID-19 ar putea sa evite boala dar raspunsul imun astfel incat acei indivizi au un raspuns imun atenuat, care i-ar lasa vulnerabili la o reinfectie ulterioare. In aceasta privinta administrarea de anticorpi pasivi inainte de vaccinare cu virusi respiratori sincitiali a fost raportat sa atenuare umoral dar nu imunitate celulara(14). Aceste ingrijorari ar putea fi investigate ca parte al studiului clinic prin masurarea raspunsurilor immune in cei expusi si tratati cu plasma convalescenta pentru prevenirea bolilor. Daca ingrijorarea se dovedeste reala acesti indivizi ar putea sa fie vaccinati din nou impotriva COVID-19 cand un vaccin o sa fie disponibil. *Aceste ingrijorari par a fi modeste in comparative cu posibilitatea de limitare a duratiei si severitati boli si a evita interventi cum ar fi ventilatia mecanica, ARDS si septicemie.*
- c. Exista riscuri asociate cu orice transfuzie de plasma incluzand transmisia de virusi tranzmisi prin transfuzie (exemplu HIV, HBV, HCV, etc.), reactii alergice a transfuziei, anafilaxie la transfuzion, reactii febrile la transfuzie. Donori o sa indeplineasca cerintele de donator pentru donare de sange si donare frecventa de plasma prin afereza cu exceptia de boala recenta, in cazul acesta infectarea cu COVID-19.
- d. Leziuni pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI): Acest studiu o sa administreze pana la 10 unitati de plasma (1-2 doze pe zi, doze o data la 2 zile pentru 5 doze) pentru pacienti cu ARDS sau cu risc de progresare la ARDS. Acesti pacienti sunt la un risc marit de TRALI datorita stari inflamare marita cu nivele ridicate de IL-6 si IL-8. TRALI este cauzat de anticorpi anti-HLA sau anti-neutrofile in plasma donatorului. Prin urmare pentru a reduce riscul de TRALI, pacienti in protocol o sa primeasca PC **doar de la donatori de sex masculin**, (sansa mai mica de anticorpi anti-HLA) si de preferat sa fie folosita plasma din grupa de sange AB.
- e. Suprasolicitare cardiaca asociata transfuziei (TACO): se intampla datorita incarcari de osmotic din plasma. Clinicienii ce aplica tratamentul o sa monitorizeze indeatent statusul de volum, luare in greutate > 1kg/zi si probe de urina si o sa poata sa sisteze PC pentru pacienti cu TACO nerezolvate din transfuziile anterioare. Utilizarea judicioasa a diureticilor pentru mitigarea TACO este incurajata.
- f. Hemoliza ar trebui administrate in caz de plasma incompatibila ABO.

#### 4. Benefici potentiale

Evaluarea fezabilitati pentru realiarea unui protocol al tratamentului pentru infectia cu COVID-19, o boala predominata fara alte optiuni terapeutice dovedite potentialul beneficiu al acestui studiu. Plasma convalescenta ar trebui sa fie administrate la cei cu boala clinica intr-un effort de reducere a simptomelor si mortalitati. Scopul studiului de fezabilitate este de a evalua daca administrarea cu PC tarziu in stadiul boli este sigur. Viitoare studii si alte protocoale asociate o sa adreseze daca exista un timp optim pentru a incepe administrarea cu PC si daca este o doza optima, donor sau concentratie de anticorpi neutralizanti.

Avand in vedere istoricul si informatiile asociate in folosirea de plasma convalescenta sugereaza ca este sigur in infectiile cu coronavirus, mortalitatea ridicata al COVID-19, in particular in persoane batrane si persoane vulnerabile, sugereaza ca beneficiile folositi in acestia cu risc ridicat de moarte depasesc riscurile. In orice caz, pentru toate cazurile unde este considerat administrarea de plasma convalescenta, o evaluare a riscurilor versus benefici trebuie sa fie realizata pentru a lua in considerare variabilele individuale.

#### 5. Planul de investigatie

##### 5.1 Obiectivele studiului

**Obiectiv primar:** Determinarea fezabilitati ca pacienti in UTI sa primeasca PC pentru insuficienta respiratory indusa de COVID-19.

**Punct secundar final:** Supravietuirea

##### **Alte rezultate exploratorii:**

1. Zile fara ventilatoare si parametri ventilatoarelor mecanice ( exemplu FiO<sub>2</sub>, PEEP, platoul presiuni, presiunea de conducere)
2. Mortalitate UTI si LOS
3. Mortalitate spitalului si LOS
4. Mortalitatea din ziua 28 si ziua 60.
5. Insuficienta multipla a organelor (si alt suport al UTI exemplu: dializa, vasopresoare)
6. Numarul de pacienti ce dezvoltă TRALI bazate pe criteriul de hemovigilenta CDD.  
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf>

### **Alte puncte exploratorii:**

1. Incidente cumulative de evenimente adverse serioase in timpul perioadei de studiu: reactii al transfuziilor (febra, iritatie), Leziuni pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI), suprasolicitare cardiaca asociata transfuziei (TACO), infectii asociate transfuziilor
2. Tolerabilitatea transfuziilor de plasma in cazul recipientilor bolnavi in stare critica.
3. Anti-SARS-CoV-2 titer la ziua 0 si cand este disponibil.
4. Evaluarea si durata de pozitivitate SARS-CoV-2 PCR (RT-PCR) in ziua 0 si in viitor daca este disponibil.

## **5.2 Definitii**

1. Inscrisii: Legat de timpul consimtit la participarea pana cand este desemna ca screen failure sau fie au fost intrerupt de la studio sau finalizarea lui.
2. Screen Failures: consintamant formal semnat, dar puna s-a decis a nu fi elibilil.
3. Intrerupt: retrasi de investigatori sau prin consintamantul de retragere.
4. Completat: Subiecti sunt considerati ca au terminat studiul athnci cand au urmariti pe parcursul a 60 de zile sau moartea se intampla inainte de 60 de zile

## **5.3 Populatia studiată**

### **Criteril de includere al participari**

1. Pacienti 18 ani sau mai mult
2. Spitalizat si intubat in UTI cu simptome respiratorii COVID-19 si confirmare a testari COVID-19 SARS-CoV-2 RT-PCR. Pacienti sau imputerniciti sunt dispusi si posibil sa furnizeze consintamant scri si a se conforma cu toate cerintele protocolului sau cerintele pentru consinatamantul informari este SCUTIT datorita inabilitati de a comunica cu pacientul si nu este posibil identificarea reprezentativului autorizat legal.
3. Consintamantul de depozitare monstre pentru testari viitoare sau renuntaterea la consintamant.

### **Criterii de excludere**

1. Contraindicati pentru transfuzii (suprasolicitare de volum severa, istoric legat de anafilaxie pentru componente ale sangelui).
2. Insuficienta multipla a organelor, instabilitate hemodinamica.
3. Alte infectii necontrolate documentate.
4. Coagulare intravasculara (DIC) severa avand nevoie de inlocuirea factorului, FFP, crioprecipitate.
5. Necesita dializa.
6. Sangerare intracraniana activa.
7. Ischemie miocardica semnificativa din punct de vedere clinic.



**Tabel: Programul evenimentelor**

Perioada studiului	Screen	Tratamentul studiului						
Ziua	-14 la 0	0	2	4	6	8	14	28
<b>Eligibility</b>								
Consintamant informal sau RETRAGERE (inclusiv imputernicitul)	x							
Istoric demografic si medical; scorul SOFA	x		x	x	x	x	x	x
Screen simptomelor COVID-19	x							
SARS-CoV-2 RT-PCR pentru eligibilitate	x							
Test de sarcina pentru femeile in varsta fertila	x							
ABO <sub>2</sub>	x							
<b>Studiul administreaza medicamentul</b>								
Infuzie cu plasma coalescenta		x	x	x	x	x		
<b>Procedurile studiului</b>								
Semnele vitale	x	x	x	x	x	x	x	x
Examinare fizica	x		x	x	x	x	x	x
Medicamente concomitente	x	x	x	x	x	x	x	x
Monitorizarea efectelor adverse		x	x	x	x	x	x	x
<b>Testele de laborator</b>								
CBC si CMP		x	x	x	x	x	x	x
SARS-CoV-2 RT-PCR <sub>3</sub>		x						
SARS-CoV-2 anticorpi		x	x	x	x	x		
Sange pentru teste viitoare (exces de monster disponibile si depozitate)		x	x	x	x	x	x	x

#### 5.4 Retragera subiectului

1. Subiecti pot sa termine participarea la studio sau/si retragerea consintamantului in orice moment fara prejudice.
2. Investigatorul poate sa retraga subiecti daca sunt pierduri la consultatii, neconform cu procedurile studiului sau daca investigatorul determina ca participarea in continuare la studio ar fi daunatoare subiectului sau integritatea informatiilor din studiu.
3. Intreruperea studiului: sponsori studiului, FDA sau IRB au dreptul de a termina studiul in orice moment.

<sup>2</sup> Cel puțin 2 evaluări de tipul ABO în fișiere, cu una cu 90 de zile înainte de înscriere

<sup>3</sup> Locații pot include nazofaringian și gât

<sup>4</sup>Evaluările realizate în ziua 28 o să fie repetate în ziua 60 și 90.

## 5.5 Tratament

1. Subiectul o sa primeasca plasma open-label screened de la indivizi cu COVID-19+ recuperate clinic (14 zile dupa rezolutie). Doze de una sau doua unitati de plasma (in functie de greutate < sau > 90Kg) o sa fie administrate in ziua 0, 2, 4, 6, si 8 sau pana la extubarea sau inutilitatea (daca se intampla inainte de ziua 8) este determinat de UTI.
2. Dozele pot fi omise la discretia clinicilor de (exemplu evenimentel TRALI sunt 100% dependente de donori si nu prohibita viitoare transfuzii ).
3. Medicamentul studiat: Produsul investigat este plasma convalescenta anti-SARS-CoV-2 obtinuta de la pacienti de sexul MASCULIN indentificati ca recuperate de COVID-19 cu COVID-19+ titier de anticorpi.
4. Donatori masculini si monstre vor fi analizate pentru infecti ce pot fi tranferate prin transfuzie (exemplu HIV, HBV, HCV, WNV, HTLV-I/II, *T.cruzi*, ZIKV) prin folosirea chestionarului uniform al donatorului si testele de analiza a donatorilor de sange conform FDA. Plasma o sa fie colectata folosint tehnologia de afereza sau de donare complete de sange in concordanta cu standardele FDA si protocolurile bancilor de sange.

## 6. Argumentarea dozajului

Pentru o persoana de 70 kg, volumul de plasma este 2800 mL (40 mL/kg x 70 kg). Titierul de anticorpi de baza o sa fie prezent sau absent.

Dozajul standard de plasma este 2 unitati (~200-250 mL pentru fiecare unitate) cu titier de anticorpi COVID-19 detectabili. La discretia fizicianului de tratament, pacienti cu mai putin de 90kg pot sa primeasca 1 unitate de plasma pentru primle 1-2 doze si sa mareasca la 2 unitati pentru fiecare doza daca este tolerabil.

***In termini pactici 1-2 unitati de FFP pentru fiecare parient bazat pe < sau > 90kg. Fizicianul de tratament poate sa decida de a oferi 1 unite daca pacieste este intru-un risc ridicat de suprasolicitare circulatorie.***

### 6.1 Administrarea medicamentului de studiu

- Rata de infuzie 500 mL/ora
- Tratament anticipat pentru a minimalize reactiile la transfuzie (exemplu acetaminofen, difenhidramina) poate sa fie utilizata la discretie de catre investigator si de echipa clinica de tratament.
- Daca un AE se dezvolta pe durata infuziei, infuzia poate sa fie incetinita sau oprita conform deciziei investigatorului.
  - Majoritatea reactiilor la pasma sunt relative minore si infuzia poate sa fie in general continuata. Locatia infuziei burning si efectele sistematice non-alergenice pot fi in general rezolvate prin incetinirea infuziei. Infuzia poate fi in general continuata in cazuri de iritatie sau urticarie dupa o

- pauza a transfuziei, administrand antihistamice si observand lipsa unei progresii a simptomelor.
- Reactii severe alergice cum ar fi bronchospasm si hipotensiune, s-ar putea sa necesite discontinuitatea infuziei.

## 6.2 Medimentatia concomitenta o sa fie documentata pe CRF

- Medicamente cu prescriptie
- Medicamente fara prescriptie
- Tratamente naturale/supliment nutritionali
- Produse ale sangelui

**Terapii interzise:** Nici-o terapie off-label este interzisa (pacienti pot sa primeasca tocilizumab concomitent, hydroxychloriquine, azitromicina, remdesivir, Kaletra, statine, interferoni, etc.) dar pacienti nu sunt permisi sa se inscrie in mai mult de un studio clinic in acelasi timp.

## 7. Consideratiile statistice

### 7.1 Analizele statistice

Descrierea rezumata al variabilelor numerice continue si al altora o sa contina cel putin statisticile urmatoare: media, minimul si maximul valorilor. Noi o sa analizam evenimentele incluzand numarul de doze de PC administrate, supravietuirea, functionare organelor. Variabile categorice o sa fie rezumate in functie de frecventa si proportia subiectilor fiind incadtrati in fiecare categorie. In caz ca nu este indicat contrar, procentajul in tabele o sa fie procentaj pe coloana, folosint numarul total observant in populatie ( $n=30$ ). Procentajul o sa fie rotunjit la o decimale si trebuie tot timpul totalului sa ajunga la 100%. Valorile clinice ale laboratoarelor o sa fie prima oare raportate in folosirea Sistemului International de Unitati (SI). Intervale exacte confidentiale pentru proportii binominale o sa fie derivate folosint metoda Clopper-Pearson.

### 7.2 Analiza datelor AE

Analiza datelor AE o sa fie descrise pe baza evenimentelor codate MedDRA. Proportia subiectilor ce au experiente SAE si proportia care au experiente de Gradul 3 sau mai mare.

Principalele AEs in interes in referinta cu **toxicitatea asociata transfuziilor, TRALI, TACO si infectia asociata inrautatiri anticorpilor**. O sa incercam sa distingem aceste entitati folosind Criteriul de Consens, dar o sa fie si raportatae parametri respiratorii, pierderea in greutate si legatura intre AEs la infuzia PC, pentru evaluarea post-hoc de AEs poate sa fie realizata.

### 7.3 Analiza de titieri anti-SARS-CoV-2

Analiza de titieri o fie in principal descrisa comparand media geometrica de titieri in ziua 0 si cand o sa fie disponibila un exces de plasma de la monstrele clinic (care o sa fie depozitate). Aceste teste o sa fie dezvoltate de CP Virology Subgroup in the trial consortium (ELISA, neutralizing Ab assays).

## 8. Procedurile Studiului

### Ziua -1 to 0:

- A. Screening
- B. Informarea subiectului in legatura cu consintamantul (sau consintamantul imputernicitului, inclusiv prin telefon)
- C. Evaluarea de baza (la screening) (multa informatie o sa fie obtinuta din istoricul medical)
  1. Demografie (varsta, sexn etnitate, rasa)
  2. Istoricul medical (timpul de expunere al paciatului sursa cu COVID-19, debutul simptomelor respiratorii, conditii medicale acute si cronice, medimencametatie, alergi. Orice conditie ce o sa apara dupa consintamant ar trebui inregistrata ca AE
  3. Eligibilitatea de insuficienta respiratorie indusa de COVID-19
  4. Semne vitale
  5. Testarea COVID-19 (RT-PCR) pentru nazofaringial si alte surse daca sunt disponibile (saliva, fecale, lichid de lavaj bronhoalveolar).
  6. Tip de sange, CBC, panoul metabolic complet
  7. Testare serologica: titieri anti-SARS CoV-2
  8. Monstre depozitate pentru viitoare studii
  9. Test de sarcina prin urina sa serum pentru femeii in categoria de varsta fertila pentru sarcina o sa fie notate.

### Ziua 0:

1. Inscrierea subiectilor eligibili
2. Administrarea plasmei studiate: 1-2 unitati de plasma (in functie de greutate mentionat mai sus) o sa fie transfuzata. Timpul de inceput si final al infuziei o sa fie inregistrat si semnele vitale o sa fie masurate imediat inainte de infuzie, la 10-20 minute dupa inceperea infuziei, la terminarea infuziei si la 30-60 minute dupa terminarea infuziei.
3. Evaluarea statusurilor clinice, evaluarea fizica
4. Conditii noi medicale, evaluarea AE
5. Tipul de sange, CBC, panoul metabolic complet
6. Testare serologica pentru titieri anti-SARS CoV-2
7. Monstre depozitate pentru viitoare studii (citokines, etc)

Ziua 1-9 (sau pentru perioada de prezenta in UTI)

1. Semne vitale incluzand SpO2
2. Cerinte zilnice de ventilatie (FiO2, PEEP, rata respiratorie)
3. Evaluarea statisticilor clinice incluzand conditii noi medicale, evaluarea AE pentru toxicitati potentiale datorita dozelor la doua zile cu PC (pana la ziua 8) de catre fizicianul din UTI in coordonare cu echipa de studiu
4. Fizicianul de tratament ii este permis sa sisteze tratamentul studiat (sa sara peste o infuzie planificata cu PC) daca el/ea considera ca pacientul este intr-un risc de TACO (TRALI este 100% dependent de donator) sau daca toxicitatea de la doza anterioara nu a fost rezolvata. Pacientul poate sa ramana in studio si sa primeasca doze substantiale daca toxicitatea a fost rezolvata, greutatea este stabile, statusul respiratoriu este stabil sau imbunatatit, etc. O sa inregistram numarul de doze oferit si motivul pentru fiecare doza sarita.
5. Evaluare fizica
6. CBC, panoul metabolic complet cum este clinic indicat
7. Testare serologica pentru titieri anti-SARS CoV-2 titers cand este disponibil de la plasma excesiva
8. Monstre depozitate pentru viitoare studii

Ziua 10-27:

Parametrii primary sun 1) supravietuirea; 2) statusul de pacienti ce intra fata de cei care ies (UTI sau nu); 3) insuficienta respiratorie persista sau extubare; 4) informatii clinic precum support respirator (O2 suplimentar sau nu); 5) daca este eliberat, SNF, case de ingrijire, LTAC in comparative cu cei recuperate acasa, inapoi la munca (complet, partial)

1. Statusul respirator
2. Evaluarea per total al statusurilor clinice
3. Conditii medicale noi, evaluarea AE

Ziua 28 si 60:

1. Statusul respirator
2. Evaluarea per total al statusurilor clinice
3. Conditii medicale noi, evaluarea AE

## 9. Eficacitate, virusologie si masuratorile PK

### Eficacitatea Clina

1. Supravietuire (zile)
2. Durata (zile) de suport ventilatoriu in UTI si cerinte de ventilatie mecanica (FiO<sub>2</sub>, PEEP, rata, mod etc)
3. Mortalitatea UTI si LOS
4. Mortalitatea spitalului si LOS
5. Mortalitatea in ziua 28 si ziua 60
6. Insuficienta multipla a organelor (si alt suport al UTI exemplu: dializa, vasopresoare)
7. Numarul de pacienti ce dezvoltă TRALI bazat pe based definitia consensului

### Masuri Virusologice

1. Rate, nivele si durata de SARS-CoV-2 RNA in NP swabs de RT-PCR la ziua 0 si dupa testarea clinica. Alte tipuri de specimene care pot sa fie testate si disponibile (*exemplu*, lichid BAL, secretii traheale, saliva, etc.) sau cand testele RT-PCR sunt disponibile pentru surse aditionale (*i.e.*, fecale, sange).
2. Titieri de anticorpi pozitivi sau negative serologic pentru anti-SARS-CoV-2 la ziua 0 cand specimenele sunt disponibile pentru dupa tratament (aditional ziua 28 si 60 pot sa fie incluse, daca sunt disponibile).

## 10. Riscuri si beneficii

### Benefici potentiale are tratamentului:

Beneficile potentiale al tratamentului antiviral cu plasma anti-SARS CoV-2 in pacienti cu insuficienta respiratory, intubate din cauza pneumoniei sau ARDS. In In orice caz, este anticipat ca tratamentul o sa reduca severitatea boli si durata in UTI.

### Benefici potentiale al monitorizari clinic si testari virusologice:

Subiecti incisi in studio este posibil sa li se reduca sansa de severitatea boli sau progresari.

### Riscuri potentiale:

1. Riscuri legate de plasma: febra, frisoane, iritatie, durerei de cap, reacti alergice severe, TRALI, TACO, transmiterea de agenti infectiosi
2. Riscul de flebotomie: disconfort local, invinetire, hematoma, sangerare, lesin
3. Colectarea totala de sange nu o sa depaseasca 500 mL
4. Riscuri orofaringiene si swab de gat: disconfort local, vomitat

### Alternative:

Alternativa de participare in acest studiu este ingrijirea de rutina.

## 11. Masuri de siguranta

1. Evaluările de siguranță o să evalueze siguranța plasmelor cutitieri mari anti-SARS-CoV-2 și vor determina dacă sunt mai mari, mai mici sau asemenea cu plasma standard.
2. Evaluările clinice: Semnele vitale și screen simptomelor în zilele 0-9, zilele 10-27 și ziua 28, 60.
3. Evaluările laboratoarelor consistente cu îngrijirea medicală continuă pot să includă modalități de imagini radiografice cum ar fi raze X ale pieptului sau TC al pieptului.
4. Teste de laborator de siguranță (tipul ABO, teste de sarcină, CBC și panoul metabolic complet) o să fie realizate la laboratoare clinice locale certificate CLIA în zilele 0, 2, 4, 6, 8, 14, 28 și precum indicațiilor clinice.

### Evenimentele (AE)

Orice apariție medicală untoward în investigația clinică al subiecților care au primit o intervenție a studiului și care nu neapărat au să aibă o relație cu produsul studiului. Un AE poate prin urmare să fie nefavorabilă și unintended sign (inclusiv un rezultat abnormal al laboratorului, spre exemplu), simptome sau boli asociate temporal cu produsul studiului indiferent dacă sunt sau nu considerate legate de produsul studiului.

### Evenimente adverse serioase (SAE)

Un SAE este orice eveniment care rezultă în una din următoarele:

1. Moarte
2. Deteriorarea rapidă respiratorie sau statusul clinic în transfuzia de plasma convalescență SARS-CoV-2 (TRALI sau TACO)
3. Anafilaxie
4. Situații ce pun viața în pericol (risc imediat de moarte)
5. Prolungirea spitalizării actuale
6. Dizabilități semnificative sau persistente de incapacitate
7. Evenimente medicale importante care nu ar putea să moară, fie că pun în pericol sau necesită intervenții sau escalări nivelului de îngrijire pot să fie considerate un eveniment advers serios când bazat pe judecări medicale ar putea să pună în pericol subiectul și ar putea să necesite intervenții medicale sau chirurgicale pentru a preveni una dintre outcomes listate în această definiție. Exemple de astfel de evenimente medicale pot include spasm bronșic alergic necesitând tratament intensiv într-o cameră de urgență sau acasă, disfuncții de sânge sau convulsii care nu rezultă în spitalizarea pacientului.

### Evenimente adverse neașteptate: (UAE)

O reacție adversă de natură și severitatea care nu este considerată în broșura investigației.

Reacții adverse serioase și neprevăzute suspecate (SUSAR)

## Probleme neanticipate (UP)

Probleme neanticipate care nu sunt Evenimente Adverese (exemplu ramurile confidentialitati, distrugerea accidentala a arhivei studiului sau unaccounted-for study drug.

Deviati de la Protocol: Deviati pentru procedurile de studiu aprobate de IRB. Designate grave sau negrave:

1. Deviati grave de la protocol: Deciatile de protocol care sunt si SAE si/sau compromis al sigurantei, bunastarea sau drepturile subiectului sau altele
2. Cerintele de raportare a sigurantei

## Intervalul de raportare

Toate AEs si SAEs o sa fie documentate de la prima administrare al produsului al studiului pana terminarea sau retragerea din studiu. Toate AEs si SAEs o sa fie urmarite pana la rezolutie chiar daca acestea se intind pe o durata dupa perioada de studiu raportata. Rezolutia evenimentelor adverse este definite ca intoarcerea la statusul de pre-tratament sau stabilizarea conditiei cu asteptarile ca o sa ramana cronica.

La orice moment dupa terminarea studiului, daca investigatori li se ia la cunostinta ca SAE care sunt suspecate sa fie in legatura cu produsul studiului

## Evaluarea evenimentelor adverse a investigatorului

Determinarea seriozitati, severitati si cauzalitatea o sa fie facut de catre un investigator prezent ce este calificat (licentiat) pentru a diagnostica informatiile evenimentelor adverse, procurarea unei evaluari medicale a evenimentelor adverse si clasificarea evenimentelor adverse bazate pe judecata medicala. Acesta include dar nu este limitat la fizician, fizicianul asistent si asistentelor rezidente.

Neregulile de laborator o sa fie raportate ca AEs daca este 2 s.d. marire peste punctul de referinta.

## Evaluarea Gravitati

1. Gravitatea evenimentului o sa fie determinat conform protocoluli de definitie al unui SAE
2. Evaluarea Gravitati



Severitatea evenimentelor o sa fie asignata in conformitatea cu scara de mai jos

1 = Usor: Trecator sau usor discomfort (<48 ore); nu necesita interventie/terapie medicala.)

2 = Moderat: Unele simptome agravate dar nu necesita sau cerinte minime pentru interventie/terapie medicala.)

3 = Grav: Escalare ce necesita interventie/therapie medicala

4 = Pericol de viata: Escalare marcata ce necesita interventie/therapie medicala

5= Moarte

Evaluarea asocierii

Categoriile de valoare a asocierii folosite pentru acest studio sunt:

- Asociate – Evenimentul este temporal in relevanta cu administrarea produsului studiului si nu al altor evenimente explicate etiology.
- Neasociate – Evenimentul este temporar independent de produsul studiului sau/si evenimentul poate fi explicat de catre o alta etiology.

Investigatia trebuie sa ofere o evaluare in asociere sau legatura dintre produsul studiat si AEs bazate pe:

- Legatura temporala al evenimentului cu administrarea produsului studiat;
- Cand o alternativa etiology a fost identificata;
- Plauzibilitate biologica;
- Terapie existenta sau/si medicamente concomitente.

## 12. Supravegherea sigurantei

### Plan de monitorizare

1. Toate AE si SAE vor fi analizate în timp real de catre echipa de protocol.
2. Sponsorul va pune la dispozitie un monitor medical in vederea supravegherii sigurantei studiului clinic.
3. Va fi infiintat un comitet de monitorizare a securitatii datelor (DSMB) format dintr-un grup de experti independenti fara conflict de interese. Comitetul va examina studiul inainte inaintea demararii dar si cel putin trimestrial dupa demararea acestuia. Comitetul va examina datele studiului in vederea evaluarii sigurantei, eficacitatii, progresului dar si desfasurarii acestuia.
4. Se va numi un supervizor pentru monitorizarea independent a sigurantei (ISM). ISM reprezinta, in mod ideal, un medic cu expertiza in boli infectioase si ingrijiri critice (va fi solicitata opinia Dr. Henry Masur, MD) si a carui responsabilitate principala este aceea de a asigura monitorizarea independenta a sigurantei in timp util. Un ISM se afla in imediata apropiere a locatiei unde se desfasoara studiul si are autoritatea de a accesa cu usurinta datele participantilor la studiu. ISM examineaza, in timp real, orice SAE care apare la locatia studiului prezentand o evaluare scrisa.

### Monitorizarea studiului (clinic)

1. Conform ICH-GCP 5.18 si FDA 21 CFR 312.50, protocoalele clinice vor fi monitorizate in mod adecvat de catre sponsorul studiului. Supervizorii vor verifica urmatoarele:
  - a. Exista documentatie a procesului de consimtamant informat sau consimtamant acordat (inclusiv telefonic) pentru fiecare subiect
  - b. Inregistrarea cerintelor necesare pentru unitatile de observare (data points) este respectata
  - c. Toate SAE sunt raportate dupa cum este necesar
  - d. Datele si sursa documentelor pentru studiu sunt aliniate individual fiecarui subiect
  - e. Investigatorii respecta protocolul
  - f. Cerintele de reglementare conform Biroului pentru Protectia Cercetarii Umane (OHRP), FDA si instructiunilor aplicabile (ICH-GCP) sunt respectate

## Criteria de preventie

Inscrierea si dozarea studiului vor fi oprite efectuandu-se o revizuire ad-hoc daca apare oricare dintre urmatoarele evenimente specifice sau, daca, in opinia medicului expert, siguranta subiectului risca sa fie compromisa:

1. Decesul in termen de o ora de la transfuzia plasmei
2. Aparitia unei reactii alergice/ de hipersensibilitate care pot pune viata in pericol (anafilaxia), manifestata prin bronhospasm cu sau fara urticarie sau agioedem care necesita sprijin hemodinamic cu medicamente pentru presiune (tensiune?) sau ventilatie mecanica
3. Un model general de evenimente simptomatice, clinice sau de laborator pe care monitorul medical, ISM sau SMC le considera asociate produsului de studiu si care poate parea minor in ceea ce priveste evenimentele individuale insa care, la nivel colectiv poate reprezenta un potential motiv de ingrijorare pentru siguranta
4. Orice alt eveniment(e) care este considerat a fi un eveniment advers grav in buna aprecierea clinica a medicului expert. Acest eveniment va fi documentat in mod corespunzator

Dupa finalizarea acestei revizurii si primirea avizului de la ISM sau SMC, DMID va determina daca introducerea studiului sau dozarea acestuia vor fi intrerupte sau daca acestea vor continua conform protocolului.

## Criteria/Reguli de stopare a transfuzia

Transfuzia de plasma de convalescent va fi oprita la aparitia oricareia dintre urmatoarele manifestari de anafilaxie si nu va mai fi reluata:

- Manifestari ale pielii sau membranei mucoase: urticarie, prurit, inrosire, buze, limba sau uvula umflate
- Compromis respirator: dispnee, respiratie suiratoare, stridor, hipozemie
- Scaderea presiunii arteriale sistolice pana la  $< 90$  mmHg sau o scadere cu  $> 30\%$  fata de nivelul initial sau o scadere diastolica de  $> 30\%$  fata de nivelul initial
- Tahicardie cu cresterea ritmului cardiac in repaus pana la  $> 130$  bpm; sau bradicardie de  $< 40$ , care este asociata cu ameteli, greata sau senzatie de lesin.
- Orice alt simptom sau semn care, in buna judecata clinica a medicului expert sau a supervisorului medical necesita oprirea transfuziei. De exemplu, debutul rapid al simptomelor gastro intestinale, cum ar fi greata, varasaturi, diaree si crampe, pot fi manifestate de anafilaxie si pot justifica oprirea imediata a transfuziei inainte de indeplinirea completa a criteriilor SAE

## 13. Etica/Protectia subiectilor umani

### 1. Standard etic

UPMC, Cedars Sinai, Johns Hopkins si toate celelalte potentiale institutii participante sunt si vor fi angajate in integritatea si calitatea studiilor clinice pe care le coordoneaza si le implementeaza. Toate locatiile se vor asigura ca sunt indeplinite obligatiile legale si etice asociate cu desfasurarea cercetarilor clinice care implica subiecti umani. Informatiile furnizate in aceasta sectiune se refera la toate locatiile care participa la acest studiu de cercetare.

Deoarece Departamentul Snatatii si Serviciilor Umane continua sa consolideze procedurile pentru protectia subiectilor umani prin intermediul noilor reglementari, toate locatiile vor examina aceste standarde in evolutie in raport cu activitatile propuse si vor consilia investigatorii cu privire la cele care se pot aplica.

In plus, toate locatiile au un numar federal de asigurare generala (FWA) in dosar la Oficiul pentru Biroul pentru Protectia Cercetării Umane (OHRP).

Aceasta asigurare obliga un centru de cercetare in a conduce toate cercetările subiecților umani în conformitate cu principiile etice din Raportul Belmont (The Belmont Report) si orice alte standarde etice recunoscute de OHRP. In cele din urma, conform reglementarilor OHRP, centrul de cercetare se va asigura ca reinnoirea obligatorie a acestei asigurari are loc la momentele specificate in reglementari.

### 2. Comitetul de revizuire institutionala

UPBC, Cedars Sinai si Johns Hopkins IRBs vor examina initial acest protocol precum si toate documentele si procedurile legate de protocol, astfel cum sunt solicitate de OHRP si cerintele locale inainte de inscrierea subiectului. De asemenea, vom urmari un singur IRB, daca este posibil, pentru o eficienta maxima.

### 3. Procesul consimtamantului informat

Procesul de consimtamant informat va fi initiat inainte ca un voluntar sa fie de acord sa participe la studiu si ar trebui sa continue pe tot parcursul participarii la studiu. Subiectul va semna documentul de consimtamant informat inainte de efectuarea oricarei proceduri pentru studiu. O copie a documentului de consimtamant informat semnat va fi transmisa subiectului pentru evidenta acestuia. Consimtamantul va explica faptul ca subiectii pot retrage consimtamantul in orice moment pe parcursul procesului. Explicatii detaliate si discutii despre riscuri si beneficii posibile ale acestei investigatii vor fi furnizate subiectilor intr-un limbaj inteligibil. Va fi oferit un timp adecvat pentru a va asigura ca subiectul are timp sa ia in considerare și sa discute participarea la protocol.

Consimtamantul va descrie în detaliu interventiile / produsele / procedurile de studiu și riscurile / beneficiile asociate participării la studiu. Drepturile si bunastarea subiectilor vor fi protejate

subliniind ca accesul acestora la/si calitatea asistentei medicale nu vor fi afectate in mod negativ daca refuza sa participe la acest studiu

#### 4. Confidentialitatea subiectului

Confidențialitatea subiectului este strict ținută în încredere de anchetatorii participanți, personalul lor, 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 dezvăluiți. Înregistrările vor rămâne confidențiale. Pentru a păstra confidențialitatea, IP-ul va fi responsabil pentru păstrarea înregistrărilor într-o zonă blocată și 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, anchetatorii de pe site-ul implicat în studiu și IRB.

#### 14. Utilizarea viitoare a eșantioanelor stocate

Subiecților li se va cere consimțământul de folosire a eșantioanelor pentru testarea viitoare înainte de obținerea eșantionului. Confidențialitatea subiectului va fi păstrată. Nu vor planifica să-i contacteze din nou pentru acord sau pentru a-i informa cu privire la rezultate. Riscul de recoltare a eșantionului va fi riscul mic de vânătăi sau leșin asociate cu flebotomie, cu toate acestea aceste probe vor fi luate în același timp cu alte probe cerute de protocol.

Probele de sânge în exces vor fi colectate și stocate atunci când este posibil, inclusiv plasmă, ser și straturi tampon, vor fi congelate în eșantioane 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 terminarea acestuia și pot fi împărtășite cu alți investigatori cu expertiză în virologie, imunologie, genetică și alte discipline. Dacă, de exemplu, existau AE neanticipate, serul ar putea fi utilizat pentru a rula teste care ar putea ajuta la determinarea motivului EE. Citokinele ar putea fi măsurate, de exemplu.

#### 15. Managementul și monitorizarea datelor

##### a. Documente sursă

Principalele documentele sursă pentru acest studiu vor fi fișele medicale ale subiecților. Dacă anchetatorii 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 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 înscrise în baza de date a studiului și trebuie semnată și datată de persoana care înregistrează și / sau examinează datele. Toate datele trimise ar trebui să fie analizate de investigatorul site-ului și semnate, după caz, cu semnătură scrisă sau electronică, după caz. Datele introduse în baza de date de 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 EAS experimentat în timpul studiului.

#### Planul de gestionare a datelor

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

##### b. Metode de colectare a datelor

Datele clinice vor fi introduse într-o bază de date care include protecția cu parola și verificările interne ale calității pentru a identifica datele care par inconsistente, incomplete sau inexacte.

##### c. Retenția înregistrării studiului

PI-ul este responsabil pentru păstrarea tuturor documentelor esențiale enumerate în Ghidul GCP ICH. FDA necesită 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, oricare prezintă o perioadă de păstrare mai îndelungată. Toate înregistrările stocate trebuie să fie păstrate confidențial în măsura prevăzută de legislația federală, de stat și locală. Este responsabilitatea investigatorului site-ului 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 site-ului trebuie să furnizeze o notificare scrisă a acestei intenții de a sponsoriza cu numele persoanei care va accepta responsabilitatea pentru înregistrările transferate și / sau noua lor locație. Sponsorul trebuie notificat în scris și autorizația scrisă trebuie să primească site-ul înainte de distrugerea sau relocarea documentelor de cercetare.

## Referințe

1. Casadevall A, Scharff MD. Revenirea la trecut: cazul tratamentelor pe bază de anticorpi în bolile infecțioase. Boli infecțioase clinice. 1995; 21 (1): 150-161.

2. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski L. Terapie cu anticorpi pasivi pentru boli infecțioase. *Recenzii ale naturii Microbiologie*. 2004; 2 (9): 695-703.
3. Zhang J-S, Chen J-T, Liu Y-X, Zhang Z-S, Gao H, Liu Y și colab. Un studiu serologic asupra neutralizării titrului de anticorpi pentru seruri convalescente SARS. *Jurnal de virologie medicală*. 2005; 77 (2): 147-150.
4. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi T, Idriss B, Sesay F, Lamin J, și colab. Evaluarea sângelui întreg convalescent pentru tratarea bolii virusului Ebola în Freetown, Sierra Leone. *Jurnalul de infecție*. 2017; 74 (3): 302-309.
5. Casadevall A, Pirofski L. Reglarea mediată de anticorpi a imunității celulare și a răspunsului inflamator. *TENDINȚE în Imunologie*. 2003; 24 (9): 474-478.
6. Casadevall A, Scharff MD. Terapie serică revizuită: modele animale de infecție și dezvoltarea terapiei cu anticorpi pasivi. *Agenți antimicrobieni și chimioterapie*. 1994; 38 (8): 1695.
7. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M și colab. Utilizarea terapiei plasmatice convalescente la pacienții cu SARS din Hong Kong. *Revista Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase*. 2005; 24 (1): 44-46.
8. Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu L, Lin J-C, Chan PK, Peng M-Y, și colab. Experiență de utilizare a plasmei convalescente pentru sindromul respirator acut sever în rândul lucrătorilor din asistența medicală dintr-un spital din Taiwan. *Jurnalul de chimioterapie antimicrobiană*. 2005; 56 (5): 919-922.
9. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, și colab. Provocările terapiei cu infuzie plasmatică convalescentă în infecția cu coronavirus respirator din Orientul Mijlociu: o singură experiență de centru. *Terapie antivirală*. 2018; 23 (7): 617-622.
10. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, și colab. Fezabilitatea utilizării imunoterapiei plasmatice convalescente pentru infecția MERS-CoV, Arabia Saudită. *Boli infecțioase emergente*. 2016; 22 (9): 1554.
11. Van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, Van Kasteren PB. Funcțiile efectului anticorpului mediat de Fc în timpul infecției și bolilor respiratorii sincitiale respiratorii. *Frontiere în imunologie*. 2019; 10.
12. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q și colab. Mecanism molecular pentru îmbunătățirea dependenței de anticorpi a intrării coronavirusului. *Jurnalul de Virologie*. 2020; 94 (5).

13. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, și colab. Eficacitatea plasmelor convalescente și a imunoglobulinei hiperimune pentru tratamentul infecțiilor respiratorii acute acute de etiologie virală: o revizuire sistematică și meta-analiză exploratorie. Jurnalul bolilor infecțioase. 2015; 211 (1): 80-90.
14. Crowe JE, Firestone C-Y, Murphy BR. Anticorpul dobândit în mod pasiv suprimă imunitatea humorală, dar nu și cea mediată de celule la șoarecii imunizați cu vaccinuri respiratorii antivirale respiratorii sincitiale vii. Revista de imunologie. 2001; 167 (7): 3910-3918.