

Premessa

Il presente documento si basa sulle indicazioni fornite dal “Position Paper sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della malattia da SARS-CoV2”,* elaborato e condiviso dalle Società Scientifiche SIMTI e SIDEM, e sulla recente Guida Europea : “European Commission Directorate General for Health and Food Safety. *An EU programme of COVID -19 convalescent plasma collection and transfusion: Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use* . Version 1.0 April 4 2020 (Ref.Ares (2020)1993684-058/04/2020) con lo scopo di fornire indicazioni per la definizione di protocolli clinici specifici.

Background e Razionale

L’epidemia dell’infezione COVID-19 è divenuta evento pandemico, ma al momento non ci sono evidenze di trattamenti farmacologici efficaci.

L’immunoterapia passiva effettuata con l’impiego del plasma dei pazienti convalescenti - definito plasma iperimmune o “convalescent plasma”– potrebbe rappresentare un approccio promettente nel trattamento delle infezioni da SARS-CoV-2, anche sulla base delle esperienze maturate in altri paesi (tra cui la Cina)^{1,2}, su una casistica limitata di pazienti. La terapia con plasma da convalescente sembra inoltre essere caratterizzata da un elevato livello di sicurezza, come documentato in tutte le occasioni in cui negli ultimi anni è stata impiegata, ivi compresa la stessa infezione da COVID-19³.

La stessa Commissione Europea, nella recente Guida rivolta agli Stati Membri, ha evidenziato che il plasma iperimmune costituirebbe una terapia a basso rischio immediatamente utilizzabile in categorie selezionate di pazienti ed una alternativa *bridge* a cui fare ricorso nelle more della produzione di un vaccino o della disponibilità di farmaci di comprovata efficacia.

Se i trial clinici attualmente in corso dimostreranno che questa strategia terapeutica è in grado di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2, è possibile che la richiesta di “convalescent-plasma” o “plasma iperimmune” subisca un notevole incremento.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze appare pertanto fondamentale :

- definire quali e quanti potrebbero essere i potenziali donatori di plasma iperimmune, per permettere al Centro Regionale Sangue Emilia-Romagna una quantificazione, una pianificazione ed una standardizzazione del processo di raccolta;
- valutare la applicabilità di un processo standardizzato di raccolta del plasma iperimmune in modo da essere sicuri che i Servizi Trasfusionali siano pronti a far fronte alle richieste del plasma iperimmune sulla base delle attuali normative nazionali di riferimento per l’attività trasfusionale, e nel rispetto delle Good Manufacturing Practices.

L'obiettivo di questo studio sarà quindi quello di comprendere quale potrebbe essere la reale capacità produttiva di plasma iperimmune da parte del Centro regionale Sangue.

Per far questo è pertanto necessario identificare-allo stato attuale delle conoscenze e attraverso uno studio di fattibilità- chi , tra i soggetti infettati e guariti dal COVID-19, può essere considerato idoneo a diventare un possibile donatore di “plasma iperimmune”.

Ciò potrebbe consentire in futuro di affrontare un'eventuale futura produzione su più larga scala.

Pertanto, sono state identificate come arruolabili, due popolazioni distinte, che rappresentano il futuro bacino di raccolta del plasma iperimmune:

- **i pazienti che hanno sviluppato recentissima infezione da SARS-CoV-2, che sono stati precedentemente ospedalizzati o in quarantena fiduciaria a domicilio e che ora sono guariti.** Di questi conosciamo giorno per giorno la numerosità, ma allo stato attuale, ignoriamo quanti di questi potrebbero risultare idonei alla donazione di plasma iperimmune .
- **i donatori periodici volontari di plasma, che hanno contratto l'Infezione da COVID-19 in forma asintomatica o paucisintomatica,** arruolati fra tutta la popolazione dei donatori che si presentano all'aferesi periodica a chiamata. Di questi conosciamo lo stato di idoneità alla donazione, ma al momento – non essendoci stime attendibili circa la sieroprevalenza all'interno della popolazione totale - non conosciamo quanti di questi potrebbero aver sviluppato gli anticorpi anti-Sars-Cov 2 a seguito di infezione asintomatica o paucisintomatica

La presente proposta di ricerca si configura pertanto come studio preliminare di fattibilità, per prepararsi ad un prossimo futuro nel quale sia ipotizzabile una raccolta su più larga scala di plasma iperimmune.

Lo studio quindi, da una parte fornirà informazioni sulla quantità di plasma iperimmune che sarà possibile ottenere dai pazienti guariti, dall'altro darà un'informazione su quella che potrebbe essere la frazione di popolazione di donatori abituali che ha contratto il virus "inconsapevolmente" e che ha quindi sviluppato gli anticorpi, diventando anch'essi potenziali donatori di plasma iperimmune.

Il trial consentirà inoltre di definire e standardizzare la raccolta da donatori periodici di plasma in aferesi e da donatori/pazienti, la produzione e la conservazione del "convalescent-plasma" che, nel caso in cui gli studi di efficacia in corso dimostrassero un beneficio dell'immunoterapia passiva, potrebbe essere somministrato a pazienti con COVID-19, sia in fase avanzata di malattia che più precocemente.

Durante lo studio sarà inoltre effettuato un monitoraggio della safety sulla procedura di aferesi, pratica sicura e peraltro già ampiamente utilizzata in Medicina Trasfusionale.

Nell'ambito dello sviluppo del nuovo Accordo interregionale plasma, sarà possibile inoltre valutare la futura possibilità di realizzare pool specifici dedicati, formati da plasma delle singole Regioni aderenti, con l'obiettivo di produrre anche IgG specifiche.

Va sottolineato in questo contesto che di norma il modello operativo delle attività trasfusionali inserisce la raccolta del plasma da donatore volontario tra i livelli essenziali di assistenza, e ne contempla sia l'uso clinico che la consegna alle Aziende farmaceutiche per il frazionamento industriale, per la produzione di medicinali plasma derivati.

Nell'attuale situazione occorre pertanto valutare anche la donazione di plasma destinata all'uso clinico off label, e la necessità di rendere conformi i requisiti del plasma, come prescritti dalla normativa nazionale ed europea di riferimento, alle caratteristiche del Paziente donatore convalescente/guarito; particolare attenzione va posta inoltre all'uso clinico del prodotto destinato alla terapia dell'infezione da SARS-CoV-2.

Il Centro Regionale Sangue sottoporrà il protocollo clinico all'approvazione del Comitato tecnico-Scientifico dell'Unità di Crisi della Regione perchè venga successivamente utilizzato da tutti i Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale della Regione Emilia-Romagna, dandone contestuale informazione al Centro Nazionale Sangue, previa approvazione da parte Comitati Etici di riferimento, come previsto da Norma di Legge.

Popolazione in Studio

Dall'inizio dell'epidemia in Emilia Romagna i contagiati da COVID-19 sono stati 26876, di cui 15969 guariti. Di questi 6526 sono soggetti maschi, di cui 4421 nella fascia d'età compresa tra i 18 e 60 (Fonte :COVID-19 Counter Regione Emilia Romagna, dato aggiornato all'11 Maggio 2020).

Per quanto riguarda i donatori attivi nell'anno 2019 nella Regione Emilia Romagna, i donatori volontari maschi nella fascia d'età 18-65 anni che hanno effettuato almeno un'afèresi sono stati 15422.

Per quanto riguarda il dato epidemiologico, allo stato attuale non vi sono stime attendibili della siero prevalenza nella popolazione.

Nello Studio verranno considerate due diverse popolazioni di soggetti eleggibili (Gruppo 1 e Gruppo 2), con percorsi di arruolamento diversi.

Gruppo 1: Paziente donatore convalescente/guarito

In questo gruppo vengono selezionate persone con lo scopo di produrre plasma iperimmune da convalescenti.

Si tratta di pazienti con recentissima infezione da SARS-CoV-2, precedentemente ospedalizzati o in quarantena fiduciaria a domicilio, sottoposti a sorveglianza attiva a seguito di test risultato positivo, e documentata guarigione, che aderiscono volontariamente ed in maniera informata alla donazione mediante afèresi di plasma.

La selezione, ed il giudizio di idoneità alla donazione in afèresi del Paziente donatore convalescente/guarito candidabile alla donazione di plasma immune è affidata esclusivamente ai Medici operanti nei Servizi Trasfusionali del territorio regionale, accreditati ed autorizzati alla specifica attività sanitaria.

I pazienti guariti possono essere reclutati solo con lo scopo di produrre plasma iperimmune da convalescente, pertanto la finalità della raccolta di plasma in questo caso è legata alla realizzazione del protocollo in esame.

Criteri di inclusione e requisiti specifici di arruolamento

I requisiti individuati sono applicabili esclusivamente a soggetti guariti da Covid-19, e pertanto, asintomatici e negativi a due tamponi nasali o faringei consecutivi per la ricerca di SARS-CoV-2, con negatività del test NAT peri SARS-CoV-2 su siero/ plasma, in applicazione del documento rilasciato dal Consiglio Superiore di Sanità in data 28 febbraio 2020. L'esecuzione del test NAT è obbligatoria a far data dalla disponibilità dei kit.

- *pazienti maschi*

- donatori in possesso dei requisiti fisici per l'accettazione dei donatori plasma ai sensi dell'All. IV del D.M. 2 novembre 2015
- età maggiore o uguale a 18 anni
- con particolare riferimento ai limiti superiori di età, si raccomanda di applicare i criteri previsti dalla normativa vigente che prevedono la donazione di plasma in aferesi da parte di donatori sino a 60 anni, ovvero la possibilità di accettare in deroga donatori di età superiore previa valutazione dei principali fattori di rischio correlati all'età. La responsabilità di tale scelta è in capo esclusivamente al medico trasfusioni sta addetto alla selezione del donatore, ed alla gestione della procedura aferetica
- valori Hb previsti dalla normativa vigente per la donazione di plasma
- pazienti ospedalizzati o in quarantena fiduciaria a domicilio, sottoposti a sorveglianza attiva a seguito di test risultato positivo, con recentissima documentata infezione da SARS-CoV-2 e documentata guarigione, (come da definizione presente nella Circolare del Consiglio Superiore di Sanità del 28/2/2020)
- Almeno 14 giorni dalla guarigione clinica (risoluzione dei sintomi)
- Almeno 14 giorni dalla documentazione di negatività di due test NAT effettuati a 24 ore uno dall'altro su tampone naso-faringeo , e su plasma/siero effettuati a 24 ore uno dall'altro
- Presenza di anticorpi specifici neutralizzanti anti SARS-COV-2 (>160 con metodica EIA o valore equivalente con altra metodica)^{2,4,5}
- **Criteri di esclusione**
- pazienti di sesso femminile
- Pazienti con infezione attiva in corso
- Pazienti che non soddisfano i criteri di selezione del donatore definiti dal DM 2/11/2015 e dalle Raccomandazioni di matrice comunitaria
- soggetti sottoposti in precedenza a terapia trasfusionale
- Ad integrazione di quanto già previsto dal D.M. 2 novembre 2015, deve essere disponibile per il Paziente donatore convalescente/guarito materiale informativo che illustri almeno:
 - informazioni relative ai criteri di selezione di donatori di plasma iperimmune da soggetti con pregressa infezione documentata di SARS-COV-2
 - consenso informato al trattamento dei dati personali conforme al D.M. 2 novembre 2015
 - consenso informato alla donazione in aferesi ed al prelievo di campioni da utilizzare per le indagini sierologiche e molecolari previste per la validazione biologica del plasma iperimmune, nonché alla loro eventuale conservazione in sieroteche , finalizzata a successive indagini epidemiologiche.

- Le attività di selezione del Paziente donatore convalescente/guarito candidato alla produzione di plasma iperimmune sono svolte esclusivamente nei locali dell'ambulatorio di Medicina Trasfusionale / Aferesi Terapeutica.
- L'accertamento dell'identità del donatore deve essere effettuato nel rispetto della normativa vigente.
- L'accettazione del Paziente donatore convalescente/guarito deve obbligatoriamente prevedere l'inserimento dei suoi dati nel Sistema Gestionale Informatico in uso presso il Servizio Trasfusionale

Si ribadisce la necessità di una attenta valutazione clinica del paziente-donatore, con particolare riferimento ai criteri previsti dalla normativa vigente a tutela della salute del donatore che dona in aferesi

Reclutamento

I pazienti convalescenti/guariti potenziali donatori verranno reclutati in seguito a formale richiesta dell'Unità Clinica che ha avuto in carico il paziente.

L'Unità Clinica richiedente (Malattie Infettive, Medicina Interna, Terapia Intensiva o sub intensiva o altre Unità Cliniche che aderiscono al progetto regionale) rende disponibile, ai fini della donazione di plasma iperimmune, in aggiunta al questionario anamnestico, previsto dal D.M. 2 novembre 2015, che il paziente convalescente/guarito dovrà compilare al momento della donazione, una relazione che documenti:

- la guarigione in atto e le date di esecuzione dei tamponi effettuati nonché la negatività del test NAT per SARS-CoV-2 su siero/plasma, obbligatorio a far data della disponibilità dei kit
- la tipologia dei sintomi pregressi
- la tipologia delle terapie in atto e pregresse (con relativo elenco dei farmaci e della posologia)

La cartella sanitaria del paziente/donatore deve essere compilata ed aggiornata integrandola con i parametri specifici per la selezione del donatore di plasma iperimmune (vedi allegato)

L'Unità Clinica provvederà a raccogliere il Consenso Informato, ovvero l'esplicito dissenso, alla partecipazione allo Studio

Il paziente deve essere stato preventivamente informato a mezzo di apposito materiale informativo, prima di essere inviato ai Servizi Trasfusionali.

Si ribadisce inoltre che è opportuno che la procedura aferetica da paziente- donatore si svolga nell'Ambulatorio di Medicina Trasfusionale/ Aferesi Terapeutica, come sede più adeguata.

I test devono essere eseguiti all'interno dei Servizi Trasfusionali (o nel Centro di Lavorazione e Qualificazione Biologica di riferimento per Area Vasta), come previsto dalla normativa vigente, essendo test di validazione dell'unità trasfusionale.

Si ritiene opportuno che , nelle Aziende Sanitarie e Ospedaliere aderenti al protocollo, si costituisca un Team dedicato, multi professionale e multi specialistico, coordinato dal Servizio Trasfusionale , comprendente i professionisti delle Unità Cliniche coinvolte, a garanzia della corretta gestione del percorso intraospedaliero e della sicurezza di donatore e ricevente, denominato Plasma-COVID Unit.

Gruppo 2: Donatori volontari periodici che hanno contratto l'Infezione da COVID-19 in forma asintomatica o paucisintomatica

Questo secondo gruppo è costituito da donatori abituali di sesso maschile che hanno contratto la malattia in forma asintomatica o paucisintomatica e che ne sono guariti, rientrando appieno nella categoria di donatori disponibili per la raccolta di "convalescent plasma", in una popolazione che ha il vantaggio di non richiedere l'applicazione di alcuna deroga ai requisiti di ammissione alla donazione, presentando già *de facto* le specifiche richieste ad un donatore.

Questo secondo gruppo di persone costituisce una fonte verosimilmente importante di plasma iperimmune; anche sulla base delle stime riferite al possibile numero di soggetti asintomatici o paucisintomatici¹ che hanno contratto il COVID; prova ne è che i Servizi Trasfusionali, con il passare delle settimane, stanno ricevendo un numero sempre maggiore di PDI (Post Donation information), che sono probabilmente attribuibili ad infezioni subcliniche o di lieve entità .

Criteria di inclusione

- donatori volontari abituali che effettuano la donazione di plasma in aferesi; che hanno contratto la malattia in forma asintomatica o paucisintomatica.
- pazienti maschi
- età maggiore di 18 anni
- con particolare riferimento ai limiti superiori di età, si raccomanda di applicare i criteri previsti dalla normativa vigente che prevedono la donazione di plasma in aferesi da parte di donatori sino a 60 anni, ovvero la possibilità di accettare in deroga donatori di età superiore previa valutazione dei principali fattori di rischio correlati all'età. La responsabilità di tale scelta è in capo esclusivamente al medico trasfusioni sta addetto alla selezione del donatore, ed alla gestione della procedura aferetica
- donatori in possesso dei requisiti fisici per l'accettazione dei donatori plasma ai sensi dell'All. IV del D.M. 2 novembre 2015
- valori Hb previsti dalla normativa vigente per la donazione di plasma
- Valutazione del test qualitativo IgG anti SARS-CoV-2 (test effettuato solo dopo aver raccolto il consenso informato del donatore)
- Presenza di anticorpi specifici neutralizzanti anti SARS-COV-2 (test effettuato solo dopo aver raccolto il consenso informato del donatore)
- Intervallo dalla guarigione clinica della malattia di almeno 28 giorni, (quindi clinicamente assenza di sintomi riconducibili a COVID), pari o superiore al doppio del periodo di incubazione, come raccomandato dalla "Guida per la preparazione, l'uso e l'Assicurazione di qualità degli emocomponenti" edita dal consiglio d'Europa- EDQM"

-
- **Criteri di esclusione**
- Donatori di sesso femminile
- Donatori con infezione attiva in corso
-

La cartella del donatore periodico deve essere compilata ed aggiornata integrandola con i parametri specifici per la selezione del donatore di plasma iperimmune

È opportuno che la procedura aferetica da donatore si svolga nei locali dedicati alle attività di plasmateresi produttiva dei Servizi Trasfusionali. Ove la attività di plasmateresi produttiva sia demandata in convenzione alle Unità di Raccolta associative, è responsabilità del Direttore del Servizio Trasfusionale concordare con le Associazioni e Federazioni di donatori e formalizzare in apposito documento, approvato dalla Direzione Sanitaria, da inviare per valutazione al Centro Regionale Sangue, le modalità operative ed organizzative per garantire il pieno rispetto del protocollo.

L'accertamento dell'identità del donatore deve essere effettuato nel rispetto della normativa vigente. L'accettazione del donatore deve obbligatoriamente prevedere l'inserimento dei suoi dati nel Sistema Gestionale Informatico in uso presso il Servizio Trasfusionale.

Descrizione della Metodica validata utilizzata per la titolazione degli anticorpi anti SARS-COV

Il dosaggio degli anticorpi IGg anti SARS-COV-2 avverrà attraverso tecnica immunometrica di tipo qualitativo; il saggio quantitativo degli anticorpi specifici neutralizzanti anti S1 e anti S2 anti Sars COV 2 avverrà attraverso specifico saggio immunologico.

I test utilizzati dalla piattaforma saranno esclusivi e specifici per tali rilevazioni, ed utilizzati secondo quanto previsto e dichiarato in scheda tecnica.

La Piattaforma utilizzata dovrà possedere tutte le specifiche previste da Normativa vigente, certificata ed idonea ad eseguire test immunoenzimatici, ed in uso presso i Servizi Trasfusionali o i Centri di lavorazione Sangue di Area vasta.

Reclutamento

Il loro reclutamento può avvenire molto semplicemente, dopo aver raccolto il Consenso informato, effettuando una ricerca qualitativa delle IGg specifiche e, nel caso di positività, una successiva titolazione di anticorpi anti SARS-CoV-2 nella popolazione dei donatori abituali di plasmateresi all'atto della donazione.

I donatori abituali di plasma in aferesi saranno sottoposti all'esecuzione del test sierologico per la ricerca di anticorpi specifici neutralizzanti anti SARS-COV, titolo ≥ 160 effettuato con metodica EIA, previa informativa da parte del medico addetto alla selezione.

Deve essere disponibile per il donatore periodico materiale informativo che illustri almeno:

- informazioni relative ai criteri di selezione di donatori di plasma iperimmune
- consenso informato al trattamento dei dati personali conforme al D.M. 2 novembre 2015
- consenso informato alla donazione in aferesi, ai sensi del D.M. 2 novembre 2015

- consenso informato specifico per la donazione in aferesi di plasma iperimmune, con specifico riferimento al prelievo di campioni da utilizzare per le indagini sierologiche e molecolari previste per la validazione biologica del plasma iperimmune, nonché alla loro eventuale conservazione in sieroteche, finalizzata a successive indagini epidemiologiche

Il medico Trasfusionista addetto alla selezione del donatore in aferesi provvederà a raccogliere il Consenso Informato, ovvero l'esplicito dissenso, alla partecipazione allo Studio.

Per la procedura di raccolta del plasma in aferesi devono essere garantiti i requisiti previsti dalla normativa vigente.

La raccolta del plasma, da effettuarsi nel rispetto della volemia del donatore, prevede un volume massimo di 600 cc di plasma al netto dell'anticoagulante, e viene eseguita secondo gli standard già in uso presso i Servizi Trasfusionali, ed eventualmente presso le Unità di raccolta.

Requisiti per la definizione dello Standard di Prodotto "Sacca di plasma iperimmune"

1. Requisiti specifici

La raccolta di plasma da aferesi deve raggiungere un volume di almeno 500 ml di plasma.

Le unità raccolte devono risultare negative ai test di qualificazione biologica previsti dalle vigenti disposizioni (HIV, HBV, HCV sierologia e molecolare, Sifilide sierologia)⁵

Devono essere testate come di consueto per gli esami previsti dal D.M. 2 novembre 2015 per la donazione di plasma in aferesi.

Le disposizioni nazionali di cui al Prot. CNS 788 del 25/3/2020 prevedono inoltre l'esecuzione obbligatoria dei seguenti test aggiuntivi, eseguiti ad ogni donazione:

- HAV RNA
- PVB19 DNA
- HEV RNA
- SARS-CoV-2 RNA mediante metodica molecolare validata

È opportuno eseguire inoltre i seguenti test ad ogni donazione:

- Immunoglobuline (IgA, IgM, IgG)
- Un adeguato titolo di anticorpi specifici neutralizzanti anti SARS-COV-2 (>160 con metodica EIA o valore equivalente con altra metodica)^{2,4,5}, test eseguito con metodica validata
- I test devono essere eseguiti all'interno dei Servizi Trasfusionali (o nel Centro di Lavorazione e Qualificazione Biologica di riferimento per Area Vasta), come previsto dalla normativa vigente, essendo test di validazione dell'unità trasfusionale.

Requisiti di tracciabilità.

In questo caso, in cui la raccolta di plasma in aferesi è dedicata esclusivamente alla realizzazione del protocollo qui descritto è opportuno identificare correttamente il prodotto, o attraverso codice UNI, o con altre soluzioni che permettano l'utilizzo esclusivo per lo scopo definito, garantendo la completa tracciabilità

A fronte dell'esigenza di standardizzare le modalità informatiche di gestione di tutto il percorso di raccolta, produzione e trasfusione a paziente del plasma iperimmune, stante la attuale disomogeneità dei Sistemi Gestionali Informatici presenti sul territorio regionale, il Centro Regionale Sangue costituirà un apposito Gruppo di Lavoro al fine di individuare criteri omogenei, che consentano di differenziare informaticamente le unità di plasma raccolta da paziente / donatore convalescente con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19) e le unità raccolte da donatori periodici, tramite apposita codifica, che consentirà di differenziare anche i relativi prodotti e garantire la loro cessione a paziente solo nel caso in cui tutti gli esami di validazione rispettino i requisiti previsti.

Sarà responsabilità dei Direttori dei Servizi Trasfusionali sviluppare tali modifiche all'interno dei singoli Sistemi gestionali informatici attualmente in uso.

2. Requisiti per l'inattivazione virale del plasma

Tutto il plasma ottenuto da pazienti convalescenti e da donatori abituali deve essere sottoposto a metodiche di riduzione dei patogeni di riconosciuta efficacia e approvate per questo emocomponente, ai fini della prevenzione del rischio infettivo, poiché tali procedure inattivano gli agenti infettivi eventualmente presenti nel plasma.

I Requisiti dei metodi di inattivazione virale devono:

- Inattivare efficacemente i virus
- Salvaguardare l'attività biologica del prodotto
- Lasciare inalterate le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto
- Non aumentare l'immunogenicità della molecola

3. Requisiti per lo stoccaggio

Le unità di plasma ottenuto da pazienti convalescenti e da donatori abituali per l'utilizzo previsto dal presente protocollo clinico devono essere conservate separatamente rispetto alle unità destinate all'uso clinico o al frazionamento industriale.

Le unità o le aliquote di plasma iperimmune devono essere correttamente identificate (plasma da donatore, plasma da paziente/donatore) e conservate in congelatori dedicati e opportunamente identificati.

Le unità di plasma iperimmune devono essere inoltre conservate in scomparti dedicati, chiaramente contrassegnati (plasma da donatore, plasma da paziente/donatore).

Tali modalità di stoccaggio devono essere chiaramente descritte in appositi protocolli redatti dai singoli Servizi Trasfusionali (o Centri di Lavorazione e Qualificazione Biologica).

Obiettivi dello Studio

PER IL GRUPPO 1 (Pazienti convalescenti/guariti)

Obiettivo primario

- numero di unità idonee all'utilizzo come plasma iperimmune sul totale di unità raccolte, considerando quanto definito dai Requisiti Specifici dello Standard di Prodotto (in particolare: titolo anticorpale > 160 definito secondo metodica EIS, test di qualificazione biologica ai sensi del D.M. 2 Novembre 2015, test specifici)

Obiettivo secondario

- Numero di pazienti risultati idonei alla donazione rispetto al numero di pazienti che hanno accettato di partecipare allo Studio
- Valutazione della sicurezza delle procedure di aferesi (misurata come numero di eventi avversi o side effects)

PER IL GRUPPO 2 (Donatori volontari periodici asintomatici/paucisintomatici con anticorpi anti SARS-COV-2)

Obiettivo Primario

- numero di unità idonee all'utilizzo come plasma iperimmune, secondo quanto definito dai Requisiti Specifici dello Standard di Prodotto (in particolare: titolo anticorpale, > 160, test di qualificazione biologica Ai sensi del D.M 2 Novembre 2015, , test specifici)

Obiettivo secondario

- Numero di donatori positivi agli anticorpi neutralizzanti anti SARS-COV 2 sul totale di donatori in aferesi afferenti al Settore Raccolta del Servizio Trasfusionale (o Unità di Raccolta)
- Valutazione della sicurezza delle procedure di aferesi (misurata come numero di eventi avversi o side effects)

Analisi Statistica

Non è previsto nessun tipo di confronto fra i due gruppi.

Lo studio non si propone né una stima di sieroprevalenza, né alcuna indagine di carattere epidemiologico.

Pertanto per la valutazione statistica, si rimanda ad indici sintetici ed analisi statistica descrittiva.

Durata dello Studio:

Lo studio si concluderà il 31 Dicembre 2020, eventualmente prorogabile se richiesto dal Servizio Assistenza Ospedaliera della Regione Emilia Romagna, in relazione alle future eventuali necessità contingenti riferite alla gestione dell'emergenza COVID.

Monitoraggio del protocollo di studio.

L'attività di raccolta effettuata dal SIMT deve essere comunicata esclusivamente al Centro Regionale Sangue (CRS), che provvederà a fornire i dati al Centro Nazionale Sangue (CNS). La segnalazione deve includere il numero delle unità donate e validate.

Deve inoltre essere segnalato esclusivamente al Centro Regionale Sangue, per le comunicazioni successive al livello nazionale, l'eventuale utilizzo clinico dell'unità di plasma iperimmune, utilizzando specifica modulistica.

Si raccomanda di rispettare il sopra descritto flusso informativo verso il Centro Regionale Sangue e il Servizio Assistenza Ospedaliera della Regione Emilia Romagna, al fine di favorire la corretta gestione ed elaborazione dei dati regionali, prima dell'invio al livello nazionale di riferimento.

Le unità di plasma validate dai SIMT (o Centri di Lavorazione e Qualificazione Biologica) ed ivi congelate sono rese disponibili per le Unità Cliniche delle Aziende sanitarie che le hanno raccolte e per le rimanenti Aziende sanitarie regionali che ne facciano richiesta.

Servizi Trasfusionali e Unità Cliniche Coinvolte

Si raccomanda di costituire, a livello delle singole Aziende e con atto formale della Direzioni Sanitaria, un "plasma COVID Unit" aziendale con caratteristica di multidisciplinarietà, formato da Professionisti rappresentativi delle Unità Cliniche e del Servizio Trasfusionale aderenti al protocollo.

Il gruppo di lavoro collaborerà al fine di creare le migliori condizioni organizzative per favorire coerentemente lo sviluppo del Protocollo.

La Direzione Sanitaria individuerà il Coordinatore della plasma COVID Unit.

La "plasma COVID Unit" avrà il compito di elaborare specifica Procedura Operativa Locale (o di Area Vasta).

La procedura dovrà essere conforme e coerente con le indicazioni fornite in questo documento, e approvata formalmente dalla Direzione Sanitaria, e potrà essere applicata esclusivamente previa

approvazione da parte del Centro Regionale Sangue e del Servizio Assistenza Ospedaliera della Regione Emilia Romagna.

Scenari di possibile futuro Impiego Clinico

Allo stato attuale non si dispone di evidenze conclusive sull'indicazione all'impiego del prodotto.

I protocolli clinici in corso contribuiranno a definire se e quanto questo approccio terapeutico migliori la prognosi dei pazienti affetti da forme gravi di infezioni da SARS-CoV-2.

Sarà compito del Centro regionale Sangue, in collaborazione con i Plasma-Covid Unit Aziendali definire un successivo Protocollo per la Sperimentazione di Plasma iperimmune da destinare all'impiego su pazienti affetti da COVID-19, nel rispetto di quanto previsto dalla Normativa vigente in ambito di Sperimentazioni cliniche.

Bibliografia

1. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020, Feb 27
2. SOO YOY et al Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676–678
3. Mair-Jenkins J et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2015;211:80–90.
4. AAVV. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015 Nov 19;4:709.
5. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44–46.