

In data 14 Aprile 2021, il Comitato Etico delle Aziende Sanitarie della Regione Umbria riunitosi in Video-conferenza, ha discusso la posizione da assumere rispetto alle richieste da parte di diversi Centri Clinici della regione Umbria, di uso compassionevole del Plasma da Convalescenti per il trattamento dei pazienti ospedalizzati affetti da SARS-CoV-2.

1. PREMESSA

La procedura prevista per la richiesta di autorizzazione all'uso compassionevole del Plasma da Convalescenti era stata già approvata in un periodo precedente all'insediamento dell'attuale Comitato Etico e prevedeva che, per ottenere parere favorevole al trattamento dei pazienti, tra le altre cose, fossero rispettati i criteri di inclusione definiti nel protocollo dello studio "TSUNAMI". Questo studio (multicentrico, randomizzato, controllato) era stato a suo tempo approvato da AIFA tra i progetti nazionali di ricerca clinica per sperimentare nuovi interventi terapeutici nell'ambito del trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. Lo studio aveva come principale oggetto di valutazione i pazienti ospedalizzati affetti da una polmonite in corso di infezione da SARS-CoV-2, in presenza di compromissione respiratoria lieve-moderata.

Nonostante lo studio "TSUNAMI" sia stato concluso nel Settembre del 2020, la procedura di richiesta di uso compassionevole presso il Comitato Etico, nella regione Umbria, era stata mantenuta in atto nell'attesa della comunicazione dei risultati dello studio stesso avvenuta nei giorni scorsi.

2. PLASMA DA CONVALESCENTI E TRATTAMENTO DI COVID-19: EVIDENZE DISPONIBILI

Efficacia

Attualmente risultano pubblicati 10 Studi (di cui 2 meta-analisi):

- 3 su 8 sono stati interrotti precocemente per non raggiungimento degli obiettivi o numero inconsistente di pazienti^{7,13,18}.
- 5 su 8 restanti non giungono a conclusioni univoche in particolare per quanto riguarda "end-point" importanti quali la mortalità, e presentano limiti metodologici (p.e. serie di casi, studi retrospettivi, studi randomizzati in aperto, popolazioni di pazienti eterogenee, analisi "ad interim" o pubblicazione su riviste non "peer reviewed")^{2,3,8,14,15}.
- Le due meta-analisi non giungono a conclusioni definitive per limitate e non omogenee informazioni provenienti dagli studi disponibili inclusi^{17,19}.

Posizioni Ufficiali di Enti regolatori e Società scientifiche sull'uso del Plasma da Convalescenti

- Le linee guida del NIH⁴ (National Institute of Health) USA dichiarano che, per il momento, non sono disponibili sufficienti evidenze per prescrivere o non prescrivere il Plasma di Convalescenti;
- Le linee guida della "Surviving Sepsis Campaign"⁵ USA non raccomandano l'utilizzazione del Plasma di Convalescenti nei pazienti affetti da COVID19 in forma grave.
- Le linee guida della IDSA (Infectious Diseases Society of America)¹² non raccomandano l'uso routinario del Plasma dei Convalescenti ma solo nell'ambito di studi clinici controllati.
- Food and Drugs Administration (FDA), dopo una prima autorizzazione in emergenza (EUA)⁹, ne ha limitato l'uso ai soli preparati garantiti contenere un alto titolo di Ig neutralizzanti e solo per i pazienti ospedalizzati, nelle fasi precoci di malattia o in pazienti con dimostrato deficit della immunità umorale o incapaci di garantire una naturale risposta immunitaria¹⁶.
- Ancora NIH, dopo che la FDA ha autorizzato l'uso in Emergenza del plasma da convalescenti in USA^{9,16} ha ribadito¹¹ che in realtà non esistono evidenze per raccomandarne o meno la prescrizione. Nello stesso tempo, relativamente agli effetti indesiderati, ha sottolineato che sebbene le reazioni avverse conseguenti alla somministrazione di plasma da convalescenti siano poco frequenti esistono comunque dei rischi a lungo termine, non ultimo quello che l'uso di plasma può attenuare la risposta immune naturale al SARS-COV2.
- AIFA non enumera il Plasma di Convalescenti tra le alternative terapeutiche per il trattamento del COVID-19.
- La SANFORD guide²⁰, manuale autorevole di terapia delle malattie infettive di cui si è resa recentemente disponibile una versione aggiornata, ribadisce che l'efficacia del plasma di convalescenti è incerta, con potenziale efficacia in pazienti con malattia in fase iniziale e che siano a rischio di progredire alla forma severa.

Sicurezza

L'uso del Plasma da Convalescenti è stato dimostrato determinare i seguenti effetti collaterali :

- Comuni rischi trasfusionali.
- Reazioni allergiche trasfusionali.
- TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload).
- TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury).
- Rischio teorico di ADE (Antibody-dependent Enhancement) presumibilmente causato dagli anticorpi già (eventualmente) esistenti nel paziente per precedenti contatti con altri coronavirus.
- La somministrazione di plasma iperimmune, in profilassi, potrebbe interferire con i processi biologici implicati nella formazione della immunità naturale.

FDA (USA): In una popolazione ospedaliera affetta da COVID19 composta da 20.000 pazienti sottoposti a Plasma da Convalescenti, gli eventi avversi segnalati sono stati¹⁰:

- a) Reazioni trasfusionali (<1%),
- b) eventi tromboembolici e trombotici (< 1%)
- c) eventi cardiaci (3%)
- d) TACO (<1%)
- e) TRALI (<1%)
- f) reazioni allergiche anafilattiche gravi

Nei pazienti ospedalizzati più critici la mortalità è stata più alta nei pazienti trattati con plasma rispetto ai non trattati.

3. I RISULTATI DELLO STUDIO TSUNAMI

Lo studio ha confrontato l'effetto del plasma da convalescenti ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti ($\geq 1:160$), associato alla terapia standard, rispetto alla sola terapia standard in pazienti con COVID-19 e polmonite con compromissione ventilatoria da lieve a moderata (definita da un rapporto PaO_2/FIO_2 tra 350 e 200). I pazienti potevano essere inclusi nello studio entro dieci giorni dall'esordio della malattia SARS-CoV-2 relata. Hanno partecipato allo studio 27 centri clinici distribuiti in tutto il territorio nazionale che hanno arruolato 487 pazienti (di cui 324 in Toscana, 77 in Umbria, 66 in Lombardia e 20 da altre regioni). Le caratteristiche demografiche, le comorbidità esistenti e le terapie concomitanti sono risultate simili nei due gruppi di pazienti, 241 assegnati al trattamento con plasma e terapia standard (231 valutabili), e 246 alla sola terapia standard (239 valutabili). Nell'analisi primaria non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'end-point primario ("necessità di ventilazione meccanica invasiva, definita da un rapporto tra $PaO_2/FIO_2 < 150$, o decesso entro trenta giorni dalla data di randomizzazione") tra il gruppo randomizzato a ricevere plasma iperimmune e quello randomizzato a terapia standard. L'analisi per sottogruppi ha confermato l'assenza di differenze significative tra i due gruppi di trattamento. Solo nel caso dei pazienti con insufficienza respiratoria meno grave (rapporto $PaO_2/FIO_2 \geq 300$ all'arruolamento), è emerso un segnale a favore del plasma che non ha però raggiunto la significatività statistica ($p=0.059$). Il trattamento è risultato complessivamente ben tollerato, anche se gli eventi avversi sono risultati più frequenti nel gruppo randomizzato a terapia con plasma iperimmune.

Nel complesso lo studio TSUNAMI non ha quindi evidenziato un beneficio del plasma nella popolazione studiata in termini di riduzione del rischio di peggioramento dell'insufficienza respiratoria o morte nei primi trenta giorni. I risultati dello studio TSUNAMI sono in linea con quelli della letteratura internazionale, prevalentemente negativa, fatta eccezione per casistiche di pazienti trattati molto precocemente con plasma ad alto titolo anticorpale.

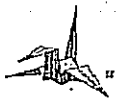
4. CONCLUSIONI

Sulla base dell'analisi delle evidenze fino ad oggi disponibili e dei risultati dello stesso studio TSUNAMI, non essendo dimostrato ad oggi un sicuro beneficio dell'uso del Plasma da Convalescenti nella popolazione di pazienti affetti da COVID-19 (essendo comunque descritta l'esistenza di effetti collaterali conseguenti al trattamento), il Comitato Etico delle Aziende Sanitarie della Regione Umbria non ritiene più appropriato autorizzare l'uso del Plasma da Convalescenti (incluso l'uso compassionevole) se non nell'ambito di studi clinici sperimentali controllati il cui iter autorizzativo

dovrà seguire le regole previste dalla normativa vigente o fino alla disponibilità di “robuste” evidenze sulla efficacia del Plasma da Convalescenti in popolazioni selezionate.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Bloch et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 April 7 (in press: preview).
2. C Shen et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 March 27 (epub).
3. K Duan et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *Medrxiv* 2020 March 16.
4. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed October 14, 2020.
5. W Alhazzani et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19. *Crit Care Med* 2020 March 27 (epub). Available at: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/onlinefirst/surviving_sepsis_campaign_guidelines_on_the_95707.aspx. Accessed June 8, 2020.
6. FDA. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>. Accessed April 14, 2020.
7. L Li et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460.
8. MJ Joyner et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021 January 13 (epub).
9. FDA. Convalescent plasma Emergency Use Authorization (EUA) letter. Available at: <https://www.fda.gov/media/141477/download>. Accessed August 23, 2020.
10. MJ Joyner et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368917/pdf/main.pdf>. Accessed October 1, 2020.
11. AK Pau et al. Convalescent plasma for the treatment of COVID-19: perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med* 2020 September 25.
12. A Bhimraj et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 September 25 (epub).
13. A Gharbharan et al. Convalescent plasma for COVID-19: A randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020 July 3 (epub). Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>. Accessed October 14, 2020.
14. A Agarwal et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open-label phase II multicentre randomised controlled trial. (PLACID Trial). *BMJ* 2020 October 22 (epub).
15. VA Simonovich et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:619.
16. FDA In Brief: FDA updates emergency use authorization for COVID-19 convalescent plasma to reflect new data. February 4, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>. Accessed February 10, 2021.
17. P Janiaud et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021 February 26 (epub).



CER
Comitato
Etico
Regionale

Azienda Ospedaliera di Perugia



Direzione Generale e Sede Amministrativa: Piazzale Giorgio Menghini, 8/9 – 06129 PERUGIA
Sede Legale: Ospedale Santa Maria della Misericordia – Sant'Andrea delle Fratte – 06132 PERUGIA
Partita I.V.A. e C. F. 02101050546 – Tel 075.5781 – Sito Internet: www.ospedale.perugia.it

18. R Libster et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021; 384:610.
19. Khai Li ChalSarah et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Review – Intervention. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub3/full>
20. SANFORD GUIDE WEB Edition; <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus>