

PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA RACCOLTA DEL PLASMA CONVALESCENTE DA DONATORE GUARITO DA COVID-19 PER L'USO CLINICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 IN FASE ATTIVA.

(A cura del gruppo di lavoro composto da Dott.ssa R. Chianese, Dott.ssa G. De Silvestro, Dott. A. Ostuni, Dott. D. Focosi, Dott.ssa I. Pati, Dott. G. Marano, Dott.ssa S. Pupella, come modificato a seguito delle richieste delle SRC raccolte in data 28-10-20)

Premesso che:

1. il presente documento si propone di dare linee di indirizzo relative alla produzione del plasma convalescente COVID-19 da impiegare nell'ambito di protocolli clinici sperimentali o di eventuali usi compassionevoli (autorizzati dai Comitati Etici), sostituendo (aggiornando) il precedente Prot. n. 0788.CNS.2020;
2. ad oggi, sono stati pubblicati studi randomizzati controllati (RCT) sull'uso terapeutico del plasma convalescente, che riportano risultati inconclusivi o negativi circa l'efficacia¹ e con bias, nel disegno sperimentale, tali da ravvisare la necessità di intraprendere ulteriori RCT;
3. è priorità nazionale completare l'arruolamento nell'ambito degli RCT in corso per meglio definire l'efficacia del trattamento, nell'ipotesi che possa in futuro rappresentare un LEA;
4. risultano attualmente registrati sul sito clinicaltrials.gov 4 RCT (TSUNAMI, LIFESAVER e COV2-CP, NCT04428021 - PLACO-COVID);
5. il numero dei pazienti arruolati nel braccio di trattamento plasma degli RCT censiti ammonta a circa 670 pazienti; il CNS, con la collaborazione delle Strutture regionali per il coordinamento delle attività trasfusionali (SRC), verificherà lo stato dell'arte degli studi in corso al fine di monitorare periodicamente il numero di pazienti che necessitano di plasma convalescente;
6. allo stato attuale esistono, sul territorio nazionale, banche regionali di plasma convalescente (qualificato o meno per titolo di anticorpi neutralizzanti) per un totale di diverse centinaia di unità, in grado di soddisfare buona parte delle richieste per i suddetti pazienti; a riguardo il CNS fornirà un aggiornamento sul quantitativo di unità correttamente qualificate;
7. la letteratura scientifica è concorde nell'identificare i pazienti guariti da COVID-19 con pregressa malattia sintomatica e/o ospedalizzati come potenziale coorte di donatori con più alto titolo di anticorpi neutralizzanti.

Considerato che:

1. il plasma convalescente da guarito COVID-19 è un prodotto unico (identificato con codice 50 per la plasmaferesi "madre" e 51 per le aliquote "figlie") raccolto da soggetto COVID-19 guarito secondo i disposti normativi attualmente vigenti, caratterizzato da un adeguato titolo di anticorpi neutralizzanti;

¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.20196212v1>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.20187252v2>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>

2. il titolo di anticorpi neutralizzanti minimo, potenzialmente in grado di conferire beneficio clinico, è stabilito, nell'ambito del protocollo TSUNAMI, in $\geq 1:160$ nonostante non vi siano ancora definitive evidenze scientifiche al riguardo;
3. il test di neutralizzazione virale (VNT), metodica in house, è attualmente considerato il metodo di riferimento per la rilevazione e la titolazione degli anticorpi in grado di neutralizzare il SARS-CoV-2, i cui limiti di variabilità inter-laboratorio sono stati ridotti dal gruppo di lavoro del progetto TSUNAMI che ha unificato a livello nazionale l'isolato virale, la linea cellulare competente e il protocollo;
4. il VNT, sebbene poco scalabile con le metodiche attuali, è sostenibile logisticamente (anche tramite modelli di centralizzazione interregionale) per gli attuali fabbisogni (Protocollo Tsunami), e garantisce tempi di refertazione compatibili con il timing della donazione a fronte di una definizione dei laboratori di riferimento e dei rispettivi volumi di attività di accesso/laboratorio;
5. il timing dell'esecuzione del VNT (prima o dopo la raccolta) lascia inalterati i costi ed i carichi di lavoro per il laboratorio che li esegue, tuttavia la sua esecuzione prima della raccolta evita procedure di plasmaferesi inefficaci per la qualità del prodotto ad uso terapeutico e appare eticamente più appropriata rispetto alla tutela della salute del donatore/paziente convalescente riducendo il rischio di eventi avversi correlati a donazioni non motivate;
6. l'utilizzo dei soli test sierologici ad alta processività, finalizzato ad identificare i donatori da sottoporre a plasmaferesi, attualmente non è praticabile in relazione alle unità di plasma da destinare al protocollo nazionale Tsunami, in ragione del rischio di raccogliere unità non rispondenti ai requisiti richiesti ² nel contesto indicato;
7. alla luce degli attuali fabbisogni, appare cost-effective focalizzarsi su candidati donatori guariti con pregressa malattia sintomatica e/o ospedalizzati per massimizzare le probabilità di intercettare donatori con titolo adeguato di anticorpi neutralizzanti;
8. data la cinetica di calo del titolo di anticorpi neutralizzanti e la necessità di raccogliere plasma convalescente ad alto titolo nelle fasi precoci post-guarigione, le probabilità di incorrere in deroghe ai requisiti di selezione del donatore previste dal D.M. 2/11/2015 rimangono elevate;
9. lo scongelamento dell'unità di plasma convalescente e l'impossibilità di ricongelare le aliquote non trasfuse, renderebbe necessaria un'estensione del periodo di conservazione a $4 \pm 2^\circ\text{C}$ dalle 24 h, previste dal D.M. 2/11/2015, a non oltre 5 giorni, come già stabilito dalla linea guida EDQM per il trattamento dell'emorragia massiva;
10. in ragione dei rischi potenzialmente associati al ricorso al donatore in deroga e alla potenziale contaminazione del prodotto derivante da una prolungata conservazione a 4°C , si ritiene opportuno prevedere l'applicazione dell'inattivazione dei patogeni di comprovata efficacia come misura aggiuntiva di sicurezza a tutela del ricevente;

² <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2170>

11. in ragione della scarsa rilevanza clinica delle infezioni da virus HAV, HEV e Parvovirus B19 (PRV-B19) si ritiene non necessaria l'esecuzione delle 3 NAT aggiuntive per HAV, HEV e PRV-B19;
12. alla luce degli attuali fabbisogni, la donazione in plasmateresi singola rimane la modalità preferenziale.

Si propone l'algoritmo di seguito indicato:

1. riscontro dell'avvenuta guarigione del candidato donatore attraverso l'esito negativo del test molecolare per la ricerca di SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo secondo le indicazioni previste dai disposti ministeriali vigenti;
2. accesso del candidato donatore per la valutazione dell'idoneità anamnestica e clinica alla plasmateresi e per l'identificazione del profilo sierologico e successiva misurazione del titolo VNT;
3. accesso alla donazione programmata di plasmateresi singola dei candidati donatori idonei, con titolo VNT adeguato; Il soggetto reclutato può risultare idoneo se sono trascorsi almeno 28 giorni dalla documentata guarigione;
4. registrazione di eventuali deroghe ai criteri di idoneità previsti dalla vigente normativa e raccolta del consenso informato;
5. qualificazione biologica, validazione, etichettatura, congelamento e conservazione secondo le procedure in essere del servizio trasfusionale, conformi ai requisiti normativi vigenti;
6. trattamento con un sistema di inattivazione dei patogeni di ogni donazione di plasma convalescente, secondo le procedure in essere del servizio trasfusionale;
7. identificazione dell'unità come "unità di plasma raccolto da paziente-donatore convalescente con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19" recante indicazione del titolo derivante dal test di neutralizzazione;
8. conservazione del plasma convalescente separatamente rispetto alle altre unità destinate all'uso clinico o al frazionamento industriale;
9. scongelamento dell'unità per uso clinico e conservazione a $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ per un periodo non superiore a 5 giorni.

Sebbene il presente protocollo si focalizzi sui candidati donatori guariti con pregressa malattia sintomatica e/o ospedalizzati, tuttavia si raccomanda di mantenere l'attenzione sulle procedure di reclutamento per la donazione di plasma anche da donatori regolari rispondenti ai requisiti di cui sopra.

Il gruppo di lavoro auspica che, attraverso le reti trasfusionali regionali, si promuova l'utilizzo di plasma convalescente all'interno di studi clinici ben disegnati.

Il gruppo di lavoro si riserva di aggiornare il presente documento alla luce di nuove evidenze scientifiche sull'efficacia del plasma convalescente che fossero pubblicate in futuro.