

## Lo studio Tsunami Italia

PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19 COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON POLMONITE DA SARS-CoV2: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN APERTO

*Transfusion of convalescent plasma for the early treatment of pneumonia due to SARS-CoV2 (TSUNAMI Study): a multicenter open label randomized control trial*

Nei mesi centrali della pandemia (marzo-aprile) si è parlato molto della possibile efficacia del plasma dei soggetti guariti nel trattamento dei pazienti con COVID 19. A fronte di un crescente numero di richieste di poter accedere a tale trattamento, tuttavia, non esistevano evidenze solide a sostegno di efficacia e sicurezza della somministrazione del plasma.

Agli inizi del mese di maggio si è pertanto ritenuto opportuno avviare uno studio randomizzato e controllato a valenza nazionale, che potesse dare una risposta sull'effettiva efficacia del plasma, consentendo al contempo di arruolare e trattare pazienti su tutto il territorio italiano.

L'unico studio randomizzato e controllato che era stato avviato all'epoca era rappresentato dallo studio Tsunami, proposto e coordinato dal Prof. Menichetti dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

Si è pertanto deciso di trasformare tale studio in Tsunami Italia, allargandolo a tutti i centri clinici italiani che intendevano partecipare. Il Comitato Scientifico dello studio, presieduto dal Direttore Generale di Aifa, ha stabilito che i promotori dello studio sono Aifa e ISS, che l'ISS ha il compito del coordinamento, e che gli investigatori principali sono il Prof. Menichetti (Pisa) e il Prof. Perotti (IRCSS Fondazione Policlinico S. Matteo Pavia).

Si tratta di uno studio randomizzato e controllato che coinvolge pazienti SARS-CoV-2 positivi, ricoverati in ospedale con polmonite ed insufficienza respiratoria (valori di  $PaO_2/FiO_2$  compresi tra 200 e 350 mmHg).

Il trattamento sperimentale consiste nella somministrazione, in aggiunta alla terapia standard, di plasma iperimmune (200-300 ml per un massimo di 3 volte nell'arco di 5 giorni). Il trattamento di controllo consiste nella somministrazione della sola terapia standard.

Le procedure per la selezione dei pazienti-donatori, la qualificazione biologica del plasma e i successivi passaggi seguono il protocollo operativo messo a punto dal Centro Nazionale Sangue.

L' **obiettivo primario** dello studio è quello di verificare l'efficacia del plasma nel ridurre la necessità alla ventilazione meccanica (intesa come raggiungimento di un  $PaO_2/FiO_2 < 150$ ). Sono previsti anche degli obiettivi secondari di efficacia e sicurezza. Sulla base del calcolo del *sample size* è previsto l'arruolamento di un totale di 474 pazienti.

E' stato istituito un comitato indipendente (Data and Safety Monitoring Board, DSMB), che ha il compito di valutare periodicamente i dati cumulativi relativi alla sicurezza dei pazienti e all'andamento dello studio, e di emettere raccomandazioni relativamente al proseguimento, alla modifica, o alla conclusione del trial. Il DSMB si riunisce regolarmente ed è pienamente operativo.

Uno dei punti di forza di Tsunami Italia è rappresentato dalla messa a punto di una rete nazionale di centri clinici che potrebbe essere "sfruttata" anche per altri studi.

E' stata inoltre creata, appositamente per Tsunami, una rete nazionale di laboratori per la titolazione degli anticorpi neutralizzanti antiSARS-CoV-2. Tale rete, coordinata dalla Dottoressa Maria Capobianchi (Laboratorio di Virologia dell'INMI "Spallanzani"), e co-coordinata dal Prof. Fausto Baldanti (Laboratorio di Virologia dell'IRCCS San Matteo, Pavia) ha consentito di garantire un'armonizzazione delle procedure di qualificazione del plasma da donatori guariti da COVID19 tra i diversi laboratori. Tale rete rappresenta un ulteriore valore aggiunto della trasformazione dello studio iniziale in un trial a valenza nazionale.

## **Le tappe**

8 maggio: prima riunione del Comitato Scientifico di Tsunami. Il Comitato Scientifico è presieduto dal Direttore Generale di Aifa e composto, tra gli altri, dal Presidente dell'ISS, dal Presidente del CSS, dal Direttore del Centro Nazionale Sangue.

9 maggio: istituzione del centro di coordinamento Tsunami presso ISS (componenti: personale ISS e CNS, rappresentanti di AIFA, GIMEMA e alcuni centri clinici)

11 maggio: invio ai PI del protocollo Tsunami Italia da parte del centro di coordinamento

18 maggio: invio del protocollo Tsunami Italia (come emendamento dello studio Tsunami con PI Prof. Menichetti) al CE Spallanzani

29 maggio: invio al CE Spallanzani della documentazione aggiuntiva richiesta

30 maggio: approvazione da parte del CE Spallanzani

4 giugno: invio di tutta la documentazione necessaria ai centri clinici, alle direzioni sanitarie ai centri trasfusionali e ai Comitati Etici.

giugno-ottobre: preparazione eCRF, manuali, contratti, attivazione e monitoraggio dei centri, gestione ed hosting dei dati mediante piattaforma REDCap;

invio di solleciti ai centri che non avevano inviato i documenti necessari, predisposizione ed invio di newsletter periodiche (prima quindicinali, poi settimanali) sull'andamento delle attivazioni dei centri e degli arruolamenti.

19 ottobre: seconda riunione del Comitato Scientifico, con l'obiettivo di fornire un aggiornamento sullo stato dello studio e di condividere possibili proposte di emendamento.

## Lo stato dell'arte

Attualmente lo studio coinvolge 80 centri clinici e 88 centri trasfusionali distribuiti in 13 regioni.

Nonostante tutte le tappe sopra descritte si siano svolte in tempi molto rapidi, la partenza dello studio è avvenuta con grande lentezza.

Le procedure di attivazione dei centri hanno infatti richiesto un tempo piuttosto lungo e, soprattutto, a partire dal mese di giugno l'andamento dell'epidemia ha subito (fortunatamente) una battuta d'arresto, inducendo molti clinici a ritenere ormai impossibile arruolare pazienti.

Il primo centro a partire è stato quello di Pisa, e l'arruolamento del primo paziente è avvenuto, sempre a Pisa, il 15 luglio.

Da allora sono stati attivati soltanto altri 21 centri (sugli 80 attualmente registrati), e **solo 14** di questi **stanno arruolando pazienti**.

Al 27.10 risultano registrati sulla piattaforma **197 pazienti**, la quasi totalità dei quali stata arruolata dal centro di Pisa. Se tutti i centri partecipassero attivamente, quindi, l'attuale andamento epidemiologico consentirebbe di completare l'arruolamento in tempi relativamente brevi.