



T.S.U.N.A.M.I.  
Italia

# Studio TSUNAMI ITALIA

# Agenda

- Lo studio
- Le tappe
- Lo stato dell'arte

# Agenda

- **Lo studio**
- Le tappe
- Lo stato dell'arte



## PROTOCOLLO

### STUDIO INTERVENTISTICO

---

***Titolo dello Studio:***

***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***

***Codice dello Studio:***

***TSUNAMI STUDY***

---

**Finanziamenti:**

*Trattasi di studio spontaneo che non prevede finanziamenti esterni ai centri partecipanti*

---

**Promotori:**

*Agenzia Italiana del Farmaco e Istituto Superiore di Sanità*

**Centro Coordinatore:**

*Centro di coordinamento centrale (ISS – Aifa - GIMEMA)*

**Sperimentatori Principali:**

**Prof. Francesco Menichetti**  
**Unità Operativa UO Malattie Infettive, Azienda**  
**Ospedaliera          Universitaria          Pisana,**  
**menichettifrancesco@gmail.com**  
**Co-sperimentatore principale: .....**

**Dottor Cesare Perotti**  
**IRCSS Fondazione Policlinico S. Matteo Pavia**

---

# Come nasce Tsunami Italia



- 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.

# Come nasce Tsunami Italia



- 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).

# Caratteristiche dello studio



- 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  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  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.



#### **Allegato 1:**

**Protocollo operativo per la selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, per la qualificazione biologica del plasma da aferesi eventualmente prodotto nonché per le successive correlate procedure di riduzione dei patogeni e di stoccaggio controllato.**

Sulla base delle attuali conoscenze la terapia con plasma da convalescente è da considerarsi “empirica”, non supportata da evidenze scientifiche robuste e da dati di emovigilanza sulla sua sicurezza. Tuttavia, la pandemia COVID-19 rappresenta una situazione in cui tipicamente il plasma da convalescenti può rappresentare una risorsa per supportare il trattamento della malattia all’interno di trial clinici, di studi osservazionali, come terapia sperimentale di immediata disponibilità e a basso rischio, nonché per lo sviluppo di prodotti medicinali plasmaderivati (immunoglobuline specifiche)<sup>1,2</sup>.

Pertanto, in considerazione del possibile impiego clinico attuale e di eventuali sviluppi futuri, si riportano di seguito le condizioni da soddisfare ai fini della selezione dei pazienti-donatori convalescenti con diagnosi virologicamente documentata di COVID-19, **in deroga ai vigenti criteri di selezione applicati al donatore di sangue ed emocomponenti**, ferma restando una valutazione clinico-anamnestica molto attenta dei pazienti-donatori stessi.

1. Avvenuta guarigione del paziente-donatore, da almeno 14 giorni, secondo i criteri clinici e laboratoristici definiti dal Consiglio Superiore di Sanità il 28 febbraio 2020 (*“Il paziente guarito è colui il quale risolve i sintomi dell’infezione da COVID-19 e che risulta negativo in due test consecutivi, effettuati a distanza di 24 ore uno dall’altro, per la ricerca di SARS-COV-2”*).
2. Paziente-donatore di sesso maschile o femminile, se di sesso femminile solo se nulligravida; in entrambi i casi con anamnesi negativa per trasfusione di emocomponenti.
3. Attenta valutazione clinica del paziente-donatore con particolare riferimento ai criteri previsti dalle norme vigenti a tutela della salute del donatore che dona in aferesi.
4. Negatività dei test microbiologici di qualificazione biologica previsti dalle vigenti disposizioni normative.
5. Negatività dei seguenti test aggiuntivi, eseguiti ad ogni donazione: HAV RNA, HEV RNA, PVB19 DNA.
6. Presenza di adeguati livelli di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-COV-2<sup>2,3</sup>.
7. Per il plasma destinato al trattamento di pazienti affetti da COVID-19 e, concomitantemente, da immunodeficienze primitive o acquisite, ivi inclusi i trattamenti con anticorpi depletanti il compartimento B cellulare, è raccomandata la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-SARS-COV-2 con titolo almeno pari a 1:320.

# Caratteristiche dello studio



- 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  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ). 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.

# Caratteristiche dello studio



- 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 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.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE**  
**"Lazzaro Spallanzani"**  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*



**Istituzione della rete nazionale di laboratori per la titolazione degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2, necessaria ai fini della qualificazione del plasma da donatori guariti da COVID-19 nell'ambito dello studio multicentrico "TSUNAMI"**

# Agenda

- Lo studio
- **Le tappe**
- Lo stato dell'arte

# 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.

# Le tappe



## giugno-ottobre:

- preparazione eCRF (Case Report Form), 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.

# Agenda

- Lo studio
- Le tappe
- **Lo stato dell'arte**



# Lo stato dell'arte

- Lo studio coinvolge 79 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.

26 ottobre 2020  
News Letter n° 4



T.S.U.N.A.M.I.  
Italia

## TSUNAMI study

Transfusion of Convalescent Plasma for the  
Early Treatment of Patients With COVID-19

Sperimentatore Principale:  
Professor Francesco Menichetti  
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Co-Sperimentatore Principale  
Dottor Cesare Perotti  
IRCSS Fondazione Policlinico S. Matteo Pavia



**Centri Clinici che hanno aderito allo studio = 79**

## Centri Clinici che hanno aderito allo studio = 79

	n° centri
PA TRENTO	1
LOMBARDIA	13
PIEMONTE	2
VENETO	6
LIGURIA	5
EMILIA ROMAGNA	8
TOSCANA	12

	n° centri
LAZIO	7
UMBRIA	4
CAMPANIA	5
MARCHE	3
PUGLIA	2
BASILICATA	2
SICILIA	9

## Centri Clinici Attivati al 26 ottobre 2020 = 22

LOMBARDIA	MILANO (NIGUARDA)	■
	MONZA	
	LECCO	■
	MANTOVA	■
	SONDRIO	
LIGURIA	GENOVA (SAN MARTINO)	
	SANREMO	
TOSCANA	PISA	■
	FIRENZE (CAREGGI)	■
	FIRENZE (SANTA MARIA ANNUNZIATA)	■
	VIAREGGIO	
	LIVORNO	■
	LUCCA	■
	PRATO	
	PISTOIA	■
	EMPOLI	■
	GROSSETO	■
AREZZO	■	

MARCHE	ANCONA	■
UMBRIA	PERUGIA	■
	CITTA' DI CASTELLO	
SICILIA	CATANIA	

■ Centri Clinici che hanno randomizzato almeno un paziente = 14

N. aggiornato al 27 ottobre: 197

## Pazienti Randomizzati al 26 ottobre 2020 = 188

### Pazienti Randomizzati per Regione

LOMBARDIA	16
TOSCANA	161
MARCHE	2
UMBRIA	9

### Arruolamento Tsunami al 26 ottobre 2020

