

PROTOCOLO DE ESTUDIO CLINICO

TITULO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico randomizado, controlado, de etiqueta abierta para evaluar la eficacia clínica y la seguridad del plasma convaleciente en comparación con el manejo estándar convencional de atención de personas afectadas de SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes hospitalizados en los hospitales habilitados para COVID -19, República Dominicana.

PATROCINADOR: MISPAS/HEMOTERAPIA/INIEICONT/HGPS

INDICACION: Infección por COVID-19

IDENTIFICADOR DEL PROTOCOLO:

ENLACE HOSPITALES: Dr. Wascar A. Roa de los Santos

DIRECTORES DEL PROGRAMA CLINICO:

INVESTIGADORA Dra. Angiolina Camilo Reynoso, MD, PhD

COINVESTIGADOR Dr. Sócrates Sosa, MD

COINVESTIGADOR Dr. Ludwig Frontier, MD, MBA, DHSc

COINVESTIGADORA Dra. Dolores Mejía De La Cruz, MD, MBA

ASESOR DE INVESTIGACION Dr. Miguel Núñez, MD, PhD

ESTADISTICO Lic. Guarionex Gómez Tavares, MSc

ASISTENTES INVESTIGACION Lic. Luis Bidó Camilo - Oskaury Jiménez

VERSION Y FECHA DEL PROTOCOLO: Abril-2020



DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

La información contenida en este documento, en especial los datos no publicados, es propiedad o está bajo el control del MISPAS, el INIEICONT y HEMOTERAPIA, y se le facilita de forma confidencial en calidad de investigador, posible investigador o asesor para que usted la revise, su personal y la junta de revisión institucional y/o el comité de ética independiente que corresponda. La información es para su uso exclusivo en relación con estudios clínicos autorizados de los anticuerpos pasivos de pacientes convalecientes en la investigación clínica descrita en el protocolo. No revelará ninguna parte de la información a terceros sin la autorización por escrito del MISPAS/INIEICONT, Inc., salvo en la medida en que deba hacerlo para obtener el consentimiento informado de las personas a quienes se podría administrar el producto.



Resumen del Protocolo

En 2017 la Red de Reguladores de Sangre (BRN, por sus siglas en inglés) de la OMS publicó un documento que indica la alta probabilidad de un brote de enfermedad viral que se expande rápidamente de que grandes poblaciones de personas susceptibles se enfermarán especialmente temprano en el evento, antes de la disponibilidad de vacunas y terapias antivirales. Los autores consideraron que un programa organizado para recolectar plasma o suero convaleciente (PC) de los sobrevivientes de la enfermedad podría proporcionar una intervención empírica potencialmente valiosa, mientras que los datos sobre la efectividad y seguridad de su uso se obtienen a través de estudios científicos.

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de coronavirus 2019-20 como emergencia de salud pública de interés internacional (PHEIC) el 30 de enero de 2020 y pandemia el 11 de marzo de 2020. La transmisión local de la enfermedad se ha producido en la mayoría de los países de todo el mundo, seis regiones de la OMS. Un tratamiento de investigación que se está explorando para COVID-19 es el uso de plasma convaleciente recogido de individuos que se han recuperado de COVID-19. El plasma convaleciente que contiene anticuerpos contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo o SARS-CoV-2 se está estudiando para la administración a pacientes con COVID-19. El uso de plasma convaleciente se ha estudiado en brotes de otras infecciones respiratorias, incluida la epidemia de SARS-CoV-1 de 2003, la pandemia del virus de la influenza H1N1 2009-2010 y la epidemia de MERS-CoV de 2012. Aunque prometedor, el plasma convaleciente aún no ha demostrado ser seguro y efectivo como



tratamiento para COVID-19. Por lo tanto, es importante estudiar la seguridad y la eficacia del plasma convaleciente COVID-19 en ensayos clínicos.

Se diseñó un estudio exploratorio multicéntrico, aleatorizado, de fase cero, para comparar la eficacia y la seguridad del plasma convaleciente (grupo de prueba) con el tratamiento de atención estándar (grupo control) en pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 años), para la infección con SARS-CoV -2 (COVID-19) pero incluso con una forma temprana de la enfermedad en una etapa 1 y 2, que no requiere ventilación mecánica (invasiva o no invasiva); pero con factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones. Los pacientes elegibles serán aleatorizados para recibir una sola unidad de plasma convaleciente (250-300 ml) o solo con el tratamiento de neumonía por COVID-19 del Ministerio de Salud de la Republica Dominicana y el de HGPS porque este incluye los pacientes en estado leve.

El período de estudio para cada paciente no excederá las 4 semanas. El protocolo para los sitios será único. Se requerirán al menos 370 pacientes para el ensayo. La prueba se subdivide en dos fases, una fase de detección para identificar pacientes elegibles y otra fase de tratamiento para registrar las características basales y evaluar la eficacia y la seguridad después de una transfusión de plasma convaleciente, en comparación con la atención estándar dentro de los 28 días.

La hipótesis por evaluar comprende que los pacientes con COVID-19 tratados con plasma convaleciente antes del día 14 tuvieron una reducción de las complicaciones fatales y no fatales definida por el alta hospitalaria antes del día 22 de su ingreso, lo que respalda la administración temprana para un efecto óptimo. Se espera que la administración del plasma



sea segura, reduzca la carga viral y mejore los resultados clínicos. La evidencia del uso del plasma convaleciente como herramienta terapéutica beneficiosa ancestral en infecciones virales, ofrece un fuerte precedente para este enfoque terapéutico. Se concluye que es de vital importancia realizar ensayos clínicos controlados, con todo el rigor ético, científico, metodológico para confirmar la eficacia y seguridad del uso del plasma convaleciente en personas afectadas de COVID-19, beneficiando así la toma de decisiones racional basada en la evidencia científica.



Abstract

In 2017, the WHO Blood Regulators Network (BRN) released a document indicating the high probability of a rapidly spreading viral disease outbreak that large populations of susceptible people will become ill especially early at the event, before the availability of vaccines and antiviral therapies. The authors considered that an organized program to collect convalescent plasma or serum (PC) from disease survivors could provide a potentially valuable empirical intervention, while data on the effectiveness and safety of its use are obtained through scientific studies.

Currently, the World Health Organization (WHO) declared the 2019-20 coronavirus outbreak as a public health emergency of international concern (PHEIC) on January 30, 2020 and a pandemic on March 11, 2020. Local transmission of the disease has occurred in most countries around the world's six WHO regions. An investigational treatment being explored for COVID-19 is the use of convalescent plasma collected from individuals who have recovered from COVID-19. Convalescent plasma containing antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or SARS-CoV-2 is being studied for administration to patients with COVID-19. Convalescent plasma has been studied in outbreaks of other respiratory infections, including the 2003 SARS-CoV-1 epidemic, the 2009-2010 H1N1 influenza virus pandemic, and the 2012 MERS-CoV epidemic. Although promising, convalescent plasma has not yet been shown to be safe and effective as a treatment for COVID-19. Therefore, it is important to study the safety and efficacy of convalescent plasma COVID-19 in clinical trials.



A multicenter, randomized, zero-phase exploratory study was designed to compare the efficacy and safety of convalescent plasma (test group) with standard care treatment (control group) in hospitalized adult patients (≥ 18 years), for the infection with SARS-CoV-2 (COVID-19) but even with an early form of the disease that does not require mechanical ventilation (invasive or non-invasive); but with risk factors for the development of complications. Eligible patients will be randomized to receive a single convalescent plasma unit (250-300 ml) or just a standard treatment. The study period for each patient does not exceed 4 weeks. The protocol for the sites will be identical.

At least 370 patients will be required for the trial. The test is subdivided into two phases, a screening phase to identify eligible patients and another treatment phase to record baseline characteristics and assess efficacy and safety after convalescent plasma transfusion, compared to standard care within 28 days. The hypothesis to be evaluated includes that patients with COVID-19 treated with convalescent plasma before day 14, had a reduction in fatal and non-fatal complications defined by hospital discharge before day 22 of their admission, which supports administration. early for optimal effect. Plasma administration is expected to be safe, reduce viral load, and improve clinical outcomes. Evidence of the use of convalescent plasma as an ancestral beneficial therapeutic tool in viral infections offers a strong precedent for this therapeutic approach. It is concluded that it is vitally important to carry out controlled clinical trials, with all the ethical, scientific, and methodological rigor to confirm the efficacy and safety of the use of convalescent plasma in people affected with COVID-19, thus benefiting rational decision-making based on the scientific evidence.