

Linee di Indirizzo per la formulazione di Parere di Etica Clinica per l'utilizzo di plasma iperimmune di paziente guarito da COVID-19 dei casi di "emergency/compassionate situations" secondo quanto richiesto dal Centro Regionale Sangue della Regione Emilia-Romagna

Documento a cura del Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord (CE AVEN)

Premessa

La Nota del Centro Regionale Sangue della Regione Emilia-Romagna Prot. n 0116865 del 17 Novembre 2020, a fronte delle indicazioni del Centro Nazionale Sangue di cui alle note Prot. n. 2192 e 2228 CNS 2020, richiede ai Comitati Etici regionali di esprimersi con una consulenza di etica clinica per l'utilizzo di plasma iperimmune a scopo terapeutico nei pazienti affetti da Covid-19.

Il Comitato Etico AVEN (CE), verificato che, come previsto dall'Art. 3 del Regolamento Costitutivo del CE AVEN stesso, e dall'Art.1 del Decreto del Ministero della Salute dell'8 Febbraio 2013, "[...] i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona" ha ritenuto utile predisporre una Linea d'Indirizzo per la formulazione di un Parere di Etica Clinica per l'utilizzo di plasma iperimmune di pazienti guariti da COVID-19 (CPP) nei casi identificati come "emergency/compassionate situations"- altresì definiti come reale stato d'emergenza, in cui il clinico, ravvisata una condizione di necessità, in assenza di alternative terapeutiche di comprovata efficacia, previa l'acquisizione del consenso informato e documentato del paziente ed il nulla osta della Direzione Sanitaria, venga ad assumersi la diretta responsabilità del trattamento.

Background e rationale

L'immunoterapia passiva effettuata con l'impiego del plasma dei pazienti convalescenti - definito plasma iperimmune o "*convalescent plasma*" - anche sulla base delle esperienze maturate nel corso dell'epidemia da SARS-CoV nel 2002 e da virus Ebola nel 2015, potrebbe rappresentare un approccio promettente nel trattamento delle infezioni da SARS-CoV-2.

L'impiego del plasma convalescente viene proposto per conferire al paziente un'immunizzazione passiva da anticorpi anti-SARS-CoV-2 e il rationale che sta alla base di questa strategia terapeutica è che, se infuso precocemente, il plasma iperimmune possa ridurre la necessità di ventilazione meccanica, migliorare la sopravvivenza e la durata della degenza di questi pazienti.

Pur non essendo tuttora disponibili studi che indichino in modo conclusivo l'efficacia del trattamento con Plasma iperimmune, gli esperti concordano sul fatto che – qualora il Clinico ne ravvisasse la necessità - l'infusione di plasma come trattamento empirico dovrebbe avvenire preferibilmente in stadio precoce di malattia (meglio entro 7 giorni, al massimo entro 14 giorni e comunque non oltre le tre settimane), e in pazienti sieronegativi per SARS-COV2 (oppure con titoli molto bassi o comunque inadeguati per l'epoca della presunta infezione).

Considerato il contesto di attuale recrudescenza della pandemia ed il permanere di alcune criticità ancora irrisolte legate al management dei pazienti affetti da COVID -19, il CE AVEN è consapevole della reale possibilità che i Clinici si trovino nelle condizioni di ricorrere all'uso di plasma iperimmune di paziente guarito da COVID-19 come possibile opzione terapeutica "di reale emergenza-urgenza" per i pazienti in condizioni cliniche molto severe.

Il presente documento si propone pertanto di rendere espliciti quelli che saranno i punti fondamentali oggetto di valutazione da parte del CE stesso per la formulazione di **parere di etica clinica** non vincolante ai fini della scelta terapeutica, che – come ribadito dalla Normativa – rimane in capo al Clinico richiedente.

Algoritmo Decisionale

Il CE AVEN, al fine di razionalizzare il percorso per l'espressione di parere, ha definito alcuni aspetti di particolare rilevanza e criticità, che consentiranno di strutturare una sorta di "algoritmo decisionale" a supporto metodologico della valutazione.

In particolare, verranno considerati:

- Relazione clinica
- Evidenze disponibili in letteratura
- Comparabilità con i pazienti inclusi nello Studio Tsunami
- Modulo di Consenso Informato
- Valutazione dell'allocazione della risorsa
- Considerazioni medico-legali

Relazione Clinica

Il CE AVEN ritiene essenziale che la relazione a supporto della richiesta di utilizzo del trattamento sia quanto più completa e dettagliata possibile e debba contenere tutti gli elementi utili alla valutazione clinica del caso in oggetto.

In particolare, ai fini della formulazione del parere di etica clinica, è necessario vengano riportati in dettaglio:

- storia clinica
- durata del ricovero
- condizioni generali del paziente ed eventuali comorbidità
- Infezione COVID-19 confermata con RT-PCR su tampone nasofaringeo o BAL
- valore di PaO₂/FiO₂
- dosaggio IgG-IgM negativo per SARS-CoV-2, oppure titoli molto bassi o comunque inadeguati per l'epoca presunta di infezione
- trattamenti già esperiti
- considerazioni aggiuntive del Clinico richiedente a supporto del rationale della richiesta.

Evidenze Disponibili

Ad oggi non si dispone di evidenze scientifiche conclusive sull'efficacia della somministrazione di plasma iperimmune (CPP) a causa della disomogeneità dei dati raccolti, della loro scarsa qualità e della mancanza di studi randomizzati con campioni di grandi dimensioni e con metodologia controllata: pertanto essa è da considerarsi al momento come trattamento sperimentale.

Letteratura Internazionale

Sono stati realizzati diversi studi controllati randomizzati (RCT) che hanno valutato l'efficacia del plasma iperimmune nei pazienti COVID rispetto a terapia standard o placebo. Una il 26 febbraio descrive gli RCT disponibili e ne analizza i risultati. Nello specifico, quattro degli RCT disponibili (per un totale di 1060 pazienti) sono stati pubblicati su riviste con revisione tra pari; 5 RCT (per un totale di 316 pazienti) sono attualmente disponibili come pre-pubblicazioni su siti online; infine per due RCT (studio , con un totale di 10406 pazienti e studio , sponsorizzato dai National Health Institutes negli USA) sono disponibili solo altrettanti comunicati stampa che informano sull'interruzione degli studi a causa di analisi ad interim che non hanno evidenziato impatto sugli indicatori valutati. Solo per lo studio Recovery sono stati esplicitati i risultati relativi alla mortalità, che sono stati inclusi nella metanalisi di JAMA.

Popolazioni studiate. Tutti gli RCT inclusi nella revisione di JAMA tranne uno (che ha incluso 160 pazienti) sono stati condotti su pazienti ospedalizzati con supplementazione di ossigeno in una parte della casistica. Solo in due RCT (rispettivamente con 103 e 86 pazienti inclusi) una quota tra il 28% e il 12% dei pazienti era in ventilazione meccanica.

Intervento. In 4 RCT il plasma somministrato aveva titolo anticorpale alto, in uno basso, in 3 non è stato definito un cutoff minimo e in 2 (tra i quali lo studio Recovery) non è stato indicato.

Risultati. Sia i dati di ciascuno degli RCT sia i risultati combinati non mostrano alcuna efficacia di questa terapia nel ridurre mortalità, ricoveri ospedalieri e altri esiti di rilevanza clinica. I risultati combinati sono largamente influenzati dai dati dello studio Recovery, che è quello che presenta la casistica di gran lunga più ampia.

Va infine evidenziato che il 4 febbraio la Food and Drug Administration ha rivisto la precedente autorizzazione per l'uso in emergenza del plasma convalescente, limitando l'autorizzazione all'uso di plasma ad alto titolo anticorpale in pazienti ospedalizzati prima della comparsa di insufficienza respiratoria o nei pazienti ospedalizzati immunodepressi

Lo studio TSUNAMI

L'8 Aprile 2021 si è conclusa l'analisi dei dati dell'RCT promosso da ISS e AIFA denominato TSUNAMI, volto ad indagare il ruolo terapeutico del plasma convalescente nei pazienti affetti da COVID-19.

Lo studio, che ha coinvolto 487 pazienti su tutto il territorio nazionale, ha confrontato l'effetto del plasma convalescente 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 PaO₂/FiO₂ tra 350 e 200).

Le caratteristiche demografiche, le comorbidità esistenti e le terapie concomitanti sono risultate simili nei due gruppi di pazienti, randomizzati 1: 1 a ricevere il trattamento con plasma o la terapia standard.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario ("necessità di ventilazione meccanica invasiva, definita da un rapporto tra PaO₂/FiO₂ < 150, o decesso entro trenta giorni dalla data di randomizzazione") tra il gruppo trattato con plasma e quello trattato con terapia standard.

In linea con quanto già emerso dalle evidenze disponibili in letteratura, lo studio TSUNAMI, non ha di fatto evidenziato un beneficio del plasma in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o morte nei primi trenta giorni.

Nel caso dei pazienti con una compromissione respiratoria meno grave (con un rapporto PaO₂/FiO₂ ≥ 300 all'arruolamento) si è rilevato un segnale a favore dell'utilizzo di plasma, che non ha però raggiunto la significatività statistica ($p=0.059$), e che suggerisce l'opportunità di studiare ulteriormente il potenziale ruolo terapeutico del plasma iperimmune ad alto titolo anticorpale nei soggetti con COVID lieve-moderato e nelle primissime fasi della malattia.

In conclusione, 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.

Sicurezza

Dal punto di vista della safety, sebbene i dati delle sperimentazioni scientifiche sembrano evidenziare un buon livello di sicurezza della terapia con plasma iperimmune da persone guarite dal Covid-19, occorre sottolineare che, come tutte le procedure che implicano la trasfusione di sangue umano, anche questo trattamento non è di per sé esente da potenziali rischi.

A tal proposito i dati dello studio TSUNAMI mostrano che il trattamento è risultato complessivamente ben tollerato, anche se gli eventi avversi sono risultati più frequenti nel gruppo che ha ricevuto il plasma rispetto a quello della terapia standard.

È inoltre recentemente apparso un lavoro del gruppo di ricerca del consorzio COG-UK, al momento pubblicato come pre-print, in cui si segnala che l'impiego di plasma potrebbe determinare l'emergere di mutazioni virali, specie in pazienti immunocompromessi.

Questo case report descrive l'evoluzione di SARS-CoV-2 in un singolo individuo immunosoppresso: la popolazione virale del paziente, immutata nei primi 65 giorni di malattia (*probabilmente a causa del trattamento con remdesivir, la cui azione antivirale si esprime proprio attraverso l'inibizione della replicazione del virus*) ha poi mostrato un cambiamento significativo nel genoma virale a seguito di due trasfusioni di plasma iperimmune, registrando la comparsa di una variante virale recante due mutazioni nella proteina Spike.

Questo, seppur con tutte le cautele del caso, può considerarsi rappresentativo di una rara visione dell'evoluzione del virus, probabilmente guidata dalla pressione "selettiva" del plasma convalescente.

Considerato che il target delle strategie terapeutiche emergenti (vaccini ed anticorpi monoclonali) è rappresentato proprio di SARS-CoV-2 Spike, questo suggerisce di procedere con particolare cautela, non sottovalutando il rischio che infezioni persistenti in pazienti trattati con plasma possano generare mutanti selezionati.

Criteri di valutazione per i pazienti candidati al trattamento con plasma

Il CE AVEN, chiamato ad esprimersi con un parere di etica clinica sull'utilizzo del plasma iperimmune, ritiene che tale giudizio non possa prescindere da un'approfondita e rigorosa valutazione di ogni singolo caso proposto, e considera che questo possa realizzarsi solo definendo a priori i parametri clinici, fisiopatologici e strumentali da attenzionare.

Pertanto, dall'analisi e relativa comparazione dei diversi protocolli di studio (tra cui lo TSUNAMI), si sono definiti dei criteri di valutazione utili a stabilire se, alla luce delle condizioni del singolo paziente candidato al trattamento, questo possa considerarsi eticamente accettabile.

Criteri di inclusione per ricevente (tutti i seguenti):

- Età ≥ 18 anni
- Pazienti adulti con positività alla ricerca mediante RT-PCR di SARS-CoV-2 su tampone nasale o campione respiratorio profondo, con diagnosi di polmonite da ≤ 10 giorni, secondo le seguenti definizioni:
 - Imaging radiologico (TC, RX, Ecografia) suggestivo
 - Insufficienza respiratoria non pienamente spiegabile da insufficienza cardiaca o sovraccarico idrico (previa esclusione di cause idrostatiche dell'edema in assenza di fattori di rischio mediante valutazione oggettiva, per esempio ecografica)
 - $PaO_2/FiO_2 > 280-300$ mmHg
 - Pazienti che hanno firmato il consenso informato (il consenso può essere orale se un consenso scritto non può essere espresso)

Criteri di esclusione per ricevente (almeno uno)

- Ventilazione meccanica invasiva o non invasiva (CPAP/NIV) al momento della randomizzazione
- $PaO_2/FiO_2 < 200$
- Pazienti con comprovata ipersensibilità o reazione allergica a emoderivati o immunoglobuline
- Uso di inibitori del recettore dell'IL-6, inibitori dell'IL-1, JAK inibitori, TNF inibitori

Modulo di Consenso Informato

Il diritto ad una corretta, chiara ed esaustiva informazione del soggetto rappresenta il presupposto essenziale per riconoscere la validità dell'espressione di adesione ad un trattamento sanitario: Il modulo di Consenso Informato diviene quindi supporto attivo alla comunicazione e strumento strategico per una scelta consapevole, oltre che garanzia di correttezza ed eticità.

Nell'ottica di una scelta consapevole e responsabilizzata, basata su una relazione di fiducia fra professionista sanitario e paziente, il CE ha identificato alcuni punti critici da considerare nella valutazione del modulo di Consenso Informato:

- Il foglio informativo è conciso ed essenziale, riporta il rationale del trattamento proposto e le evidenze disponibili in letteratura nel modo più chiaro ed esaustivo?
- La proposta del trattamento che viene esplicitata tiene conto dello stato clinico e dell'anamnesi personale del paziente?
- Sono stati dichiarati i possibili benefici per la salute psico-fisica del paziente e per il miglioramento della sua qualità di vita e sono stati esposti i potenziali rischi (effetti indesiderati, eventi avversi) con esplicito riferimento al paziente e considerando la sua condizione specifica?
- L'informazione è adeguata al livello culturale ed alle condizioni di salute psico-fisica del paziente?
- È stata usata una terminologia chiara e semplice ma completa (sono stati evitati termini tecnico-specialistici o in lingua inglese, sigle o acronimi)?
- È presente la controfirma del medico proponente accompagnata dall'affermazione che le informazioni sono state date personalmente e la decisione presa è stata condivisa con il paziente?

È pertanto imprescindibile migliorare ogni aspetto della comunicazione al paziente, adeguandola il più possibile al suo stato ed alle sue competenze: risulta altresì essenziale che lo Sperimentatore metta in campo anche tutti gli strumenti per verificare l'effettiva e reale comprensione da parte dello stesso, facendosi garante di un processo decisionale il più consapevole, libero e partecipato possibile.

Valutazione dell'allocazione della risorsa

Sulla base dei principi fondamentali della Costituzione (diritto alla tutela della salute, principio di uguaglianza, dovere di solidarietà) e del criterio universalistico ed egualitario su cui si basa il Servizio Sanitario Nazionale, il CE ritiene che nell'allocazione delle risorse si debbano rispettare i principi di giustizia, equità e solidarietà. L'incertezza generata dalla crisi sanitaria legata al COVID-19 impone di resistere alla tentazione di cedere all'eccezionalità degli eventi.

Nello specifico, il CE riconosce la valutazione clinica e la contestuale scelta terapeutica basata sulle evidenze disponibili in letteratura come i più adeguati punti di riferimento per una corretta valutazione da parte del Clinico.

Considerazioni medico-legali

Il parere del Gruppo di lavoro tiene particolarmente in considerazione il rischio che una proposta di terapia con plasma iperimmune in un paziente Covid-19, possa costituire ostinazione irragionevole delle cure o accanimento terapeutico: unica fattispecie che vedrebbe tale indicazione come illegittima.

Ne deriva che, di fronte ad una richiesta per uso cosiddetto compassionevole, la decisione debba poggiare sulla valutazione della terapia che si intende attuare come inquadrabile o meno nell'ambito di un accanimento terapeutico, al fine di valutarne l'eticità, e quindi, l'opportunità nel caso specifico di procedere con la sua attuazione.

Il codice Deontologico Medico (2014) inquadra l'accanimento terapeutico nell'art. 16, il quale dispone che: "Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita." I paragrafi che precedono tengono conto dei concetti espressi dall'Art. 16 del CDM.

Il Gruppo di lavoro ritiene opportuno responsabilizzare i medici sull'importanza di un'informazione veritiera al paziente, a fronte di una richiesta di uso compassionevole della terapia con plasma iperimmune, in ossequio all'art. 4 c 2 della Legge 219/2017 che recita: *"Il paziente e, con il suo consenso, i suoi familiari o la parte dell'unione civile o il convivente ovvero una persona di sua fiducia sono adeguatamente informati, ai sensi dell'articolo 1, comma 3, in particolare sul possibile evolversi della patologia in atto, su quanto il paziente può realisticamente attendersi in termini di qualità della vita, sulle possibilità cliniche di intervenire e sulle cure palliative."*

A ciò ispirandosi, il consenso informato dovrà documentare in modo chiaro tale responsabilizzazione. Una menzione a parte merita il caso in cui non siano ravvisati benefici per la salute psicofisica, ma il paziente insista nel voler effettuare la terapia. In questo caso, il Gruppo di lavoro ritiene che ci si debba appellare all'art. 2 c. 2 della Legge 219/2017 che afferma l'illegittimità dei trattamenti inutili o sproporzionati.

Conclusioni

Considerata la scarsa robustezza quali-quantitativa delle evidenze disponibili in letteratura, il CE AVEN ritiene che allo stato attuale delle conoscenze non vi siano elementi dirimenti tali da permettere di ritenere con assoluta sicurezza che in futuro il trattamento con plasma iperimmune non possa mostrare un beneficio su outcome clinici rilevanti in contesti definiti e selezionati e all'interno di studi clinici randomizzati controllati.

Si ritiene pertanto che il fondamento etico e morale dell'utilizzo di tale pratica clinica trovi ad oggi la sua giustificazione sia nella contestuale incertezza legata al reale profilo di efficacia, che nella piena consapevolezza da parte del paziente che al momento non vi siano dati che lascino supporre un beneficio da parte di tale trattamento.

Il CE AVEN ritiene pertanto fondamentale il diritto del paziente di vedere garantita la sua autodeterminazione in ordine a tutte le sfere ed ambiti in cui si realizza la sua personalità, tra cui rientra anche la consapevole adesione ad un trattamento sanitario, riconoscendo nel Consenso informato uno strumento imprescindibile a garanzia della libertà di scelta da parte del paziente.

Riferimenti Bibliografici

Last Update: 9 aprile 2021

- COVID-19: Studio Tsunami, il plasma non riduce il rischio di peggioramento respiratorio o morte Fonte: Comunicato Stampa AIFA dell'8 Aprile 2021
<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-studio-tsunami-il-plasma-non-riduce-il-rischio-di-peggioramento-respiratorio-o-morte>
- Nota Centro Regionale Sangue Prot. n 0116865 del 17 Novembre 2020 "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" Prot. n. 2192 CNS 2020
- Plasma iperimmune nei pazienti COVID-19: i dati degli studi controllati randomizzati. Bollettino e RCT a cura del Governo Clinico dell'Azienda USL di Reggio Emilia
- Simonovich et al A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia NEJM 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
- 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;371:m3939
- Chai et al 2020-Cochrane Database of Systematic Reviews
- Estcourt LJ, Roberts DJ. Convalescent plasma for covid-19. BMJ 2020;370:m3516.
- RK Gupta et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation (pre-print)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.05.20241927v1> (pre-print)
- Nota Centro Regionale Sangue Prot. n 0116865 del 17 Novembre 2020 "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" Prot. n. 2192 CNS 2020
- Buone Pratiche per il Consenso informato: Guida per i ricercatori -Documento a cura del CE dell'Emilia-Romagna. Ottobre 2020
- Protocollo AIFA-ISS TSUNAMI - Giugno 2020
- POSITION PAPER SIDEM - marzo 2020
- DM 7 settembre 2017 Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
- Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. Joyner MJ, J Clin Invest. 2020 Sep 1;130(9):4791-4797. doi: 10.1172/JCI140200.
- Yasmin Maor et al. Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. EClinicalMedicine 26 (2020) 100525 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100525>
- Cesare Perotti et al. Plasma from donors recovered from the new Coronavirus 2019 as therapy for critical patients with COVID-19 (COVID-19 plasma study): a multicentre study protocol. Internal and Emergency Medicine volume 15, pages 819-824 (2020)
- C.Perotti et Al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. Haematologica 2020 Jul 23; haematol.2020.261784. doi: 10.3324/haematol.2020.261784. Online ahead of print
- US food & drug administration development & approval process (CBER) investigational COVID-19 convalescent plasma - emergency INDs. 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> (accessed 2 December 2020).
- WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014 2020 [accessed 20 February 2020].
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf;jsessionid=AED599D4070BOB37D7FD54414CFD9F99?sequence=1.
- NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. Convalescent Plasma-Last Updated: October 9, 2020
- Clinicaltrials.gov hyperimmune plasma for critical patients with COVID-19 (COV19 PLASMA). 2020 [accessed 25 March 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321421>.
- Walker Laura M, Burton Dennis R. Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. Nat Rev Immunol 2018;18(5):297-308. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.148>