

**Wirksamkeit einer frühen Transfusion von Rekonvaleszentenplasma mit sehr hohen Antikörper-Konzentrationen bei vulnerablen Patienten mit COVID-19 als Modell für frühe Therapieoptionen bei pandemischen Situationen durch neue Krankheitserreger – Klinische Studie in Deutschland
COVID-19-G**

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

COVID-19

EudraCT No : 2021-006621-22
Protokoll-Nr: COVIC-19-G

Gefördert vom BMBF und BMG im Rahmen der „Förderung der klinischen Entwicklung von versorgungsnahen COVID-19-Arzneimitteln und deren Herstellungskapazitäten“ (Förderkennzeichen: 16LW0108)

Vorbemerkung:

COVIC-19 ist eine internationale Studie, welche in mehreren europäischen Ländern durchgeführt werden soll. In dieser Kurzfassung wird die Version für die klinische Studie in Deutschland vorgestellt (Studienkode COVIC-19-G), die mit dem internationalen Protokoll harmonisiert ist. Die Auswertung soll unter Einbeziehung der Studiendaten aus allen teilnehmenden Ländern erfolgen, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen.

Forschungsfrage:

Verringert Rekonvaleszentenplasma (CCP) von Spendern, die sich von COVID-19 erholt haben und einen hohen Titer von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern aufweisen, im Vergleich zur Standardbehandlung das Risiko einer Krankenhauseinweisung (für COVID-19) oder des Todes bei Gabe im frühen Stadium einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung?

Prüfmedikation:

COVID-19-Rekonvaleszentenplasma (CCP) mit hohen Anti-SARS-CoV-2-Antikörperkonzentrationen, welches von Spendern entnommen wird, welche seit mindestens 15 Tagen von der COVID-19-Erkrankung genesen sind und welche mindestens eine Dosis einer SARS-CoV-2-Impfung erhalten haben.

Methode:

Multizentrische, randomisierte, offene, adaptive Überlegenheitsstudie: CCP mit hohen SARS-CoV-2-Antikörperkonzentrationen plus Standardtherapie versus Standardtherapie alleine in zwei Kohorten vulnerabler Patienten (Kohorte 1: Ältere Patienten (≥ 70 Jahre) oder Patienten mit Komorbiditäten), Kohorte 2: Immunsupprimierte Patienten).

Studienphase: Phase 3

Behandlung:

Patienten in der Interventionsgruppe (Plasmagruppe) erhalten zwei Einheiten von CCP mit hohen anti-SARS-CoV-2-Antikörperkonzentrationen*. Die zwei Einheiten sollen möglichst von 2 verschiedenen Spendern stammen und möglichst an einem Tag transfundiert werden.

* Plasma von rekonvaleszenten, geimpften Spendern mit einem Mindestantikörper-Titer von 1:640 gegen Delta-, Omicron- oder zukünftige Varianten oder >20.000 IU/ml im Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Test (Roche) oder >4.000 BAU/ml im Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-ELISA (IgG)(Euroimmun), oder jeder anderer Test, der nachweislich mit einem der genannten Tests korreliert. Die Antikörperkonzentration wird in einer Spenderblutprobe gemessen, welche bei jeder Plasmapherese abgenommen wird.

Randomisation:

1:1 (CCP + Standardbehandlung vs. Standardbehandlung); Stratifiziert nach Zentrum, (Kohorte 1 und 2)

Ein- und Ausschlusskriterien:

Kohorte 1 :

Einschlusskriterien

1. Nachweis SARS-CoV-2-RNA, ≤ 7 Tage nach Auftreten der Symptome
2. Symptome von COVID-19 (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Fieber, Husten, Atemnot, Brustschmerzen, Keuchen, Halsschmerzen, Hämoptysen, laufende Nase, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Verwirrung,

Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Hautulcera oder Exanthem, Ohrenscherzen, Konjunktivitis, Anosmie, Blutungen, Lymphadenopathie. Der behandelnde Arzt stellt fest, ob die Symptome mit COVID-19 vereinbar sind.

3. Klinischer Status, der keine Krankenhauseinweisung wegen COVID-19 und keine zusätzliche Sauerstoffgabe erfordert
4. Möglichkeit zur Transfusion (gemäß Randomisierung) innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Symptome
5. Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter

oder

Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren mit erheblichen Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas, Asthma oder andere chronische Lungenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen/Dialyse, Hämoglobinopathien, Lebererkrankungen, chronische neurologische Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, Lupus oder Psoriasis), die nach dem ALAMA-Risikorechner zu einem "COVID-Alter" von 70 Jahren oder mehr führen
<https://alama.org.uk/covid-19-medical-risk-assessment/>

6. Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien

1. Alter < 18 Jahre
2. Vorherige oder gleichzeitige Behandlung von COVID-19 (sofern nicht als autorisierte spezifische Behandlung gelistet*)
3. Vorgeschichte einer dokumentierten SARS-CoV-2-Infektion in den letzten 90 Tagen vor der Aufnahme in die Studie
4. Vorherige Anti-SARS-CoV-2-Impfung
5. Kontraindikationen für die Behandlung mit CCP, einschließlich transfusionsbedingter akuter Lungenschädigung (TRALI) oder mittelschwerer oder schwerer allergischer Reaktionen auf Blutbestandteile in der Vorgeschichte
6. Bekannte Ablehnung der Transfusion von Plasmaproducten durch den Patienten.
7. Primäre oder erworbene Immunschwäche, wie unten aufgeführt (siehe Kohorte 2)
8. Ablehnung der Teilnahme durch den Patienten
9. Schwangerschaft

Kohorte 2:

Einschlusskriterien

1. Nachweis SARS-CoV-2-RNA, ≤ 7 Tage nach Auftreten der Symptome
 2. Symptome von COVID-19 (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Fieber, Husten, Atemnot, Brustschmerzen, Keuchen, Halsschmerzen, Hämoptysen, laufende Nase, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Verwirrung, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Hautulcera oder Exanthem, Ohrenscherzen, Konjunktivitis, Anosmie, Blutungen, Lymphadenopathie. Der behandelnde Arzt stellt fest, ob die Symptome mit COVID-19 vereinbar sind.
 3. Klinischer Status, der keine Krankenhauseinweisung wegen COVID-19 und keine zusätzliche Sauerstoffgabe erfordert
 4. Möglichkeit zur Transfusion (gemäß Randomisierung) innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Symptome
 5. Patienten in mindestens einer der folgenden Situationen, welche mit erworbener Immundefizienz assoziiert sind:
 - Lymphatische Neoplasie, behandelt in den letzten 12 Monaten
 - Lymphatische Neoplasie mit persistierender IgG-Erniedrigung (IgG < 5g/L).
 - Myeloische Neoplasie unter Behandlung mit Chemotherapie in den letzten 12 Monaten
 - Myeloische Neoplasie behandelt mit anti-BCL-2 Medikamenten innerhalb der letzten 12 Monate
 - Myeloische Neoplasie mit prolongierter Neutropenie (≥ 6 Wochen)
 - Solider Tumor unter Behandlung mit Chemotherapie
 - Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 12 Monaten oder mit anhaltender chronischer GvHD
 - Organtransplantation
 - Behandlung mit Anti-B (CD20/CD19) monoklonalen Antikörpern und/oder Mycophenolatmofetil innerhalb der letzten 12 Monate
 - Anti-CD19/CD20 CAR-T-Zellbehandlung
 - ATG- oder Alemtuzumab-Behandlung in den letzten 6 Monaten.
 - AIDS
- oder

Patienten mit primären Immundefekten:

- B-Zell-Defekte (z.B. Bruton Agammaglobulinämie)
- T-Zell-Defekte (z.B. Wiskott Aldrich Erkrankung)
- Kombinierte Defekte (z.B. Common variable immunodeficiency)

oder

- Patienten ohne nachweisbare Serokonversion ≥ 3 Wochen nach vollständiger Impfung mit einem zugelassenen SARS-CoV-2 Impfstoff.

6. Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien:

1. Alter < 18 Jahre
2. Vorherige oder gleichzeitige Behandlung von COVID-19 (sofern nicht als autorisierte spezifische Behandlung gelistet*)
3. Vorgeschichte einer dokumentierten COVID-19-Erkrankung in den letzten 90 Tagen vor der Aufnahme in die Studie
4. Kontraindikationen für die Behandlung mit CCP, einschließlich transfusionsbedingter akuter Lungenschädigung (TRALI) oder mittelschwerer oder schwerer allergischer Reaktionen auf Blutbestandteile in der Vorgeschichte
5. Bekannte Ablehnung der Transfusion von Plasmaprodukte durch den Patienten.
6. Ablehnung der Teilnahme durch den Patienten
7. Schwangerschaft

Die Aufnahme in andere Studien ist nach Erreichen des primären Endpunktes zulässig.

**Zugelassene Behandlungen als Standardtherapie (SOC) oder Prophylaxe werden im Appendix des Studienprotokolls gelistet.. Die Zentren sollten sicherstellen, dass diese Medikamente als SOC für Patienten in beiden Behandlungsarmen in gleicher Weise eingesetzt werden. Diese Behandlungen müssen in der zugelassenen Dosis oder gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien eingesetzt werden. Der Lenkungsausschuss der Studie kann diese Liste bei Bedarf aktualisieren, um sicherzustellen, dass die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie die aktuell empfohlene SOC erhalten. Anlässe für eine Überarbeitung der Liste der zugelassenen COVID-19-spezifischen Behandlungen sind unter anderem die Zulassung neuer spezifischer COVID-Therapeutika oder Änderungen der nationalen Leitlinien für Patientengruppen, die auch für diese Studie in Frage kommen.*

Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten mit (1) Krankenhausaufenthalt (mindestens eine Übernachtung) wegen zunehmender COVID-19-Symptomatik oder (2) Tod – jeweils innerhalb von 28 Tagen nach Randomisation.

Wesentliche Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Krankenhauseinweisungen wegen fortschreitender COVID-19-Symptome, die eine zusätzliche O₂-Gabe* erfordern, oder Tod – jeweils bis Tag 14 und 28 nach der Randomisierung
- Anteil der Patienten, die bis zum 14. Tagnach der Randomisierung wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingewiesen werden oder versterben
- Gesamtmortalität am Tag 28, 90 und 180 nach der Randomisierung
- Anteil der Patienten, die am 14. und 28. Tag nach der Randomisierung mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden
- Anteil der Patienten mit nicht-invasiver Beatmung am 14. und 28. Tag nach der Randomisierung
- Anteil der Patienten mit Intubation und mechanischer Beatmung am 14. und 28. Tag nach der Randomisierung
- Veränderung des 10-Punkte-Scores der WHO Clinical Progression Scale am 14. und 28. Tag nach der Randomisierung
- Dauer der Krankenhauseinweisung, zensiert an Tag 28 nach Randomisation
- Anteil der Patienten mit Aufnahme auf Intensivstation (ICU) bis Tag 14 und Tag 28 nach der Randomisierung
- Dauer der ICU-Aufnahme, zensiert am 28. Tag nach der Randomisierung
- Anteil der Patienten mit Long COVID-19-Symptomen und Zeit bis zur Genesung, bewertet anhand eines Fragebogens an den Tagen 28 und 180 nach der Randomisierung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet anhand des EQ-5D-5L an 28 und 180 Tagen nach der Randomisierung
- Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 72 Stunden nach der Randomisierung (unerwünschte Ereignisse des Grades 3/4 und unerwartete unerwünschte Ereignisse hinsichtlich ihrer Art, ihres Beginns, ihrer Entwicklung, ihres Schweregrads oder ihrer Häufigkeit)
- Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse an Tag 28, 90 und 180 nach Randomisation.

** Bedarf an zusätzlicher Sauerstoffgabe wegen einer O₂-Sättigung ≤ 93 % unter Raumluft und/oder Atemfrequenz > 30 /Minute.*

Explorative Endpunkte:

- Veränderung der SARS-CoV-2-RNA-Last (Polymerase-Kettenreaktion, Zyklusschwellenwert) in Mund- oder Nasen-/Rachenabstrichproben an den Tagen 3, 14 und 28 nach der Randomisierung (nur Kohorte 2)
- Veränderung der Anti-SARS-CoV-2-Spike-Antikörperspiegel im Blut an den Tagen 14 und 28 nach der Randomisierung
- SARS-CoV-2-Ganzgenomsequenzanalyse in Mund- oder Nasen-/Rachenabstrichproben am Tag 0 und 28 nach der Randomisierung
- Anteil und klinische Merkmale von Patienten mit kultivierbarem Virus am Tag 28, bei Krankenhausaufnahme und am Tag 180
- Variation der Virussequenzen und Kultivierbarkeit im zeitlichen Verlauf, insgesamt und bei Personen, die CCP erhalten bzw. nicht erhalten

Fallzahl:

Ein 2-stufiger adaptiver Ansatz

Schritt 1: 680 Patienten (Kohorte 1: 340 Patienten, Kohorte 2: 340 Patienten), voraussichtlich 226 Patienten in Deutschland

Annahme einer 50-prozentigen Verringerung der 30-prozentigen Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung oder eines zusätzlichen O₂-Bedarfs (+ 5 % zusätzliche Patienten) in beiden Kohorten (90 % Power, 5 % Alpha)

Schritt 2: 0 bis 1360 zusätzliche Patienten (680 pro Kohorte) in Erwartung der Ergebnisse der Zwischenanalyse nach Einbeziehung von 30 % der Patienten in die Kohorte. Wenn die bedingte Aussagekraft für den Nachweis des Unterschieds im primären Ergebnis zwischen den beiden Studienarmen in der endgültigen Analyse zwischen 50 % und 90 % liegt, wird der Stichprobenumfang bis zu einer maximalen Stichprobengröße von 2040 (1020 pro Kohorte) erhöht.

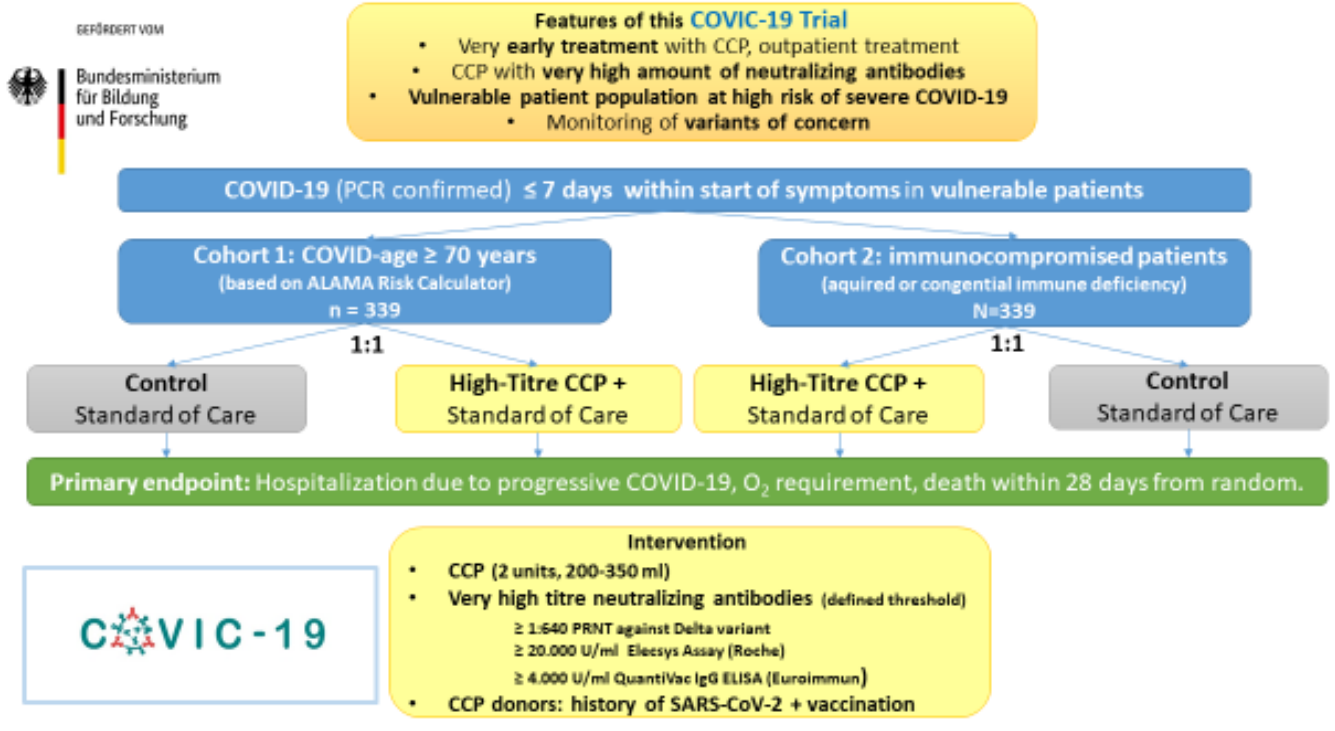
Gesamtumfang der Stichprobe: 680 bis 2040 Patienten

Studienumfeld:

Krankenhäuser (Tagesklinik, Ambulanz, teil-/kurzstationär), Arztpraxen, Pflege-/Langzeitpflegeheime sowie zu Hause (häusliche Pflege)

Studiendauer: Schritt 1: 12 Monate; Schritt 2: 12 bis 18 Monate

Efficacy of early transfusion of very high Ab titre convalescent plasma in vulnerable COVID-19 patients



Visitenplan: a) Zeitpunkte und studienbezogene Maßnahmen.

Tag +/- Zeitfenster (Tage) <i>Bezeichnung der Visite:</i>	Screening bis zu 72 h vor D1	Vorunter- suchung D1	D3 +2 d FU 1	D 14 ± 2 d FU2	D 28 ± 2 d FU 3	DX ⁵ bei Hospitalisie- rung/O ₂ –Gabe + 2d Hospitalisierung	D90 ± 7 d FU4	D 180 ± 14 d FU5
Einschlusskriterien	X							
Einwilligung nach Aufklärung	X							
Überprüfung der SARS-CoV-2 Er- gebnisse	X							
Überprüfung der ABO-Gruppen Be- funde	X							
Interventionen in der Studie								
Randomisierung		X ⁷						
CCP Gabe (nur im Behandlungs- Arm)		X						
Untersuchungsverfahren								
Demographie und Krankenges- chichte	X							
Untersuchung / Vitalzeichen		X				X		
Erfassung der Symptome	X	X	X	X	X	X		
Vitalzustand		X			X	X	X	X
Begleitende Medikation	X	X	X	X	X	X		
Hospitalisierung / ITS		X	X	X	X	X		
Beatmungsmodus				X	X	X		
Zusätzliche Sauerstoffgabe				X	X	X		
Klinische Progressionskala		X	X	X	X	X		
Fragebogen zu Lebensqualität und long COVID		X			X			X

Aufzeichnung unerwünschte Wirkungen		X	X	X	X	X	X	X
Laboranalysen								
SARS-CoV-2 RT-PCR in Nasen- und Rachenabstrichen/Speichel	[X] ¹	X	X ²	X ²	X ²	X		X ²
SARS-CoV-2 Sequenzierung (<i>whole genome sequencing</i>)	[X]	X			X ⁶	X ⁶		X ⁶
SARS-CoV-2 Isolation aus Nasen- und Rachenabstrichen/Speichel (nur Kohorte 2, optional)		X ^{6,8}			X ^{6,8}	X ^{6,8}		X ^{6,8}
SARS-CoV-2 Antikörper in Serum	X	X	X ⁸	X ²	X ²	X		
Biochemische Analyte ³		X		X ⁸		X		
Hämatologische Analyte ⁴		X		X ⁸		X		
Schwangerschaftstest (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter)	X							
Serum für Biobank (optional)		X ⁸		X ⁸	X ⁸	X ⁸		
Plasma für Biobank (optional)		X ⁸		X ⁸	X ⁸	X ⁸		
EDTA-Probe (für Isolierung von Immunzellen) für Biobank, optional		X ⁸		X ⁸	X ⁸	X ⁸		

¹ Bei Personen, die in den vorangegangenen 7 Tage kein RT-PCR Ergebnis haben.

² Kohorte 2; In Kohorte 1 nur, wenn Patient nicht zuvor negativ in SARS-CoV-2 PCR getestet worden ist.

³ Harnstoff, Elektrolyte, Leberfunktionstest (ALT, AST), Kreatinin, Kalzium, Phosphat, Glukose, C-reaktives Protein (CRP). LDH, Ferritin, IL-6 (optional.)

⁴ Großes Blutbild (Neutrophile/Gesamtzahl Lymphozyten, Blutplättchen), Prothrombin, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, D-Dimer, G&S.

⁵ Besuch "Hospitalisierung" am Tag des Krankenhausaufenthalts und/oder Beginn der zusätzlichen Sauerstoff-Gabe (+ 2 Tage) (nur wenn dieses Ereignis bis zum Tag +28 eintritt).

⁶ Falls Viruslast noch ausreichend, um eine Sequenzierung oder Virusisolation durchzuführen.

⁷ Zwischen Voruntersuchung und Gabe von CCP (D1)

⁸ nicht verpflichtend

Visitenplan : b) Zeitpunkt und Menge der Blutproben

Tag +/- Zeitfenster (d)	Screening bis 72 h vor D1	Voruntersuchung D1	D3 + 2 d	D 14 ± 2 d	D 28 ± 2 d	DX + 2 d Hospitalisierung
SARS-CoV-2 Antikörper im Serum	X ¹ (8 mL)	X (8 mL)	X (8 mL) ¹	X ² 8 mL)	X ² (8 mL)	X (8 mL)
Biochemische Analyte		X (9 mL)		X ¹ (9 mL)		X (9 ml)
Hämatologische Analyte		X 6 mL)		X ¹ (6 mL)		X (6 ml)
EDTA-Blut/ Plasma/Serum für Biobank (nicht verpflichtend)		X (34 mL)		X (34mL)	X (34 mL)	X (34 ml)

¹ nicht verpflichtend

² Nur Kohorte 2