

Der vorliegende **Abschlussbericht** umfasst den gesamten Förderzeitraum des Projekts vom 01.04.2020 bis 31.05.2021.

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts: CAPSID

„Eine randomisierte, prospektive, offene klinische Studie mit Rekonvaleszenten-Plasma im Vergleich zur bestmöglichen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung“

Förderkennzeichen: ZMVI1-2520COR802

Leitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Univ.Prof.Prof.Dr.med.Dr.h.c. Erhard Seifried
(Lead Investigators)

Dr. med. Sixten Körper (Clinical Trial Koordinator),
Dr. rer. nat. Thomas Appl (Projekt Management),

Kontaktdaten (Ersteller): Univ-Prof.Dr.med Hubert Schrezenmeier, Dr. Thomas Appl, DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH, Institut Ulm, Helmholtzstr. 10, 89081 Ulm, e-mail: t.appl@blutspende.de, Tel.: 0731/ 150 6817

Projektlaufzeit: **01.04.2020 – 31.05.2021**

Projektfördersumme (nach Zuwendungsbescheid ZMVI1-2520COR802 / Aufstockung):

Zuwendungsbescheid Projektförderung 04.05.2021: 3.868.477 €

Zuwendungsbescheid nach Aufstockung 12.05.2021: 3.555.082 €

2. Erreichte Ergebnisse im Projekt

2.0 Übersicht über die erreichten Ziele im Projekt

Eine Übersicht über den Verlauf des Projektes mit erreichten Ergebnissen ist in den periodisch angefertigten, 2-monatigen Projektzwischenberichten zusammengefasst, die an das BMG vermittelt wurden. Im 3.Quartal 2021 konnte die Gewinnung von Rekonvaleszentenplasmen abgeschlossen werden und am 24.12.2020 wurde das Rekrutierungsziel der Klinischen Studie erreicht. Es schloss sich die Beobachtungsphase gemäß Studienprotokoll und die biometrische Auswertung gemäß „Statistical Analysis Plan“ sowie die Erstellung, Einreichung und Überarbeitung des Manuskripts über die klinischen Studienergebnisse an [1].

Nachfolgen werden die Zwischenberichte innerhalb der Projektlaufzeit kurz zusammengefasst:

Erweiterter Planungs- und Initiierungsperiode (01.04. – 30.06.2020)

Bis Ende Juli 2020 erfolgten die vertraglichen, gesetzlichen, regulatorischen und organisatorischen Maßnahmen, um Patientinnen und Patienten zu rekrutieren. Darüber hinaus wurde in dieser Phase bereits Rekonvaleszentenplasmen gesammelt und so eine breite Anzahl an Plasmen für die Studie zugänglich gemacht.

Zwischenbericht 1 vom 12.08.2020

Die Anzahl täglicher Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 und damit zusammenhängend auch die Anzahl der Fälle von schwerem COVID-19, welche die Einschlusskriterien für die klinische Studie erfüllen könnten, sind nach einem starken Anstieg im April 2020 durch die Kontaktreduktionsmaßnahmen nach der 1.Pandemiewelle stark zurückgegangen. In dieser Phase konnten keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Fokus lag in dieser Phase auf der Rekrutierung von Spenderinnen und Spendern von Rekonvaleszentenplasma und den Maßnahmen zur GCP-gerechten Implementierung der Studie. Im Zwischenbericht wurde eine Übersicht über verfügbare Daten zur Gewinnung und Charakterisierung der gewonnenen Rekonvaleszentenplasmen (435 voruntersuchte Spender, 359 Plasmapheresen). Weiterhin wurde ein Konzeptpapier mit möglichen Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenrekrutierung er-

stellt (eingereicht 20.08.2020). Hierzu gehörten (1) die Intensivierung der Kommunikation mit den Prüfzentren, (2) Verbesserung der Zuweisung von Patientinnen und Patienten in die Studie, (3) Monitoring der epidemiologischen Entwicklung auf der Basis der DIVI-Berichte. Diese Aktionen wurden im weiteren Studienverlauf kontinuierlich umgesetzt.

Zwischenbericht 2 vom 30.09.2020

Die Zwischenbilanz zur Gewinnung und Charakterisierung der Rekonvaleszentenplasmen ergab, dass 750 Rekonvaleszentenplasmen von 144 Spenderinnen und Spendern in 287 Plasmapherese-Sitzungen aus 15 Entnahmestrukturen gesammelt worden waren. Es erfolgte die Umsetzung von Maßnahmen zur verbesserten Rekrutierungsstrategie nach der Besprechung des Konzeptpapiers zur Verbesserung der Patientenrekrutierung mit dem BMG am 25.08.2020: Erweiterung von Studienzentren und Patientenscreening für die CAPSID Studie, zielgenaue und wiederholende Anfragen bei Kliniken zu Patientenverfügbarkeit für einen Einschluss in die CAPSID-Studie. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten von neun gescreenten Patientinnen und Patienten nur drei eingeschlossen werden. Wichtige regulatorische, administrative und vertragliche Arbeiten wurden an den Prüfzentren abgeschlossen, um mehr Patientinnen und Patienten rekrutieren zu können.

Zwischenbericht 3 vom 30.11.2020

Bericht über die Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasma: Ergebnisse zur Untersuchung von anti-SARS-CoV-2 Antikörpern der Rekonvaleszentenplasmaspender und Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden wurden präsentiert. Diese Ergebnisse wurden in einem Manuscript zusammengefasst (*B.Jahrsdörfer et al., Journal of Infectious Diseases, 2021*)[2]. Die Aktivitäten zur Verbesserung der Patientenrekrutierung in die klinische Studie führten zu einer deutlich beschleunigten Rekrutierung. Bis zum 30.11.2020 konnten 67 Patientinnen und Patienten in 12 Prüfzentren eingeschlossen werden (Abbildung 1, Tabelle 1).

Zwischenbericht 4 vom 31.01.2021

Die Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasmen wurde mit der Untersuchung der neutralisierenden Wirkung der Antikörper in verschiedenen Assaysystemen fortgesetzt und zwischenzeitlich in einem weiteren Manuscript veröffentlicht (*B.Jahrsdörfer et al., Journal of Immunology, 2021*)[3]. Die Erfahrungen aus der Gewinnung und Charakterisierung der Rekonvaleszentenplasma für die CAPSID-Studie wurden in einem weiteren Manuscript zusammengefasst (*S.Körper et al., Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2021*)[4].

Durch die in den vorangegangenen Berichten dargestellten Maßnahmen zur Unterstützung der Rekrutierung und aufgrund der Entwicklung der Fallzahlen in den Kliniken wurde ab Ende Oktober / Anfang November 2020 eine regelmäßige, kontinuierliche Rekrutierung von Studienpatienten erreicht (Abbildung 1) und das Rekrutierungsziel von 106 Patientinnen und Patienten gemäß Studienprotokoll konnte bis zum 24.12.2020 erreicht werden.

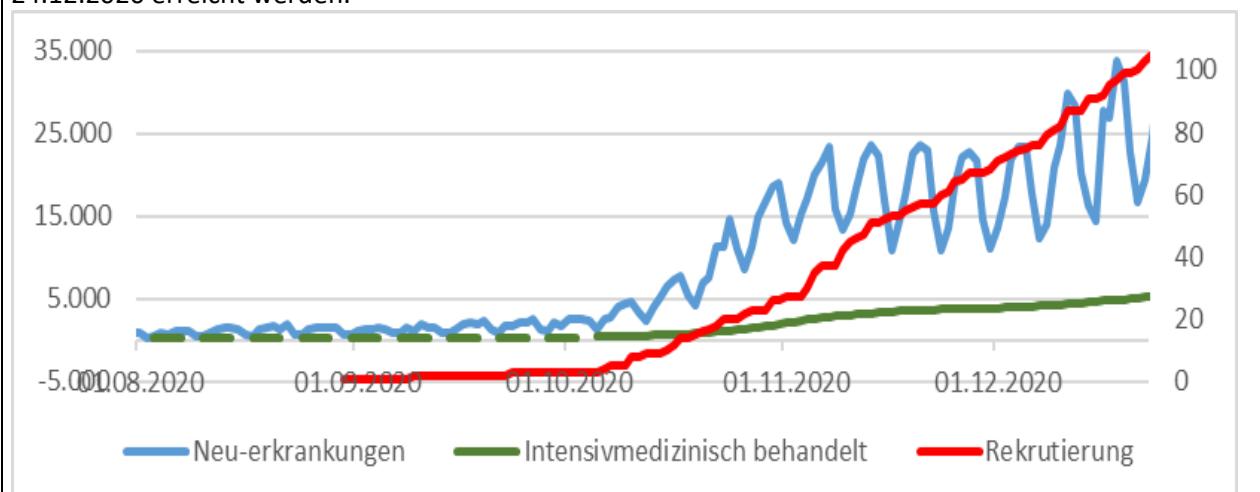


Abb.1: Entwicklung der Neuerkrankungen (linke y-Achse, blaue Kurve), die Fallzahlen von intensivmedizinisch behandelten COVID-19 Patientinnen und Patienten (linke y-Achse; grüne Kurve), rekrutierten Studienpatientinnen und Patienten in der CAPSID-Studie (rechte y-Achse, rote Kurve),

Rang	Prüfzentrum	Rekrutierte Patienten
1.	Universitätsklinikum Ulm	24
2.	Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow Klinikum)	21
3.	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg	15
4.	Universitätsklinikum Frankfurt	11
5.	Universitätsklinikum Dresden	9
6.	Universitätsklinikum des Saarlandes	6
7.	Städtisches Klinikum Karlsruhe	4
8.	Klinikum Stuttgart	3
8.	Universitätsklinikum Freiburg	3
8.	Klinikum Landshut	3
8.	Universitätsklinikum Tübingen	3
9.	Universitätsklinikum Mannheim	2
9.	Universitätsklinikum Greifswald	2

Tab.1: Verteilung der in die CAPSID-Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten (n=106) und deren Verteilung auf die Studienzentren.

Periode 01.02.2021-31.08.2021

Die Dokumentation der Klinische Daten der Prüfzentren wurden zusammen mit der Laboranalytik für SARS-CoV2 Viruslast und Antikörper Titer ergänzt. Es erfolgten Monitoring-Besuche an den Prüfzentren. Die Studiendaten wurden biometrisch ausgewertet und in einem ersten Manuscript über die Behandlungsergebnisse zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.1). Es erfolgten ergänzende biometrische Analysen und Manuskriptergänzungen im Rahmen des Begutachtungsverfahrens der eingereichten Publikation.

Es wurde der finanzielle Abschluss des Projekts mit dem zahlenmäßigen Nachweis für das Kalenderjahr 2020 am 11.02.2021 (freezing 28.01.2021) für eine Projektabrechnung des Kalenderjahres 2020, sowie für das Kalenderjahr 2021 mit dem vorliegenden Sach- und Finanzbericht (freezing 25.08.2021) erstellt. Durch den zeitlichen Versatz des Projekts um 3-4 Monate erfolgt der Projektabschluss mit der Projektförderung bis 31.05.2021 und vorliegenden Projektabschlussbericht 31.08.2021 (noch ohne die geplante Verlängerung als „eCAPSID“; siehe Abschnitt 7).

2.1. Wissenschaftliche Ergebnisse

Gewinnung und Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasma:

Die Daten der Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma und die Untersuchung der anti-SARS-CoV-2 Antikörper wurden ausführlich wissenschaftlich analysiert und in drei Publikationen veröffentlicht [2–4]. Nachfolgend fassen wir wesentlichen Ergebnisse zusammen. Für Details verweisen wir auf die im Volltext der beigefügten Publikationen (siehe Anlage).

1. *Independent side-by-side validation and comparison of four serological platforms for SARS-CoV-2 antibody testing (B.Jahrsdörfer et al., Journal Infectious Diseases 2021;223:796–801 (doi: 10.1093/infdis/jiaa656).*
2. *Characterization of the SARS-CoV-2 neutralization potential of COVID-19 convalescent donors. (B.Jahrsdörfer et al., Journal of Immunology, 2021, 206:2614-2622. (doi:10.4049/jimmunol.2100036).*
3. *Donors for SARS-CoV-2 convalescent plasma for a controlled clinical trial: Donor characteristics, content and time course of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. (S.Körper et al., Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2021, 48:137-147, doi: 10.1159/000515610) (siehe Anlage Literatur).*

1. Manuskript (2) : Es wurde in einer Subgruppe Spenderwilliger für die CAPSID-Studie eine Validierung unterschiedlicher Untersuchungsverfahren zur Bestimmung von SARS-CoV-2 Antikörpern durchgeführt. Zur Bestimmung der neutralisierenden Aktivität der Antikörper erfolgte zunächst eine Titerbestimmung mit dem „Plaque-Reduktions-Neutralisationstest“ (PRNT). Dieser Test gilt als der Goldstandard, ist aber zeitaufwändig, kostenintensiv und erfordert ein Sicherheitslabor der Stufe L3. Für Rekonvaleszentenplasma-Programme, die breit verfügbar sein sollen, sind Alternativen notwendig, deren Ergebnisse in Hochdurchsatzverfahren rasch verfügbar sind. In vergleichenden Untersuchungen von Testen der Firmen Roche, Euroimmun, Abbott und Snibe/medac wurde die höchste analytische Sensitivität für die Kombination der ELISAs von Euroimmun für IgG- und IgA-Antikörper gegen das S-Protein und Antikörper gegen das Nukleocapsid-Protein von SARS-CoV-2 ermittelt. Die Teste von Roche und Abbott zeigten die höchste analytische Spezifität. Die Ergebnisse der ELISAs von Euroimmun und des CLAs von Roche zeigten eine hohe Konkordanz. Die Teste der Firmen Roche, Euroimmun und Abbott zeigten eine Korrelation mit den PRNT Test.

Im 2. Manuskript [3] werden die Ergebnisse verschiedener Neutralisationsteste dargestellt – verbunden mit einer Untersuchung des Verlaufs der Titer neutralisierender Antikörper in verschiedenen Testsystemen. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem PRNT-Test und alternativen Neutralisationstesten, welche kein L3-Labor erfordern (Pseudovirus-basierter Neutralisationstest und Surrogat-Neutralisationstest). Es besteht eine Korrelation zwischen den Testsystemen, allerdings sehr abhängig von den gewählten Grenzwerten. Bei Validierung entsprechender Grenzwerte können die Neutralisationsuntersuchungen auch mit Surrogat-Neutralisationsassays durchgeführt werden, welche im Gegensatz zu den zeitaufwändigen und an ein L3-Labor gebundenen PRNT-Neutralisationstesten mit Wildtypvirus auch in Hochdurchsatzverfahren außerhalb von L3-Labors durchgeführt werden können. In dieser Studie wurde der Titer-Verlauf neutralisierender Antikörper einer Subgruppe der Spender der CAPSID-Studie untersucht. Es zeigt sich, dass die Neutralisationstiter über einen Beobachtungszeitraum von 7 Monaten stabil waren, bei einem Teil der Spenderinnen und Spender sogar anstiegen. Die in diesem Manuskript dargestellte Teststrategie erlaubt die Auswahl von Spenderinnen und Spendern mit hohen Titern von neutralisierenden Antikörpern mittels eines Surrogat-Neutralisationstestes, welcher in einer L1-Laborumgebung im Hochdurchsatzverfahren durchgeführt werden kann.

Im 3. Manuskript [4] wurden 144 Spenderinnen und Spender (41% Frauen, 59% Männer) von Rekonvaleszentenplasma mit einem medianen Alter von 40 Jahren umfassend charakterisiert. Insbesondere der Verlauf neutralisierender Antikörper sowie von IgG- und IgA-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 wurde im Rahmen der Plasmaspenden detailliert untersucht. Der Antikörpergehalt ist neben dem Volumen der Präparate ein entscheidender Qualitätsparameter. Insgesamt wurden 319 Plasmapheresen durchgeführt. Im Median wurde ein Volumen von 850 ml entnommen und im Mittel konnten 2,7 therapeutische Einheiten pro Plasmapherese-Sitzung gewonnen werden. Spenderfaktoren wie Geschlecht, Alter, ABO Blutgruppe oder Körpergewicht zeigten in einfacher linearer Regression keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Titer der neutralisierenden Antikörper. Die Titer zeigen jedoch eine positive Korrelation mit der Anzahl der berichteten Symptome der SARS-CoV-2-Infektion. Abbildung 2A zeigt die Verteilung der Titer der neutralisierenden Antikörper mit Zuordnung zum Geschlecht der Spenderinnen und Spender. Der mittlere Antikörper-Titer in den gesammelten Rekonvaleszentenplasmen (quantifiziert durch den PRNT50-Wert im Plaque-Reduktions-Neutralisationstest) beträgt 1:115.

Bei repetitiven Spenden wurden unterschiedliche Verläufe der Antikörper beobachtet. Einige Spenderinnen und Spender zeigten abfallende Titer, die Mehrheit jedoch gleichbleibende oder ansteigende Titer. Abbildung 2B zeigt Titerstufen im PRNT mit dem zugehörigen zeitlichen Intervall seit Diagnosestellung. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Intervall zwischen der SARS-CoV-2 Diagnose bis zur Plasmapherese und dem Antikörper-Titer. Es gab keinen negativen Einfluss von wiederholten Plasmapheresen auf den Titer der neutralisierenden Antikörper.

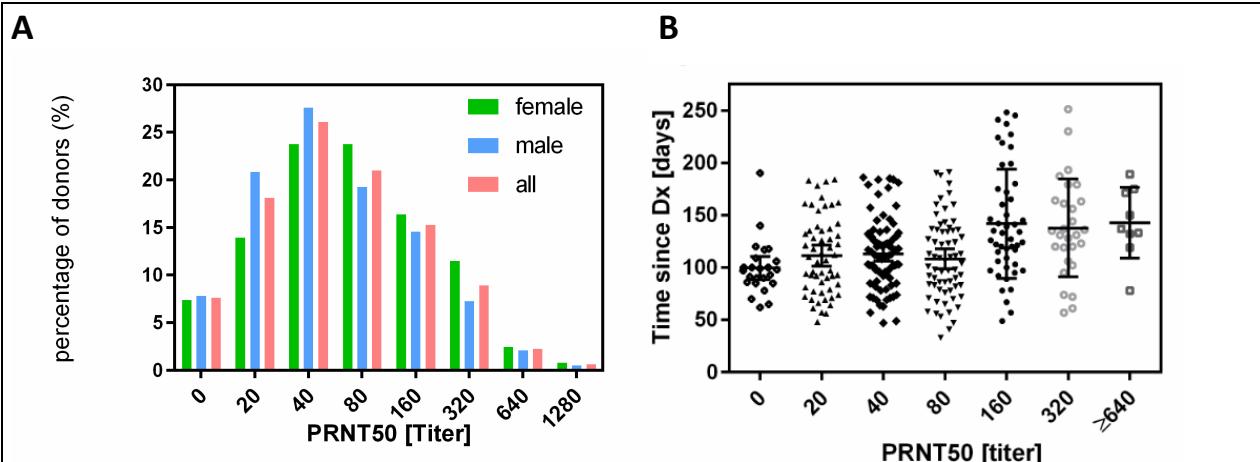


Abb.2: (A) Verteilung der in der CAPSID-Studie gesammelten Plasmen auf die einzelnen Titerstufen im SARS-CoV-2 Neutralisationstest (quantifiziert durch den PRNT50-Wert) (angegeben ist der relative Anteil der gesammelten Plasmen, welcher in die jeweiligen Titerstufe fällt). (B) zeigt die einzelnen Titerstufen mit der Zuordnung zum zeitlichen Intervall (Tage) von Diagnosestellung der SARS-CoV-2 Infektion bis zur Plasmapherese.

Die Plasmen, welche in dem Euroimmun ELISA für IgG- und IgA-Antikörper gegen SARS-CoV-2 eine Ratio oberhalb des unteren Quartils hatten, enthielten auch deutlich höhere Titer neutralisierender Antikörper im PRNT-Test verglichen mit Plasmen mit niedrigen IgG- und/oder IgA-Ratios. Somit kann mit dem ELISA-Test und den hier gewählten Grenzwerten eine Vorauswahl getroffen werden, welche Rekonvaleszentenplasmen mit höherer Neutralisationskapazität anreichert (Abb.2C).

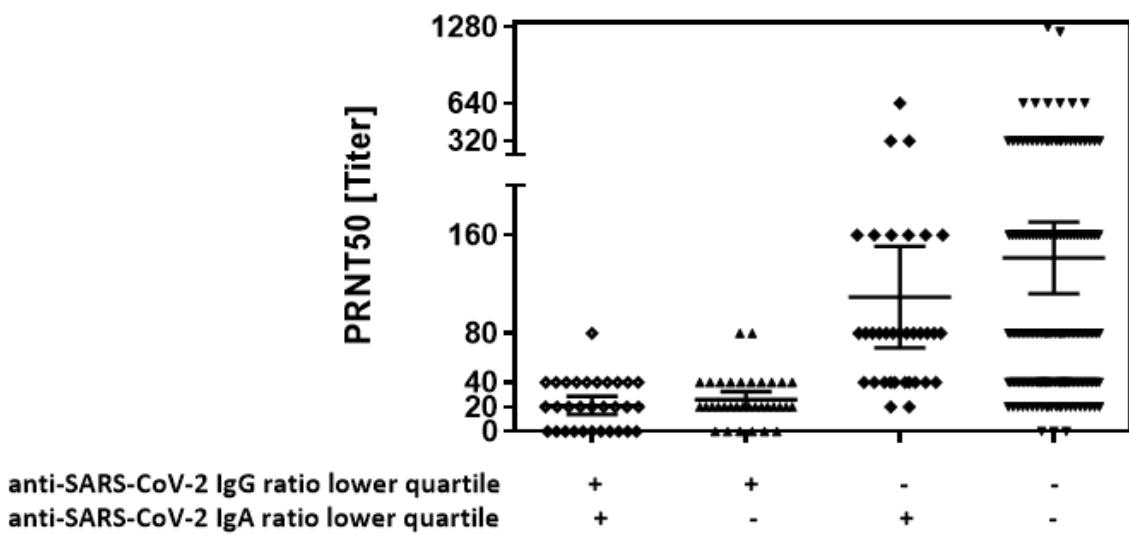


Abb.2: (C) Titer der neutralisierenden Antikörper (PRNT50) in Abhängigkeit von der Ratio der anti-SARS-CoV-2 IgG- oder IgA-Bestimmung im Euroimmun ELISA. Bei IgA- und IgG-Ratios im unteren Quartil, hatten die Plasmen auch nur einen niedrigen Titer neutralisierender Antikörper (linke Säulengruppe; Mittelwert 1:21). Dagegen hatten Plasmen, bei denen sowohl die IgG- als auch die IgA-Ratio im Euroimmun-ELISA oberhalb des unteren Quartils lagen, einen deutlich höheren Titer neutralisierender Antikörper (rechte Säulengruppe; Mittelwert 1:141).

Für weitere Details der Auswertungen verweisen wir auf die im Volltext beigefügten Publikationen (Anlage Literatur).

Abbildung 3 zeigt die AB0-Blutgruppenverteilung der Rekonvaleszentenplasma-Spenderinnen und -Spender in der CAPSID-Studie und die Blutgruppenverteilung der in der Studie randomisierten 105 Patientinnen und Patienten. In der Anfangsphase der Studie war ein hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Blutgruppe B und AB rekrutiert worden. Im weiteren Verlauf der Studie hat sich die Abweichung der AB0-Blutgruppenverteilung bei Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Verteilung bei den Spenderinnen und Spendern des Rekonvaleszentenplasmas weitgehend angeglichen.

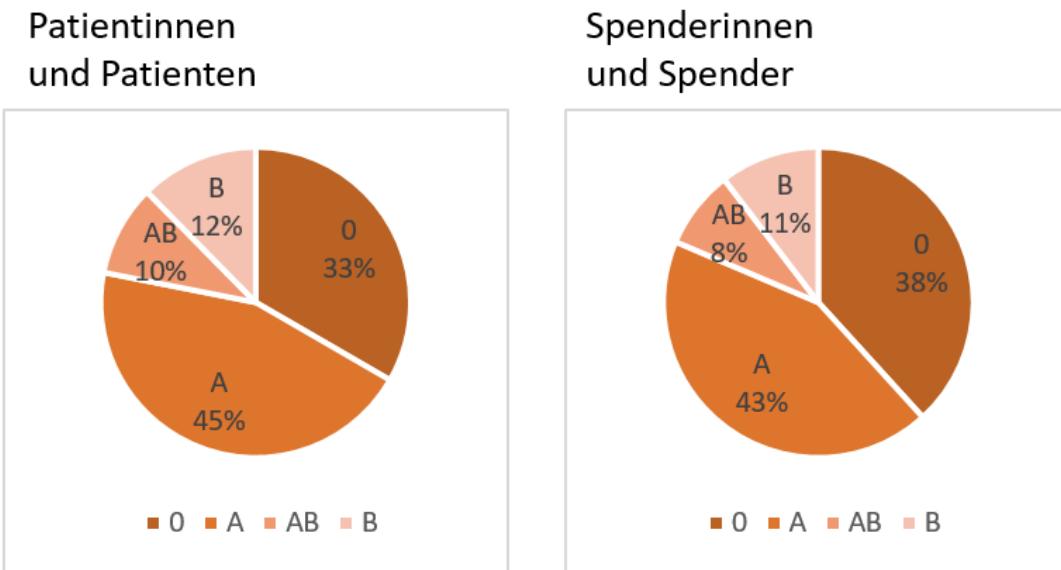


Abb.3: a) ABO-Blutgruppenverteilung der randomisierten Patientinnen und Patienten in der CAPSID-Studie (linke Abb.) (n=105) und b) Spenderinnen und Spender (rechte Abbildung) (n=144).

Für die Gewinnung und Charakterisierung der Rekonvaleszentenplasmen in der CAPSID-Studie kann folgendes Resümee zusammengefasst werden:

- Eine Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma mittels Plasmapherese von Genesenen nach einer SARS-CoV-2-Infektion gemäß den Kriterien der CAPSID-Studie erwies sich als durchführbar. Damit wurde dieser sekundäre Endpunkt der Studie erreicht.
- Es konnten alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der CAPSID-Studie zeitgerecht mit Rekonvaleszentenplasma mit hohen Titern von Antikörpern versorgt werden.
- Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten (96,2%) der CAPSID-Studie erhielten nur ABO-identische Plasmaeinheiten.
- Die multizentrische Etablierung von Entnahmestellen unterstützte den Aufbau der Infrastruktur für die Rekonvaleszentenplasma-Apherese an den 15 geplanten und besonders an den 10 aktiven Entnahmestellen – ein Umstand der in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf der Pandemie bei großem Bedarf an Rekonvaleszentenplasma für weitere klinische Prüfungen oder auch außerhalb klinischer Prüfungen relevant werden kann.
- Die Daten zur Charakterisierung der Spenderinnen und Spender und die Untersuchung der Plasmen auf SARS-CoV-2 Antikörper und die aus der CAPSID-Studie resultierende Empfehlungen sind publiziert [2–4] (s.o. sowie Anlage 2 und 3).

Klinische Daten der CAPSID Studie:

In die CAPSID-Studie wurden 106 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 105 wurden randomisiert (n = 53 Rekonvaleszentenplasmagruppe, n = 52 in Kontrollgruppe). Das mediane Alter betrug 60 Jahre. Das Geschlechterverhältnis war 26,7 % Frauen und 73,3 % Männer. 89,5 % der Patientinnen und Patienten hatten eine Komorbidität, welche die Prognose von COVID-19 verschlechtert: 56,2 % arterielle Hypertonie, 31,4 % Diabetes, 21,9 % kardiovaskuläre Erkrankung, 54,3 % Body-Mass-Index > 30 kg/m². Bei Studienaufnahme war bei 59,1 % der Patientinnen und Patienten die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff oder eine nicht-invasive Beatmung erforderlich, 34,3 % benötigten eine invasive Beatmung oder extrakorporale Membran-Oxygenierung (ECMO). Die Intervallzeit vom Beginn der Symptomatik bis zur Randomisierung in der CAPSID-Studie betrug im Median 7 Tage. Bei Studienaufnahme war SARS-CoV-2 mittels PCR in nasopharyngealen Abschnitten bei 94,3 % der Patientinnen und Patienten noch nachweisbar. Bereits 78,9 % der Patientinnen und Patienten mit verfügbarer Antikörperinformation hatten bei Studieneinschluss bereits neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 (Titer im PRNT50 Neutralisationstest ≥ 1:20).

Im Fazit handelt es sich bei der Patientenpopulation in der CAPSID-Studie um Patienten mit bereits schwerer, fortgeschrittener COVID-Erkrankung. Dies war aufgrund der Einschlusskriterien der Studie zu erwarten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit prognoserelevanten, schweren Begleiterkrankungen war jedoch sehr hoch.

Die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe erhielten im Median 846 ml Rekonvaleszentenplasma (verabreicht in 3 Dosen an Tag 1, 3 und 5). Die deutliche Mehrheit (96,2 %) konnte mit ABO-identischen Rekonvaleszentenplasma-Produkten versorgt werden und 94,3 % der Patientinnen und Patienten erhielten alle 3 Plasmaeinheiten von einem Spender.

Der primäre klinische Endpunkt war das Überleben an Tag 21 in einem klinischen Status, welcher die Kriterien des schweren COVID-19 nicht mehr erfüllt, d. h. keine Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe/Beatmung oder intensivmedizinischer Therapie. Der primäre Endpunkt wurde von 43,4 % der Patientinnen und Patienten in der Rekonvaleszentenplasmagruppe und 32,7 % in der Kontrollgruppe erreicht ($p = 0,32$) (siehe Tabelle 3 im Pre-Print der Publikation im *Journal of Clinical Investigation*)[1]. In den sekundären Endpunkten Zeit bis zur klinischen Besserung (definiert als Verbesserung auf der WHO-Skala um mindestens 2 Punkte), Zeit bis zur Entlassung von der Intensivstation und Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus gab es jeweils ein numerisch besseres Ergebnis in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe – allerdings nicht statistisch signifikant (siehe Abb. 2 im beigefügten Pre-Print der Publikation im *Journal of Clinical Investigation*)[1].

In einer vordefinierten Subgruppenanalyse wurde die kumulative Dosis neutralisierender Antikörper ermittelt und die Rekonvaleszentenplasma-Gruppe in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit niedriger kumulativer Menge neutralisierender Antikörper (\leq Median) („Niedrigdosis-Plasma-Gruppe“) und eine Gruppe, welche kumulativ eine hohe Dosis neutralisierender Antikörper ($>$ Median) erhalten hatten („Hochdosis-Plasma-Gruppe“). Diese Gruppen unterschieden sich deutlich in den Titern neutralisierender Antikörper (Abbildung 4).

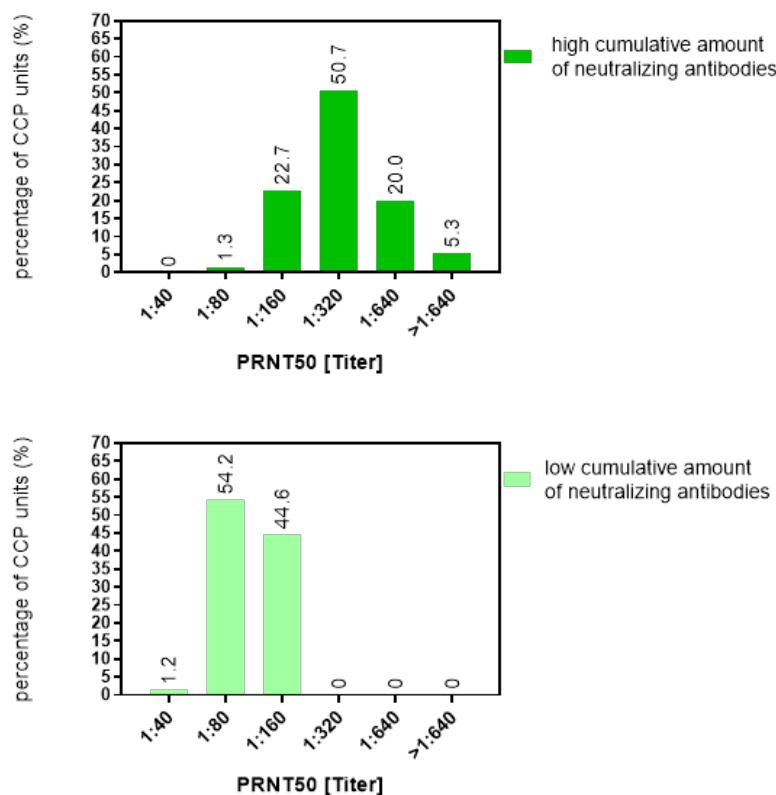


Abb 4: Anti-SARS-CoV-2 Titer (PRNT50) in Rekonvaleszentenplasma-Einheiten welche in der Hochdosis-Plasmagruppe (obere Abbildung) und in Niedrigdosis-Plasma-Gruppe transfundiert wurden. Dargestellt ist jeweils der relative Anteil der Plasmaeinheiten in der PRNT-50 Titergruppe (Zahlenangaben über den Säulen: Prozent der Plasmen in der entsprechenden Gruppe).

Diese Subgruppenanalyse zeigte für die Hochdosis-Plasma-Gruppe ein Erreichen des primären Endpunktes in 56 % (verglichen mit 32,1 % in der Kontrollgruppe). Das Erreichen der sekundären Endpunkte im Vergleich der Hochdosis-Plasma-Gruppe, der Niedrig-Dosis-Plasma-Gruppe und der Kontrollgruppe sind in *Abbildung 5* dargestellt. Die mediane Zeit bis zur klinischen Besserung war in der Hochdosis-Plasma-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (20 Tage vs. 66 Tage, $p<0.05$) (*Abb. 5A*). Ebenso war die Zeit bis zur Entlassung von der Intensivstation (im Median 14 Tage vs. 42 Tage, $p=0.04$) und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus in der Hochdosis-Plasma-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (im Median 21 Tage vs. 51 Tage, $p=0.03$) (*Abb.5C und 5D*). Das Überleben war in Hochdosis-Plasma-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant besser (Überlebenswahrscheinlichkeit an Tag 60: 91.6% vs. 68.1%, $p=0.02$) (*Abb.5B*).

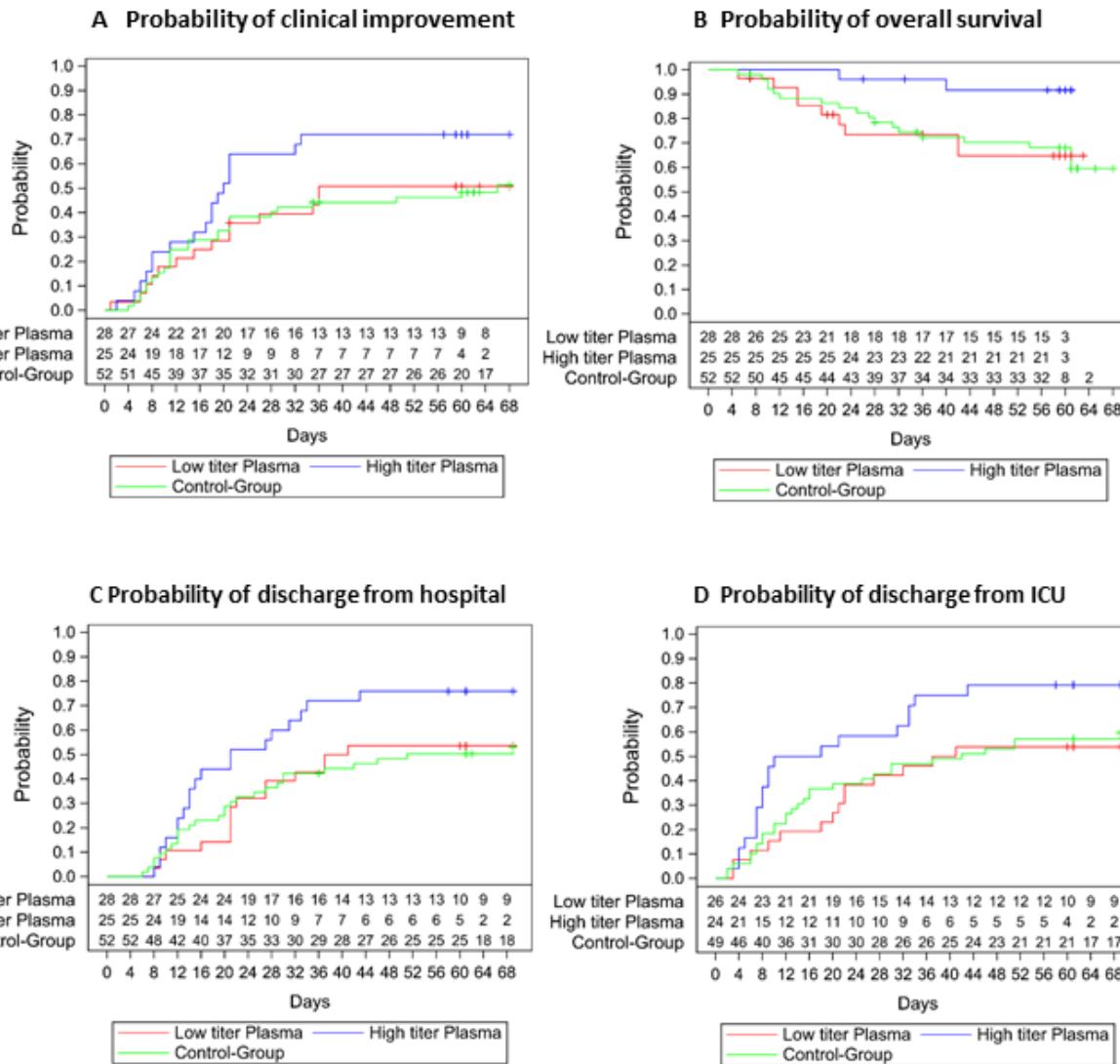


Abb.5: Kumulative Wahrscheinlichkeiten (Kaplan-Meier) der

(A) Zeit bis zur klinischen Besserung in der Hochdosis-Plasma-Gruppe (blaue Kurve), der Niedrig-Dosis-Plasma-Gruppe (rote Kurve) und der Kontrollgruppe (grüne Kurve). Zensierte Patienten sind mit + markiert. $p=0.0496$ (log-rank Test; Hochdosis-Plasma-Gruppe vs. Kontrollgruppe).

(B) Überleben in der Hochdosis-Plasma-Gruppe (blaue Kurve), der Niedrig-Dosis-Plasmagruppe (rote Kurve) und der Kontrollgruppe (grüne Kurve). Zensierte Patienten sind mit + markiert. $p=0.02$ (log-rank Test, Hochdosis-Plasma-Gruppe vs. Kontrollgruppe).

(C) Entlassung aus dem Krankenhaus in der Hochdosis-Plasma-Gruppe (blaue Kurve), der Niedrig-Dosis-Plasma-Gruppe (rote Kurve) und der Kontrollgruppe (grüne Kurve). Zensierte Patienten sind mit + markiert. $p=0.03$ (log-rank Test, Hochdosis-Plasma-Gruppe vs. Kontrollgruppe).

(D) Entlassung von der Intensivstation in der der Hochdosis-Plasma-Gruppe (blaue Kurve), der Niedrig-Dosis-Plasmagruppe (rote Kurve) und der Kontrollgruppe (grüne Kurve). Zensierte Patienten sind mit + markiert. $p=0.04$ (log-rank Test, Hochdosis-Plasma-Gruppe vs. Kontrollgruppe).

In der Entwicklung des klinischen Status zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe (Abbildung 6): An Tag 35 nach Randomisierung waren 65,3 % der auswertbaren Patientinnen und Patienten entweder aus dem Krankenhaus entlassen oder benötigten keine zusätzliche Sauerstoffgabe mehr, im Vergleich zu nur 44 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0.04$). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt noch zusätzliche Sauerstoffgabe oder Beatmung benötigten betrug 18,4 % in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe und 28,0 % in der Kontrollgruppe (Abbildung 6)

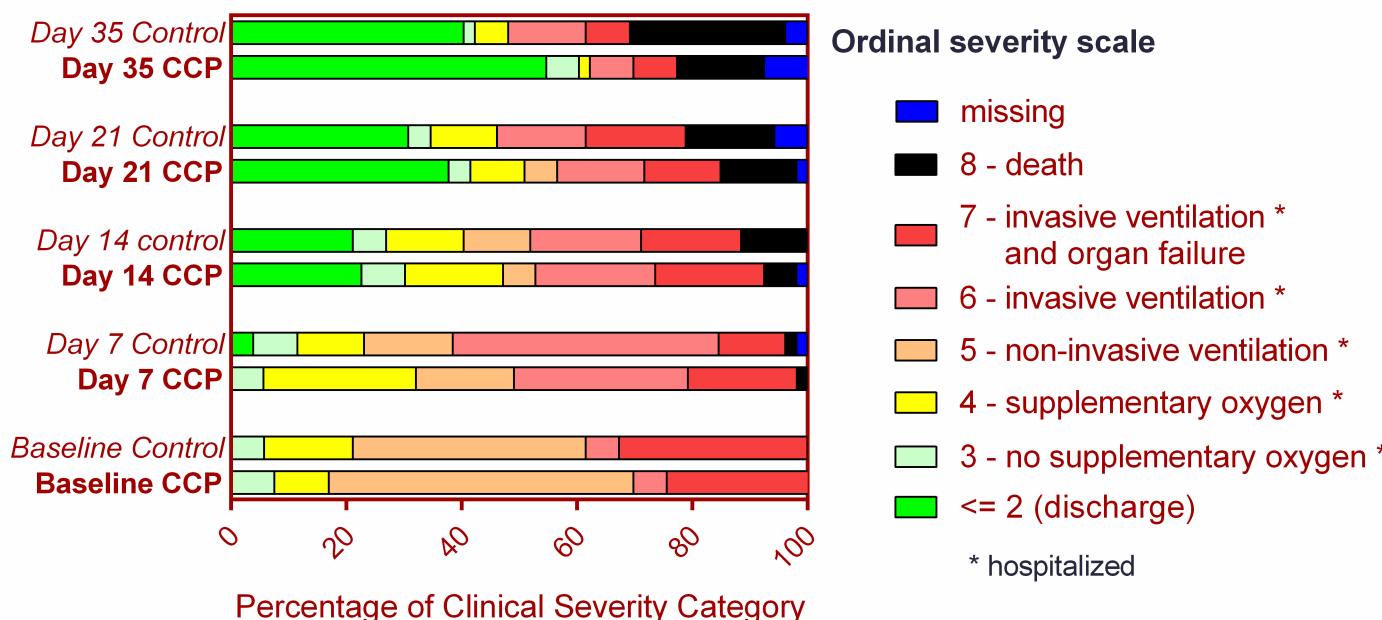


Abb.6: Klinischer Status gemäß der WHO Schweregrad-Skala

Die Abbildung zeigt den klinischen Status der Patientinnen und Patienten gemäß der WHO Schweregrad-Skala des COVID-19 (relative Anteile) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, an Tag 7, Tag 14, Tag 21 und Tag 35 in der Kontrollgruppe (jeweils obere Reihe) und der Plasmagruppe (jeweils untere Reihe).

Weitere Subgruppenanalysen zeigten, dass Patientinnen und Patienten mit Beatmungspflichtigkeit oder mit hohen Entzündungsmarkern bei Aufnahme in die Studie eine schlechte Prognose im Hinblick auf das Überleben und klinische Besserung hatten – unabhängig von der Zuordnung zur Kontrollgruppe oder Rekonvaleszentenplasma-Gruppe.

Die Analyse der unerwünschten Wirkungen ergab keinen Hinweis auf unterschiedliche Häufigkeit oder Schweregrad von unerwünschten Wirkungen oder schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im Vergleich der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1 im Supplement des Pre-Print der Publikation im *Journal of Clinical Investigation*) [1].

Gemäß Studienprotokoll konnten Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe, welche sich bis Tag 14 protokolldefinierte Kriterien einer klinischen Verschlechterung erfüllten, in den Rekonvaleszentenplasma-Arm wechseln und erhielten dann je eine Einheit Rekonvaleszentenplasma an Tag 15, 17 und 19 (Crossover). Dieses Crossover erfolgte bei 7 Patientinnen und Patienten. Diese erreichten alle keine klinische Besserung und verstarben (Abbildung 7). Eine ausführliche Analyse mit statistischem Vergleich mit Patientinnen und Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika legt nahe, dass ein Progress bis zu Tag 14 per se einen sehr ungünstigen prognostischen Parameter darstellt. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine sehr späte Gabe von Rekonvaleszentenplasma bei progredienten Patientinnen und Patienten mindestens 14 Tage nach Klinikaufnahme keinen erkennbaren therapeutischen Effekt zeigt. (für weitere Detailanalysen verweisen wir auf das Supplement des beigefügten Pre-Print der Publikation im *Journal of Clinical Investigation*) [1].

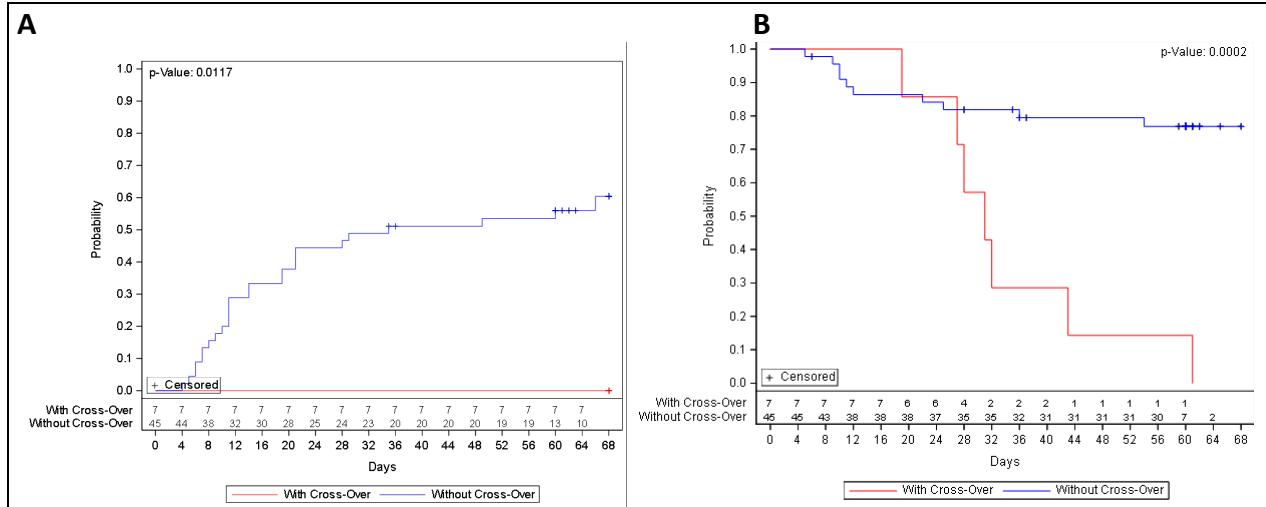


Abbildung 7: A) Kumulative Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier) einer klinischen Besserung bei Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe ohne Crossover (blaue Kurve) und mit Crossover in die Plasmagruppe an Tag 14 (mit konsekutiver Plasmatherapie an Tag 15, 17 und 19)(rote Kurve). Zensierte Patienten sind mit + markiert. $P=0.01$ (log-rank Test).

B) Überleben der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe ohne Crossover (blaue Kurve) und der Crossover-Patientinnen und Patienten mit Crossover in die Plasmagruppe an Tag 14 (rote Kurve). $P<0.001$ (log-rank Test)

Das Manuskript zu den klinischen Daten der CAPSID-Studie wurde am 26.08.2021 von der renommierten internationalen Fachzeitschrift „*The Journal of Clinical Investigation*“ nach einem Peer-Review-Verfahren zur Veröffentlichung angenommen [1].

2.2. Operative Durchführung

Das Projekt ist planerisch und operativ in Arbeitspakete (APs) unterteilt, die mit Erreichung von Projektzielen, Aufgaben und wissenschaftlichen Ergebnissen verbunden sind. Im Folgenden werden die Projektergebnisse pro Arbeitspaket mit den beschriebenen Anforderungen im Projektantrag abgeglichen und auf Abweichungen und Änderungen vom Projektplan eingegangen.

AP 1: Projektmanagement

Das Projektmanagement war für die Planung, Durchführung und den Abschluss mitverantwortlich. Hierzu gehörte die Erstellung von Dokumenten, die Versandkoordination von Laborproben von den Entnahmestzentren und Prüfzentren zu den analytischen Laboren, der Daten und Informationsfluss und die Kommunikation im Projekt verantwortlich. Das Projektmanagement wurde intern insbesondere durch externe Unterstützung des CROs alcedis GmbH (Kommunikation mit den Behörden und den Prüfzentren) bei der Umsetzung der Studie gestärkt. Ohne die anfänglichen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit dem Zeitverzug in der Rekrutierung von Patientinnen / Patienten für die CAPSID Studie von etwa 3 Monaten, hätte das Projekt innerhalb des Projektzeitrahmens, im Budget und auf Basis der erhobenen Daten mit geforderten Qualität abgeschlossen werden können.

AP 2: Studieneinreichung

Der Bewilligung der Förderung dieses Projektes durch das Bundesministerium für Gesundheit / Bundesverwaltungsaamt erfolgte am 04.05.2020, mit rückwirkendem Beginn der Förderung ab 01.04.2020. Erst nach Bewilligung des Antrags durch den Projektträger wurde mit alcedis ein Servicevertrag verhandelt, vereinbart und unterschrieben. Die klinische Prüfung CAPSID wurde am 06.04.2020 von der federführenden Ethikkommission zustimmend bewertet und am 07.04.2020 vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt. Das Studienprotokoll wurde in einem „substantiellen Amendment“ weiterentwickelt, welches am 20.04.2020 von der federführenden Ethikkommission zustimmend bewertet bzw. am 23.04.2020 vom PEI genehmigt wurde. Anschließend wurden umgehend mit der Beantragung der Erweiterung der Herstellerlaubnis bei

den Regierungspräsidien begonnen und die ersten Entnahmезentren für die Rekonvaleszenzplasma Gewinnung, Freigabe und Lagerung aktiviert und die Testung von Spendern sowie deren Abstriche und Seren bei den Prüflabore beauftragt.

AP 3: Informationstechnologie

Um auf das geographisch wechselnde Infektionsgeschehen mit der Studie reagieren zu können und strategisch wichtige Prüfzentren in die Studie zur Erreichung des Rekrutierungsziels einbeziehen zu können, wurde auf Basis des täglich rückgemeldeten Zahlen zum Infektionsgeschehen durch das RKI und des DIVI Registers eine gesonderte Auswertung über Gemeinden etabliert und im Fall einer Meldung, die Prüfzentren nach Aufnahme der neuen Patientinnen und Patienten im Zentrum gefragt und so umgehend und direkt an einen möglichen Einschluss in die Studie erinnert und unterstützt. Vom Projektkoordinator und der CRO wurde die erforderliche IT-Infrastruktur eingerichtet, um für die Berichterstattung alle relevanten Informationen und Daten zu erheben, kontrolliert für die Auswertung zugänglich zu machen und zu sichern/archivieren.

Die Erstellung des elektronischen Clinical Registration Form (eCRF) durch den Projektkoordinator wurde auf Basis des Studienprotokolls aufgesetzt und von der alcedis erstellt. Im Projekt bildete das eCRF die Plattform zur Erhebung, Dokumentation, Speicherung der Spender und deren entnommenen Plasmen durch die Entnahmезentren sowie Freigabe der Rekonvaleszenzplasmen durch den Sponsor. Darüber hinaus wurde mit dem eCRF eine systemische Zuordnung von geeigneten Plasmen zu den geeigneten Patientinnen und Patienten auf der Basis von Verfügbarkeit, Blutgruppe und Antikörper Titer, die Dokumentation des Studieneinschlusses, die Behandlung und Follow up zum Studienmonitoring und –auswertung möglich.

Damit wurde für Prüfzentren das eCRF die führende Dokumentation für die Erhebung, Einschluss, Randomisierung von Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm, den Behandlungsarm und für ein mögliches Crossover Ereignis (siehe auch AP 8).

AP 4: Qualitätsmanagement

Das Qualitätsmanagement ist für die Qualitätssicherung und Qualifizierungsmaßnahmen gemäß den Anforderungen des Qualitätsmanagement System und die Einhaltung der regulatorischen und gesetzlichen Vorgaben verantwortlich. Hierfür wurden über einen Data Safety Monitoring Board (DSMB) nach 20, 40, 60, 80 und nach Studienabschluss regelmäßige Daten Reviews durch die Studienleitung durchgeführt. Entnahmезentren und Prüfzentren wurden durch ein Studienzentrums Monitoring über alcedis geprüft. Darüber hinaus wurden die externen Labore für die Durchführung der Analysen von Spenderinnen- / Spender, Patientinnen- Patientenproben qualifiziert.

AP 5: Sicherstellung der Lieferkette

Für die Sicherstellung der Lieferketten wurde für die Entnahmезentren ein Labormanual für den Probenversand mit Einsendescheinen an die Labore erstellt und TNT beauftragt, die Proben zeitnah nach Entnahme am Zentren abzuholen und an die unterschiedlichen Labore transportiert. Für die Prüfzentren wurde ein Prüfzentrums-Manual mit den Einsendescheinen geschrieben, um die Patientenproben an die Labore zu versenden. Die nötigen Packmittel wurden zentral von Projektkoordinator an die Entnahmезentren und Prüfzentren gesandt, um eine einheitliche Vorgehensweise sicher zu stellen. Insgesamt mussten für die Studie etwa 1700 Spender / Patientenproben versendet werden. Rekonvaleszenzplasmen wurden auf Anfrage umgehend von World Courier temperaturkontrolliert zum Prüfzentrum versendet. Hierzu wurde der Lieferant mit Versandbox und Temperaturlogger qualifiziert und die Bestellprozess etabliert. Insgesamt wurden 57 Plasmatransporte durchgeführt, dokumentiert und auf korrekte Umsetzung geprüft.

AP 6: Studienaktivierung

Bereits vor Zulassung der Studie durch die Behörden startet die initiale Planung der Studie an den Entnahmезentren und Prüfzentren, damit mit Zulassung der Klinischen Studie Spenderinnen und Spendern und Patientinnen und Patienten rekrutiert und qualifiziert werden können. Nach der Erteilung des positiven

Ethikvotums und der Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut wurden die weiteren Schritte zur Initiierung der Klinischen Studie durchgeführt (Prüfzentrumsvertrag; Site Qualification und Initiation; Mel dung bei den Landesbehörden).

AP 7: Plasmaherstellung

Spenderinnen und Spender wurden durch die Entnahmезentren rekrutiert und voruntersucht (Abstrich, Serum). In einem 2 Besuch wurde mittels Apheresen von Rekonvaleszentenplasma entnommen und weiterverarbeitet (etikettiert, eingefroren, gelagert). Alle in der Studie entnommenen Plasmen wurden im eCRF registriert und durch den Sponsor für die jeweilige Behandlung freigegeben und zugeteilt. Eine Zusammenstellung der wissenschaftlichen Ergebnisse erfolgte in wissenschaftlichen Publikationen (siehe Zusammenfassung oben in Abschnitt 2; beigelegte Manuskripte). Hierzu wurde nicht nur die Verteilung und Charakterisierung von rekonvaleszenten Spenderinnen und Spender beschrieben, sondern auch auf eine immunologische Charakterisierung der gespendeten Plasmen (Antikörper) fokussiert.

AP 8: Studiendurchführung

Umsetzung der regulatorischen Anforderungen:

Nach Einreichung der Studie am 17.03.2020 wurden beim PEI nachfolgend im Projektverlauf zwei „substantial Amendments“ ausgearbeitet und durch die Alcedis GmbH beim PEI im Projektverlauf eingereicht.

Damit verbunden wurde auch eine Qualifizierung des Studienpersonals in den Prüfzentren nach den GCP Vorgaben umgesetzt, sowie eine Anmeldung jedes Prüfzentrums mit involvierten Mitarbeiterinnen / Mitarbeitern bei den lokalen Ethikkommissionen notwendig. Der Umgang mit Spenderinnen und Spendern und Patientinnen und Patienten und die Sicherstellung deren Rechte (persönliche Daten) wurde durch eine Spender-/Spenderinneneinwilligungserklärung und Patientinnen-/ Patienteneinwilligungserklärung sichergestellt. Um eine Sprachbarriere als Rekrutierungshindernis zu reduzieren, wurden durch eine zertifizierte Übersetzung auch Einwilligungserklärungen für Patientinnen und Patienten und die gesetzlichen Vertreterinnen und Vertreter in englischer und türkischer Sprache erstellt und von den Ethikkommissionen genehmigt. Von der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ethikkommissionen wurde während der Laufzeit der Studie eine neue Mustereinverständniserklärung veröffentlicht. Diese wurden auch in der laufenden Studie berücksichtigt und daher die Patienteninformation / Einverständniserklärung der CAPSID-Studie überarbeitet.

Operative Umsetzung der Studien an den Zentren:

Patientinnen und Patienten wurden in insgesamt 13 Studienzentren eingeschlossen. In den Zentren wurden sequenziell elegible Patientinnen / Patienten eingeschlossen, behandelt, für ein mögliches Cross-Over mit unabhängiger Entscheidung eines Konsiliararztes berücksichtigt und im Follow-up begleitet. Bei Randomisierung und Einschluss in die Behandlungsgruppe wurden die Patientinnen / Patienten mit geeigneten Plasma infundiert und medizinisch versorgt. Für alle eingeschlossenen Patientinnen / Patienten wurde die Probenlogistik zur Bestimmung von Viruslast (PCR Analyse von SARS-CoV2) und Antikörper im Serum über den individuellen Zeitverlauf der Patientinnen und Patienten etabliert und umgesetzt, sowie die Befunde von den Laboren an die Prüfzentren zur Dokumentation in das eCRF rückgemeldet.

AP 9: Berichte / Archivierung

Nach Follow-up der Patientinnen und Patienten erfolgte die Auswertung und die Datenprüfung mit Vollständigkeit der GCP konformen Dokumentation durch Monitoring von Alcedis bei den Prüfzentren. Noch offene Daten wurden bei den Laboren und den Prüfzentren (Patientenakte) erfragt und nachgetragen und für eine Archivierung aus dem eCRF für den Sponsor extrahiert und bei alcedis archiviert. Eine Archivierung der Spenderinnen- / Spenderdaten sowie der Apherese- und Plasmaproduktdaten erfolgt an den Entnahmезentren, Klinische Daten verbleiben an den Prüfzentren und Daten zum Projekt werden beim Projektkoordinator am Standort Ulm zentral gesichert und gespeichert.

3. Erreichbarkeit des Vorhabensziels

Die erwarteten Vorhabensziele für das Projekt wurden unter Berücksichtigung des schwierigen Projektumfelds in der Pandemie und unter der Berücksichtigung der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen vollständig erreicht.

Sammlung und Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasma

- Es konnte gezeigt werden, dass auch in der spezifischen Situation einer Pandemie die Sammlung von gut charakterisiertem Rekonvaleszentenplasma möglich ist. Die Rekonvaleszentenplasma-Therapie konnte gemäß Studienprotokoll durchgeführt werden.
- Standardarbeitsanweisungen für die Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma wurden erstellt.
- Die Charakterisierung der Antikörper zeigte eine die große Variabilität bei Spenderinnen und Spendern. Gleichzeitig wurden Methoden zur Bestimmung von SARS-CoV-2-Antikörpern etabliert, validiert und in Methodenvergleichen evaluiert, insbesondere auch im Hinblick der Korrelation mit den Ergebnissen von Assays für neutralisierende Antikörper. Dies ermöglicht für die Zukunft eine Strategie einer gezielten Vorauswahl von Spenderinnen und Spendern mit hochtitrigen neutralisierenden Antikörpern.

Klinische Anwendung von Rekonvaleszentenplasma

- Die klinische Studie konnte protokollgerecht umgesetzt werden und erreichte ihr Rekrutierungsziel. Es gab keinen Nachweis einer erhöhten Rate oder eines erhöhten Schweregrades oder eines geänderten Profils unerwünschter Wirkungen einer Plasmatransfusion in der spezifischen klinischen Konstellation eines schweren COVID-19.
- In der Auswertung der Gesamtkohorte waren die Ergebnisse in der Rekonvaleszentenplasma-Gruppe für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte Zeit bis zur klinischen Besserung, Zeit bis zur Entlassung von der Intensivstation und Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus numerisch besser als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant,
- Eine vordefinierte Subgruppenanalyse zeigte jedoch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in der Hochdosis-Plasma-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant besseres Gesamtüberleben, eine signifikant kürzere Zeit bis zur klinischen Besserung, und signifikant kürzere Zeiten bis zur Entlassung von der Intensivstation und bis zur Entlassung aus der Klinik.
- Die Auswertung der Gesamtkohorte zeigt, dass die Notwendigkeit einer Beatmung und hohe Inflammationsmarker bereits bei Studieneinschluss einen ungünstigen Prognosefaktor darstellen.
- Die Patienten in der Kontrollgruppe, welche wegen progredientem COVID-19 an Tag 14 in die Plasma-gruppe wechselten zeigten nach der Plasmagabe keine klinische Besserung und sind alle verstorben. Dies spricht dafür, dass eine sehr späte Gabe von Rekonvaleszentenplasma bei Patienten mit Progression eines schweren COVID-19 nicht wirksam ist.

Durch die CAPSID-Studie wurde für die Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma an zahlreichen, auf verschiedene Regionen in Deutschland verteilten Entnahmestrukturen die erforderliche Infrastruktur etabliert und die notwendige Expertise generiert.

Mehrere Testverfahren für die Quantifizierung von SARS-CoV-2 Antikörpern wurden evaluiert – eine wichtige Grundlage für die standardisierte Charakterisierung künftiger COVID-19-Rekonvaleszentenplasma-produkte.

Ab Start der Rekrutierung konnte die klinische Studie weitgehend gemäß dem ursprünglichen Zeitplan durchgeführt werden. Die Gesamtverzögerung des Projektes ergab sich durch die ausbleibende Patientenrekrutierung in der Periode Juni bis August 2020, da in dieser Phase nach der ersten Pandemiewelle in Deutschland die Zahl der Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19, welche potenziell studien-elegibel waren, sehr niedrig war.

Auf die Schlussfolgerungen und weiteren Aktivitäten basierend aus den Ergebnissen der CAPSID-Studie wird in Abschnitt 7 eingegangen.

4.Arbeits- und Zeitplan

4.1. Darstellung des Arbeitsplans (siehe auch Anlage 1: Arbeits- und Zeitplan)

1. Planungs- und Vorbereitungsphase: 01.04.2020 – 04.05.2021.
2. Initiierung Entnahmезентren und Laboren, Herstellung und Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasma: 05.05.2020 – 30.11.2020.
3. Initiierung Prüfzentren, Rekrutierung von COVID-19 Patientinnen und Patienten: 01.06.2020 – 24.12.2020.
4. Behandlungsphase: 30.08.2020 – 28.12.2020.
5. Follow up Patienten: 30.08.2020 – 28.02.2021.
6. Datenanalyse, -auswertung und –archivierung: 01.06.2020 -31.08.2021

Finanzbericht (siehe auch Anlage 2: Erläuterung zum Verwendungsnachweis / zahlenmässigen Nachweis):

Ein zahlenmässiger Nachweis wurde an das BfA mit dem fiskalen Jahresabschluss 2020 zum 11.02.2021 fristgerecht über das SAP des Projektspenders übersendet. Eine letzte Verrechnung über eine Mittelanforderung ist nach dem Projektabschluss zum 31.08. 2021 geplant, ein Verwendungsnachweis wird an das BVA zum 31.08.2021 übermittelt.

AP 0: Projektkoordination / Projektmanagement

Das Projektmanagement wurde über die komplette Projektlaufzeit von der Planung, Durchführung, Abschluss mit Reporting vom Projektkoordinator zusammen mit der Alcedis GmbH in Form einer Action Tracking Liste und wöchentlicher TCs, VCIs sichergestellt. Das Projektmanagement hat zusätzlich die Probenlogistik und Plasmalogistik sowie das Datenmanagement übernommen.

Ein besonderer Fokus lag beim Vertragsabschluss mit den eingeschlossenen Entnahm- und Prüfzentren. Zur vertraglichen Vereinbarung mit Entnahmезентren und Prüfzentren wurden entsprechende Vertragsvorlagen erstellt. Hierfür wurde ein wöchentliches Tracking zum Vertragsstatus mit den Zentren, der Rechtsabteilung und der Registrierung / Einschluss des Zentrums bei den Ethikkommissionen mit der Alcedis GmbH erstellt.

AP 1: Studieneinreichung

Die Umsetzung der Studie ist die Erstellung, Finalisierung und Einreichung der Studiendokumentation (Dossier, Studienplan, Spender- / Patienten-Einwilligungserklärung, Scientific Advice durch das PEI bereits vor Projektstart am 01.04.2021 umgesetzt worden.

AP 2: Verträge

Abschluss eines Servicevertrags mit einer geeigneten Clinical Research Organisation (CRO).

Vor Projektstart (März 2020) wurden drei CROs angeschrieben und auf Basis eines erstellten Anforderungsprofils für das Projekt jeweils ein Angebot eingeholt. Die Auswahl fiel auf **Firma alcedis GmbH**, die für einen unverzüglichen Projektstart im April 2020 die Ressourcen verbindlich bereitstellen konnten und das benötigte Leistungsspektrum abdeckten. Außerdem hat alcedis zugestimmt, für das Projekt in Vorleistung zu gehen, bis der Bewilligungsbescheid unterschrieben wurde (04.05.2020). Ein Servicevertrag, der das finale Angebot der alcedis GmbH enthält, wurde nach Vertragsprüfung am 06.06.2020 unterschrieben. Eine Übersicht über die von alcedis GmbH im Projekt angebotenen und gelieferten Leistungen sind direkt in den jeweiligen Arbeitspaketen angegeben und vertraglich im Servicevertrag mit Amendments vereinbart.

Für die Vertragserstellung mit den Entnahmезентren und Prüfzentren wurde in Zusammenarbeit mit der Rechtsabteilung jeweils eine Vorlage für einen Entnahmезентrumsvvertrag und Prüfzentrumsvvertrag erstellt.

Für die Durchführung der Klinischen Studie und die Behandlung von Patienten wurde vom Sponsor eine studienspezifische Versicherungspolice abgeschlossen. Die Patientinnen- / Patienteneinwilligungserklärung wurde vorab durch den Datenschutzbeauftragten des DRK BSD geprüft.

Bei den Entnahmезentren wurde ein besonderer Fokus auf ein schnelles Onboarding von solchen Entnahmезentren gelegt, welche gleichzeitig ein Prüfzentren vor Ort haben und auch im Verbund des DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg- Hessen sind (Ulm, Frankfurt, Mannheim, Tübingen). Darüber hinaus wurden Entnahmезentren eingebunden, die geographisch ein großes überregionales Einzugsgebiet für die Studie abdecken (Homburg/Saar, Dresden, Hannover).

Bei den Prüfzentren würden insbesondere Zentren eingebunden, die in der Lage sind, auf etablierte Strukturen für die spezielle Behandlung von COVID-19 Patienten zurückzugreifen.

Innerhalb dieser dann etablierten Zentren wurde eine Infrastruktur aufgebaut, um innerhalb des Klinikums gezielt elegible Patienten in die Studie einzuschließen je nach Organisation vor Ort stationsübergreifend (Ulm: Infektiologie und Intensivmedizin), standortübergreifend (Charite Berlin: Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte,) und krankenhausübergreifend (Frankfurt: Universitätsklinikum, Marcus Klinik). Außerdem wurde auf ein möglichst großes Einzugsgebiet innerhalb Wert gelegt, von Kiel / Lübeck / Greifswald bis Freiburg / Landshut von Dresden bis Düsseldorf/ Münster.

Insbesondere die Erstellung von Prüfzentumsverträgen gestaltete sich trotz einer Vertragsvorlage mit einzelnen Zentren als erheblich zeit- und ressourcenaufwendiger als erwartet und hat im Mittel bei den Vertragspartnern (Kliniken) 3 Monate von Vertragsinitiierung mit Verhandlung bis zum Vertragsabschluss, Zentrumsinitiierung / Meldung und Aktivierung gebraucht.

AP 3: Informationstechnologie

Insbesondere für den Austausch von vertraulichen Daten wurde neben der Einrichtung von projektbezogenen e-mail accounts auch das eCRF über einer cloud eingerichtet und der Zugang zu diesem Portal durch alcedis und den Projektkoordinator genehmigt und so kontrolliert.

AP 4: Qualitätsmanagement

Für die kontinuierliche Einsendung der Laborproben von den Entnahmезentren (Rachenabstrich und von Spendern und Patienten für eine PCR Analytik an das Zentrallabor des DRK BSD in Frankfurt / Main , HLA-HNA- Antikörper-Analytik zur Vermeidung einer TRALI-Reaktion (Labor des Institut Mannheim des DRK BSD) wurden hierzu die Labore entsprechend qualifiziert und Prozesse abgestimmt.

AP 5: Sicherstellung der Lieferkette

Interne (PCR Labor /Zentrallabor der Institute Frankfurt/ Main (FFM) und Mannheim des DRK BSD), IKT Ulm und externe Labore (Labor Berlin) wurde vorab zu dem Prozess des Probeneingangs, Analytik, Auswertung und Bereitstellung der Befunde der biologischen Laborproben über ein Entnahmезentrumsmannual abgestimmt, für die Proben aus den Prüfzentren würde ein Prüfzentrumsmannual erstellt und mit den Zentren geteilt. Die weitere Probenlogistik wurde durch zentrales Projektmanagement des DRK BSD am Standort ULM und FFM als Service Support gewährleistet.

Für die Probenlogistik von den Entnahmезentren und den Prüfzentren zu den Laboren (TNT Deutschland GmbH) wurden schriftliche Vereinbarungen zu den Modalitäten der Durchführung von Transporten getroffen. Diese Logistik konnte aufgrund der heterogenen Verteilung der Zentren und durch das große Probenaufkommen nicht wie initial geplant und im Antrag beschrieben intern durch den Vertrieb des DRK BSD übernommen werden, sondern wurde nach extern an TNT vergeben, deren breites Netzwerk bereits verfügbar war und die in der Lage sind, flexibel und schnell die Proben vom Absender an die jeweiligen Destinationen (schnelle Transporte von Probenmaterial ohne kontrollierte Temperaturüberwachung) zu überführen.

Auf die Qualität und die Zeitachse des Transports wurde bei den Rekonvaleszenten Plasmen besonderen Wert gelegt. Hierzu wurde ein geeignetes Temperaturkontrolliertes Transportsystem der Firma World Courier GmbH Deutschland eingesetzt, welches durch das Qualitätsmanagement auditiert und so als Lieferant qualifiziert und die Versandmodalitäten schriftlich vereinbart wurde. Auch hier wurde besonderen Wert auf eine durchgehende Verfügbarkeit des Service, umgehende Umsetzung der Transporte und die Dokumentation der Transporte eingefordert.

Der Transport von Probenverpackungsmaterial wurde zentral vom Projektkoordinator organisiert und die Entnahmезentren und Prüfzentren versorgt. Einsendescheine wurden für die Zentren erstellt, sodass ein standardisierter Probenversand mit Nachverfolgung möglich ist. Auf eine digitale Lösung mit Barcode zur Probenidentifizierung, bereitgestellten Etiketten und einer Automatisierten Datenübertragung an die Zentren wurde aufgrund der Kürze der Zeit und der Komplexität Abstand genommen.

AP 6: Studienaktivierung

Zu diesem Zeitpunkt wurde bereits das Projekt bei alcedis GmbH angelegt, eCRF zur Anlage von Plasmaspende und Patient angelegt und insbesondere der Bereich Plasmaspende aktiv gesetzt. Im Verlauf des Projekts waren 2 Anpassungen (Amendment No.1 und No. 2) mit entsprechend umfangreicher Dokumentation für eine Zulassung bei den Behörden und Vertragsänderungen mit dem CRO nötig, bei denen zusätzliche Leistungsumfänge des CROs vereinbart und angepasst wurden.

AP 7: Plasmaherstellung

Die regulatorischen Voraussetzungen mit den Entnahmезentren wurden über den Entnahmезentrums-Vertrag mit den entsprechenden Zentren vereinbart. Für die Freigabe der Plasmen wurde eine entsprechende SOP erstellt, auch der Probenversand wurde über eine SOP beschrieben und mit den Entnahmезentren geteilt. Der Plasmatransport wurde über eine separate SOP für die Prüfzentren beschrieben.

AP 8: Studiendurchführung

Regelmäßige Durchführung von Data Safety Monitoring Board Sitzung mit Berichterstattung und Empfehlung der Experten wurde nach 20,40, 60, 80 und nach Studienabschluss durchgeführt. Umsetzung von Vorort oder remote Besuchen (wegen COVID-19 Anforderungen für Besuche in den Klinischen Zentren). Kontinuierliche Anmeldungen und Erfüllung der geforderten Dokumentation- und Informationspflicht von Prüfzentrum und Sponsor bei der führenden Ethikkommission, der lokalen Ethikkommission und der bei den lokalen EKs, der RPs und des PEI. Unterstützung des Prüfzentrum Klinikum Marburg-Giessen bei der Durchführung einer Inspektion durch das Regierungspräsidium Darmstadt (28.01.2021).

AP 9: Berichte / Archivierung

Erstellung von Projektzwischen- und Abschlussbericht, Auswertung der wissenschaftlichen Ergebnisse und Erstellung des Finanzberichts.

4.2. Darstellung des Zeitplans

Durch die Verschiebung des Rekrutierungshöhepunkts von Patientinnen und Patienten um 3 Kalendermonate (von Juni/ Juli 2020 auf November/ Dezember 2020) hat sich auch die Auswertungsperiode geplant von ursprünglich 31.12.2020 auf 29.04.2021 und weiterer Detailanalysen im Anschluss verschoben.

Dieses Szenario mit der Entwicklung der Fallzahlen konnte zu Beginn der Studie nicht vorhergesehen werden und hatte zur Konsequenz, dass sich die Zeit vom ersten eingeschlossenen Patient bis zum letzten eingeschlossenen Patient von ursprünglich 4 Monate auf 8 Monate verschoben hatte:

	Plan	Ist
Erster Patient rekrutiert	01.06.2020	30.08..2020
Letzter Patient rekrutiert	30.09.2020	24.12.2020
Abschluss Letzter Patient Follow up	30.11.2020	28.02.2021
Datenbankschluss (vorläufig für primäre Auswertung)	28.02.2021	29.04.2021
Datenauswertung, Erstellung und Veröffentlichung der Klinischen Daten	31.03.2021	26.08.2021

Für den Behandlungsteil der CAPSID-Studie haben wir so das Ende des Follow-up des letzten eingeschlossenen Patienten Ende Februar 2021 erreicht. Das anschließende Daten Monitoring an den Prüfzentren

hat sich dem angeschlossen und wurde für die Monitore mit Priorisierung auf die Klinischen Schlüsselparameter laut Studienprotokoll und nachfolgend auf die deskriptiven Laborparameter ausgeweitet. Dies betrifft auch eine Verschiebung der Nachbearbeitungsphase (geplant bis 31.12.2020).

Für das regelmäßige Berichten von Aufgaben, Meilensteine und Ergebnissen wurde die Übersichtsliste beigefügt. Der Arbeits- und Zeitplan wurde laufend aktualisiert, angepasst und kommentiert (*Anlage 2, Tabelle: Arbeits- und Zeitplan*).

5. Gender Mainstreaming Aspekte

Es ist keine differentielle Wirkung von Rekonvaleszentenplasma bei Frauen und Männern bekannt. Entsprechend gibt es keine vorgegebene Geschlechterverteilung in der Studie.

Das Verhältnis der rekrutierten Spenderinnen und Spender betrug etwa 41% zu 59%. Die Charakterisierung der anti-SARS-CoV-2 Antikörper zeigte keinen geschlechtsspezifischen Unterschied.

Der Anteil der in die CAPSID-Studie rekrutierten Patientinnen und Patienten beträgt 27% zu 73%.

6. Veröffentlichungen

Bisher wurden 4 Manuskripten mit Ergebnissen der CAPSID-Studie veröffentlicht:

1. Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, ..., Seifried E, Schrezenmeier H. (2021) *Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients*. *J Clin Invest*. 2021, (akzeptiert 26.08.2021), *in press*.

2. Jahrsdörfer B, Kroschel J, Ludwig C, Corman VM, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Drosten C, Seifried E, Stamminger T, Gross HJ, Schrezenmeier H (2021) *Independent Side-by-Side Validation and Comparison of 4 Serological Platforms for SARS-CoV-2 Antibody Testing*. *J Infect Dis* 223: 796-801. 5926414 [pii];10.1093/infdis/jiaa656 [doi].

3. Jahrsdörfer B, Gross R, Seidel A, Wettstein L, Ludwig C, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Seifried E, Corman VM, Drosten C, Munch J, Schrezenmeier H (2021) *Characterization of the SARS-CoV-2 Neutralization Potential of COVID-19-Convalescent Donors*. *J Immunol* 206: 2614-2622. jimmunol.2100036 [pii];10.4049/jimmunol.2100036 [doi].

4. Körper S, Jahrsdörfer B, Corman VM, Pilch J, Wuchter P, Blasczyk R, Müller R, Tonn T, Bakhchoul T, Schäfer R, Juhl D, Schwarz T, Gödecke N, Burkhardt T, Schmidt M, Appl T, Eichler H, Klüter H, Drosten C, Seifried E, Schrezenmeier H (2021) *Donors for SARS-CoV-2 Convalescent Plasma for a Controlled Clinical Trial: Donor Characteristics, Content and Time Course of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies*. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 48: 137-147.

Ergebnisse der CAPSID-Studie wurden bei mehreren Kongressen vorgestellt:

Ergebnisse zur Charakterisierung der Antikörper in den Rekonvaleszentenplasmen wurden bei der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) am 16.09.2020 von Prof. Dr. Bernd Jahrsdörfer vorgestellt. Das Studienkonzept der CAPSID-Studie und bis dahin gesammelte Erfahrungen und Ergebnisse wurden ebenfalls bei der 53. Jahrestagung der DGTI in einer Plenarsitzung zu SARS-CoV-2 am 18.09.2020 von Dr. Sixten Körper präsentiert. Auf Einladung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) hat Herr Dr. Körper bei der DGHO-Jahrestagung am 10.10.2020 eine Übersicht über Rekonvaleszentenplasma-Therapie bei COVID-19 und die CAPSID-Studie vorstellen.

Bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) vom 22.09.-24.09.2021 und bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) vom 01.10. bis 04.10.2021 werden Herr.Dr.Körper und Herr Univ.Prof.Dr.Schrezenmeier jeweils Vorträge zur Vorstellung von Ergebnissen der CAPSID-Studie und zur aktuellen internationalen Datenlage zur Rekonvaleszentenplasma und den bisherigen Schlussfolgerungen halten.

Her rUniv.Prof.Dr.Schrezenmeier ist weiterhin eingeladen, die Ergebnisse der CAPSID-Studie und insbesondere auch die Erfahrungen und Empfehlungen zur Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma bei der „4th European Conference on Donor Health and Management“ vom 15.09.-17.09.2021 zu präsentieren.

7. Verwertung und Verbreitung

7.1. Wissenschaftliche Verwertung

Primäres Ziel der Studie war, durch die CAPSID-Studie die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Rekonvaleszenten-Plasma möglichst frühzeitig zu klären und den Wirkmechanismus besser zu verstehen. Die Sicherheit von Rekonvaleszentenplasmen wurde in der CAPSID Studie bestätigt.

Als wichtigstes Ergebnis der CAPSID Studie wurde der Prozess der Rekonvaleszentenplasma-Gewinnung beschrieben. Das Vorgehen und die Erfahrungen wurde an die anderen Rekonvaleszentenplasma Studien weitergegeben. Außerdem wurde das nationale Netzwerk auf europäische Ebene ausgeweitet. Insbesondere fördert dieses Projekt die Zusammenarbeit von nationalen Herstellungszentren für Plasma und den Therapiezentren. Die Nutzung von Rekonvaleszentenplasma gilt dabei als sicher, schnell verfügbar und ökonomisch im Vergleich zu einer möglichen zukünftigen Pharmakotherapie.

Labormethoden zur immunologischen Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasmen wurden etabliert und validiert. Ergebnisse sind in drei wissenschaftlichen Veröffentlichungen beschrieben (siehe Abschnitt 6 und Anlage Literatur). Dies wird die Grundlage für entsprechende Charakterisierung und Auswahl von Spenderinnen und Spendern mit sehr hohen Titern neutralisierender Antikörper für zukünftige Rekonvaleszentenplasma-Anwendungen darstellen.

Die Klinischen Daten aus der Behandlungsstudie wurden unmittelbar nach Verfügbarkeit der Auswertung in Form eines Manuskriptentwurfes dem Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellt und wurde am 26.08.2021 in der internationalen Fachzeitschrift „*The Journal of Clinical Investigation*“ zur Veröffentlichung angenommen (siehe Anlage Literatur).

Eine Wirksamkeit von Rekonvaleszentenplasma auf den primären Endpunkt (Überleben und nicht länger schweres COVID-19 an Tag 21) und dem wesentlichen sekundären Endpunkt (Verkürzung der Zeit bis zur klinischen Besserung) konnte in der Betrachtung der Gesamtkohorte nicht erreicht werden. Der signifikant bessere Status an Tag 35 (höherer Anteil an Patientinnen und Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf und mit Entlassung aus dem Krankenhaus) sowie die in mehreren Endpunkten bestätigten besseren Ergebnisse der Subgruppe von Patientinnen und Patienten in der Hochdosis-Plasmagruppe sind für die Weiterentwicklung der Rekonvaleszentenplasma-Therapie wichtig.

Als wesentliche Schlussfolgerungen ergibt sich:

- Wenn Rekonvaleszentenplasma eingesetzt wird, sollte dies hochdosiert erfolgen, d. h. mehrere Plasmaeinheiten mit hohem Neutralisationstiter ($\geq 1:320$ im PRNT50-Test bzw. entsprechend äquivalente Grenzwerte bei Einsatz anderer Neutralisationsassays).
- Bei der Gewinnung von Rekonvaleszentenplasma sollte ein entsprechend umfassendes Antikörper-Screening vorgeschaltet werden, um nur diejenigen Spendewilligen mit sehr hohen Titern neutralisierender Antikörper zur Rekonvaleszentenplasma-Spende zuzulassen.
- Rekonvaleszentenplasma sollte bei vulnerablen Patientinnen und Patienten früh eingesetzt werden und nicht erst, wenn Hospitalisierung mit Intensivbehandlungsbedarf und/oder Beatmungspflichtigkeit erforderlich ist, wie dies bei einem hohen Anteil der Patientinnen und Patienten in der CAPSID-Studie der Fall war.

Derzeit wird vom Antragsteller geprüft, diese Erkenntnisse aus der CAPSID-Studie und weiteren klinischen Prüfungen zur Rekonvaleszentenplasma-Therapie bei COVID-19 in einem entsprechend angepassten Studienkonzept für eine weitere, prospektiv randomisierte Prüfung zu berücksichtigen. Aufgrund der „Lernkurve“ der CAPSID-Studie sind wesentliche Unterscheidungsmerkmale dieses neuen Konzeptes:

- Ausschließlich Einsatz von Rekonvaleszentenplasmen mit sehr hohen Titern neutralisierender Antikörper.
- Sehr frühe Behandlung (innerhalb von 48 – 72 Stunden nach Symptombeginn).
- Studieneinschluss von vulnerablen Patientengruppen, welche aufgrund prognostischer Merkmale (COVID-19-Risiko-Score) ein hohes Risiko eines Krankheitsprogresses zu einem schwerem COVID-19

- aufweisen. Im Unterschied zur CAPSID-Studie soll dieser Progress aber nicht abgewartet werden, sondern das Studienziel ist die Vermeidung eines Krankheitsprogresses durch frühen Einsatz.
- Untersuchung der Virusvarianten der SARS-CoV-2-infizierten Patientinnen und Patienten. Damit soll ermittelt werden, ob es einen variantenabhängigen immunologischen „Escape-Mechanismus“ gegenüber passiver Immunisierung gibt.

Ein entsprechendes Studienkonzept für eine klinische Studie wurde entwickelt: „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“ (COVIC-19). Eine Förderung wurde in der Ausschreibung „Klinische Entwicklung von versorgungsnahen COVID-19 Arzneimitteln und deren Herstellungskapazitäten“ beantragt.

Das Protokoll der CAPSID-Studie sah bisher kein Langzeit-Follow-up vor, da zum Zeitpunkt der Erstellung des Konzeptes der CAPSID-Studie davon ausgegangen wurde, dass Infizierte nach Überwindung der Akutphase geheilt sind. Zwischenzeitlich ist bekannt, dass ein erheblicher Anteil ehemals COVID-19-erkrankter Menschen noch langfristig erhebliche Symptome aufweist, welche mit erheblicher Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität einhergehen („Long-COVID-19“). Da die CAPSID-Studie Hinweise auf bessere Ergebnisse im bisher beobachteten längerfristigen Verlauf gibt (besserer Status an Tag 35, signifikant kürzere Zeit bis zur Entlassung von Intensivstation und aus dem Krankenhaus in der Hochdosis-Plasma-Gruppe) ergibt sich die Fragestellung, ob die Rekonvaleszentenplasma-Therapie auch eine positive Auswirkung auf die Häufigkeit und den Schweregrad von Long-COVID-19 hat. Daher ist geplant, eine Verlängerungsphase der CAPSID-Studie mit Nachbeobachtung bis 12 Monate nach Studieneinschluss durchzuführen. Ein Antrag für diese Verlängerungsphase (eCAPSID, Extension von CAPSID) wurde am 05.07.2021 beim Bundesministerium für Gesundheit eingereicht und zwischenzeitlich auch bewilligt. Die Laufzeit dieses Projektes zur verlängerten Nachbeobachtung geht bis zum 31.01.2022. Darüber wird getrennt berichtet.

7.2. Wirtschaftliche Verwertungsziele

Eine weitere Phase III Studie kann sich an die eingereichte Studie anschließen, um den frühen Einsatz von Hochdosis-Rekonvaleszentenplasma zu untersuchen.

Rekonvaleszentenplasma kann bei Zulassung durch die Behörden als kommerzielles Marktprodukt und Behandlungsalternative von nationalen, aber auch internationalen Blutspendediensten zu marktüblichen Konditionen angeboten werden.

Durch die CAPSID-Studie ist nun in zahlreichen Zentren die Infrastruktur und das fachliche Know-how für die Gewinnung und Charakterisierung von Rekonvaleszentenplasma als Grundlage für weitere Projekte vorhanden.

8. Referenz / Literatur / Anlagen

Anlagen

Anlage 1: Arbeits- und Zeitplan

Anlage 2: Erläuterungen zum Verwendungsnachweis

Literatur (als zusätzliche Anlagen):

1. Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K,, Seifried E, Schrezenmeier H. (2021) *Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients.* *J Clin Invest.* 2021, *In press.*
2. Jahrsdorfer B, Kroschel J, Ludwig C, Corman VM, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Drosten C, Seifried E, Stammer T, Gross HJ, Schrezenmeier H (2021) *Independent Side-by-Side Validation and Comparison of 4 Serological Platforms for SARS-CoV-2 Antibody Testing.* *J Infect Dis* 223: 796-801. 5926414 [pii];10.1093/infdis/jiaa656 [doi].
3. Jahrsdorfer B, Gross R, Seidel A, Wettstein L, Ludwig C, Schwarz T, Körper S, Rojewski M, Lotfi R, Weinstock C, Seifried E, Corman VM, Drosten C, Munch J, Schrezenmeier H (2021) *Characterization of the SARS-CoV-2 Neutralization Potential of COVID-19-Convalescent Donors.* *J Immunol* 206: 2614-2622. jimmunol.2100036 [pii];10.4049/jimmunol.2100036 [doi].
4. Körper S, Jahrsdörfer B, Corman VM, Pilch J, Wuchter P, Blasczyk R, Müller R, Tonn T, Bakchoul T, Schäfer R, Juhl D, Schwarz T, Gödecke N, Burkhardt T, Schmidt M, Appl T, Eichler H, Klüter H, Drosten C, Seifried E, Schrezenmeier H (2021) *Donors for SARS-CoV-2 Convalescent Plasma for a Controlled Clinical Trial: Donor Characteristics, Content and Time Course of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies.* *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 48: 137-147.