

PROTOCOLLO

EC-COVID

(Early CPAP in COVID patients with respiratory failure)

Randomized-in-cohort nested study

**Studio Sperimentale del Gruppo
Fenice**

Gruppo italiano per la ricerca clinica in Medicina d'Urgenza

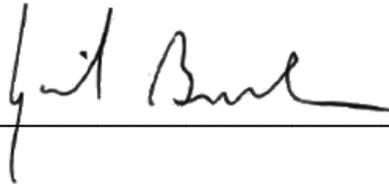
Codice ClinicalTrials.gov: NCT04326075 (RCT), NCT04323878 (studio di coorte)

Versione 5.2
Ranica, April 17, 2020

Gli Sperimentatori:

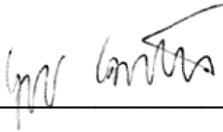
- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

Dr. Guido Bertolini



Data: 01 aprile 2020

Prof. Giorgio Costantino



Data: 01 aprile 2020

INDICE

PROTOCOLLO	1
RANDOMIZED-IN-COHORT NESTED STUDY	1
1. INTRODUZIONE	5
1.1 RAZIONALE	5
1.2 IL NETWORK	6
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	6
3. DISEGNO DELLO STUDIO	6
3.1 STUDIO DI COORTE: PAZIENTI COVID-19 TRATTATI IN PRONTO SOCCORSO	7
3.2 STUDIO SPERIMENTALE: CPAP PRECOCE	7
3.2.1 <i>Endpoint dello studio</i>	8
3.2.2 <i>Analisi per sottogruppi</i>	8
3.3 SOTTOSTUDI	8
4. CENTRI PARTECIPANTI	8
5. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	9
5.1 STUDIO DI COORTE: PAZIENTI COVID-19 TRATTATI IN PRONTO SOCCORSO	9
5.1.1 <i>Criteri di Inclusione</i>	9
5.1.2 <i>Criteri di Esclusione</i>	9
5.2 STUDIO SPERIMENTALE: CPAP PRECOCE	9
5.2.1 <i>Criteri di Inclusione</i>	9
5.2.2 <i>Criteri di Esclusione</i>	10
6. METODI	10
6.1 RECLUTAMENTO DEI CENTRI	10
6.2 RACCOLTA DATI	10
6.3 STUDIO DI COORTE: PAZIENTI COVID-19 TRATTATI IN PRONTO SOCCORSO	11
6.4 STUDIO SPERIMENTALE: CPAP PRECOCE	11
6.4.1 <i>Braccio di Controllo</i>	11
6.4.2 <i>Braccio Sperimentale</i>	11
6.5 MONITORAGGIO DELLO STUDIO	12
7. CONSIDERAZIONI STATISTICHE E DATA MANAGEMENT	12

7.1	RAZIONALE PER LA DIMENSIONE DEL CAMPIONE.....	12
7.1.1	<i>Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso</i>	12
7.1.2	<i>Studio sperimentale: CPAP precoce</i>	13
7.2	CONSIDERAZIONI SULLE ANALISI STATISTICHE.....	13
7.2.1	<i>Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso</i>	13
7.2.2	<i>Studio sperimentale: CPAP precoce</i>	13
8.	EVENTI AVVERSI	14
8.1	DEFINIZIONI	14
8.2	MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI.....	14
9.	INTERRUZIONE DELLO STUDIO	15
9.1	USCITA DALLO STUDIO	15
9.2	INTERRUZIONE DELLA PARTECIPAZIONE DI UN CENTRO	15
10.	CONSIDERAZIONI ETICHE	15
10.1	CONSENSO INFORMATO	16
10.2	CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI	16
11.	ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	17
11.1	COMITATI.....	19
12.	BIBLIOGRAFIA	20

1. INTRODUZIONE

1.1 Razionale

L'11 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha elevato l'epidemia COVID-19 al grado di pandemia. Nonostante gli immensi sforzi profusi dalla comunità scientifica internazionale, le strategie per affrontare l'infezione sono, al momento, unicamente di supporto clinico per i pazienti, o mirate a ridurre la trasmissione dell'infezione nella comunità [1].

Il quadro clinico di COVID-19 varia da forme asintomatiche o paucisintomatiche a condizioni gravi caratterizzate da insufficienza respiratoria, che richiedono ventilazione meccanica e ricovero in un'unità di terapia intensiva (TI) [1]. È quindi estremamente importante disporre di strumenti affidabili che aiutino i medici a elaborare un giudizio prognostico il più precocemente possibile. Purtroppo, se è vero che dall'inizio dell'epidemia ad oggi sono stati pubblicati oltre 1,000 lavori scientifici, bisogna notare che la maggioranza di questi sono prevalentemente rivolti alla descrizione delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche e ai meccanismi di diffusione dell'infezione. Mancano lavori prospettici in grado di dare indicazioni in termini predittivi sull'esito dei pazienti. I pochi studi di coorte pubblicati sono di tipo retrospettivo e focalizzati su pazienti ricoverati in terapia intensiva o lungo-degenti [2, 3].

Per colmare questo vuoto di conoscenze e di strumenti operativi, il nostro studio intende concentrare l'attenzione sulle condizioni cliniche del paziente affetto da COVID-19 al suo arrivo in pronto soccorso (PS), con l'obiettivo di elaborare modelli prognostici in grado di predire sia la necessità di intubazione a breve termine (7 giorni), sia la mortalità a 30 giorni dall'arrivo in PS.

La raccolta dati prevista servirà anche a monitorare e descrivere l'andamento dell'epidemia e a valutare l'efficacia-nella-pratica di alcuni trattamenti che oggi sono utilizzati in maniera spesso non sistematica per il trattamento di questi pazienti.

Il secondo principale obiettivo di questo studio si riferisce alla valutazione dell'efficacia del ricorso precoce alla ventilazione non invasiva con pressione positiva continua (CPAP), nel ridurre la necessità di intubazione del paziente. Purtroppo, infatti, anche se percentualmente il gruppo di pazienti che devono essere intubati è relativamente contenuto (intorno a 5% dei casi), in valori assoluti rappresenta un volume così grande da mettere in grande difficoltà il servizio sanitario nazionale. Per questo motivo è della massima importanza individuare rapidamente approcci terapeutici in grado di prevenire il peggioramento dei pazienti e ridurre il ricorso all'intubazione.

A questo proposito, all'Unità di Crisi COVID-19 di Regione Lombardia, sono giunte ripetute segnalazioni sull'importanza di avviare il più precocemente possibile la ventilazione non invasiva con CPAP. Tutte le osservazioni raccolte sul campo suggeriscono una risposta rapida a tale terapia, con miglioramento della saturazione e correzione dell'alcalosi respiratoria, anche nei pazienti gravi. Apparentemente, questo sembra portare a una diminuzione della necessità di intubazione e successivo ricovero in Terapia Intensiva.

Attualmente, invece, risulta che nella maggioranza dei casi la CPAP viene avviata quando i parametri respiratori indicano una compromissione già avanzata della funzionalità polmonare. In tali circostanze è prevedibile l'insuccesso della metodica e la conseguente necessità di intubare il paziente in tempi brevi.

Per valutare in modo sistematico questa ipotesi emersa dall'esperienza sul campo, il progetto prevede anche una parte sperimentale, in cui i pazienti verranno randomizzati a ricevere precocemente il trattamento con CPAP in pronto soccorso. Solo in questo modo sarà possibile, in tempi brevi, chiarire se un simile approccio ha una reale efficacia terapeutica e debba quindi essere raccomandato per il trattamento delle infezioni da COVID-19.

1.2 Il Network

Il gruppo collaborativo Fenice nasce su richiesta di PS e unità semintensive di vari ospedali italiani, con il fine di promuovere studi per valutare e migliorare la qualità dell'assistenza in Medicina d'Urgenza. Il gruppo è coordinato dal Laboratorio di Epidemiologia Clinica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Ad oggi, hanno manifestato interesse ad aderire al gruppo circa 50 centri.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi principali dello studio sono due:

1. Avviare una raccolta dati prospettica che fornisca informazioni cliniche dettagliate sui pazienti giunti in PS con infezione accertata o sospetta da COVID-19. Tale raccolta dati permetterà di:
 - a) Monitorare e descrivere il volume di pazienti COVID-19 in carico ai PS italiani.
 - b) Valutare l'impatto prognostico di caratteristiche cliniche e sociodemografiche, fattori di rischio e patologie preesistenti.
 - c) Sviluppare un modello predittivo che fornisca una stima della prognosi sulla base di molteplici fattori rilevanti.
 - d) Fornire una base di dati accurati per effettuare analisi di *comparative effectiveness research* (CER) su presidi, terapie e interventi, nella gestione e trattamento dei pazienti COVID-19. Queste analisi dovranno produrre ipotesi di efficacia, da testare formalmente con disegno randomizzato, sempre nel contesto di questo studio e dopo approvazione dei competenti comitati etici.
2. Chiarire, attraverso un disegno randomizzato, se un trattamento precoce con CPAP, in aggiunta all'attuale pratica clinica, è in grado di ridurre la necessità di intubazione o il decesso, in pazienti con infezione accertata o sospetta da COVID-19 e insufficienza respiratoria.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio, multicentrico, prevede un disegno randomizzato innestato in uno studio ambispettico (prospettico e retrospettivo) osservazionale di coorte. La componente osservazionale prevede la costituzione

di una raccolta dati relativa ai pazienti COVID-19 che non necessitano di cure immediate in terapia intensiva. La seconda componente consiste in un trial randomizzato controllato, effettuato su un sottogruppo di pazienti, per valutare l'efficacia della CPAP precoce nei pazienti COVID-19 con insufficienza respiratoria. Infine, qualora emerga la necessità di valutare l'efficacia di nuovi trattamenti sui pazienti eleggibili a questi studi, è prevista la possibilità di avviare, utilizzando la stessa infrastruttura di ricerca, studi *in itinere*, previa autorizzazione dei competenti comitati etici.

3.1 Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso

Tutti i pazienti presentatisi in PS con infezione accertata o sospetta da COVID-19 dall'inizio dell'epidemia saranno inclusi nello studio. Verranno prodotti regolarmente report descrittivi della casistica raccolta. Saranno considerati diversi livelli di aggregazione: singolo centro, provincia, regione. Oltre a fornire elementi utili per descrivere l'evoluzione dell'epidemia, i risultati presentati in questi report forniranno una descrizione clinica accurata di un grosso campione di pazienti COVID-19.

I dati dello studio verranno usati per sviluppare un modello predittivo con fini prognostici, che permetterà di fornire una stima della prognosi attesa. Il modello verrà sviluppato e aggiornato periodicamente con i dati disponibili. In questo modo, qualora le condizioni di emergenza lo richiedano, sarà possibile restituire alla pratica clinica uno strumento predittivo capace di formulare stime accurate della prognosi dei pazienti.

Saranno raccolte informazioni dettagliate su trattamenti e terapie il cui effetto sui pazienti COVID-19 è noto solo in parte e la cui evidenza è basata perlopiù su studi di piccole dimensioni. In particolare, fra le altre, verranno registrate le somministrazioni di farmaci antivirali, ACE inibitori e sartani. I dati raccolti verranno utilizzati per valutare l'effetto di questi trattamenti sulla prognosi del paziente, con metodologia statistica appropriata dovuta alla natura osservazionale dei dati.

Poiché nello studio saranno raccolte informazioni sulla necessità, timing e tipologia di ossigenoterapia e di supporto ventilatorio, lo studio osservazionale consentirà di quantificare l'effetto del trattamento con CPAP precoce sulla prognosi dei pazienti, in una coorte molto più ampia di pazienti. Tali risultati verranno utilizzati per affinare e migliorare il disegno sperimentale di questo progetto.

3.2 Studio sperimentale: CPAP precoce

Lo studio sperimentale verrà effettuato su un sottogruppo di pazienti, secondo quanto riportato nel paragrafo 5.2. I pazienti eleggibili saranno randomizzati a due bracci di trattamento: pratica clinica corrente (braccio di controllo) e trattamento precoce con CPAP in aggiunta a pratica clinica corrente (braccio sperimentale). La CPAP dovrà essere effettuata seguendo le indicazioni riportate nella sezione dei metodi.

Per fronteggiare l'attuale situazione di emergenza, prevediamo un disegno adattativo. Verrà adottato un monitoraggio regolare del trial randomizzato con metodologia bayesiana, che permetta di interrompere la sperimentazione qualora si accumulasse sufficiente evidenza di efficacia o inefficacia del trattamento studiato [4, 5].

3.2.1 Endpoint dello studio

L'endpoint primario dello studio è la combinazione di intubazione o decesso entro 7 giorni dalla randomizzazione.

L'endpoint secondario è la mortalità a 30 giorni.

3.2.2 Analisi per sottogruppi

È prevista un'analisi per sottogruppi che tenga conto del rapporto PaO_2/FiO_2 al momento dell'arruolamento.

3.3 Sottostudi

È prevista la possibilità di avviare sottostudi (osservazionali o interventistici) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di terapie farmacologiche, che è verosimile supporre verranno proposte nelle settimane o mesi a venire. Si prevedono diverse modalità di avvio di sottostudi su terapie promettenti, fra cui:

- 1) Modifica della scheda di raccolta dati per incorporare informazioni sul nuovo trattamento. L'efficacia verrà studiata con metodologia statistica appropriata, per tener conto della natura osservazionale dei dati raccolti.
- 2) Avvio di sperimentazioni randomizzate in sottogruppi di pazienti non interessati dalla sperimentazione sulla CPAP precoce.
- 3) Aggiunta di un trattamento sperimentale al disegno randomizzato già in corso sulla CPAP precoce, che porti in itinere ad un disegno 2x2 fattoriale.

Altre modalità potranno essere proposte e discusse in itinere. Tutto ciò è finalizzato a velocizzare al massimo la disponibilità di conoscenze sull'efficacia di trattamenti per COVID-19, senza derogare sul rigore metodologico della loro valutazione. L'avvio di eventuali sottostudi sarà comunque subordinato all'approvazione dei comitati etici preposti.

4. CENTRI PARTECIPANTI

Ci aspettiamo di arruolare nello studio almeno 30 centri, distribuiti su tutto il territorio italiano, di cui almeno 5 in Lombardia, che raccoglie circa il 50% dei pazienti infetti italiani al momento della stesura del protocollo. Poiché si tratta di uno studio indipendente con adesione spontanea, i centri arruolati non potranno essere rimborsati per la loro partecipazione e non sarà possibile fornire loro il materiale necessario.

Per essere eleggibile allo studio, un centro deve poter garantire una stretta collaborazione fra PS e i reparti cui i pazienti vengono trasferiti dopo l'iniziale presa in carico da parte del PS stesso.

5. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

5.1 Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso

5.1.1 Criteri di Inclusione

Sono considerati eleggibili allo studio tutti i pazienti arrivati in PS con infezione accertata o sospetta da COVID-19 e uno o più dei seguenti sintomi:

- Febbre.
- Tosse/dispnea.
- SpO₂ < 95% in aria ambiente (< 91% se paziente affetto da BPCO).
- Test rapido del cammino positivo.
- Sintomi respiratori o motivo respiratorio di accesso al PS

5.1.2 Criteri di Esclusione

Saranno esclusi i pazienti con una delle seguenti caratteristiche:

- Età inferiore a 18 anni.
- Pazienti intubati o trasferiti in terapia intensiva entro 1 ora dall'accesso al PS.
- Consenso negato alla partecipazione allo studio o al trattamento dei dati personali.

5.2 Studio sperimentale: CPAP precoce

5.2.1 Criteri di Inclusione

Sono considerati eleggibili allo studio sperimentale tutti i pazienti eleggibili allo studio di coorte (come indicato al punto 5.1.1) per i quali, all'arrivo in PS, si verifichino le seguenti condizioni:

- Rapporto PaO₂/FiO₂ > 250 in aria ambiente, misurata entro 1 ora dall'arrivo in PS. Se il paziente si trova già in ossigenoterapia, questa va sospesa e va eseguita una emogasanalisi dopo 3-5 minuti dalla sospensione.
- Frequenza respiratoria a riposo > 25 atti al minuto.
- Il clinico responsabile è essenzialmente incerto sull'opportunità o meno di iniziare la CPAP per quel particolare paziente (principio di incertezza).

Il principio di incertezza è stato introdotto da Richard Peto e colleghi come criterio di eleggibilità degli studi randomizzati alla fine degli anni Novanta, in contrapposizione con il principio dell'equilibrio clinico [6]. È stato dimostrato in molti studi che il principio di incertezza, soprattutto quando utilizzato in sperimentazioni su trattamenti già in uso, garantisce una migliore generalizzabilità dei risultati e aumenta il tasso di reclutamento rispetto al principio dell'equilibrio clinico.

5.2.2 Criteri di Esclusione

In aggiunta ai criteri di esclusione dello studio di coorte (come indicato al punto 5.1.2), saranno esclusi:

- Pazienti affetti da BPCO (qualsiasi livello di gravità).
- Pazienti con età > 75 anni.
- Pazienti con gravidanza in atto.
- Pazienti con controindicazione alla CPAP, così come stabilito dal medico di PS.

6. METODI

6.1 Reclutamento dei Centri

Il protocollo verrà presentato e discusso con tutti i centri che si saranno resi disponibili alla partecipazione. Verrà contestualmente organizzato un meeting in videoconferenza dove verranno discussi gli aspetti teorici e pratici della diagnosi e trattamento dei pazienti con infezione da COVID-19, nonché sulle modalità di somministrazione della CPAP.

6.2 Raccolta Dati

I dati verranno raccolti tramite un *case report form* elettronico (eCRF), accessibile via web e sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

La scheda di raccolta dati, comune allo studio di coorte e alla sperimentazione randomizzata, è allegata al protocollo (allegato 1). È richiesta una raccolta dati in diversi momenti della gestione del paziente: all'arrivo in PS; giornalmente (fino a 7 giorni dall'arrivo in PS o alla dimissione dall'ospedale se questa avviene prima dei 7 giorni). È inoltre richiesta la compilazione dei più importanti reperti ricavabili dall'ecografia toracica in tre momenti specifici: il giorno dell'ingresso in PS, 3-4 giorni dopo l'ingresso in PS, al 7° giorno di ricovero o alla dimissione dall'ospedale (se questa avviene prima dei 7 giorni). È lasciata alla discrezione di ogni singolo centro la possibilità di registrare tali informazioni anche nelle altre giornate di degenza. Si prevede che la raccolta dati venga proseguita, fino ai 7 giorni previsti, nei reparti di degenza, anche esterni alla Medicina d'Urgenza, in cui verranno ricoverati i pazienti in seguito all'accesso in PS. Sarà infine recuperato lo stato vitale del paziente a 30 giorni dall'ingresso in PS, a partire da dati amministrativi. Ai centri verrà richiesto di registrare nello studio tutti i pazienti giunti in PS dall'inizio dell'epidemia, compresi quelli afferenti ai PS prima dell'inizio dello studio, per i quali la raccolta dati sarà retrospettiva.

I dati personali del paziente saranno visibili unicamente al personale responsabile della raccolta dati e non verranno trasmessi al Centro di Coordinamento, che avrà quindi accesso unicamente a un database pseudonimizzato.

Al fine di non sovraccaricare il personale medico e paramedico dei PS in questa fase delicata dell'epidemia, si recluterà personale appositamente formato, che procederà alla registrazione dei dati presso le aziende che parteciperanno a partire dalle cartelle cliniche elettroniche. Questa raccolta dati dovrà essere

effettuata in un luogo dell'azienda lontano dal PS e a basso rischio di contagio.

6.3 Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso

Verranno prodotti regolarmente report descrittivi, i quali forniranno una descrizione accurata della casistica raccolta a livello nazionale e stratificata per centro, provincia e regione.

Si svilupperanno modelli predittivi che forniscano una stima della prognosi del paziente. Questa verrà valutata in termini di i) necessità di intubazione o decesso entro 7 giorni dall'ingresso in PS, ii) mortalità a 30 giorni dall'ingresso in PS. Data la natura dicotomica di tali variabili, il peso prognostico dei fattori di rischio sarà identificato attraverso modelli di regressione logistica. Verranno selezionati i fattori più rilevanti usando le tecniche allo stato dell'arte. Questi fattori verranno considerati come predittori in modelli multivariabili, capaci di stimare la probabilità di intubazione o decesso.

6.4 Studio sperimentale: CPAP precoce

Tutti i pazienti arrivati al PS saranno valutati per accertare la presenza dei criteri di inclusione ed esclusione. La randomizzazione verrà eseguita attraverso un apposito modulo della eCRF. I pazienti eleggibili dovranno essere randomizzati al più presto, possibilmente immediatamente dopo aver superato il triage.

6.4.1 Braccio di Controllo

I pazienti randomizzati al braccio di controllo non dovranno iniziare il trattamento con CPAP immediatamente dopo la randomizzazione. Il trattamento con CPAP, tuttavia, è consentito in una fase successiva, se ritenuto appropriato secondo giudizio clinico.

6.4.2 Braccio Sperimentale

I pazienti randomizzati al braccio sperimentale dovranno iniziare immediatamente, o comunque il prima possibile, il trattamento con CPAP. La CPAP dovrà essere mantenuta per almeno 24 ore, eventualmente effettuando cicli di lunghezza variabile in funzione della risposta. Dopo le prime 24 ore di utilizzo della CPAP dovrà essere eseguito il seguente test, almeno una volta al giorno: sospensione della CPAP e monitoraggio continuo della saturazione periferica di ossigeno in AA:

- Se SpO₂ > 95% e frequenza respiratoria < 25 atti/min → Non ripresa della CPAP
- SpO₂ > 95% e frequenza respiratoria > 25 atti/min → iniziare la CPAP solo nelle ore notturne
- Se SpO₂ fra 90% e 95% e frequenza respiratoria < 25 atti/min → iniziare la CPAP solo nelle ore notturne
- Se SpO₂ fra 90% e 95% e frequenza respiratoria > 25 atti/min → Ripresa CPAP
- Se SpO₂ < 90% → Ripresa CPAP

Qualora il medico responsabile del paziente, sulla base di parametri non riportati nei criteri sopra esposti, ritenga opportuno interrompere o proseguire la CPAP seguendo un protocollo differente, potrà farlo fornendo una nota esplicativa.

La CPAP dovrà essere effettuata esclusivamente con casco, utilizzando una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) fra 8 e 14 cmH₂O e una frazione inspirata di ossigeno (FiO₂) fra 40 e 60%. La FiO₂ e la PEEP dovranno essere modulate, entro i limiti riportati sopra, in modo da ottenere una saturazione > 94% durante il trattamento. Laddove questo obiettivo non fosse raggiungibile si consiglia una valutazione congiunta con il rianimatore.

6.5 Monitoraggio dello Studio

Verranno organizzati meeting virtuali, in forma di teleconferenza, con i centri partecipanti. Sarà attivo un numero telefonico, per risolvere qualsiasi problema relativo al protocollo.

I dati saranno monitorati centralmente dal centro di coordinamento, secondo le proprie SOP. Ogni dubbio relativo ai dati ricevuti sarà discusso tramite comunicazione diretta con i centri. I centri riceveranno periodicamente un dettagliato rapporto di monitoraggio, in cui saranno riportati e analizzati diversi indicatori sulla qualità di partecipazione dei centri stessi.

7. CONSIDERAZIONI STATISTICHE E DATA MANAGEMENT

7.1 Razionale per la dimensione del campione

7.1.1 Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso

Considerata la situazione di emergenza e la velocità di progressione dell'epidemia, non sono tuttora disponibili dati affidabili che riportino informazioni cliniche dettagliate. Abbiamo quindi utilizzato i rapporti giornalieri prodotti da Regione Lombardia per stimare la percentuale di pazienti COVID-19 ospedalizzati che abbiano necessitato di un ricovero in terapia intensiva (quest'ultimo considerato come surrogato di ventilazione invasiva) o che siano deceduti. Al 19 marzo 2020, risultavano ricoverati in ospedale 8,393 pazienti, di cui 1,006 (12.0%) in terapia intensiva, e 2,168 (25.8%) deceduti. Con queste stime, è possibile calcolare che il numero minimo di pazienti necessari per costruire un modello prognostico che tenga conto di 10 predittori equivale a circa 850 per il modello sulla necessità di intubazione e a circa 400 per il modello sulla mortalità a 30 giorni. Si stima di raggiungere una numerosità di 400 pazienti in circa 15 giorni di raccolta dati, se allo studio parteciperanno 30 Pronti Soccorsi. In una logica di aggiornamento dei modelli predittivi sulla base dei dati che si renderanno via via disponibili, la prima versione dei modelli verrà sviluppata quando saranno raggiunte queste dimensioni campionarie. I modelli verranno regolarmente aggiornati, per fornire stime sempre più affidabili della prognosi dei pazienti.

7.1.2 Studio sperimentale: CPAP precoce

Assumendo, sempre a partire dai dati resi disponibili da regione Lombardia, che il 10% dei pazienti eleggibili allo studio necessitano di intubazione o decedano entro 7 giorni nel braccio di controllo (pratica clinica corrente) e assumendo che la percentuale scenda al 5% nel gruppo sperimentale (CPAP precoce), per avere una potenza dell'80% di cogliere tale differenza e accettando un tasso di errore di I tipo (alfa) del 5%, sono necessari 870 soggetti. Aumentando di circa il 5% questa stima, al fine di compensare eventuali problemi di adesione al protocollo, dovranno essere randomizzati circa 900 pazienti. Si stima di raggiungere una simile numerosità di pazienti in circa 1 mese e mezzo di raccolta dati, se allo studio parteciperanno 30 Pronti Soccorsi.

Considerata la situazione di emergenza e la necessità di ottenere informazioni dalla sperimentazione al più presto, lo studio verrà monitorato con metodologia bayesiana, che permette di quantificare, *in itinere*, la quantità di informazione raccolta e di concludere la sperimentazione non appena vi sia evidenza di efficacia o inutilità del trattamento con CPAP precoce.

7.2 Considerazioni sulle Analisi Statistiche

7.2.1 Studio di coorte: pazienti COVID-19 trattati in Pronto Soccorso

I modelli predittivi verranno sviluppati attraverso una regressione logistica e valutati in termini di discriminazione e calibrazione. La discriminazione di un modello è la sua capacità di assegnare probabilità dell'evento negativo più alte a quei soggetti per cui effettivamente è osservato l'evento negativo. Una misura di discriminazione ben consolidata è l'area sotto la curva *receiver operating characteristic* (ROC) [7, 8]. La calibrazione di un modello quantifica l'accuratezza delle probabilità stimate del risultato. Essa verrà valutata con la banda di calibrazione e il relativo test statistico [9, 10].

7.2.2 Studio sperimentale: CPAP precoce

Le analisi statistiche verranno condotte dal centro di coordinamento del gruppo Fenice. Le analisi intermedie saranno realizzate unicamente per "intenzione al trattamento", mentre quelle finali prenderanno in considerazione anche quelle definite per "adesione al protocollo".

Per le analisi ad interim verrà adottato l'approccio bayesiano, che viene oggi considerato come il più robusto sia sul piano pratico che teorico per questo tipo di analisi [4]. L'analisi richiede la formalizzazione probabilistica di due ipotesi competitive: un'ipotesi scettica, centrata sulla non differenza di mortalità fra i due trattamenti e con una credibilità tale per cui si abbia solo il 5% di probabilità che un eventuale vantaggio a favore del trattamento sperimentale sia uguale o superiore al vantaggio atteso dal protocollo (ovvero quello utilizzato per il calcolo della dimensione del campione: 50% relativo); un'ipotesi entusiasta, centrata su una differenza di mortalità fra i due trattamenti pari a quella attesa (50% relativa) e con una credibilità tale per cui si abbia solo il 5% di probabilità di avere una differenza di mortalità fra trattamento di controllo e

trattamento sperimentale nulla o negativa [5]. Il calcolo della distribuzione a posteriori di entrambe le ipotesi durante la raccolta dati, renderà possibile l'interruzione anticipata dello studio in due circostanze: a) il trattamento sperimentale dimostra una superiorità rispetto al trattamento di controllo e ha meno del 5% di probabilità di essere meno efficace di quest'ultimo, pur partendo da una ipotesi scettica; b) il trattamento sperimentale ha meno del 5% di probabilità di soddisfare l'ipotesi del trial (vantaggio di almeno il 50% relativo rispetto al trattamento di controllo), pur assumendo una ipotesi entusiasta sulla sua efficacia.

La prima analisi verrà effettuata dopo che saranno stati randomizzati un numero minimo di 100 pazienti. Si procederà poi con una nuova analisi di monitoraggio sull'efficacia del trattamento ogni 100 pazienti reclutati.

L'analisi principale confronterà la proporzione di pazienti intubati o deceduti con il test chi-quadrato di Pearson e sarà condotta tenendo conto dell'intenzione al trattamento. L'analisi per adesione al protocollo verrà eseguita unicamente allo scopo di valutare l'impatto sui risultati di eventuali violazioni del protocollo. Nel caso in cui si riscontrasse un importante sbilanciamento al momento della randomizzazione fra i due gruppi di studio rispetto a potenziali fattori prognostici, verrà utilizzato un modello di regressione logistica multivariabile per aggiustare tali sbilanciamenti.

L'analisi della mortalità a 30 giorni, l'endpoint secondario, userà la stessa metodologia prevista per l'analisi dell'endpoint primario.

Le analisi per sottogruppo verranno condotte attraverso il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher, come più appropriato.

8. EVENTI AVVERSI

8.1 Definizioni

Nell'ambito della medicina d'urgenza, l'incidenza di eventi critici durante la degenza è elevata. Alla luce di questo, e considerando anche la natura degli interventi confrontati, si intenderà come evento avverso qualsiasi evento che è espressione di un peggioramento o di un potenziale peggioramento del benessere del paziente ed è probabilmente correlato all'intervento sperimentale. Esso si può manifestare anche come valore di laboratorio anormale.

Tutti gli eventi avversi seri probabilmente correlati all'intervento sperimentale saranno registrati e classificati secondo quanto riportato nella sezione 8.2.

8.2 Monitoraggio degli eventi avversi

Tutti i pazienti che manifesteranno un evento avverso serio come sopra descritto, dovranno essere monitorati fino a che i sintomi non saranno scomparsi, o i valori di laboratorio anormali non saranno rientrati nella norma, o fino a che non vi sia una soddisfacente spiegazione dei cambiamenti osservati, o fino al sopraggiungere della morte. In quest'ultimo caso dovrebbe essere fornito il referto del patologo, laddove possibile.

Tutti gli eventi avversi seri (definiti come "qualunque evento fatale o che ponga il paziente a rischio di morte", "qualunque evento che si traduca in un danno permanente per la salute del paziente", "qualunque evento che richieda un prolungamento della degenza in ospedale") dovranno essere registrati su un'apposita scheda (allegato 2), nella quale verranno segnalati: tipo di evento avverso, data e ora dell'occorrenza, durata o data della scomparsa, valutazione della causalità.

Il centro di coordinamento fornirà copie di tutti questi rapporti al Comitato Esterno per il Monitoraggio dei Dati.

Non sono previste procedure di registrazione particolari per gli eventi avversi non seri.

Il centro di coordinamento invierà ai centri coinvolti nello studio e ai rispettivi comitati etici regolari aggiornamenti sugli eventi avversi registrati.

9. INTERRUZIONE DELLO STUDIO

9.1 Uscita dallo studio

I pazienti devono interrompere il trattamento previsto dallo studio per una qualsiasi delle seguenti ragioni:

- occorrenza di eventi avversi seri correlati al trattamento
- rifiuto da parte del paziente a proseguire il protocollo
- il clinico ritiene che sia nel migliore interesse del paziente interrompere il trattamento

La ragione e la data dell'uscita dallo studio devono essere documentate. I centri dovranno comunque seguire tutti i pazienti randomizzati come previsto dal follow-up.

9.2 Interruzione della partecipazione di un centro

La partecipazione di un qualsiasi centro allo studio può essere interrotta prematuramente per una delle seguenti ragioni:

- alto tasso di non aderenza al protocollo
- incapacità di randomizzare alcun paziente per 2 settimane consecutive dall'inizio del progetto

La decisione relativa all'interruzione prematura di un centro, verrà presa dal Comitato Scientifico.

10. CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio sarà condotto in accordo con quanto previsto dalle Good Clinical Practices (Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee-guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"). Tutti coloro che saranno impegnati in questa ricerca faranno inoltre riferimento e rispetteranno la Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani. Il protocollo di studio, il consenso informato e qualsiasi altro materiale di

accompagnamento fornito al paziente saranno sottoposti alla revisione da parte del Comitato Etico (CE) competente. L'approvazione da parte del CE sarà ottenuta prima di iniziare lo studio nei centri. Gli investigatori non potranno fare modifiche al protocollo dopo l'approvazione del Comitato Etico. Qualsiasi cambiamento dovrà essere concordato con il Responsabile scientifico dello studio e sarà oggetto di emendamento, secondo le modalità previste dalla normativa vigente.

Un monitoraggio continuo dello studio, con particolare attenzione al profilo di sicurezza del trattamento in studio, verrà effettuato ad opera del Centro di Coordinamento che è responsabile della gestione complessiva dello studio stesso per quanto riguarda:

1. i contatti con i centri partecipanti;
2. il monitoraggio di qualità;
3. la computerizzazione e l'elaborazione dei dati;
4. l'analisi statistica dei risultati.

10.1 Consenso informato

Prima dell'arruolamento nello studio tutti i pazienti dovranno essere informati circa gli scopi, le procedure e gli eventuali rischi correlati con lo studio. Sono stati all'uopo messi a punto due moduli (uno per lo studio di coorte e uno per lo studio randomizzato), sottomessi anch'essi all'approvazione del CE competente, che dovranno essere consegnati al paziente prima dell'arruolamento nello studio. Tali moduli comprendono un documento informativo, scritto in un linguaggio non tecnico, che spiega la natura, gli obiettivi e il decorso dello studio. I moduli di consenso informato allo studio dovranno essere firmati dal paziente solo quando tutti gli eventuali dubbi circa le informazioni ricevute saranno stati chiariti (allegati 3a e 3b). È responsabilità del ricercatore ottenere la sottoscrizione del modulo da parte di ciascun soggetto prima di arruolarlo nello studio. Il paziente che dà il consenso alla partecipazione allo studio dovrà essere informato che la sua partecipazione è volontaria e che potrà ritirare il consenso in qualsiasi momento lo desideri.

10.2 Consenso al trattamento dei dati personali

In ottemperanza alle disposizioni di legge in materia di trattamento dei dati personali (decreto legislativo 196/03 e Regolamento UE 2016/679), i pazienti verranno informati circa le modalità di trattamento dei dati raccolti nel corso dello studio, nonché l'identità del titolare del trattamento stesso. Verrà loro chiesto il consenso scritto ad utilizzare i suddetti dati secondo quanto previsto dalla legge. Il modulo di consenso al trattamento dei dati personali verrà anch'esso sottomesso all'approvazione dei Comitati Etici competenti.

Per quanto riguarda lo studio osservazionale di coorte, una parte di esso sarà retrospettiva. Rispetto ai dati dei pazienti arruolati retrospettivamente, lo studio sarà condotto in ottemperanza a quanto previsto dall'Autorizzazione n. 9/2016 – Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 15 dicembre 2016 (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 303 del 29 dicembre 2016), che consente il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e, solo ove indispensabili per il raggiungimento delle finalità della ricerca, dei dati idonei a rivelare la vita sessuale e l'origine razziale ed

etnica, anche in assenza del consenso degli interessati, per scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico nel rispetto dei limiti e delle condizioni riportate nell'Autorizzazione stessa.

In particolare, si dichiara che verrà posta particolare attenzione a quanto esplicitato nel punto "4. Impossibilità ad informare gli interessati".

L'Autorizzazione del Garante, infatti, consente il trattamento dei dati di soggetti da includere nella ricerca che non è possibile contattare al fine di fornire l'informativa – se sussistono una delle seguenti ragioni, considerate del tutto particolari o eccezionali, documentate nel progetto di ricerca:

"1. Motivi etici riconducibili alla circostanza che l'interessato ignora la propria condizione. Rientrano in questa categoria le ricerche per le quali l'informativa sul trattamento dei dati da rendere agli interessati comporterebbe la rivelazione di notizie concernenti la conduzione dello studio la cui conoscenza potrebbe arrecare un danno materiale o psicologico agli interessati stessi (possono rientrare in questa ipotesi, ad esempio, gli studi epidemiologici sulla distribuzione di un fattore che predica o possa predire lo sviluppo di uno stato morboso per il quale non esista un trattamento).

2. Motivi di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati; ciò avuto riguardo, in particolare, ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto, nonché al periodo di tempo trascorso dal momento in cui i dati riferiti agli interessati sono stati originariamente raccolti (ad esempio, nei casi in cui lo studio riguarda interessati con patologie ad elevata incidenza di mortalità o in fase terminale della malattia o in età avanzata e in gravi condizioni di salute).

Con riferimento a tali motivi di impossibilità organizzativa, è autorizzato il trattamento dei dati di coloro i quali, all'esito di ogni ragionevole sforzo compiuto per contattarli, anche attraverso la verifica dello stato in vita, la consultazione dei dati riportati nella documentazione clinica, l'impiego dei recapiti telefonici eventualmente forniti, nonché l'acquisizione dei dati di contatto presso l'anagrafe degli assistiti o della popolazione residente, risultino essere al momento dell'arruolamento nello studio:

- deceduti o*
- non contattabili.*

Resta fermo l'obbligo di raccogliere il consenso al trattamento dei dati degli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui, nel corso dello studio, sia possibile rendere loro un'adeguata informativa e, in particolare, laddove questi si rivolgano al centro di cura, anche per visite di controllo".

11. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento Fenice presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il

comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa. Il comitato esterno di monitoraggio riceverà rapporti periodici sul reclutamento dei pazienti di ogni singolo centro, sulla qualità dei dati raccolti in ogni singolo centro, sui dati di sicurezza e tossicità, nonché i risultati dell'analisi ad interim. Il comitato esterno di monitoraggio ha facoltà di chiedere analisi anticipate o qualsiasi altra informazione relativa alla conduzione dello studio.

11.1 ComitatiCoordinatore

Guido Bertolini
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Investigatore principale

Giorgio Costantino
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore, Milano (MI)

Comitato scientifico

Liliane Chatenoud
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano (MI)

Francesca Cortellaro
Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano (MI)

Roberto Cosentini
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo (BG)

Giovanni Nattino
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Stefano Paglia
Ospedale Maggiore, Lodi (LO)

Monitoraggio dello studio

Elena Garbero
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Federica Occhipinti
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Elena Targetti
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Comitato esterno di monitoraggio

Vincenzo Bagnardi
Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi Milano Bicocca, Milano (MI)

Italo Calamai
Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

Chiara Cogliati
Ospedale Luigi Sacco, Milano (MI)

Daniele Coen
Ex Responsabile Medicina d'Urgenza, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano (MI)

Martin Langer
Ex Responsabile Terapia Intensiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (MI)

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2020.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
3. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020.
4. Piantadosi, S., Clinical trial. A methodological perspective. 1997, New York: John Wiley & Sons.
5. Freedman, L.S., D.J. Spiegelhalter, and M.K. Parmar, The what, why and how of Bayesian clinical trials monitoring. *Stat Med*, 1994. 13(13-14): p. 1371-83; discussion 1385-9.
6. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998;317:1170-1171.
7. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561–577.
8. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29–36.
9. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G (2014) A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. *Stat Med* 33:2390–2407
10. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G (2016) A new test and graphical tool to assess the goodness of fit of logistic regression models. *Stat Med* 35:709–720 18.