
PROTOCOLLO DI STUDIO

Valutazione e miglioramento della qualità della cura nelle unità di terapia semintensiva

Versione 1.0

Ranica, 7 agosto 2020

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	3
1.1 QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO	3
1.2 IL GRUPPO FENICE	4
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	4
3. DISEGNO DELLO STUDIO	4
4. CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	4
4.1 CENTRI PARTECIPANTI	4
4.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	4
5. PIANO DELLO STUDIO E METODI	4
5.1 DURATA DELLO STUDIO	4
5.2 RACCOLTA DATI.....	4
5.3 CONTROLLO DI QUALITÀ DEI DATI.....	5
5.4 TIPOLOGIE DI PAZIENTI CONSIDERATE.....	5
5.5 ANALISI STATISTICHE.....	6
5.6 RESTITUZIONE DEGLI INDICATORI AI CENTRI PARTECIPANTI	9
5.7 DIMENSIONE CAMPIONARIA	9
6. MONITORAGGIO DELLO STUDIO	10
7. CONSIDERAZIONI ETICHE.....	10
7.1 RACCOLTA DATI ED ANALISI	10
7.2 SICUREZZA DEL DATABASE	10
7.3 CONSENSO INFORMATO	10
8. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	11
8.1 COMITATI.....	11

1. INTRODUZIONE

1.1 Quadro generale di riferimento

Fino agli inizi degli anni '90 le unità di terapia semintensiva (TSI) rappresentavano una realtà poco diffusa e organizzata, non solo in Italia. Di fatto, all'interno degli ospedali per acuti erano due i principali livelli di assistenza riconoscibili: quello di base (peraltro piuttosto eterogeneo al suo interno), garantito dai reparti di degenza ordinari, e quello avanzato, ristretto alle (poche) unità di terapia intensiva (TI). Da allora, l'importante sviluppo tecnologico che ha caratterizzato le TI ha scavato un solco profondo fra questi due livelli assistenziali, generando non poche difficoltà e discrasie nel trasferimento dei pazienti da un livello all'altro. Così, accade spesso che i pazienti risultino troppo gravi per essere gestiti adeguatamente in un reparto ordinario ma allo stesso tempo siano troppo poco gravi per giustificare l'ammissione (o il prosieguo della degenza) in un reparto di TI, dove la disponibilità di risorse umane e materiali è massimale. In tal modo, si incorre inevitabilmente in una fra due opposte disfunzioni: il paziente può essere trattato in un reparto ordinario, configurando in tal modo una situazione di assistenza in difetto di risorse, oppure può essere trattato in un reparto di TI, dove al contrario si configurerebbe una situazione di assistenza in eccesso di risorse.

La soluzione a questo stato di doppio vincolo è evidentemente rappresentata dalla istituzione di un livello assistenziale intermedio, costituito appunto dalle unità di terapia semintensiva. In funzione di vincoli e opportunità locali, tale soluzione è stata declinata con modalità differenti. In alcune realtà si è ampliato il reparto di TI per accogliere letti di livello intermedio, in altre sono state aperte unità di TSI autonome, a conduzione mono-specialistica (pneumologica, cardiologica, neurologica, ecc.) o di stampo generalista (in tal caso la gestione è prevalentemente a carico dello specialista di medicina d'urgenza). In molti ospedali, poi, si è assistito alla messa in atto di tutte queste strategie simultaneamente.

Se è vero che lo straordinario impiego di risorse umane e tecnologiche che i reparti di TI sono in grado di assicurare obbliga ad una valutazione continua sia della qualità dell'assistenza offerta sia del buon utilizzo delle risorse, qualcosa di simile può essere sostenuto anche per le unità di TSI. Si tratta, a ben vedere, di reparti che comunque consumano un'elevata quantità di risorse, soprattutto in confronto con i reparti ordinari, e danno assistenza a pazienti fragili, in un precario equilibrio di salute che li potrebbe rapidamente portare a rischio di morte.

Nell'ambito della medicina intensiva, la valutazione continua della qualità dell'assistenza e del consumo di risorse è da molti anni assicurata dal gruppo GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – www.giviti.marionegri.it). Sebbene si tratti di un gruppo collaborativo spontaneo, a cui i singoli reparti di TI aderiscono su base volontaria, la sua penetrazione a livello nazionale è oggi così ampia da coprire circa la metà delle TI esistenti. Il GiViTI è attualmente uno dei più grandi gruppi di ricerca collaborativa in terapia intensiva esistenti al mondo. Fin dalla sua nascita nel 1991 promuove e realizza progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza. È coordinato dal Laboratorio di Epidemiologia Clinica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

Proprio in riferimento all'esperienza maturata dal GiViTI in circa 30 anni di attività, si è appena costituito il gruppo collaborativo Fenice, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza in Medicina d'urgenza, attraverso la promozione e la realizzazione di progetti di ricerca clinica in questo particolare ambito assistenziale. Anche il gruppo Fenice è coordinato dal Laboratorio di Epidemiologia Clinica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

Uno dei contesti verso cui il nuovo gruppo ha deciso di orientare la sua attività è proprio quello dei reparti di TSI di indirizzo generalista, afferenti alla Medicina d'urgenza. Il primo progetto che si è deciso di attivare è diretto alla valutazione e miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

1.2 Il gruppo Fenice

Fenice (Gruppo Italiano Per la Ricerca Clinica In Medicina d'Urgenza – fenice.marionegri.it) è una rete di Pronto Soccorso e Medicine d'Urgenza italiani che ha lo scopo di promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e ad un più razionale uso delle risorse in questo particolare ambito assistenziale.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è quello di realizzare un sistema di valutazione continua della qualità dell'assistenza per le singole TSI.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale, multicentrico, di tipo prospettico.

4. CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO

4.1 Centri partecipanti

Tutte le unità di terapia semintensiva afferenti alla Medicina d'urgenza e aderenti al gruppo Fenice sono eleggibili e invitate a partecipare.

4.2 Popolazione dello studio

Tutti i pazienti ammessi nelle unità partecipanti sono considerati eleggibili allo studio e, una volta acquisito il consenso al trattamento dei dati personali, dovranno essere reclutati secondo quanto previsto da questo protocollo.

5. PIANO DELLO STUDIO E METODI

5.1 Durata dello studio

Si prevede di raccogliere i dati dei pazienti ammessi in TSI per cinque anni. Gli indicatori sulla qualità dell'assistenza verranno restituiti ai centri annualmente.

Lo studio si concluderà 6 mesi dopo il termine della raccolta dati.

5.2 Raccolta dati

Per la raccolta dati dello studio verrà sviluppata un'apposita scheda elettronica, costituita da un Core, la cui compilazione sarà obbligatoria per tutti i centri partecipanti, e da una serie di possibili espansioni, la cui installazione sarà facoltativa. Nel Core verranno raccolti i principali dati clinico-anamnestici all'ammissione (età, sesso, provenienza, tipologia, comorbilità, parametri vitali e di laboratorio, motivo di ammissione e diagnosi di ingresso), durante la degenza (procedure e presidi, patologie e disfunzioni d'organo insorte) e alla dimissione (in TSI e in ospedale). In allegato viene riportata la scheda di raccolta dati del Core.

Verranno inoltre raccolte informazioni riguardo le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri, per meglio delineare il contesto in cui viene erogata l'assistenza.

5.3 Controllo di qualità dei dati

In ogni TSI, un medico esperto sarà responsabile del protocollo e dell'integrità dei dati. Durante l'immissione dei dati sarà possibile accedere ad un manuale operativo indicizzato, attraverso un semplice clic. Inoltre, la definizione dettagliata di tutte le variabili da raccogliere verrà visualizzata al semplice posizionamento del mouse sulla variabile di interesse.

Un complesso sistema di validazione garantirà la massima qualità dei dati. Il primo livello di controlli sarà attivo in background, e seguirà tre diverse regole: *raggruppamento*, *visibilità condizionale* e *mutua esclusività* delle variabili. I controlli di secondo livello entreranno in funzione durante la raccolta dei dati e comprenderanno: *controlli di completezza*, *avvisi di possibili errori*, *errori certi*. Le regole per definire gli avvisi e gli errori verranno continuamente riviste e implementate, sulla base dei suggerimenti degli utenti, e saranno di cinque tipologie: *validità* (ad esempio, data errata); *plausibilità* (ad esempio, indice di massa corporea molto alto); *congruenza logica* (ad esempio, la dimissione dall'ospedale non può precedere la dimissione dalla TSI); *congruenza clinica* (ad esempio, un paziente con insufficienza respiratoria dovrebbe essere ventilato); *congruenza della definizione* (ad esempio, un paziente in coma non può avere un punteggio alla scala di Glasgow > 8).

Sarà possibile registrare dati incoerenti o non plausibili, ma questi verranno contrassegnati come problematici da un indicatore sullo stato di completamento dei dati di ogni singolo paziente registrato. Sono previsti cinque livelli: *Status 1*, presenza di errori e/o avvisi non risolti; *Status 2*, dati incompleti; *Status 3*, dati completi ad eccezione dell'esito della dimissione ospedaliera; *Status 4*, dati completi e corretti; *Status 5*, dati incompleti ma le variabili mancanti non sono recuperabili.

I dati di ciascuna TSI verranno sincronizzati con il server del Centro di Coordinamento (presso l'istituto Mario Negri) ogni 12 ore ed elaborati centralmente alla ricerca di *incongruenze epidemiologiche* che non possono essere rilevate automaticamente durante l'immissione dei dati. Ad esempio, la mortalità media dei pazienti con un *Glasgow Coma Scale* (GCS) pari a 3 non dovrebbe essere inferiore a quella dei pazienti con un GCS di 4-5.

Per garantire il reclutamento di tutti i pazienti eleggibili, verrà inviata una richiesta di chiarimento ai centri con un tasso di occupazione inferiore al 50% o con una significativa eterogeneità nel numero di ricoveri mensili (valutata dal coefficiente di variazione e dal test Chi-quadrato).

Un rapporto sulla qualità dei dati di ogni singolo centro, che riporta tutte le richieste non risolte, verrà prodotto tre volte all'anno e inviato ai centri. In caso di un valore elevato di uno qualsiasi dei problemi sopra elencati (valori mancanti, avvisi non risolti, errori, incongruenze epidemiologiche, reclutamento eterogeneo dei pazienti), le singole TSI verranno contattate e, se necessario, visitate da un monitor per identificare le criticità e fornire consigli e ulteriore formazione.

Per evitare il *bias di selezione*, i pazienti ammessi nei mesi in cui la percentuale di pazienti in *Status 4* (record completo e coerente) risulterà inferiore a una soglia predefinita e conservativamente alta (attorno al 90% e dipendente dal numero di ammissioni mensili) verranno esclusi dal rapporto scientifico del singolo centro.

Dopo aver superato il sistema di controllo di qualità appena descritto, i dati delle TSI con almeno quattro mesi di dati validi verranno uniti per formare il database dello studio per l'anno in corso, pronto per le analisi statistiche.

5.4 Tipologie di pazienti considerate

Il presente studio intende valutare la qualità dell'assistenza dei reparti di TSI attraverso indicatori di esito, vale a dire misurando e valutando il risultato ottenuto su ciascun paziente ammesso. Poiché i pazienti ricoverati nei reparti

di TSI appartengono a tipologie cliniche anche piuttosto diverse fra loro, la valutazione del risultato ottenuto è figlia di tali tipologie. Per ognuna di queste, infatti, gli obiettivi di trattamento sono specifici e a questi ci si deve riferire per una convincente valutazione di qualità, che viene generalmente realizzata analizzando gli indicatori che esprimono il mancato raggiungimento degli obiettivi prefissati. In generale, si possono riconoscere nelle TSI almeno quattro tipologie cliniche di pazienti, con i rispettivi obiettivi e, corrispondentemente, indicatori di insuccesso.

1) Pazienti stabili ma a rischio di instabilità

Descrizione: generalmente si tratta di pazienti che hanno appena subito una procedura invasiva e che, a causa di un certo grado di compromissione delle condizioni generali, potrebbero andare incontro ad una instabilità clinica potenzialmente pericolosa.

Obiettivo: monitoraggio stretto e trasferimento in tempi brevi, dimissione a casa o in reparto ordinario.

Indicatore di insuccesso: degenza in TSI > 2 gg o trasferimento in TI.

2) Pazienti a bassa gravità, ma con compromissione d'organo

Descrizione: pazienti che presentano una o più disfunzione di organi vitali, ma senza che si arrivi allo stadio di vera e propria insufficienza.

Obiettivo: migliorare l'indice di compromissione fisiopatologica del paziente.

Indicatore di insuccesso: peggioramento dell'indice fisiopatologico.

Per questa tipologia di pazienti verrà sviluppato, attraverso un apposito modello matematico, un indice di compromissione fisiopatologica. Questo indice verrà calcolato sia al momento dell'ingresso in TSI sia alla dimissione.

3) Pazienti semintensivi

Descrizione: pazienti che presentano una insufficienza di un solo organo vitale.

Obiettivo: evitare il trasferimento in TI, riducendo la mortalità ospedaliera.

Indicatore di insuccesso: trasferimento in TI o mortalità ospedaliera.

4) Pazienti con limitazione dell'intensità delle cure, che non verranno trasferiti in TI

Descrizione: pazienti con importante compromissione delle condizioni generali, generalmente in seguito a patologie croniche in stadio avanzato.

Obiettivo: ridurre la mortalità ospedaliera.

Indicatore di insuccesso: trasferimento in TI o mortalità ospedaliera

5.5 Analisi statistiche

Le analisi statistiche verranno condotte dal Centro di Coordinamento Fenice. La proporzione verrà utilizzata come statistica descrittiva per le variabili categoriche e ordinali, la mediana e l'intervallo inter-quartili per le variabili ordinali e continue, la media e deviazione standard per le variabili continue. Gli intervalli di confidenza al 95% verranno calcolati per ogni stima di interesse.

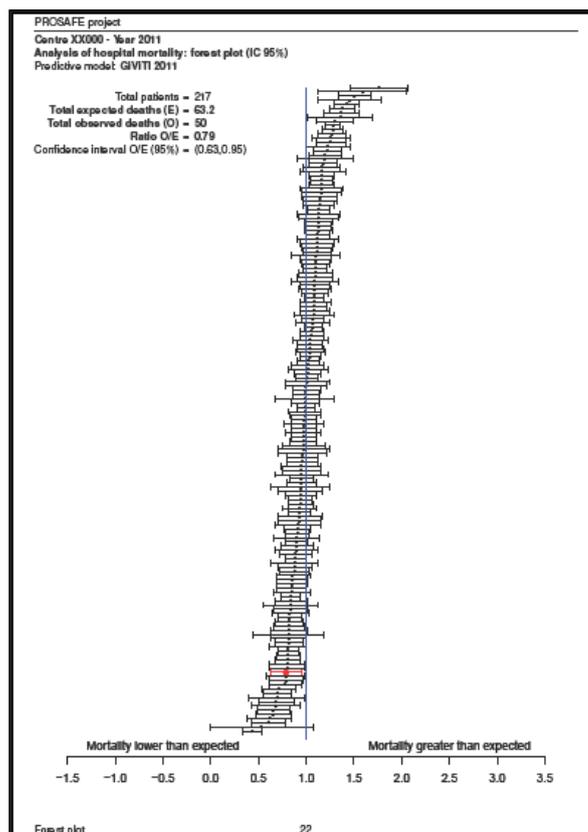
L'obiettivo dell'analisi principale dello studio è quello di tradurre gli indicatori di insuccesso per ciascuna delle tipologie di pazienti elencate sopra in indicatori di qualità dell'assistenza per le singole TSI. Per fare questo, verranno usati diversi metodi. Verrà sviluppato un modello prognostico (attraverso la regressione logistica multivariabile) per

ognuna delle quattro tipologie di pazienti identificate. Attraverso questi modelli sarà possibile calcolare il numero atteso di insuccessi in ogni TSI e per ciascuna tipologia, calcolando la sommatoria degli eventi attesi su tutti i pazienti ricoverati. Dal momento che i modelli sono sviluppati utilizzando tutti i pazienti ricoverati in tutte le TSI partecipanti, essi rappresentano il risultato medio ottenuto da questi centri. Il numero atteso di insuccessi in ciascuna TSI corrisponderà quindi al numero di insuccessi che ci si sarebbe aspettati di vedere se la TSI in questione si fosse comportata come la media delle TSI partecipanti. Rappresenta, in altre parole, il riferimento (o *benchmark*) per la valutazione di qualità dell'assistenza. Il confronto fra il numero di insuccessi attesi e il numero di insuccessi effettivamente osservati in ciascuna TSI costituirà l'indicatore di qualità dell'assistenza per il reparto. Verranno sviluppati tre diversi indicatori, per ognuna delle quattro tipologie di pazienti sopra elencate.

Standardized event ratio (SER)

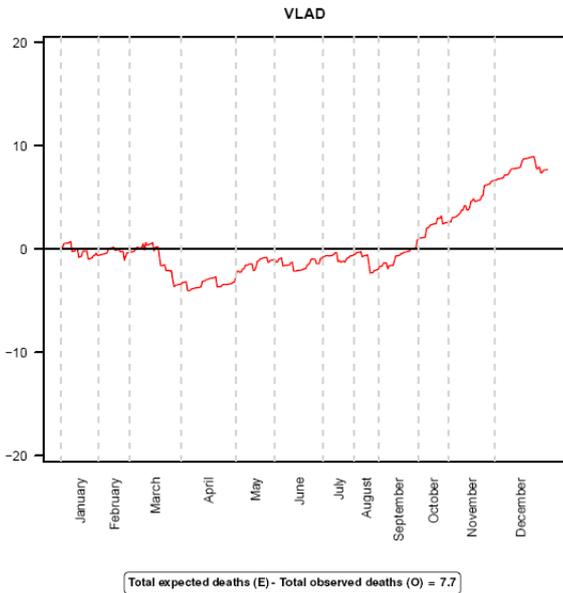
Lo *standardized event ratio* (SER) è il rapporto tra il numero di eventi di interesse effettivamente osservato in un centro e quello che ci si sarebbe attesi se questo stesso centro avesse lavorato in accordo alla performance media di tutti i centri partecipanti, ovvero quello calcolato dal modello di regressione logistica. Un valore di SER inferiore a 1 indica che la TSI ha avuto un numero di eventi inferiore alla media (e quindi una performance complessivamente migliore). Viceversa un valore di SER superiore a 1 indica che la TSI ha avuto un numero di eventi superiore alla media (e quindi una performance complessivamente peggiore). Ogni SER sarà corredato dall'intervallo di confidenza.

A titolo esemplificativo si riporta sulla destra un forest plot che illustra lo standardized mortality ratio (SMR) delle terapie intensive (TI) polyvalenti che partecipano al progetto PROSAFE del GiViTI, in cui è stato evidenziato un singolo centro in rosso. Nel caso evidenziato l'SMR è risultato pari a 0.79. Ciò significa che il centro in questione ha osservato una mortalità del 21% più bassa rispetto a quella che ci si sarebbe attesi se i suoi pazienti fossero stati trattati da una TI che lavori come la media di tutte le TI polyvalenti partecipanti.



Variable life adjusted display (VLAD)

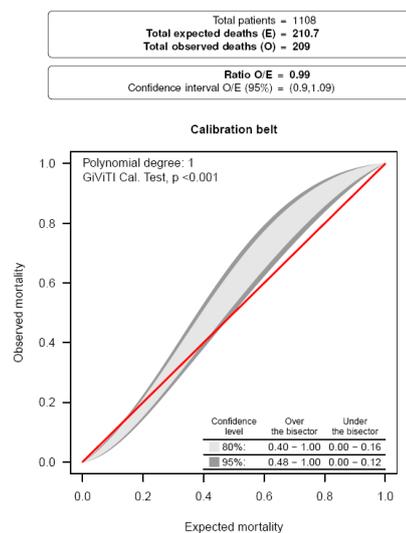
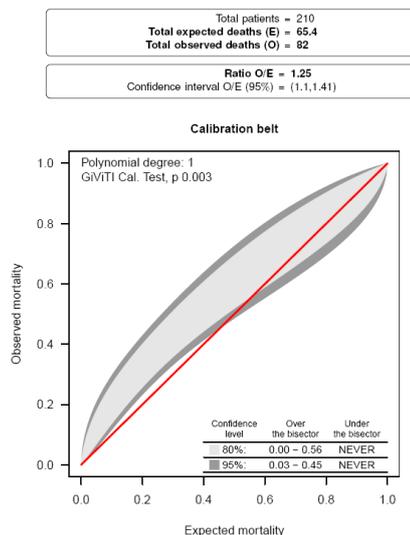
Il *variable life adjusted display* (VLAD) corrisponde ad una specifica realizzazione di una *cumulative sum control chart* (CUSUM), in cui la performance del centro (riportata sull'asse delle ordinate) viene calcolata con la formula $(1 - ev) - Pr(ev)$, dove ev corrisponde ad una variabile dicotomica che assume valore 1 in caso di insuccesso e 0 in caso di successo e $Pr(ev)$ rappresenta la probabilità di insuccesso calcolata dal modello di regressione logistica. Così calcolato, il VLAD mostra la performance di ogni singolo centro (sulle ordinate) in funzione del tempo (sulle ascisse).



In particolare, un VLAD che sale indica che nel periodo in questione, la TI ha avuto risultati migliori della media, in termini di eventi evitati, e viceversa. Nel VLAD riportato a sinistra (derivante dalle analisi effettuate sui reparti di terapia intensiva dal GiVITI), il centro in questione mostra una performance in linea con la media fino ad agosto, e una performance migliore della media da settembre in avanti. Diventa quindi interessante studiare le possibili determinanti temporali di tale risultato.

Banda di calibrazione

Si tratta di una rappresentazione grafica della relazione che lega, in ciascun reparto, la probabilità di eventi osservati (sull'asse delle ordinate) alla probabilità di eventi attesi, calcolati a partire dal modello prognostico (sull'asse delle ascisse). Una deviazione statisticamente significativa dalla perfetta calibrazione, che si ottiene quando il singolo centro ha una performance identica alla media, si verifica quando gli intervalli di confidenza al 95% della banda (indicati in grigio scuro) non comprendono la bisettrice del grafico. In altre parole, una deviazione dalla bisettrice indica che il risultato osservato nel centro in questione non è in linea con la media. Negli esempi riportati di seguito, la banda di calibrazione mostra che il centro riportato a sinistra ha delle criticità nei pazienti meno gravi (quelli con mortalità attesa inferiore 0,45), dove di fatto la mortalità osservata è maggiore del previsto (la banda è sopra la bisettrice). D'altra parte, il centro sulla destra ha criticità nei pazienti più gravi (la banda è sopra la bisettrice) e punti forza in quelli meno gravi (dove la mortalità osservata è inferiore all'attesa, e la banda è al di sotto della bisettrice).



Metodi non basati su modelli prognostici: Matching

I tre indicatori descritti precedentemente si basano sull'affidabilità del modello prognostico utilizzato come *benchmark* della qualità dell'assistenza. Per valutare la robustezza dei risultati rispetto al modello prognostico sviluppato, verranno anche utilizzati indicatori basati su metodi nonparametrici, indipendenti da tale modello. In particolare, si applicherà un disegno basato sul matching.

Innanzitutto, si identificheranno un gruppo di caratteristiche dei pazienti, misurate all'ammissione della TSI, che siano ritenute importanti per la prognosi. Questo passaggio sarà facilitato dal lavoro di selezione delle variabili necessario per lo sviluppo del modello prognostico.

In secondo luogo, per ogni centro, ciascun paziente verrà matchato ad altri K pazienti, simili al paziente selezionato rispetto ai fattori prognostici identificati ma trattati in centri differenti. Il matching verrà effettuato usando algoritmi basati sul propensity score, come descritto in letteratura (Silber et al., *Health Services Research*, 2016). In questo modo, per ogni centro, si verrà a creare un gruppo di controllo con una casistica simile rispetto ai fattori prognostici rilevanti. La qualità dell'assistenza del centro verrà misurata in termini di differenza di rischio (*risk difference*) per ciascun indicatore di insuccesso tra ogni singolo centro e il suo gruppo di controllo. Tale misura sarà fornita con opportuno intervallo di confidenza.

Il parametro K , che controlla quanti soggetti di controllo verranno matchati ad ogni paziente, sarà scelto in base alla numerosità dei dati raccolti. Ci aspettiamo di essere in grado di effettuare questa analisi con un valore di K compreso tra 1 e 5.

5.6 Restituzione degli indicatori ai centri partecipanti

Ogni reparto partecipante riceverà annualmente un rapporto molto circostanziato della casistica trattata, in cui verranno presentati i tre indicatori di qualità dell'assistenza per le quattro tipologie di pazienti individuate. Gli indicatori verranno anche declinati nei principali sottogruppi di pazienti di interesse (ad esempio in relazione all'organo interessato dall'insufficienza, per la tipologia 3). Verrà sviluppato un portale attraverso cui i singoli reparti potranno effettuare analisi dei dati in autonomia. Inoltre, il Centro di Coordinamento Fenice sarà disponibile per analisi in profondità per i centri che presenteranno le maggiori criticità, in modo da aiutarli nell'individuazione i principali ambiti verso cui concentrare gli sforzi di miglioramento. Ci aspettiamo che tutto questo apparato di analisi e restituzione ai centri permetta un miglioramento della qualità dell'assistenza. Grazie all'analisi delle proprie pratiche e allo scambio di buone prassi con altri centri, i singoli reparti avranno indicatori accurati e obiettivi con cui rivedere la propria pratica clinica.

5.7 Dimensione campionaria

Ci si aspetta che tra i 10 e i 20 centri aderiscano allo studio. Sei TSI aderenti al progetto PROSAFE, promosso dal GiViTI, hanno ricoverato in media 521 pazienti durante il 2019. Assumendo che questo numero di pazienti venga osservato per 15 centri partecipanti, ci si aspetta di raccogliere dati su 7.800 pazienti per anno. Tale numerosità non pone limiti dal punto di vista del potere statistico sulla valutazione della qualità dell'assistenza. In particolare, elemento chiave per la definizione degli indicatori sarà lo sviluppo del modello prognostico. Per sviluppare un modello di regressione logistica, è comune considerare adeguato un campione che abbia almeno 10 eventi per ogni predittore incluso nel modello (Peduzzi et al., *Journal of Clinical Epidemiology*, 1996). Dunque, anche assumendo che gli indicatori di insuccesso siano rari (5% della casistica), sarà possibile sviluppare modelli predittivi che includano 0.05

* $7.800/10 = 39$ predittori. Con un tale numero di predittori, sarà possibile sviluppare modelli prognostici molto accurati, che tengano conto di numerose caratteristiche e fattori prognostici.

6. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

I dati saranno monitorati centralmente dal Centro di Coordinamento Fenice, secondo le proprie SOP. Ogni dubbio relativo ai dati ricevuti sarà discusso e risolto con i centri. Su base campionaria, alcuni centri verranno visitati per valutare l'effettiva corrispondenza fra i dati registrati sulla scheda dello studio e quelli riportati sulla cartella clinica. Sarà attivo un numero telefonico per qualsiasi tipo di problema relativo al protocollo.

7. CONSIDERAZIONI ETICHE

7.1 Raccolta dati ed analisi

Non saranno forniti incentivi ai centri per la partecipazione, ma sarà fatto in modo che tutti i pazienti eleggibili siano reclutati, considerando che non vi sono rischi per il paziente correlati alla partecipazione al progetto. In particolare, non verrà prodotto alcun rapporto ai centri che non avranno superato gli stretti controlli di qualità dei dati (inclusa la registrazione consecutiva dei pazienti eleggibili), così come descritti nel paragrafo 5.3. Questa scelta produce un interesse diretto di ogni centro partecipante a mantenere la massima qualità dei dati raccolti e a inserire tutti i pazienti nel database.

Tutte le informazioni raccolte saranno protette da procedure rigorose che garantiscano la protezione della privacy e vietino la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati. Verranno a questo proposito rigorosamente seguite le normative nazionali ed europee per l'utilizzo dei dati del paziente.

I dati raccolti in questo studio saranno memorizzati centralmente per 20 anni dalla data di chiusura dello studio. A quel punto, tutti i dati raccolti per questo studio verranno definitivamente eliminati. Se tali dati saranno considerati in quel momento di particolare interesse per altri scopi scientifici, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per continuare ad utilizzarli.

7.2 Sicurezza del database

Il database in cui verranno raccolti i dati è costruito appositamente per questa tipologia di studi, assicurando così un alto livello di protezione dei dati sensibili in esso contenuti.

L'inserimento dei dati dei pazienti avviene tramite autenticazione da parte dei clinici, in possesso di apposite chiavi di accesso. La trasmissione dei dati, precedentemente criptati, dalle reti aziendali di ogni singolo centro ai server dell'Istituto Mario Negri, che li conserverà e li utilizzerà per le analisi statistiche, viene effettuata tramite protocollo sicuro https.

I dati così trasmessi vengono poi decriptati dall'Istituto Mario Negri per poterli analizzare. I dati identificativi dei pazienti sono sottoposti a una doppia criptatura, la cui chiave viene generata localmente ed è in possesso unicamente del centro clinico. In tal modo, presso l'Istituto Mario Negri non è possibile accedere ai dati identificativi, che mantengono lo status di pseudonimizzazione.

7.3 Consenso informato

Poiché lo studio non implica alcun cambiamento diretto della pratica clinica, i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno chiamati a dare il proprio consenso solamente all'utilizzo, ai fini esclusivi di ricerca scientifica e in forma

pseudonimizzata, dei dati raccolti.

In Italia, nel caso in cui il paziente non abbia un rappresentante legalmente riconosciuto e non abbia mai raggiunto, durante la permanenza in TSI, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato, verrà applicato il "Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101".

All'allegato 1, capitolo 5 circa le "Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016)", il garante segnala particolari prescrizioni per il trattamento di dati «necessario per la conduzione di studi effettuati con dati riferiti a persone che, in ragione della gravità del loro stato clinico, non sono in grado di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e di prestare validamente il consenso».

Il garante autorizza il trattamento dei dati personali di tali pazienti, anche in assenza del loro consenso informato, nel rispetto dei limiti e delle condizioni indicate nel Provvedimento stesso.

Tali condizioni sono soddisfatte nel caso specifico dei pazienti senza rappresentante legalmente riconosciuto che non raggiungano mai, durante la permanenza in terapia semintensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato. Verranno in ogni caso informati della ricerca i parenti o le persone più prossime al paziente.

Inoltre, si rispetteranno tutte le prescrizioni circa la comunicazione, la diffusione e la sicurezza indicate dal Garante per il trattamento di dati sensibili.

8. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento Fenice presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa.

8.1 Comitati

Responsabile del progetto

Dott. **Guido Bertolini**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)

Comitato Scientifico

Si specifica che tale Protocollo è stato realizzato dal Gruppo di Studio così composto: dott.ssa Angela Beltrame, Ospedale Ca' Foncello, Treviso; dott. Andrea Fabbri, ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; dott. Franco Aprà, ospedale S. Giovanni Bosco, Torino; dott. Elio Antonucci, ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; dott. Enrico Valvo, ospedale Umberto I, Siracusa; dott. Giuseppe Carpinteri, ospedale Vittorio Emanuele, Catania; dott. Giuseppe Lauria, ospedale S. Croce e Carle, Cuneo; dott. Paolo Pinna Parpaglia, ospedale SS. Annunziata, Sassari; dott.ssa Patrizia Cuppini, ospedale Bufalini, Cesena. Si procederà il prima possibile con la nomina formale del Comitato Scientifico, che potrà includere anche medici appartenenti ad altri centri partecipanti allo studio stesso.

Responsabile delle analisi statistiche

Dott. **Giovanni Nattino**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)

Project manager

Dott.ssa **Giulia Irene Ghilardi**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)