

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO
Ai sensi dell'OCDPC Nr 630 del 3 febbraio 2020

Verbale n. 12 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione civile, il 28 febbraio 2020

Presenti:

✓ Dr Agostino MIOZZO
✓ Dr Giuseppe RUOCCO
✓ Dr Silvio BRUSAFERRO
✓ Dr Francesco MARAGLINO
Dr Franco LOCATELLI
Dr Mauro DIONISIO
Dr.ssa Tiziana COCCOLUTO
Dr Walter RICCIARDI
✓ Dr. Claudio D'AMARIO
Dr. Giuseppe IPPOLITO

Assenti

Dr Alberto ZOLI

Il Comitato tecnico-scientifico, preso atto dell'entità e delle modalità di diffusione del SARS-CoV-2 sul territorio nazionale e in considerazione della necessità di rivedere le misure di contenimento dell'infezione adottate sino ad oggi, ha esaminato le stesse, formulando le proposte indicate di seguito, secondo un principio di proporzionalità e adeguatezza, alla luce della migliore evidenza scientifica ad oggi disponibile.

MISURE A CARATTERE NAZIONALE (d.P.C.M. 25 febbraio 2020)

- a) Il **divieto di viaggi di istruzione in Italia e all'estero**, iniziative di scambio, gemellaggio e uscite didattiche (art. 1, co. 1, lett. b) deve essere **confermato** su tutto il territorio nazionale e **per tutta la durata dell'emergenza**, trattandosi di misura razionale e coerente con l'esigenza di contenimento del virus.
- b) Viene confermata la sospensione della domenica gratuita dei "**musei a porte aperte**" per il 1 marzo 2020 e **non si ritiene utile prorogare** tale misura (art. 1, co. 1, lett. e).

- c) Non appare utile la conferma delle misure di **sospensione degli esami della patente di guida e di razionalizzazione** delle attività della motorizzazione civile (art. 1, co. 1, lett. f e g).
- d) Con riferimento al **lavoro agile** (art. 2) si propone di **estenderlo a tutta Italia e fino al termine dello stato di emergenza**, in quanto trattasi di misura coerente con la prioritaria esigenza di contenimento del virus.

Queste misure sono da considerarsi integrative e coerenti con il decreto del Ministro della salute del 26 febbraio 2020, recante l'approvazione dello schema di "ordinanza-tipo".

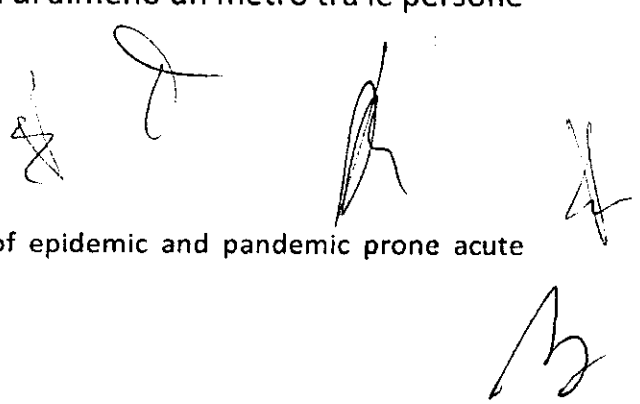
CON RIFERIMENTO A SPECIFICHE REGIONI

- e) Le regioni **Friuli Venezia Giulia, Liguria e Piemonte**, allo stato, sono da considerarsi regioni in cui non si sono verificati casi con modalità di trasmissione non note. Pertanto, alle stesse – in virtù del principio di proporzionalità di cui sopra – devono essere applicate le misure di cui alla "ordinanza tipo" adottata con decreto del Ministro della salute 26 febbraio 2020; misure ritenute adeguate dal Comitato tecnico-scientifico in considerazione delle informazioni attualmente disponibili.
- f) Le Regioni **Emilia-Romagna, Lombardia e Veneto** presentano, invece, una situazione epidemiologica complessa attesa la circolazione del virus, tale da richiedere la prosecuzione di tutte le misure di contenimento già adottate, opportunamente riviste come segue:
 - 1. **sospensione di tutte le manifestazioni** organizzate, di carattere non ordinario e di eventi in luogo pubblico o privato, anche di carattere culturale, ludico, sportivo o religioso, anche se svolti in luoghi chiusi, ma aperti al pubblico (es: grandi eventi, cinema, teatri, discoteche, cerimonie religiose). Si propone che tale misura sia prorogata **sino all'8 marzo 2020**;
 - 2. **sospensione degli eventi e delle competizioni sportive** di ogni ordine e disciplina, in luoghi pubblici o privati. Resta consentito lo svolgimento dei predetti eventi e competizioni, nonché delle sedute di allenamento, all'interno di impianti sportivi utilizzati a porte chiuse, nei comuni diversi da quelli della "zona rossa". Viene, inoltre, ritenuto necessario adottare il **divieto di trasferta organizzata dei tifosi** residenti nelle tre regioni per la partecipazione ad eventi e

competizioni sportive che si svolgono nelle restanti regioni. Si propone che tale misura sia prorogata **sino all'8 marzo 2020**;

3. **chiusura dei servizi educativi dell'infanzia e delle scuole di ogni ordine e grado nonché della frequenza delle attività scolastiche e di formazione superiore**, corsi professionali, master e università per anziani, ad esclusione dei medici in formazione specialistica e tirocinanti delle professioni sanitarie, salvo le attività formative svolte a distanza. Si propone che tale misura sia prorogata **sino all'8 marzo 2020**;
4. **adozione misure igieniche** per le malattie a diffusione respiratoria sotto riportate:
 - a) lavarsi spesso le mani, a tal proposito si raccomanda di mettere a disposizione in tutti i locali pubblici, palestre, supermercati, farmacie, e altri luoghi di aggregazione soluzioni idroalcoliche per il lavaggio delle mani;
 - b) evitare il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute;
 - c) non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani;
 - d) coprirsi bocca e naso se si starnutisce o tossisce;
 - e) non prendere farmaci antivirali né antibiotici, a meno che siano prescritti dal medico;
 - f) pulire le superfici con disinfettanti a base di cloro o alcool;
 - g) usare la mascherina solo se si sospetta di essere malato o si assiste persone malate;
5. **sospensione delle procedure concorsuali** ad esclusione dei concorsi per personale sanitario, ferme restando le disposizioni di cui alla direttiva del Dipartimento della funzione pubblica;
6. **soppressione dell'obbligo di chiusura di tutte le attività commerciali**, a condizione dell'adozione di misure organizzative che consentano la fruizione nel rispetto della distanza di almeno un metro tra le persone (c.d. "criterio droplet"¹);

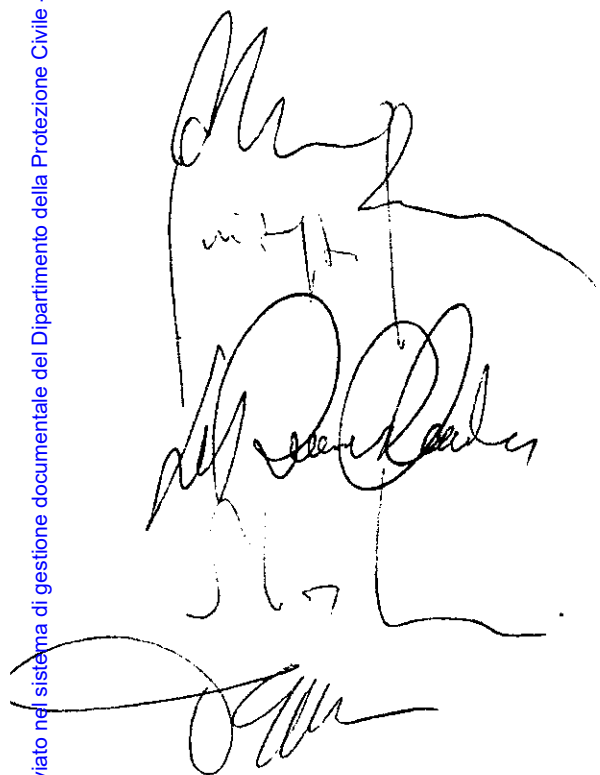
¹ WHO guidelines on infection prevention and control of epidemic and pandemic prone acute respiratory diseases in health care.



7. **mantenimento dell'obbligo di chiusura dei musei e dei luoghi culturali o soppressione dell'obbligo di chiusura**, a condizione che detti istituti e luoghi assicurino modalità di fruizione contingentata o comunque tali da evitare assembramenti di persone, tenendo conto delle dimensioni e delle caratteristiche dei locali aperti al pubblico e garantendo il mantenimento di una distanza di almeno un metro tra visitatori (c.d. "criterio droplet")².

Restano invece confermate tutte le misure previste per la c.d. "zona rossa", ovvero per gli 11 Comuni di cui all'allegato 1 del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 23 febbraio 2020, ivi compresa la scadenza prevista dal richiamato decreto (**8 marzo 2020**).

Roma, 28 febbraio 2020



The image shows three handwritten signatures in black ink. The top signature is the most prominent, followed by two others below it. The signatures are written in a cursive, stylized manner.

² Cfr. nota 1.

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO
Ai sensi dell'OCDPC Nr 630 del 3 febbraio 2020

Verbale n. 14 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione civile, il
1° marzo 2020

Presenti:

✓ Dr Agostino MIOZZO
Dr Giuseppe RUOCCO
Dr Silvio BRUSAFERRO
✓ Dr Alberto ZOLI
✓ Dr Giuseppe IPPOLITO
Dr Francesco MARAGLINO
Dr Andrea URBANI
✓ Dr Franco LOCATELLI
Dr Walter RICCIARDI
Dr Gianni REZZA
Dr Massimo ANTONELLI

Assenti

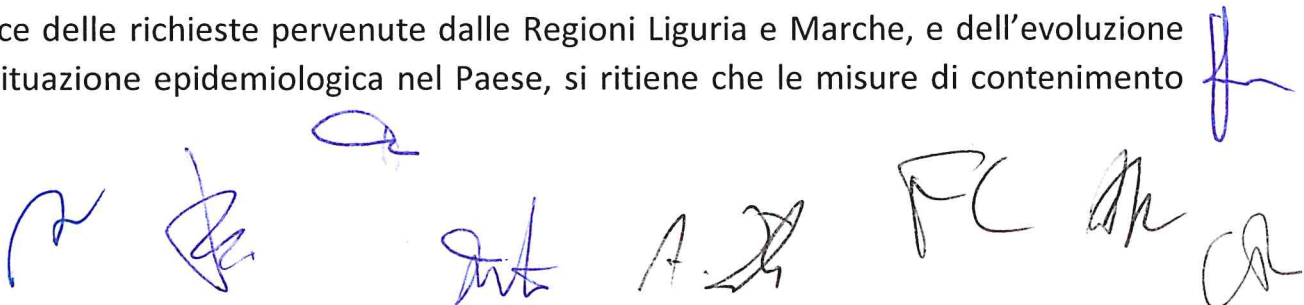
Dr Claudio D'AMARIO
Dr Mauro DIONISIO

In apertura, il CTS esprime la raccomandazione generale che la popolazione, per tutta la durata dell'emergenza, debba evitare, nei rapporti interpersonali, strette di mano e abbracci.

Si raccomanda di rafforzare la sorveglianza nelle Regioni che abbiano casi riconducibili a catene di trasmissione note. Il CTS rileva che la situazione è continuamente in evoluzione e, in relazione a questa, si potranno adottare tempestivamente ulteriori provvedimenti di contenimento.

1. Richieste pervenute dalle Regioni Liguria e Marche

Alla luce delle richieste pervenute dalle Regioni Liguria e Marche, e dell'evoluzione della situazione epidemiologica nel Paese, si ritiene che le misure di contenimento

A series of handwritten signatures in blue ink, including initials and full names, located at the bottom of the page below the text.

possano essere applicate anche all'ambito provinciale, laddove c'è presenza di focolai di trasmissione locale.

Nella fattispecie si ritiene che le richieste pervenute dalle Regioni Liguria e Marche, relative alle province rispettivamente di Savona e Pesaro, siano appropriate. Pertanto, a tali province si ritiene vadano applicate le misure previste per le Regioni Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna al di fuori della zona rossa.

2. Incremento disponibilità posti letto a livello nazionale

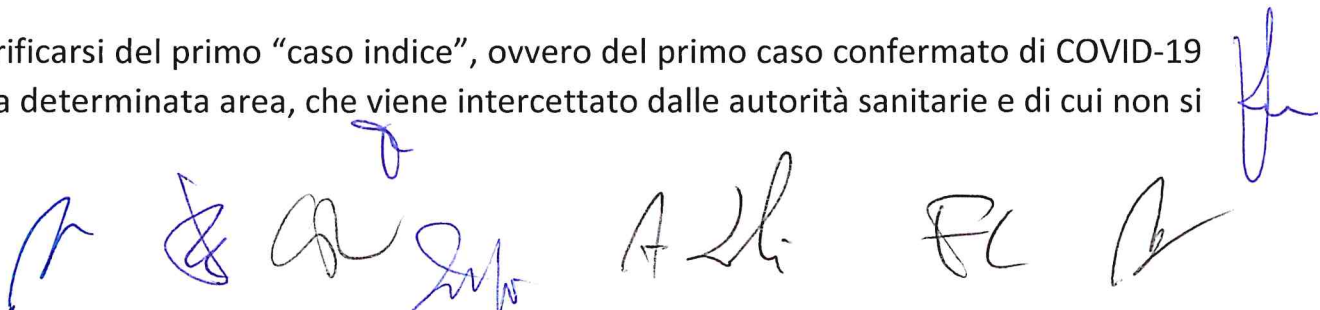
Alla luce di quanto verificatosi negli ultimi giorni negli ospedali della Regione Lombardia, il CTS, allargato agli esperti, ritiene necessario che, nel minor tempo possibile, in strutture pubbliche e in strutture private accreditate, sia:

- a. attivato un modello di cooperazione interregionale coordinato a livello nazionale;
- b. attivato a livello regionale, nel minor tempo possibile, un incremento delle disponibilità di posti letto come segue:
 1. del 50 % il numero dei posti letto in terapia intensiva (TI);
 2. del 100 % della disponibilità dei posti letto in reparti di pneumologia e in reparti di malattie infettive, isolati e allestiti con la dotazione necessaria per il supporto ventilatorio (inclusa la respirazione assistita) e con la possibilità di attuare quanto previsto dalle "Linee di indirizzo assistenziali del paziente critico affetto da COVID-19" emanate in data 29 febbraio 2020. L'attivazione dei posti letto dovrà garantire il controllo delle infezioni anche attraverso la rimodulazione locale delle attività ospedaliere.

Il CTS ritiene, inoltre, che sia necessario ridistribuire il personale sanitario destinato all'assistenza, prevedendo un percorso formativo "rapido" qualificante per il supporto respiratorio per infermieri e medici da dedicare alle aree di sub intensiva. A tal fine, si raccomanda l'utilizzo dei corsi FAD (formazione a distanza) disponibili presso l'ISS.

L'utilizzo delle strutture private accreditate dovrà essere valutato prioritariamente per ridurre la pressione sulle strutture pubbliche mediante trasferimento e presa in carico di pazienti non affetti da COVID-19.

Al verificarsi del primo "caso indice", ovvero del primo caso confermato di COVID-19 in una determinata area, che viene intercettato dalle autorità sanitarie e di cui non si



conosce la fonte di trasmissione o comunque non sia riconducibile a zona già colpita, l'Autorità competente determina la rimodulazione dell'attività chirurgica elettiva.

Al fine di garantire il trasporto dei pazienti critici secondo le indicazioni riportate nelle "Linee di indirizzo assistenziali del paziente critico affetto da COVID-19" emanate in data 29 febbraio 2020, dovranno essere costituiti Pool di anestesisti/rianimatori provenienti non solo dalla Regione interessata ma anche da altre Regioni meno interessate.

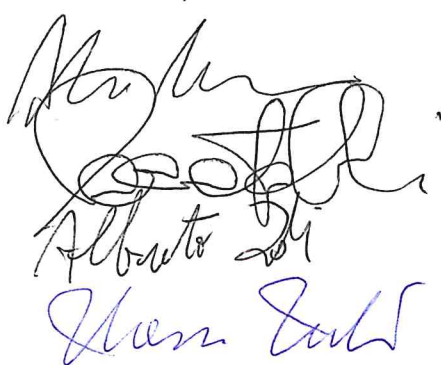
Il coordinamento dei trasporti regionali ed interregionali è affidato alla rete dei sistemi 112/118, previa costituzione di un Tavolo nazionale di coordinamento del 112/118 COVID-19 (Sistema di Emergenza Territoriale-SET 112/118-COVID). Di conseguenza l'intero pool sarà messo a disposizione del SET 112/118-COVID che utilizzerà ogni tipo di vettore a disposizione (compreso elicottero sanitario ed il trasporto su ala fissa ordinariamente disponibile per le attività di prelievo e trasporto di organi e tessuti).

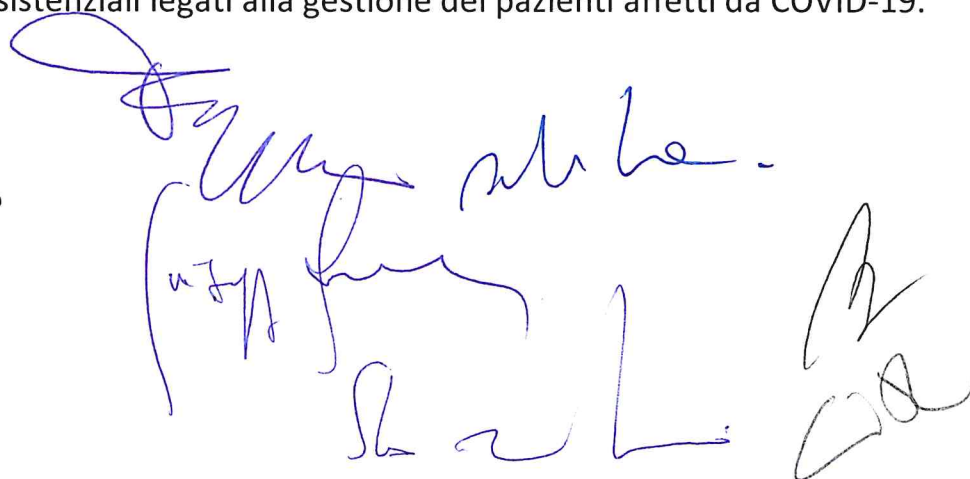
Il CTS ritiene necessarie, inoltre, le seguenti azioni:

- Ridefinizione dei percorsi di triage dei PS con la individuazione di aree dedicate alla sosta/degenza temporanea di pazienti sospetti.
- Identificazione di strutture ospedaliere in presidi COVID-19, come da circolare del Ministero della Salute-DGPROG del 29 febbraio 2020.
- Definizione di un protocollo per l'esecuzione dei tamponi; incremento della capacità di attività e del numero dei laboratori qualificati.
- Definizione di un protocollo di sicurezza e sorveglianza degli operatori sanitari.
- Attivazione della Rete ReSPIRA; riattivazione di una Centrale unica di coordinamento logistico dei trasporti di pazienti che richiedono ricovero in T.I. e ventilazione meccanica fino a ECMO.

Al fine di mantenere un'adeguata performance assistenziale delle équipes sanitarie operanti nelle zone colpite deve essere pianificato un programma di turnazione, reclutando anche operatori che svolgono attività in altre aree del Paese meno sottoposte a carichi assistenziali legati alla gestione dei pazienti affetti da COVID-19.

Roma, 1 marzo 2020


Alberto Di
Massimiliano


Roberto
Shirley
Ad

~~RISERVATO~~

MINISTERO DELL'INTERNO
DIREZIONE GENERALE DI P.S. - UFFICIO CENTRALE DI CONTROLLO

52

Presidenza del Consiglio dei Ministri
DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE
PUNTO DI CONTROLLO NATO - UE/S

Roma. _____

Prot. n. 7/R/2020

All. p. 1

A ON. ROBERTO SPERANZA
MINISTRO DELLA SALUTE
tramite la SEGRETERIA SPECIALE NATO-UE/S
Lungotevere Ripa, n. 1
ROMA

OGGETTO: Trasmissione del verbale n. 21, del COMITATO TECNICO SCIENTIFICO di cui all'OCDPC n. 630/2020.

Si trasmette, in allegato, copia del verbale n. 21 (composto complessivamente di n. 35+7 pagine, scritte solo nel fronte e non nel retro), redatto dal Comitato tecnico scientifico, istituito con decreto del Capo del dipartimento della protezione civile, che si è riunito in data _____.

IL CAPO DEL DIPARTIMENTO
COORDINATORE INTERVENTI
OCDPC N. 630/2020
Angelo Borrelli

Free

[Circular stamp]

IL CAPO DEL PUNTO DI CONTROLLO NATO-UE/S
(Gen. B. CC Francesco Bonfiglioli)

~~RISERVATO~~

Verb. n. 21 del 12/12/2020
12/12/2020

cc: ns notifica
[Handwritten signatures]



Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento della Protezione Civile
PUNTO DI CONTROLLO NATO-UE/S

RICEVUTA della consegna del *plico classificato* n. 28/R/2020 di prot.,
in data 7 marzo 2020

indirizzato a:

A

On. Roberto SPERANZA

Ministro della salute

tramite la Segreteria Speciale NATO - UE / S

Lungotevere Ripa, n. 1

00153 ROMA

Firmato dal Ministro della salute
On. Roberto Speranza

Per ricevuta del plico


(firma leggibile e qualificata)

~~RISERVATO~~

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO
Ai sensi dell'OCDPC Nr 630 del 3 febbraio 2020

Verbale n. 21 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione civile, il 7 marzo 2020

Presenti:

- ✓ Dr Agostino MIOZZO
- ✓ Dr Giuseppe RUOCCO
- Dr Giuseppe IPPOLITO
- ✓ Dr Claudio D'AMARIO
- ✓ Dr Franco LOCATELLI
- ✓ Dr Alberto VILLANI
- Dr Silvio BRUSAFERRO
- ✓ Dr Mauro DIONISIO
- ✓ Dr Luca RICHELDI
- ✓ Dr Massimo ANTONELLI
- ✓ Dr Fabio CICILIANO
- ✓ Dr Andrea URBANI
- ✓ Dr Walter RICCIARDI
- ✓ Dr Gianni REZZA
- Dr Roberto BERNABEI

Il Comitato tecnico-scientifico acquisisce dall'Istituto superiore di sanità i dati epidemiologici aggiornati, con i relativi report, che mostrano la diffusione dell'infezione. Nelle zone rosse si è osservata una lieve flessione nell'incremento dei casi, a cui corrisponde contemporaneamente un aumento dell'incidenza in aree precedentemente non rientranti nelle "zone rosse" medesime.

Il Comitato tecnico-scientifico ribadisce la necessità di adottare tutte le azioni necessarie per rallentare la diffusione del virus al fine di diminuire l'impatto assistenziale sul servizio sanitario o quanto meno diluire tale impatto nel tempo.

Tenuto conto che quanto più le misure di contenimento sono stringenti tanto più si ci attende una maggiore efficacia nella prevenzione della diffusione del contagio, sulla base delle informazioni in possesso del Comitato tecnico-scientifico e ferma

~~RISERVATO~~

restando la facoltà prevista dall'articolo 3 della legge n. 833 del 1978 di adottare ulteriori misure da parte delle autorità locali qualora le stesse siano in possesso di ulteriori e più aggiornate informazioni, il Comitato tecnico-scientifico propone almeno l'adozione delle misure indicate di seguito.

Il Comitato propone, quindi, di rivedere la distinzione tra c.d. "zone rosse" (gli undici comuni di cui all'allegato 1 al d.P.C.M. 1° marzo 2020) e "zone gialle" (Regioni Emilia Romagna, Lombardia e Veneto, nonché le Province di Pesaro Urbino e Savona).

Viene, pertanto, condiviso di definire due "livelli" di misure di contenimento da applicarsi:

- a) l'uno, nei territori in cui si è osservata ad oggi maggiore diffusione del virus;
- b) l'altro, sull'intero territorio nazionale.

Il Comitato tecnico-scientifico individua, pertanto, le zone cui applicare misure di contenimento della diffusione del virus più rigorose rispetto a quelle da applicarsi nell'intero territorio nazionale, nelle seguenti: **Regione Lombardia e Province di Parma, Piacenza, Rimini, Reggio Emilia e Modena; Pesaro Urbino; Venezia, Padova e Treviso, Alessandria e Asti.**

Per tali territori, il Comitato tecnico-scientifico individua le seguenti misure di contenimento:

- a) sono sospesi gli eventi e le competizioni sportive di ogni ordine e disciplina, svolti in ogni luogo, sia pubblico sia privato; resta comunque consentito lo svolgimento dei predetti eventi e competizioni, nonché delle sedute di allenamento degli atleti agonisti, all'interno di impianti sportivi utilizzati a porte chiuse, ovvero all'aperto senza la presenza di pubblico; in tutti tali casi, le associazioni e le società sportive, a mezzo del proprio personale medico, sono tenute ad effettuare i controlli idonei a contenere il rischio di diffusione del virus tra gli atleti, i tecnici, i dirigenti e tutti gli accompagnatori che vi partecipano. Lo sport di base e le attività motorie in genere, svolte all'aperto sono ammessi esclusivamente a condizione che sia possibile consentire il rispetto della distanza interpersonale di un metro;

- b) sospensione dello svolgimento delle attività nei comprensori sciistici;

- c) sospensione di tutte le manifestazioni organizzate nonché degli eventi in luogo pubblico o privato, ivi compresi quelli di carattere culturale, ludico, sportivo e religioso, anche se svolti in luoghi chiusi ma aperti al pubblico, quali, a titolo d'esempio, grandi eventi, cinema, teatri, pub, scuole di ballo, sale giochi, sale scommesse e sale bingo, discoteche e locali assimilati;

- d) apertura dei luoghi di culto condizionata all'adozione di misure organizzative tali da evitare assembramenti di persone, tenendo conto delle dimensioni e delle caratteristiche dei luoghi, e tali da garantire ai frequentatori la possibilità di rispettare la distanza tra loro di almeno un metro. Sono sospese le cerimonie civili e religiose, ivi comprese quelle funebri;
- e) sospensione dei servizi educativi per l'infanzia e delle attività didattiche nelle scuole di ogni ordine e grado, nonché della frequenza delle attività scolastiche e di formazione superiore, comprese le Università e le Istituzioni di Alta Formazione Artistica Musicale e Coreutica, di corsi professionali, master, corsi per le professioni sanitarie e università per anziani, ferma in ogni caso la possibilità di svolgimento di attività formative a distanza. Sono esclusi dalla sospensione i corsi per i medici in formazione specialistica e i corsi di formazione specifica in medicina generale, nonché le attività dei tirocinanti delle professioni sanitarie. Al fine di mantenere il distanziamento sociale, è da escludersi qualsiasi altra forma di aggregazione alternativa;
- f) chiusura dei musei e degli altri istituti e luoghi della cultura di cui all'articolo 101 del codice dei beni culturali e del paesaggio, di cui al decreto legislativo 22 gennaio 2004, n. 42;
- g) sospensione delle procedure concorsuali pubbliche e private ad esclusione dei casi in cui venga effettuata la valutazione dei candidati esclusivamente su basi curriculari e/o in maniera telematica, ad esclusione dei concorsi per il personale sanitario, ivi compresi gli esami di stato e di abilitazione all'esercizio della professione di medico chirurgo, e di quelli per il personale della protezione civile, i quali dovranno preferibilmente svolgersi con modalità a distanza o, in caso contrario, garantendo la distanza di sicurezza interpersonale di un metro;
- h) svolgimento delle attività di ristorazione e bar con obbligo, a carico del gestore, di far rispettare la distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, con sanzione della sospensione dell'attività in caso di violazione;
- i) apertura delle attività commerciali diverse da quelle di cui al punto precedente, a condizione che il gestore garantisca un accesso ai predetti luoghi con modalità contingentate o comunque idonee a evitare assembramenti di persone, tenuto conto delle dimensioni e delle caratteristiche dei locali aperti al pubblico, e tali da garantire ai frequentatori la possibilità di rispettare la distanza di almeno un metro tra i visitatori, con sanzione della sospensione dell'attività in caso di violazione. In presenza di

~~RISERVATO~~

condizioni strutturali o organizzative che non consentano il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro, le richiamate strutture dovranno essere chiuse;

- l) è fatto divieto agli accompagnatori dei pazienti di permanere nelle sale di attesa dei dipartimenti emergenza e accettazione e dei pronto soccorso (DEA/PS), salve specifiche diverse indicazioni del personale sanitario preposto;
- m) l'accesso di parenti e visitatori a strutture di ospitalità e lungodegenza, residenze sanitarie assistenziali (RSA), hospice, strutture riabilitative e strutture residenziali per anziani, autosufficienti e non, è limitata ai soli casi indicati dalla direzione sanitaria della struttura, che è tenuta ad adottare le misure necessarie a prevenire possibili trasmissioni di infezione;
- n) sospensione dei congedi ordinari del personale sanitario e tecnico, nonché del personale le cui attività siano necessarie a gestire le attività richieste dalle unità di crisi costituite a livello regionale;
- o) adottare, in tutti i casi possibili, nello svolgimento di incontri o riunioni, modalità di collegamento da remoto con particolare riferimento a strutture sanitarie e sociosanitarie, servizi di pubblica utilità e coordinamenti attivati nell'ambito dell'emergenza COVID-19, comunque garantendo il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro ed evitando assembramenti;
- p) chiusura nelle giornate festive e pre-festive delle medie e grandi strutture di vendita e degli esercizi commerciali presenti all'interno dei centri commerciali e dei mercati. Nei giorni feriali, il gestore dei richiamati esercizi deve comunque garantire il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro, con sanzione della sospensione dell'attività in caso di violazione. In presenza di condizioni strutturali o organizzative che non consentano il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro, le richiamate strutture dovranno essere chiuse. La chiusura non è disposta per farmacie, parafarmacie e punti vendita di generi alimentari, il cui gestore è chiamato a garantire comunque il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro, con sanzione della sospensione dell'attività in caso di violazione;
- q) sospensione delle attività di palestre, centri sportivi, piscine, centri natatori, centri benessere, centri termali (fatta eccezione per l'erogazione delle prestazioni rientranti nei livelli essenziali di assistenza) centri culturali, centri sociali, centri ricreativi;

~~RISERVATO~~

RISERVATO

INFORMATICA - SISTEMI - CONTABILITÀ

- r) limitazione assoluta della mobilità in entrata e in uscita dalle zone sopra richiamate e anche all'interno delle stesse aree, salvo che ricorrano ragioni collegate ad indifferibili esigenze lavorative o situazioni di emergenza;
- s) per i soggetti con sintomatologia da infezione respiratoria e febbre ($>37,5^{\circ}\text{C}$) è fortemente raccomandato di rimanere nel proprio domicilio e di limitare al massimo i contatti sociali, contattando il proprio medico curante;
- t) in tutti i casi possibili, anticipazione dei periodi di congedo ordinario e ferie;
- u) divieto assoluto di mobilità dalla propria abitazione o dimora per i soggetti sottoposti alla misura della quarantena ovvero risultati positivi al virus, con previsione di sanzioni.

Il Comitato tecnico-scientifico, confermando l'utilità di tutte le misure di carattere nazionale già individuate dal d.P.C.M. 4 marzo 2020, individua, inoltre, ulteriori misure di contenimento del virus da applicarsi sull'intero territorio nazionale:

- a) apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti e luoghi della cultura di cui all'articolo 101 del codice dei beni culturali e del paesaggio, di cui al decreto legislativo 22 gennaio 2004, n. 42, a condizione che detti istituti e luoghi assicurino modalità di fruizione contingentata o comunque tali da evitare assembramenti di persone, tenendo conto delle dimensioni e delle caratteristiche dei locali aperti al pubblico, e tali che i visitatori possano rispettare la distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro. In presenza di condizioni strutturali o organizzative che non consentano il rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di un metro, le richiamate strutture dovranno essere chiuse;
- b) svolgimento delle attività di ristorazione e bar con obbligo, a carico del gestore, di far rispettare la distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, con sanzione della sospensione dell'attività in caso di violazione;
- c) sospensione delle attività di pub, scuole di ballo, sale giochi, sale scommesse e sale bingo, discoteche e locali assimilati, con applicazione di specifiche sanzioni in caso di mancato rispetto;
- d) con riferimento agli istituti penitenziari, mantenimento della misura già in vigore concernente il supporto del SSN e, in aggiunta, modalità di visita medica all'ingresso dei nuovi detenuti che consenta di porre in isolamento dagli altri detenuti i casi sintomatici, valutando la possibilità di misure alternative di detenzione domiciliare. I colloqui visivi verranno sostituiti da contatti per via telefonica o in modalità video, anche in deroga alla durata

RISERVATO

consentita. In casi eccezionali potrà essere consentito un colloquio personale solo a condizione che garantisca in modo assoluto una distanza pari a due metri. Limitazioni dei permessi e della libertà vigilata o modifica dei relativi regimi in modo da evitare l'uscita e il rientro dalle carceri, valutando la possibilità di misure alternative di detenzione domiciliare;

- e) per i soggetti con sintomatologia da infezione respiratoria e febbre ($>37,5^{\circ}\text{C}$) è fortemente raccomandato di rimanere nel proprio domicilio e di limitare al massimo i contatti sociali, contattando il proprio medico curante;
- f) divieto assoluto di mobilità dalla propria abitazione o dimora per i soggetti sottoposti alla misura della quarantena ovvero risultati positivi al virus, con previsione di sanzioni;
- g) limitazione della mobilità ai casi strettamente necessari;
- h) sono sospesi i servizi educativi per l'infanzia di cui all'articolo 2 del decreto legislativo 13 aprile 2017, n. 65, e le attività didattiche nelle scuole di ogni ordine e grado, nonché la frequenza delle attività scolastiche e di formazione superiore, comprese le Università e le Istituzioni di Alta Formazione Artistica Musicale e Coreutica, di corsi professionali, master e università per anziani, ferma in ogni caso la possibilità di svolgimento di attività formative a distanza; sono esclusi dalla sospensione i corsi post universitari connessi con l'esercizio di professioni sanitarie, ivi inclusi quelli per i medici in formazione specialistica, i corsi di formazione specifica in medicina generale, le attività dei tirocinanti delle professioni sanitarie, nonché le attività delle scuole dei ministeri dell'interno e della difesa. Deve essere garantita la misura finalizzata a mantenere il distanziamento sociale e pertanto qualsiasi altra forma di aggregazione alternativa è da escludersi;
- i) sospensione delle attività svolte dai tribunali, fatte salve le attività strettamente necessarie;
- l) apertura dei luoghi di culto condizionata all'adozione di misure organizzative tali da evitare assembramenti di persone, tenendo conto delle dimensioni e delle caratteristiche dei luoghi, e tali da garantire ai frequentatori la possibilità di rispettare la distanza tra loro di almeno un metro. Sono sospese le cerimonie civili e religiose, ivi comprese quelle funebri;
- m) è fortemente raccomandato presso tutti gli esercizi commerciali, all'aperto e al chiuso, che il gestore garantisca l'adozione di misure organizzative tali da consentire un accesso ai predetti luoghi con modalità contingentate o

RISERVATO

7

comunque idonee ad evitare assembramenti di persone, nel rispetto della distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro tra i visitatori.

Si propone che tutte le misure sopra indicate siano efficaci sino al 3 aprile 2020.

In riferimento alla richiesta di valutazione dei respiratori FALCO 202 Evo e SIARETRON 4000 15", il CTS, dopo aver esaminato la scheda tecnica dei 2 strumenti, entrambi dotati di marchio CE, ritiene di poter esprimere un giudizio di congruità rispetto ai requisiti precedentemente stabiliti. In allegato 1, si accludono le schede tecniche sia del respiratore FALCO 202 Evo che di SIARETRON 4000 15".

In merito al caso di una nave da crociera o naviglio con passeggeri a bordo ed un caso di possibile coronavirus si approvano le procedure predisposte dalla Direzione Generale della prevenzione sanitaria Uff 3 del Ministero della salute: Procedura di gestione casi di infezione SARS CoV 2 a bordo di navi di cui all'allegato 2.

In merito alla richiesta del Sen. De Poli (allegato 3) il CTS ritiene che si debbano applicare le fattispecie già previste per tutti i contatti stretti indipendentemente dal luogo in cui il contatto avviene (circolare del Ministero della salute del 27 febbraio 2020).

In merito alla tutela materno infantile si propone di adottare l'elaborato della Regione Lombardia (allegato) "Infezione da SARS-CoV-2: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera-neonato e allattamento" come documento di riferimento per:

- 1) gestione delle gestanti e partorienti;
- 2) gestione dei neonati e dell'allattamento su tutto il territorio nazionale, con identificazione in ogni regione, di Centri di riferimento per garantire sicurezza e continuità dell'assistenza alla gravida e al parto e la gestione congiunta di puerpera e neonato (allegato 4).

Il Prof. Locatelli comunica che nella giornata di ieri è stato completato il documento relativo alla gestione dei pazienti oncologici. Il testo è stato elaborato dal Prof. Ippolito, dal Professor Grossi, dall'arch. Bissoni e dal Professor Locatelli. Il documento (presente in allegato 5), dopo accurata valutazione, viene approvato dall'intero CTS.

RISERVATO

7

• Ventilazione meccanica polmonare in reparti non intensivi

- Ventilazione volumetrica e pressometrica, di ultima generazione controllato a microprocessore
- Ampia disponibilità di modalità ventilatorie quali CPAP, PSV, PCV, PAV, BILEVEL (PAP + EPAP): *Elettro di Pie*
- Particolarmente orientato per la ventilazione non invasiva, adatto anche alla ventilazione invasiva
- Turbina integrata di buone prestazioni per la compensazione di eventuali perdite, anche elevate, dell'interfaccia maschera-circolo/paziente - mantenimento di flussi ad alta portata (preferibilmente fino a 200 lt/min) *260*
- Trigger espiratorio regolabile
- Ventilazione di Backup per apnea
- Possibilità di nebulizzazione integrata (preferibilmente sincrona con gli atti inspiratori del paziente) per garantire eventuale continuità terapeutica
- Miscelazione con ossigeno dal 21 % al 100%
- Ampia dotazione di allarmi regolabili - presenza almeno dei seguenti allarmi:
 - disconnessione paziente
 - alta e bassa frequenza respiratoria
 - Vt min e max
 - Pressione min e max
 - Volume minuti min
 - batteria *120 min*
- Visualizzazione delle curve di ventilazione in tempo reale (almeno 2 fra pressione, flusso e volume), eventuali loop (flusso/volume, pressione/volume, pressione/flusso) e dei parametri di meccanica respiratoria
- Completo di registrazione dei trend dei parametri di ventilazione e degli eventi
- Alimentazione a rete e completo di batteria ricaricabile con buon autonomia (almeno 30 min.)
- Silenzioso
- Di facile uso, ergonomico, con manutenzione di primo livello e controlli facilmente eseguibili dall'operatore
- Facilità di sterilizzazione delle parti contaminate
- Dimensioni e peso contenuti per un facile posizionamento sul letto del paziente per trasporti *35 Kg*
- Completo di ampio display a colori (almeno 8"), preferibilmente touch screen
- Completo di tubi flessibili, accessori e raccordi per collegamento a prese con terminale AFNOR
- Completo di carrello con ruote
- Preferibilmente completo di asta porta tubi

A cono -

Braccio portatubo A cono

00326 550 €

340 €

OK POLICARUS FALCO EVO

Carrello 550
Braccio 340
Poli. 550

L2 P2

ogni apparecchio

900 €

Ventilatori polmonari ad alta complessità

- ventilatore polmonare per ventilazione adulti e pediatrica senza la necessità di modificare il circuito macchina
- sono richieste almeno le seguenti modalità ventilatorie:
 - Volume controllato, pressione controllata
 - Ventilazione controllata a garanzia di volume o simili
 - Ventilazione pressometrica bifasica
 - Tecnica ventilatoria avanzata di svezzamento **Si** *NON AVALZATA*
 - Pressione assistita, CPAP, PEEP
 - Ventilazione a supporto di pressione con sicurezza in caso di apnea
 - Alta frequenza oscillatoria (HFO) **NO**
 - Ventilazione bilevel
 - Ventilazione non invasiva NIV con ampia compensazione delle perdite
 - Ossigeno terapia ad alti flussi **NO** *190 EC. O₂*
- rapporto I/E regolabile
- presenza di allarmi acustici e visivi mancata alimentazione, valore numerico FiO₂, su tempo di apnea, frequenza respiratoria, pressione di picco e volume espirato
- monitoraggio dei parametri respiratori quali: compliance statica e dinamica, resistenza, **POT** **ETCO₂**, *NO*
- unità di controllo/comando con display touch screen di circa 12" o maggiore **TOUCH / NON TOUCH**
- interfaccia utente semplice ed intuitiva che permetta di visualizzare contemporaneamente curve (fino a 3 contemporanee), loops (fino a 2 contemporanei) e valori numerici
- Presenza di trigger espiratorio e di trigger inspiratorio a pressione e a flusso con elevata sensibilità, almeno 0,3 l/min.
- algoritmo di compensazione dello spazio di compressione dei circuiti e dei tubi (endotracheale e tracheotomico)
- Eventuale carrello, con ruote piroettanti di cui almeno 2 frenabili
- dotato di braccio supporto tubi **340€**
- serigrafie e software display in italiano
- funzionamento a batterie, in mancanza di rete, per almeno 30 minuti
- completo di connessioni alla rete di alimentazione ossigeno, aria compressa: i raccordi con il sistema di distribuzione gas medicali, compatibili con gli impianti di distribuzione presenti, dovranno essere forniti e installati a cura della Ditta aggiudicataria
- umidificatore attivo da quotare come opzione a parte **NO**
- eventuale possibilità di nebulizzazione farmaci in aerosol

SUBNETRO 4000 12" A 990

NO POT - NON SENS

Si A costo
1.500

278

EXISTANT
2640

qualifrenica 800
Braccio Portatile 340
ETCO₂ 1500
2640

ex 120 - per APP. 5

SIARETRON 4000 15"

Ventilatore per terapia intensiva

Azionamento a turbina - Adulti, Bambini, Neonati -

- Touch Screen -

Cod.: 960502

Rev.8 - 13/11/2019



DATI GENERALI

Il Siaretron 4000 15" è un ventilatore polmonare elettronico equipaggiato con turbina e con un monitor a colori TFT touch screen da 15", che permette di visualizzare gli andamenti temporali di pressione, flusso, volume, i loops di flusso/volume, pressione/volume e i trends, e di misurare i parametri ventilatori.

Il Siaretron 4000 15" è adatto alla ventilazione di pazienti adulti, bambini e neonati. Il Siaretron 4000 15" prevede un sistema di generazione di flusso a turbina con raffreddamento separato che garantisce maggiore qualità nella ventilazione del paziente.

Il Siaretron 4000 15" è dotato di trigger a flusso e/o pressione, prevede le più moderne metodiche di ventilazione a volume controllato VC/VAC, VC/VAC-BABY, a pressione controllata APCV (BILEVEL ST), APCV-TV, SIMV a Volume o Pressione, pressione assistita PSV (BILEVEL S), PSV-TV, CPAP, APRV, SIGH (Sospirone), ventilazione non invasiva NIV (NIV APCV - NIV PSV), Nebulizzatore farmaco (NEB) e ventilazione Manuale (MAN).

Il Siaretron 4000 15" è dotato di batterie tampone di lunga durata e ha la possibilità di aggiornare il software per implementare nuove modalità e strategie ventilatorie di ultima generazione.

NORMATIVE



Il ventilatore polmonare è conforme ai requisiti essenziali di All. I e realizzato secondo i riferimenti di All. II della Direttiva sui dispositivi medici 93/42/CEE.

Classe e tipo secondo IEC 601-1 Classe I Tipo B

Classe secondo Direttiva 93/42 CEE Classe IIb

Numero di Repertorio 17715/R

Compatibilità elettromagnetica (EMC) Conforme ai requisiti della norma EN 60601-1-2: 2015 ed aggiornamenti seguenti

Normative

DIR. 93/42/CEE (2007); EN 60601-1 :2006/A1 :2011/A1 :2013; EN 60601-1-2 :2015; IEC 601-1-8:2013; IEC 601-1-8:2012; EN 62304:2006/AC:2008; ISO 10993-1:2009; IEC 62353:2014; EN 60601-2-12:2007; ISO 80601-2-12:2011; ISO 15223-1:2016; DIR. 2011/65/CE; D.Lgs 49/2014; ISO 14971:2012; EN ISO 4135:2001

CONDIZIONI AMBIENTALI

Funzionamento	▪ Umidità relativa: 30 - 95% senza condensa ▪ Temperatura: da +10 a +40°C ▪ Pressione atmosferica: 600hPa - 1200hPa
Immagazzinaggio	▪ Umidità relativa: < 95% ▪ Temperatura: da -25 a +70°C ▪ Pressione atmosferica: 200hPa - 1200hPa

DATI TECNICI

Dimensioni (W x H x D)	Ventilatore e carrello 530 x 1400 x 460 mm
Peso	26 Kg
Alimentazione elettrica	100 - 240Vca / 50 - 60Hz
Potenza assorbita	Max 60 VA
Alimentazione esterna a bassa tensione	12 Vcc / 7 A
Batteria interna	2 batterie (Pb 12 Vdc - 1,3 Ah)
Autonomia batteria interna	Max. 90 minuti
Tempo di ricarica batteria	Circa 8 ore
Connessioni elettriche esterne	▪ Connettore RJ per connessione cella ossigeno ▪ Connettore RJ per connessione sensore di flusso EXP
Connessioni elettriche esterne (opzionale)	▪ RS232 per collegamento seriale per modulo CO₂ ▪ USB 1 (programmazione scheda CPU) ▪ USB 2 (trasferimento dati/immagini)
Connessioni paziente	Raccordi conici Maschio 22 mm / Femmina 15 mm (a norma EN ISO 5356-1:2015).
Alimentazione pneumatica (O₂)	• Bassa pressione (max 15 l/min) ▪ Alta pressione (280 kPa - 600 kPa / 2.8 - 6 bar / 40 - 86 psi)
Flusso max. richiesto (O₂)	80 l/min (minimo)

Grado di protezione IP IP21

CARATTERISTICHE FUNZIONALI VENTILATORE

Destinazione d'uso	Ventilatore per terapia intensiva adatto alla ventilazione di pazienti adulti, bambini e pazienti neonati.
Principio di funzionamento	▪ Ciclato a tempo a volume costante ▪ Ciclato a pressione ▪ Flusso controllato da microprocessore ▪ Respiro spontaneo con valvola integrata
Compensazione automatica della pressione	Compensazione automatica della pressione atmosferica sulla pressione misurata: presente (max. 5000 mt)
Compensazione spazio morto	Compensazione automatica dello spazio morto meccanico e del circuito paziente
Compensazione automatica delle perdite	Max. 60 l/min (NIV APCV, NIV PSV)
Visualizzazione perdite	Presente
Visualizzazione consumo ossigeno	Presente
Compensazione altitudine per sensore ossigeno	Presente
Settaggio di default parametri respiratori	Presente (Adulto, Pediatrico, Neonatale)
Modi di ventilazione	▪ APCV (BILEVEL ST), APCV-TV, PSV (BILEVEL S), PSV-TV (Auto Weaning), VC/VAC, VC/VAC BABY, V-SIMV+PS, P-SIMV+PS, CPAP, APRV ▪ SIGH (Sospirone), NEB (Nebulizzatore), Apnea BACK-UP (PSV, PSV-TV, CPAP), MANUALE
Frequenza in VC/VAC	Da 4 a 150 bpm
Tempi inspiratorio / espiratorio massimi e minimi	▪ Ti min = 0.036sec (tempo inspiratorio minimo) ▪ Ti max = 9.6sec (tempo inspiratorio massimo) ▪ Te min = 0.08sec (tempo espiratorio minimo) ▪ Te max = 10.9sec (tempo espiratorio massimo)
Frequenza ventilatoria V-SIMV e P-SIMV	Da 1 a 60 bpm
Tempo inspiratorio in SIMV	Da 0.2 a 5.0 sec.

Volume corrente (Vt)	▪ Da 100 a 3000 ml (Adulti) ▪ Da 50 a 400 ml (Pediatrico) ▪ Da 2 a 100 ml (Neonatale)
Rapporti I:E	Da 1:10 a 4:1
Pausa inspiratoria	Da 0 a 60 % del tempo inspiratorio
Limite di pressione inspiratorio	Pinsp: da 2 a 80 cmH ₂ O (in funzione del valore impostato di allarme di minima ed alta pressione)
Accelerazione flusso inspiratorio	Solo nei modi operativi presso metrici: 1, 2, 3, 4 (pendenza rampa d'accelerazione) - (4 massima accelerazione)
PEEP	Da OFF, 2 a 50 cmH ₂ O
<i>Regolazione della PEEP</i> Elettro-valvole controllate dal microprocessore	
Concentrazione di O ₂	Regolabile dal 21 al 100% con mixer elettronico integrato
Metodo di rilevamento Trigger	Tramite sensore (Pressione o Flusso)
<i>Trigger I (pressione)</i>	A pressione regolabile da OFF; -1 a -20 cmH ₂ O sotto il livello PEEP (step di 1 cmH ₂ O)
<i>Trigger I (flusso)</i>	A flusso regolabile da OFF; 0.3 a 15 L/min ▪ da 0.3 a 1 L/min: step di 0.1 L/min ▪ da 1 L/min a 2 L/min: step di 0.5 L/min ▪ da 2 L/min a 15 L/min: step di 1 L/min
<i>Trigger E</i>	Da 5 a 90 % del picco di flusso inspiratorio
Flusso inspiratorio (FLOW)	190 l/min
Flow-by	Automatico
PS (pressione di supporto)	Da 2 a 80 cmH ₂ O (PSV, V-SIMV+PS, P-SIMV+PS)
Sospirone (SIGH) modalità VC/VAC	▪ Frequenza: da 40 + 500 bpm (step 1 bpm) ▪ Ampiezza: da OFF, 10 + 100% del volume corrente impostato (step 10%)
CPAP	Pressione: da 3 a 50 cmH ₂ O.
APRV	▪ Tempo Alto e Tempo Basso: da 1 a 200 sec. ▪ Pressione Alta e Pressione Bassa: da 3 a 50 cmH₂O

Funzioni	• Funzione MENU (SETUP – DATI PAZIENTE) • Impostazione limiti di Allarme • Visualizzazione grafica (Auto-Range) • Blocco INSP. - Blocco EXP. (max 20 sec.) • Comando O₂ 100% (O₂ al 100% max. 5 min) • Comando NEB (6 l/min) • Comando MAN (ventilazione in manuale)
Varie	Connettore per "Allarme Remoto"
NEB	Nebulizzatore farmaci: flusso impostato a 6 l/min. con compensazione automatica nei modi ventilatori forzati e uscita dedicata
Circuiti paziente	▪ Bi-tubo 150 cm. Circuito paziente Adulto/Pediatrico (valvola EXP sul ventilatore) ▪ Bi-tubo 150 cm. Circuito paziente Neonatale (valvola EXP sul ventilatore)
Espandibilità	Software aggiornabile
INTERFACCIA UTENTE	
Touch screen monitor	Modulo con display TFT LED touch screen
Dimensioni	15"
Area di visualizzazione	304 x 228 mm
Comandi su display	Tastiera laterale per accesso rapido alle funzioni e manopola encoder per: ▪ selezione, impostazione e conferma dei parametri respiratori fisiologici ▪ selezione ed attivazione diretta di funzioni
Visualizzazioni ed impostazioni	▪ Impostazione del Modo Operativo ▪ Visualizzazione dei segnali e dei messaggi d'allarme ▪ Impostazione ed il monitoraggio dei parametri respiratori fisiologici ▪ Visualizzazione di grafici e di parametri respiratori aggiuntivi ▪ Funzione MENU per l'impostazione dei parametri di funzionamento ▪ Attivazione di particolari funzioni ▪ Visualizzazione del modo operativo, della funzione orologio, data e ora ▪ Visualizzazione della versione software

Programmi di Calibrazione

- Self Test
- Caratterizzazione Turbina
- Calibrazione Sensore di Flusso Espiratorio
- Uso ad alta altitudine (max. 5000mt)
- VTEc
- Attivazione del Nebulizzatore
- Attivazione del ScreenShoot

Funzione MENU - SETUP

- Display (*Luminosità, Risparmio Energetico, Volume Sonoro, Touch Audio*)
- Data & Ora
- Lingua
- UdM (*Unità di Misura*)
- Default (*Parametri di default: Cancella dati Trend, Cancella dati Paziente, Default Impostazioni & Ventilazione*)
- Altro (*Abilitazione NIV, Mancanza Alimentazione, Tempo di Apnea, Cambio PW, abilitazione salvataggio dati su USB*)
- Sensore gas (*IRMA/ISA*)
- Test supplementari (*Calibrazione del Sensore di O2, Calibrazione Sensore Flusso Espiratorio*)
- Spegner?

Funzione MENU - DATI PAZIENTE

Impostazione dei Dati del Paziente.

Limiti di Allarme impostabili

PAW (cmH₂O), PEEP (cmH₂O), Vte (ml), VM (L/min), O₂ (%), FR (bpm), EtCO₂ (%)

Grafici visualizzati

- CURVE: Pressione (PAW) - Flusso - Volume (Vte) - O₂ (CO₂ opzionale)
- LOOPS: Pressione/Volume - Flusso/Volume - Pressione/Flusso
- Grafica: Ciclo INSP-EXP
- Eventi
- Trends

Trends Fino a 72 ore di tutti i parametri misurati

Eventi Possono essere registrati fino a 100 eventi, inclusi gli allarmi

Parametri respiratori fisiologici impostabili	Vti (ml), FR (bpm), I:E, Pausa (%), PEEP (cmH ₂ O), O ₂ (%), Tr. I (L/min - cmH ₂ O), SIGH (Sosp. Amp. (%), Sosp. Int. (b)), Vte (ml), PMax, Pmin, Pinsp (cmH ₂ O), Slope, Parametri di BACK-UP, PS (cmH ₂ O), FRsimv (bpm), Ti (s), Ti Max (s), Tr. E (%), CPAP (cmH ₂ O), Pressione Alta - Bassa (cmH ₂ O), Tempo Alto - Basso (s).
Range parametri misurati	• Frequenza Respiratoria (range: 0 ÷ 200 bpm) • Rapporto I:E (range: 1:99 ÷ 99:1) • Percentuale di FiO₂ (range: 0% ÷ 100%) • Volume Corrente: Vte, Vti (range: 0 ÷ 3000 ml) • Volume Minuto Espirato (range: 0 ÷ 40 L/min) • Pressione vie aeree: picco, media, pausa, PEEP (range: -20 ÷ 80cmH₂O) • Flusso di Picco Inspiratorio (range: 1 ÷ 190 l/min) • Flusso di Picco Espiratorio (range: 1 ÷ 150 l/min) • T_{insp.}, T_{pause}, T_{exp} (range: 0.036 ÷ 10,9 sec) • Compliance Statica e Dinamica (range: 10 ÷ 150 ml/cmH₂O) • Resistenza (range: 0 ÷ 400 cmH₂O/l/s) • EtCO₂: con modulo CO₂ opzionale (range: 0 ÷ 10%) • Perdita (%) (range: 0 ÷ 100%) • Consumo O₂ (range: 0 ÷ 100l/min)
Parametri visualizzati	PAW, PEEP, CPAP (cmH ₂ O), FR (bpm), I:E, O ₂ (% - l/min), Vte (ml), VM (L/min), EtCO ₂ (%), MAP (cmH ₂ O), Pplateau (cmH ₂ O), Fi, Fe (L/min), Ti, T _{pause} , Te (sec.), Ri (cmH ₂ O/l/s), Cs, Cd (ml/cmH ₂ O), Perdita (%)
Sensore di flusso	A perturbazione magnetica, pluriuso
Calibrazione	Automatica (a discrezione dell'utilizzatore)
Manutenzione	Disinfezione a vapore o chimica
Ossimetro	Elettronico (valore visualizzato nei parametri respiratori)
Calibrazione	Automatica (a discrezione dell'utilizzatore)
Analisi gas: CO₂	Funzione opzionale (disponibili moduli Sidestream o Mainstream)

ALLARMI

Tipi di allarme	▪ MENU: con limiti configurabili dall'operatore ▪ SISTEMA: non configurabili dall'operatore
-----------------	--

Settaggio di default allarmi	Presente (Adulto, Pediatrico, Neonatale)
Priorità allarme	Alta - Media - Sospeso
Visualizzazione allarmi	Max. 3 allarmi contemporaneamente (nuovi allarmi, alternanza ogni 3 – 5 secondi)

Allarmi con limiti configurabili dall'operatore

Pressione Vie Aeree	Alta - Bassa
Frequenza Respiratoria	Alta - Bassa
Volume Espirato	Alto - Basso
Volume Minuto	Alto - Basso
PEEP	Alta - Bassa
Concentrazione O2	Alta - Bassa
EtCO2	Alta - Bassa (con Modulo CO2 opzionale)
Alimentazione a batteria	Allarme attivo in caso di mancanza di tensione di alimentazione esterna
Apnea (tempo)	Frequenza respiratoria bassa (funzione di Apnea BACK-UP)

Allarmi di sistema

Livello Batteria: 50% Rimanente	Batteria 50%
Livello Batteria: 25% Rimanente	Batteria 25%
Batteria Scarica	10 Minuti
Batteria Disconnessa	Si / No
Sovratemperatura Batteria	Indicazione di superamento del limite di temperatura interno alla batteria
Circuito Paziente Disconnesso	Indicazione di circuito paziente disconnesso
Bassa pressione O2	Bassa (< 2.7 bar)
Malfunzionamento Turbina	Viene segnalato la condizione di malfunzionamento della turbina
Sovratemperatura Turbina	Indicazione di superamento del limite di temperatura interno alla turbina
Sovracorrente Turbina	Indicazione di superamento del limite di corrente della turbina
Manutenzione	1000 ore
Analizzatore gas CO2	Linea campionamento ostruita, Linea campionamento assente, Sostituire adattatore, Adattatore assente, Accuratezza, Mancanza respiri, Bassa/Alta EtCO2

Allarmi in SELF-TEST - Verifica

Turbina	Verifica funzionamento turbina
Svuotamento O ₂	Viene effettuato un lavaggio dall'ossigeno residuo presente nella macchina al fine di poter misurare l'offset del sensore di ossigeno.
Sensore flusso EXP.- INSP.	Funzionamento sensori di flusso
Sensore pressione vie aeree	Funzionamento sensore di pressione tramite controllo su lettura PAW
Elettrovalvola	Viene verificato il corretto funzionamento dell'elettrovalvola
Circuito paziente	Verifica del circuito paziente
Batteria	Controllo su tensione batteria
Sensore O ₂	Stato della condizione della cella
Allarme acustico	Verifica da parte dell'operatore di emissione segnale acustico, la conferma del test avviene tramite tacitazione dello stesso allarme

ACCESSORI

Accessori in dotazione	▪ Manuale d'uso ▪ Circuito paziente bi-tubo ▪ Filtro antibatterico ▪ Circuito per nebulizzazione farmaco ▪ Cavo alimentazione ▪ Tubo alimentazione O₂ ▪ Cella ossigeno
------------------------	---

Accessori opzionali	Per altri accessori, vedere listino prezzi in vigore
---------------------	--

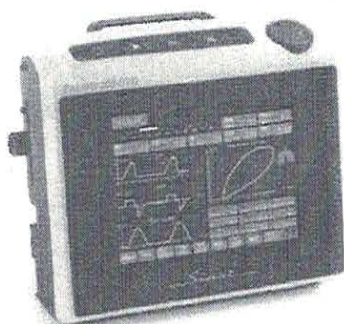
SIARE applica il sistema di qualità UNI EN ISO 13485:2016 e Dir. 93/42 CEE.

SIARE ENGINEERING INTERNATIONAL GROUP s.r.l.

Via Pastore, 18 - Località Crespellano, 40053 Valsamoggia (BO), ITALY

Tel.: +39 051 969802 - Fax: +39 051 969809

Email: mail@siare.it - Web: <http://www.siare.it>



FALCO 202 Evo

Ventilatore per terapia intensiva e trasporto

Azionamento a turbina - Adulti, Bambini, Neonati -

Cod.: 980219

Rev. 6 - 10/01/2019

DATI GENERALI

Il Falco 202 Evo è un ventilatore polmonare concepito per l'utilizzo in emergenza, trasporto, terapia intensive e affetti da insufficienze ventilatorie ed è adatto alla ventilazione di pazienti adulti, bambini e pazienti neonati (opzionale).

Il Falco 202 Evo prevede un sistema di generazione di flusso a turbina con raffreddamento separato che garantisce maggiore qualità nella ventilazione del paziente. Il monitor a colori del Falco 202 Evo, visualizza gli andamenti temporali di pressione, flusso, volume, i loops di flusso/volume, pressione/volume e i trends, e di misurare i parametri ventilatori.

Il Falco 202 Evo è dotato di trigger a flusso e/o pressione, prevede le più moderne metodiche di ventilazione a volume controllato VC/VAC, VC/VAC-BABY, a pressione controllata APCV (BILEVEL ST), APCV-TV, SIMV a Volume o Pressione, pressione assistita PSV (BILEVEL S), PSV-TV, CPAP, APRV, SIGH (Sospirone), ventilazione non invasiva NIV (NIV APCV - NIV PSV), Nebulizzatore farmaco (NEB) e ventilazione Manuale (MAN).

NORMATIVE



Il ventilatore polmonare è conforme ai requisiti essenziali di All. I e realizzato secondo i riferimenti di All. II della Direttiva sui dispositivi medici 93/42/CEE.

Classe e tipo secondo IEC
601-1

Classe I Tipo BF

Classe secondo Direttiva
93/42 CEE

Classe IIb

Compatibilità
elettromagnetica (EMC)

Conforme ai requisiti della norma EN 60601-1-2:2015 ed aggiornamenti seguenti.

Normative

DIR. 93/42/CEE (2007); EN 60601-1 :2006/A1 :2011/A1 :2013; EN 60601-1-2 :2015; IEC 601-1-6:2013; IEC 601-1-8:2012; EN 60601-2-12:2007; ISO 80601-2-12:2011; EN 60601-1-11:2015; EN 62304:2006/AC:2008; ISO 10993-1:2009; IEC 62353:2014; ISO 15223-1:2016; DIR. 2011/65/CE; D.Lgs 49/2014; ISO 14971:2012; EN ISO 4135:2001

Numero di Repertorio

300268/R

CONDIZIONI AMBIENTALI

Funzionamento	• Umidità relativa: 30 - 95% senza condensa
	• Temperatura: da -10 a +40°C

Immagazzinaggio	• Umidità relativa: < 95%
	• Temperatura: da -25 a +70°C

DATI TECNICI

Dimensioni (W x H x D)	290 x 245 x 215 mm
Peso	5.5 Kg
Alimentazione elettrica	100 - 240Vca / 50 - 60Hz
<i>Potenza assorbita</i>	Max 60 VA
<i>Alimentazione esterna a bassa tensione</i>	12 Vcc / 7 A
<i>Batteria interna</i>	1 batteria Ni-Mh da 12Vcc - 4.2 Ah
<i>Autonomia batteria interna</i>	Max. 4 ore
<i>Tempo di ricarica batteria</i>	Circa 10 ore
Connessioni elettriche esterne	Connettore RJ per connessione cella ossigeno
<i>Connessioni elettriche esterne (opzionale)</i>	RS232 per collegamento seriale per modulo CO ₂ oppure per collegamento a PC (trasferimento dati paziente, eventi, trend)
Connessioni paziente	Raccordi conici Maschio 22 mm / Femmina 15 mm (a norma EN ISO 5356-1:2015)
Alimentazione pneumatica (O₂)	▪ Bassa pressione (max 15 l/min) ▪ Alta pressione 280 kPa - 600 kPa / 2.8 - 6 bar / 40 - 86 psi
<i>Flusso max. richiesto (O₂)</i>	80 l/min (minimo)
Grado di protezione IP	IP21

CARATTERISTICHE FUNZIONALI VENTILATORE

Destinazione d'uso	Il Falco 202 Evo è un ventilatore polmonare concepito per l'utilizzo in emergenza, trasporto, terapia intensive e affetti da insufficienze ventilatorie ed è adatto alla ventilazione di pazienti adulti, bambini e pazienti neonati (opzionale).
Principio di funzionamento	• Ciclato a tempo a volume costante • Ciclato a pressione • Flusso controllato da microprocessore • Respiro spontaneo con valvola integrata
Compensazione automatica della pressione	Compensazione automatica della pressione atmosferica sulla pressione misurata: presente (max. 5000 mt)
Compensazione spazio morto	Compensazione automatica dello spazio morto meccanico e del circuito paziente
Compensazione automatica delle perdite	Max. 60 l/min (NIV APCV, NIV PSV)
Visualizzazione perdite	Presente
Compensazione di altitudine per sensore ossigeno	Presente
Visualizzazione consumo ossigeno	Presente
Settaggio di default parametri respiratori	Presente (Adulto, Pediatrico, Neonatale)
Modi di ventilazione	• APCV (BILEVEL ST), APCV-TV, PSV (BILEVEL S), PSV-TV (Auto Weaning), VC/VAC, VC/VAC BABY, V-SIMV+PS, P-SIMV+PS, CPAP, APRV. • SIGH (Sospirone), NEB (Nebulizzatore), Apnea BACK-UP (NIV PSV, NIV PSV-TV, CPAP), MANUALE.
Frequenza in VC/VAC	Da 4 a 150 bpm
Tempi inspiratorio / espiratorio massimi e minimi	• Ti min = 0.036sec (tempo inspiratorio minimo) • Ti max = 9.6sec (tempo inspiratorio massimo) • Te min = 0.08sec (tempo espiratorio minimo) • Te max = 10.9sec (tempo espiratorio massimo)

Frequenza ventilatoria V-SIMV e P-SIMV	Da 1 a 60 bpm
Tempo inspiratorio in SIMV	Da 0.2 a 5.0 sec.
Volume corrente (Vt)	▪ Da 100 a 3000 ml (Adulti) ▪ Da 50 a 400 ml (Pediaterico) ▪ Da 20 a 100 ml (Neonatale) - Da 2 a 100 ml (Opzionale)
Rapporti I:E	Da 1:10 a 4:1
Pausa inspiratoria	Da 0 a 60 % del tempo inspiratorio
Limite di pressione inspiratorio (Pinsp)	Da 2 a 80 cmH ₂ O (in funzione del valore impostato di allarme di minima ed alta pressione)
Accelerazione flusso inspiratorio	Solo nei modi operativi presso metrici: 1, 2, 3, 4 (pendenza rampa d'accelerazione) - (4 massima accelerazione)
PEEP	Da OFF, 2 a 50 cmH ₂ O
<i>Regolazione della PEEP Elettro-valvole controllate dal microprocessore</i>	
Concentrazione di O ₂	Regolabile dal 21 al 100% con mixer elettronico integrato
Metodo di rilevamento Trigger	Tramite sensore (Pressione o Flusso)
<i>Trigger I (pressione)</i> A pressione regolabile da OFF; -1 a -20 cmH ₂ O sotto il livello PEEP (step di 1 cmH ₂ O)	
<i>Trigger I (flusso)</i> A flusso regolabile da OFF; 0.3 a 15 L/min	
• da 0.3 a 1 L/min: step di 0.1 L/min • da 1 L/min a 2 L/min: step di 0.5 L/min • da 2 L/min a 15 L/min: step di 1 L/min	
<i>Trigger E</i> Da 5 a 90 % del picco di flusso inspiratorio	
Flusso inspiratorio (FLOW)	190 l/min
Flow-by	Automatico
PS (pressione di supporto)	Da 2 a 80 cmH ₂ O (PSV, V-SIMV+PS, P-SIMV+PS)
Sospirone (SIGH) modalità VC/VAC	• Frequenza: da 40 + 500 bpm (step 1 bpm) • Ampiezza: da OFF, 10 + 100% del volume corrente impostato (step 10%)
CPAP	Pressione: da 3 a 50 cmH ₂ O.

APRV	• Tempo Alto e Tempo Basso: da 1 a 200 sec. • Pressione Alta e Pressione Basso: da 3 a 50 cmH₂O
Altre funzioni	• Funzione MENU, Funzione SET • Funzione per selezione visualizzazione Loop, Curve, Mappa Parametri • Blocco INSP. (range 5.0 - 15.0 sec / step 0.1 sec.) • Blocco EXP. (range 5.0 - 10.0 sec / step 0.1 sec.) • Comando NEB (6 l/min) • Comando O₂ 100% (O₂ al 100% max. 5 min) • Comando MAN (ventilazione in manuale)
NEB	Nebulizzatore farmaci: flusso impostato a 6 l/min. con compensazione automatica nei modi ventilatori forzati e uscita dedicata
Circuiti paziente	• Bi-tubo 150 cm. Circuito paziente Adulto/Pediatrico (valvola EXP sul ventilatore) • Bi-tubo 150 cm. Circuito paziente Neonatale (valvola EXP sul ventilatore)
Espandibilità	Software aggiornabile
INTERFACCIA UTENTE	
Monitor	Modulo con display TFT
<i>Dimensioni 9"</i>	
<i>Area di visualizzazione 168x126 mm</i>	
Comandi su display	Tastiera laterale per accesso rapido alle funzioni e manopola encoder per: • selezione, impostazione e conferma dei parametri respiratori fisiologici • selezione ed attivazione diretta di funzioni
Visualizzazioni ed impostazioni	• Impostazione del Modo Operativo • Visualizzazione dei segnali e dei messaggi d'allarme • Impostazione ed il monitoraggio dei parametri respiratori fisiologici • Visualizzazione di grafici e di parametri respiratori aggiuntivi • Funzione MENU per l'impostazione dei parametri di funzionamento • Attivazione di particolari funzioni • Visualizzazione del modo operativo, della funzione orologio, data e ora • Visualizzazione della versione software

Programmi di Calibrazione • Caratterizzazione Turbina

- Calibrazione Sensore di Flusso Espiratorio
 - Utilizzo in Alta Quota
 - VTEc
 - Nebulizzatore (Neb.)
 - Trend ed Eventi - IRMA/ISA
 - Uscita
-

Funzione MENU

- SETUP (impostazioni)
 - Allarmi
 - Trends (andamento parametri)
 - Eventi
 - Dati paziente
 - Cancellazione dati paziente
 - Parametri di default
-

Impostazioni di SETUP

- Lingua
 - Grafico
 - Volume sonoro
 - Risparmio energetico
 - Luminosità
 - Tipo paziente
 - Tempo di apnea
 - NIV
 - INSP Hold - EXP Hold
 - Unità di misura CO₂
 - Contatti assistenza tecnica
 - Colori
 - Test supplementari
 - Sensore gas
-

Trends Fino a 72 ore di tutti i parametri misurati

Eventi Possono essere registrati fino a 100 eventi, inclusi gli allarmi

Dati paziente Possono essere impostati e cancellati i dati del paziente

Parametri di default Possono essere ripristinati i parametri di default

Funzione SET (parametri respiratori fisiologici impostabili)	CPAP (cmH ₂ O), Slope, I:E, FR (bpm), FRsimv (bpm), Pressione Alta / Bassa (cmH ₂ O), O ₂ (%), Pause (%), PEEP (cmH ₂ O), P _{insp} (cmH ₂ O), P _{Max} - P _{min} - PS (cmH ₂ O), SIGH (% - bpm), T _i (s), T _i Max (s), Tempo Alto / Basso (s), Tr. E (%), Tr. I (L/min - cmH ₂ O), V _{te} - V _{ti} (ml), parametri di BACK-UP
Range parametri misurati	• Frequenza Respiratoria (range: 0 ÷ 200 bpm) • Rapporto I:E (range: 1:99 ÷ 99:1) • Percentuale di FiO₂ (range: 0% ÷ 100%) • Volume Corrente: V_{te}, V_{ti} (range: 0 ÷ 3000 ml) • Volume Minuto Espirato (range: 0 ÷ 40 L/min) • Pressione vie aeree: picco, media, pausa, PEEP (range: -20 ÷ 80cmH₂O) • Flusso di Picco Inspiratorio (range: 1 ÷ 190 l/min) • Flusso di Picco Espiratorio (range: 1 ÷ 150 l/min) • T_{insp.}, T_{pause}, T_{exp} (range: 0.036 ÷ 10,9 sec) • Complicanza Statica (range: 10 ÷ 150 ml/cmH₂O) • EtCO₂: con modulo CO₂ opzionale (range: 0 ÷ 10%) • Perdita (%) (range: 0 ÷ 100%) • Consumo O₂ (range: 0 ÷ 100l/min)
Parametri visualizzati	FR (bpm), I:E, FiO ₂ (%), V _{te} (ml), VM (L/min), PAW, PEEP, CPAP (cmH ₂ O)
Mappa parametri aggiuntivi visualizzati	MAP (cmH ₂ O), P _{plateau} (cmH ₂ O), F _i (L/min), F _e (L/min), T _i (sec.), T _e (sec.), T _{pause} (sec.), C _s (ml/cmH ₂ O)
Grafi visualizzati	• CURVE: Pressione - Flusso - Volume - (CO₂ opzionale) • LOOPS: Pressione/Volume - Flusso/Volume - Pressione/Flusso • Auto-Range
Sensore di flusso	A perturbazione magnetica, pluriuso
Calibrazione	Automatica (a discrezione dell'utilizzatore)
Manutenzione	Disinfezione a vapore o chimica
Ossimetro	Elettronico (valore visualizzato nei parametri respiratori)
Calibrazione	Automatica (a discrezione dell'utilizzatore)
Analisi gas: CO₂	Funzione opzionale (disponibili moduli Sidestream o Mainstream)

ALLARMI

- Tipi di allarme
- MENU: con limiti configurabili dall'operatore
 - SISTEMA: non configurabili dall'operatore

Settaggio di default allarmi Presente (Adulto, Pediatrico, Neonatale)

Priorità allarme Alta - Media - Sospeso

Allarmi con limiti configurabili dall'operatore

Pressione vie aeree	Alta - Bassa
Frequenza respiratoria	Alta - Bassa
Volume corrente espirato	Alto - Basso
Volume minuto espirato	Alto - Basso
PEEP	Alta - Bassa
Concentrazione FiO2	Alta - Bassa
EtCO2	Alta - Bassa (con Modulo CO2 opzionale)
Mancanza alimentazione	Allarme attivo in caso di mancanza di tensione di alimentazione esterna
Tempo di apnea	Frequenza respiratoria bassa (funzione di APNEA BACK-UP)

Allarmi di sistema

Livello (carica)	Batteria 50%
Livello (carica)	Batteria 25%
Livello Batteria (quasi scarica)	10 Minuti
Batteria disconnessa	Si / No
Sovratemperatura batteria	Viene segnalata la condizione di superamento del limite di temperatura interno alla batteria
Circuito disconnesso	Indicazione di circuito paziente disconnesso
Bassa pressione alimentaz. O2	Bassa (< 2.7 bar)
Guasto turbina	Viene segnalato la condizione di malfunzionamento della turbina
Sovra temperatura turbina	Viene segnalata la condizione di superamento del limite di temperatura interno alla turbina
Sovra corrente turbina	Viene segnalata la condizione di superamento del limite di corrente della turbina
Errore CAN BUS	Schede elettroniche: connessione CAN malfunzionante
Manutenzione	1000 ore
Analizzatore gas CO2	Linea campionamento ostruita, Linea campionamento assente, Sostituire adattatore, Adattatore assente, Accuratezza, Mancanza respiri, Bassa/Alta EtCO2

Allarmi in SELF-TEST - Verifica

Turbina	Verifica funzionamento turbina
Svuotamento O ₂	Viene effettuato un lavaggio dall'ossigeno residuo presente nella macchina al fine di poter misurare l'offset del sensore di ossigeno.
Sensore Flusso EXP.- INSP.	Funzionamento sensori di flusso
Sensore Pressione	Funzionamento sensore di pressione tramite controllo su lettura PAW
Elettrovalvola	Viene verificato il corretto funzionamento dell'elettrovalvola
Circuito Paziente	Verifica del circuito paziente
Batteria	Controllo su tensione batteria
Sensore Ossigeno	Stato della condizione della cella
Allarme Acustico	Verifica da parte dell'operatore di emissione segnale acustico, la conferma del test avviene tramite tacitazione dello stesso allarme.

ACCESSORI

Accessori in dotazione	• Manuale d'uso • Circuito paziente • Filtro antibatterico • Circuito per nebulizzazione farmaco • Cavo alimentazione • Cavo alimentazione veicolare • Tubo alimentazione ossigeno • Cella ossigeno
Accessori opzionali	Per altri accessori, vedere listino prezzi in vigore

SIARE applica il sistema di qualità UNI EN ISO 13485:2016 e Dir.ve 93/42 CEE.

SIARE ENGINEERING INTERNATIONAL GROUP s.r.l.

Via Pastore, 18 - Località Crespellano, 40053 Valsamoggia (BO), ITALY

Tel: +39 051 969802 - Fax: +39 051 969366

Email: mail@siare.it - Web: <http://www.siare.it>

2



Roma.....

Ministero della Salute

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Ufficio 3 – Coordinamento USMAF-SASN
PEC dgprev@postacert.sanita.it
Direttore: Dr. Mauro Dionisio

N.....

Proposta al Foglio del.....

N.....

Oggetto: *Procedura di gestione casi di infezione da SARS-CoV-2*
(già 2019nCOV) a bordo di navi

Scopo di questo documento

Supportare gli operatori sanitari, in particolare i responsabili di U.T. aventi porti nel proprio ambito di competenza, che vengano a conoscenza di casi sospetti da SARS-CoV-2 su navi delle quali è previsto l'arrivo in uno dei porti suddetti. Questo documento è basato sulle conoscenze attuali circa il SARS-CoV-2 e sarà aggiornato in caso siano disponibili nuove informazioni rilevanti o in base all'evolversi del quadro epidemiologico.

Destinatari

Direttori USMAF, Direttori UU.TT. e operatori USMAF, Comando Generale delle Capitanerie di Porto, 118, Personale medico di navi, Assoporti, Protezione civile, Compagnie di navigazione, Assessorati alla Sanità Regioni e Province Autonome, Croce Rossa Italiana – Comitato Nazionale, Federazione Nazionale delle Imprese di Pesca, Confitarma, Fedarlinea, Assarmatori.

Premesse

Il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) è comparso alla fine del 2019 a Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Da quel momento in poi sono stati rilevati migliaia di casi, all'inizio principalmente in Cina, ma ora anche in molti altri paesi del mondo compresa l'UE e ovviamente anche l'Italia [1].

Le informazioni relative alle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'infezione 2019-nCoV sono in rapida evoluzione. Molte conoscenze acquisite in queste settimane per quanto riguarda la virulenza / patogenicità, la modalità di trasmissione, il serbatoio e la fonte di infezione di COVID-19 sono da considerarsi incomplete e da verificare. Anche i dati epidemiologici, seppure disponibili in quantità crescente, devono essere considerati limitati, e quindi ci sono incertezze significative riguardo la valutazione del rischio.

Il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) produce e aggiorna regolarmente la valutazione del rischio nei Paesi Europei sulla base delle informazioni e dei dati disponibili al momento della pubblicazione e, in parte, sulle conoscenze degli esperti. L'ultimo aggiornamento della valutazione del rischio è stato pubblicato il 02 marzo 2020 e i periodici aggiornamenti sono comunque disponibili al seguente indirizzo del sito web dell'ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/all-reports-covid-19>

In ogni caso, anche alla luce del notevole aumento dei casi in Europa, e in Italia in particolare, l'evenienza di trovare un passeggero o un membro dell'equipaggio affetto da COVID-19 su una nave deve essere considerata per lo meno possibile e, date le sue gravi conseguenze, sia dal punto di vista sanitario che gestionale, è necessario che sia oggetto di appropriate azioni di prevenzione e di preparedness da parte degli USMAF, come pure da parte di tutti gli attori rilevanti in questo ambito. Una decisiva conferma di questa necessità scaturisce anche da quanto accaduto nelle scorse settimane in relazione alla nota vicenda della Nave da Crociera "Diamond Princess" posta in quarantena nel porto di Yokohama (Giappone) dopo che un passeggero sbarcato ad Hong-Kong è risultato positivo al test per il SARS-CoV-2. Nel caso in questione le autorità giapponesi hanno stabilito la adozione di una quarantena generalizzata all'interno della nave, ipotizzando la possibilità di adottare procedure di isolamento; purtroppo il risultato, non del tutto inatteso, è stato quello di amplificare il contagio che ha coinvolto, alla fine più di 700 persone - su circa 3.500 totali a bordo - con 6 decessi.

Alla luce di queste considerazioni, e della comune esperienza - accumulata per altre patologie trasmissibili - della difficoltà delle azioni di contenimento in questo tipo di ambienti, si ritiene necessario elevare l'attenzione nei porti italiani rispetto a questo genere di evenienza e definire una procedura che ne standardizzi la gestione, conciliando la necessità di ottimizzare le esigenze di tutela della salute pubblica nella località di sbarco con quelle di prevenzione della infezione nei passeggeri e nei membri dell'equipaggio esposti al rischio che, in molti casi, ammontano a diverse migliaia di persone.

Tale procedura è stata schematizzata in un apposito flow-chart (*allegato 1*), alla cui definizione hanno largamente contribuito le esperienze di gestione di emergenze epidemiche precedenti da parte di alcuni USMAF, oltretutto, come detto, l'intenzione di evitare criticità analoghe a quelle verificatesi nel caso "Diamond Princess".

Descrizione della procedura

All'atto della richiesta della libera pratica, il comandante della nave deve segnalare se vi siano a bordo passeggeri sintomatici per malattia infettiva ovvero passeggeri provenienti da zone classificate a rischio o che comunque vi abbiano soggiornato nei 14 giorni precedenti all'arrivo. Come descritto nell'allegato 2" LINEE GUIDA GESTIONE DEI CASI DI SOSPETTA COVID-19 SULLE NAVI" si possono prospettare diversi casi in cui il medico USMAF debba fornire assistenza o indicazioni alla nave:

Prima dell'arrivo nel porto di destinazione:

A bordo di una Nave in navigazione in cui vi sia una diagnosi di sospetta COVID-19 da parte del medico di bordo:

L'USMAF

- a) fornisce le necessarie indicazioni al Medico di Bordo ed acquisisce da questi le informazioni necessarie al migliore inquadramento del caso;
- b) Informa della situazione la Centrale Operativa del Comando Generale delle Capitanerie di Porto;
- c) In caso di necessità di Medevac urgente individua l'ospedale di destinazione del paziente prendendo anche contatto con il servizio malattie infettive del presidio ospedaliero interessato;
- d) Nel caso non si renda necessaria una evacuazione urgente del paziente concorda con il medico di bordo le modalità di trasporto e l'ospedale di destinazione dello stesso e dei contatti;
- e) Trasmette informazione del caso alla rete USMAF e all'Ufficio Coordinamento USMAF della Amministrazione Centrale;
- f) Fornisce indicazioni al Comando Generale del Corpo delle Capitanerie di Porto sulle modalità dell'eventuale trasporto urgente;
- g) Allerta il Reparto di Sanità Pubblica della Croce Rossa Italiana o Servizio Sanitario di Emergenza Regionale (118/112) nel caso si renda necessario trasporto tattico fino all'ospedale di destinazione;
- h) In caso di navigazione verso porto estero invierà messaggio di notifica al National Focal Point per il Regolamento Sanitario Internazionale del Paese estero di destinazione inviandolo contestualmente per conoscenza all'Ufficio Coordinamento USMAF-SASN della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria.

A bordo di una nave in navigazione in cui vi sia una diagnosi di sospetta COVID-19 senza Medico di Bordo o a bordo di nave da carico.

L'USMAF

- i) fornisce le necessarie indicazioni al CENTRO INTERNAZIONALE RADIO MEDICO (CIRM ed acquisisce da questi le informazioni necessarie al migliore inquadramento del caso;
- j) Se necessita attiva un contatto diretto con la Nave;
- k) In caso di necessità di Medevac urgente individua l'ospedale di destinazione del paziente prendendo anche contatto con il servizio malattie infettive del presidio ospedaliero interessato;
- l) Nel caso non si renda necessaria una evacuazione urgente del paziente concorda con il Comandante le modalità di trasporto e l'ospedale di destinazione dello stesso e dei contatti;

- m) Trasmette informazione del caso alla rete USMAF e all'Ufficio Coordinamento USMAF della Amministrazione Centrale;
- n) Allerta il Reparto di Sanità Pubblica della Croce Rossa Italiana o Servizio Sanitario di Emergenza Regionale (118/112) nel caso si renda necessario trasporto tattico fino all'ospedale di destinazione.

Procedure precedenti l'arrivo della Nave in Porto

Il Medico di bordo, se presente, o il Comandante della Nave, concerta con l'USMAF di destinazione la procedura da seguire all'arrivo.

Il Medico di Bordo o il Comandante, predisporrà quanto necessario per l'eventuale accesso a bordo del team sanitario dell'USMAF.

Sulla nave verrà distribuita la Passenger Location Card (PLC) da fare compilare a tutti i passeggeri.

La nave rimarrà in rada o andrà all'ormeggio in banchina esponendo la bandiera corrispondente alla lettera "Q" del Codice Internazionale dei Segnali e nessuno potrà salire o scendere dalla stessa fino al momento in cui il Medico USMAF stabilirà le eventuali misure da adottare per la situazione e rilascerà o meno la Libera Pratica Sanitaria.

Il medico USMAF procede ad un controllo a bordo e, in presenza di un caso classificabile come sospetto o nell'eventualità in cui un caso sospetto sia stato già sbarcato, dispone il blocco della nave.

Se il paziente è ancora a bordo, il medico USMAF dispone, nel caso non sia già stato fatto, l'isolamento del caso sospetto con le modalità descritte nell'allegato 2 e dispone lo sbarco in biocontenimento o isolamento per l'invio all'ospedale di riferimento dove verrà eseguito il Test SARS-CoV-2. In caso di conferma della positività si convalida il blocco della nave e si procede alla definizione delle misure quarantenarie.

In caso di singolo paziente sospetto, nelle more dello sbarco, il medico USMAF procede ad una indagine epidemiologica sul paziente per individuare la data di inizio dei sintomi e a definire per quanto possibile una lista di "contatti stretti" (come definiti nella ultima revisione -n. 6360 del 27-2-2020 - della circolare del Ministero della salute: ad es. familiari, membri dell'equipaggio e passeggeri che hanno partecipato ad attività comuni con il soggetto, personale sanitario che lo ha visitato). Inoltre occorre verificare la presenza di altri casi sospetti per infezione da SARS-CoV-2, anche se apparentemente non rientranti tra i contatti stretti.

Nel caso in cui il paziente sia stato già sbarcato, il medico USMAF contatta l'ospedale di destinazione per avere conferma dei risultati del Test SARS-CoV2 e procede ad un'indagine epidemiologica informandosi con attraverso tutti i canali disponibili, per identificare i contatti stretti ed anche in questo caso gli ulteriori eventuali casi sospetti.

In ogni caso, premesso che in ogni porto devono essere presenti delle strutture adeguate a consentire l'isolamento dei contatti stretti e dei casi sospetti, questi dovranno essere sbarcati e isolati in dette strutture.

In attesa del risultato del test, i membri dell'equipaggio e gli altri passeggeri rimarranno a bordo possibilmente in aree aperte e ogni attività che presupponga assembramenti di persone dovrà essere annullata o sospesa, se in corso.

In caso di positività del test del caso sospetto, in tutti i passeggeri sbarcati, anche se non rientrano nei criteri della nota DG PREV 6337 del 27.2020, si procede all'esecuzione dei Test. **NON CONCORDO**

Se tali test risultano tutti negativi, si procede a concedere la LPS. I passeggeri già sbarcati e isolati sono sottoposti a procedura di quarantena. **NON CONCORDO**

I PASSEGGERI SBARCATI, SE CONTATTI STRETTI, VENGONO POSTI IN QUARANTENA, E SE SINTOMATICI SOTTOPOSTO A TEST E RICOVERATI

Per tutte le persone rimanenti a bordo non sono previste specifiche misure quarantenarie. Tuttavia il medico di bordo dovrà adottare delle adeguate procedure di monitoraggio dello stato di salute dei passeggeri e dovrà essere distribuito materiale informativo su COVID-19.

Si ricorda inoltre che il DPCM del 1° Marzo 2020 prevede che chiunque faccia ingresso in Italia, dopo aver soggiornato in zone a rischio epidemiologico, come identificate dall'OMS deve comunicare tale circostanza al dipartimento di prevenzione dell'azienda sanitaria competente per territorio. Quantunque l'aver soggiornato in una nave con un singolo caso di COVID-19 non sia espressamente menzionata tra le circostanze per le quali vige l'obbligo suddetto, si ritiene opportuno che all'arrivo in Italia il soggetto che si trovi in tale situazione si conformi ugualmente e volontariamente alla medesima procedura.

In caso (invece, CANCELLARE) di ulteriori positività si deve dedurre che l'intera nave (passeggeri ed equipaggio) sia stata esposta al virus, e pertanto si procede alla emanazione delle disposizioni di quarantena per tutte le altre persone ancora a bordo della nave, per i consueti 14 giorni.

Vista la verosimile non semplice individuazione di strutture adeguate a isolare numeri così elevati di persone ed esclusa - alla luce caso "Diamond Princess" - la possibilità di un isolamento a bordo di lungo periodo, si rende indispensabile conciliare la opportunità di un celere sbarco con la difficoltà logistica di applicare tale principio

La definizione di gruppi a rischio diversificato è un passaggio importante per consentire una gestione quanto più possibile ordinata dello sbarco e dell'avvio della quarantena; nel caso in cui non siano disponibili immediatamente strutture adeguate per tutti si dovrà procedere ad uno sbarco sequenziale in base al grado di rischio individuato.

Nel caso alcuni passeggeri/membri dell'equipaggio debbano, per varie ragioni, rimanere alcuni giorni in quarantena a bordo, oltre ad assicurare il più elevato livello di isolamento possibile, si dovrà procedere al test per tutti i passeggeri isolati che presentino sintomi anche limitati (febbre, congiuntivite, rinite, tosse, ecc.) potenzialmente riferibili a infezione da SARS-CoV-2. In caso di positività viene ripetuta la procedura di sbarco in bio-contenimento o isolamento.

Ulteriori misure che possono ridurre la necessità di posti in quarantena nella località oggetto dello sbarco sono:

- per i passeggeri/membri equipaggio residenti in Italia concordare l'eventualità di sbarco e successiva gestione (trasferimento in sicurezza, quarantena obbligatoria a domicilio) con le ASL di residenza;
- per i passeggeri residenti in altri Stati concordare procedure di repatriation organizzata con gli Stati di appartenenza, con il supporto delle rispettive Ambasciate/Consolati

1. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC). Distribuzione geografica dei casi 2019-nCoV globalmente 2020 [... febbraio 2020]. Disponibile da : <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

2. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally – fifth update 2 March 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>



MINISTERO DELLA SALUTE
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Ufficio 3 – Coordinamento USMAF - SASN

LINEE GUIDA GESTIONE DEI CASI DI SOSPETTA COVID-19 SULLE NAVI

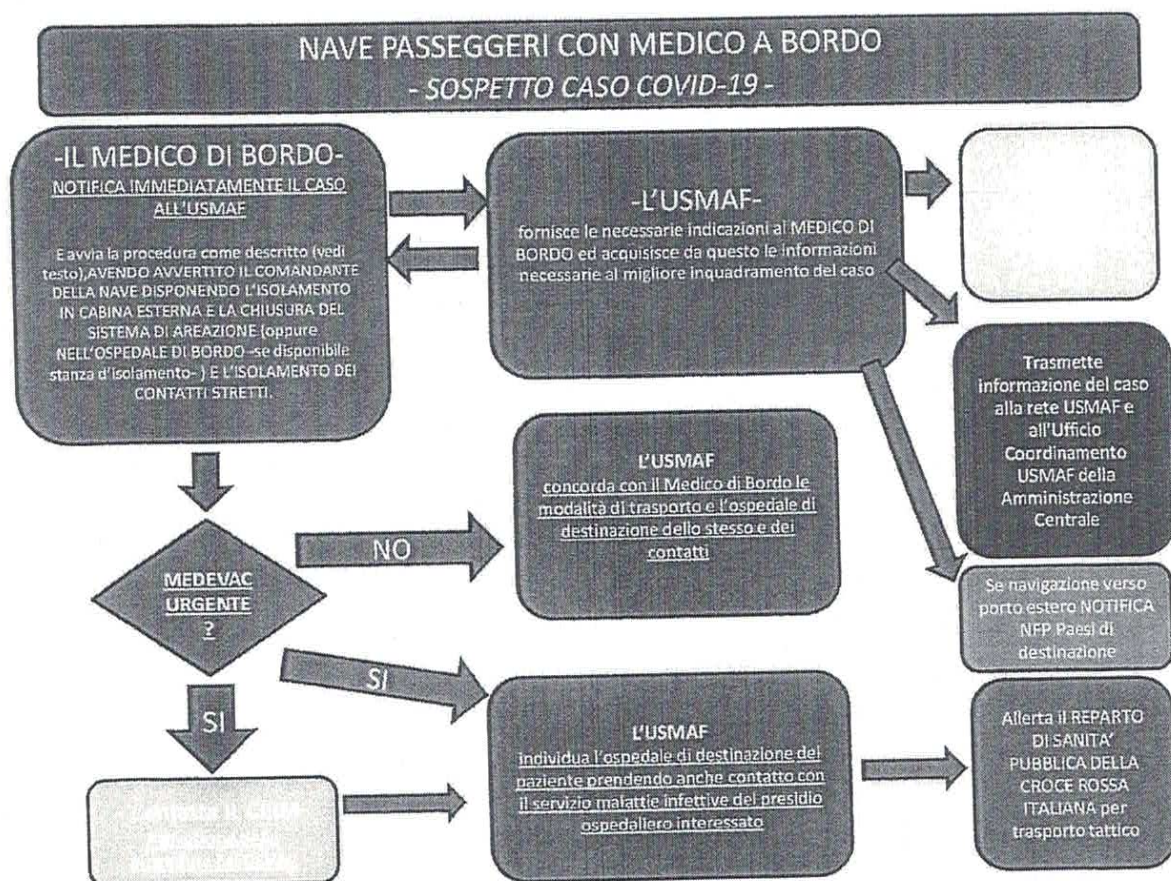
Marzo 2020

M.Dionisio V.Costanzo U.Angeloni G.Nicoletti P.Niutta L.Alioto C.Trionfo S.Cantarano A.Pagliara
 CANCELKATE I NONI NON È UNA PUBBLICAZIONE

STEP 1 – NAVE IN NAVIGAZIONE

A bordo di una Nave in navigazione le situazioni che si possono presentare sono le seguenti:

CASO 1 – Diagnosi di sospetta COVID-19 a bordo di Nave Passeggeri con Medico di Bordo o comunque con medico presente a bordo.



Il Medico di Bordo, una volta sospettata una malattia da sospetto nCoV19 a carico di un passeggero o membro dell'equipaggio :

- Avverte il Comandante della Nave della situazione in atto;
- Provvede ad allertare il personale sanitario di bordo o il drappello di Primo Soccorso e dispone l'utilizzo di DPI appropriati e delle procedure previste;

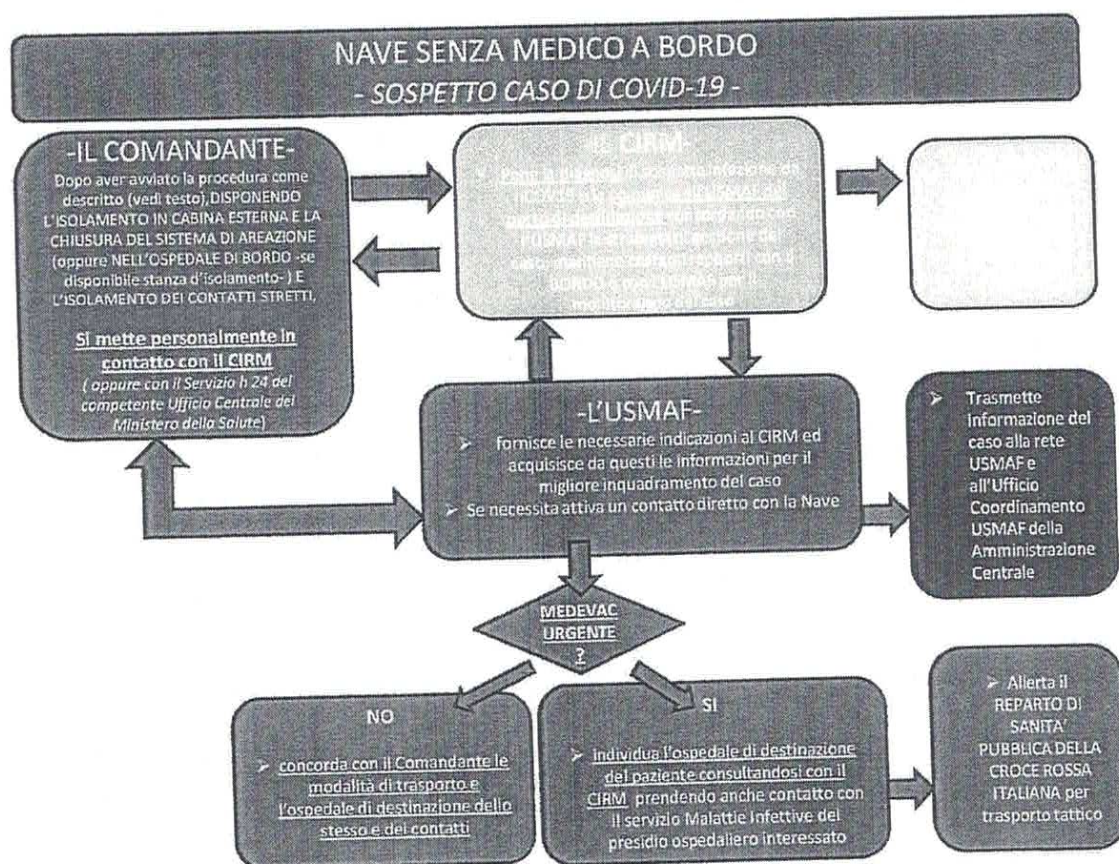
- c) Individua il personale che sarà dedicato al paziente e ai suoi contatti in modo esclusivo mentre lascia libero l'ulteriore personale che dovrà garantire il proseguo della attività sanitaria nei confronti degli altri pazienti e che non avranno alcun contatto con il caso ed i suoi contatti;
- d) Dispone l'isolamento del paziente in cabina possibilmente dotata di apertura esterna e la contestuale chiusura del sistema di areazione della stessa, oppure, se disponibile, in Area isolamento dell'Ospedale di Bordo ma solo se questa dispone della necessaria separazione dal contesto dell'Ospedale di Bordo;
- e) Raccoglie le necessarie notizie anamnestiche e appronta una prima indagine epidemiologica;
- f) Dispone l'isolamento degli eventuali contatti stretti;
- g) Predispose il servizio di piantonamento del paziente e degli eventuali contatti stretti;
- h) Si mette personalmente in contatto con l'USMAF del porto di destinazione o in alternativa con il servizio h/24 del competente Ufficio Centrale del Ministero della Salute; Nel caso di navigazione verso porto estero contatterà l'USMAF del porto italiano di partenza. Nel caso di navigazione verso porto estero le modalità di sbarco saranno concordate con la autorità sanitaria del porto di destinazione, alla quale avrà comunicato ogni informazione riguardo al caso;
- i) Predispose la gestione del caso secondo le indicazioni fornite dall'USMAF e in riferimento alla situazione clinica del paziente;
- j) Rappresenta all'USMAF la eventuale necessità di evacuazione urgente del paziente a causa della situazione clinica presentata ed eventualmente contatta il CIRM per la attivazione della procedura Medevac verso l'Ospedale indicato dall'USMAF e secondo le indicazioni fornite dallo stesso Ufficio;
- k) Concorda con l'USMAF le modalità di sbarco del paziente e dei contatti;
- l) Comunica all'USMAF ogni eventuale variazione del quadro clinico o della situazione sanitaria a bordo fino al raggiungimento del porto di destinazione;

L'USMAF

- o) fornisce le necessarie indicazioni al Medico di Bordo ed acquisisce da questi le informazioni necessarie al migliore inquadramento del caso;
- p) Informa della situazione la Centrale Operativa del Comando Generale delle Capitanerie di Porto;
- q) In caso di necessità di Medevac urgente individua l'ospedale di destinazione del paziente prendendo anche contatto con il servizio malattie infettive del presidio ospedaliero interessato;
- r) Nel caso non si renda necessaria una evacuazione urgente del paziente concorda con il medico di bordo le modalità di trasporto e l'ospedale di destinazione dello stesso e dei contatti;
- s) Trasmette informazione del caso alla rete USMAF e all'Ufficio Coordinamento USMAF della Amministrazione Centrale;
- t) Fornisce indicazioni al Comando Generale del Corpo delle Capitanerie di Porto sulle modalità dell'eventuale trasporto urgente;

- u) Allerta il Reparto di Sanità Pubblica della Croce Rossa Italiana o Servizio Sanitario di Emergenza Regionale (118/112) nel caso si renda necessario trasporto tattico fino all'ospedale di destinazione;
- v) In caso di navigazione verso porto estero invierà messaggio di notifica al National Focal Point per il Regolamento Sanitario Internazionale del Paese estero di destinazione inviandolo contestualmente per conoscenza all'Ufficio Coordinamento USMAF-SASN della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria.

CASO 2 – Diagnosi di sospetta COVID-19 a bordo di Nave Passeggeri senza Medico di Bordo o a bordo di nave da carico.



Il Comandante (o l'Ufficiale preposto), una volta sospettata una COVID-19 a carico di un passeggero o membro dell'equipaggio :

- m) Provvede ad allertare il drappello di Primo Soccorso e dispone l'utilizzo di DPI appropriati e delle procedure previste;

- n) Individua il personale che sarà dedicato al paziente e ai suoi contatti in modo esclusivo;
- o) Dispone l'isolamento del paziente in cabina possibilmente dotata di apertura esterna e la contestuale chiusura del sistema di areazione della stessa, oppure, se disponibile, in Area isolamento dell'Ospedale di Bordo ma solo se questa dispone della necessaria separazione dal contesto dell'Ospedale di Bordo;
- p) Raccoglie le necessarie notizie anamnestiche e appronta una prima indagine epidemiologica;
- q) Dispone l'isolamento degli eventuali contatti stretti;
- r) Predispone il servizio di piantonamento del paziente e degli eventuali contatti stretti;
- s) Si mette personalmente in contatto con il CIRM il quale, se conferma il sospetto, contatta l'USMAF del porto di destinazione o in alternativa con il servizio h/24 del competente Ufficio Centrale del Ministero della Salute;
- t) Predispone la gestione del caso secondo le indicazioni fornite dal CIRM, e dall'USMAF e in riferimento alla situazione clinica del paziente;
- u) Rende ogni informazione possibile al CIRM al fine di consentire a questo di valutare la possibilità di rappresentare all'USMAF la eventuale necessità di evacuazione urgente del paziente a causa della situazione clinica presentata e, nel caso, attua le indicazioni fornite da quest'ultimo per le modalità del Medevac verso l'Ospedale individuato;
- v) Concorda con l'USMAF le modalità di sbarco del paziente e dei contatti in caso di sbarco all'arrivo della Nave in porto;
- w) Comunica al CIRM ogni eventuale variazione del quadro clinico o della situazione sanitaria a bordo fino al raggiungimento del porto di destinazione;

Il CIRM

- a) Pone la diagnosi di sospetta COVID-19 e la comunica all'USMAF del porto di destinazione;
- b) Concorda con l'USMAF la strategia di gestione del caso;
- c) Concorda con l'USMAF l'ospedale di destinazione del paziente nel caso di evacuazione urgente del paziente;
- d) Allerta il Comando Generale del Corpo delle Capitanerie di Porto e concorda con questo le modalità di medevac nel caso necessari;
- e) Mantiene costanti rapporti con il bordo e con l'Usmaf per il monitoraggio del caso;

L'USMAF

- w) fornisce le necessarie indicazioni al CIRM ed acquisisce da questi le informazioni necessarie al migliore inquadramento del caso;
- x) Se necessita attiva un contatto diretto con la Nave;
- y) In caso di necessità di Medevac urgente individua l'ospedale di destinazione del paziente prendendo anche contatto con il servizio malattie infettive del presidio ospedaliero interessato;
- z) Nel caso non si renda necessaria una evacuazione urgente del paziente concorda con il Comandante le modalità di trasporto e l'ospedale di destinazione dello stesso e dei contatti;

- aa) Trasmette informazione del caso alla rete USMAF e all'Ufficio Coordinamento USMAF della Amministrazione Centrale;
- bb) Allerta il Reparto di Sanità Pubblica della Croce Rossa Italiana o Servizio Sanitario di Emergenza Regionale (118/112) nel caso si renda necessario trasporto tattico fino all'ospedale di destinazione.

APPENDICE

Appendice 1 : Elenco e contatti mail e telefonici degli Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera (USMAF- SASN) del Ministero della Salute;

Appendice 2 : Contatti h/24 dell'Ufficio di Coordinamento USMAF / SASN del Ministero della Salute;

Appendice 3 : Contatti h/24 del CIRM

Appendice 4 : Contatti della Centrale Operativa del Comando Generale del Corpo delle Capitanerie di Porto

- 3. Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC). Distribuzione geografica dei casi 2019-nCov globalmente 2020 [.... febbraio 2020]. Disponibile da : <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- 4. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally – fifth update 2 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>

3

Senato della Repubblica
Il Senatore Questore

7/3
Urgente
Al Dott. Y. Grossi
da portare al
Cantato Tomico
Sen. aut. pres
h

Roma, 6 marzo 2020
DPC
Prot. E. n. 11653 del 7 marzo 2020

Ep. Dott. Borrelli,

con la presente faccio seguito alla conversazione telefonica avuta con Lei ieri, insieme ai Colleghi Questori del Senato della Repubblica e della Camera dei deputati.

Come è noto, l'art. 1, comma 1, dell'ordinanza del Ministro della salute del 21 febbraio 2020, prevede specifiche misure per gli "individui che abbiano avuto contatti stretti con casi confermati di malattia infettiva diffusa COVID-19".

In considerazione dell'esigenza inderogabile di garantire la continuità dell'esercizio della funzione parlamentare, si pone per la Camera dei deputati e il Senato della Repubblica la necessità di conoscere i criteri che dovranno essere adottati dalle autorità sanitarie competenti per l'applicazione in concreto del predetto principio del "contatto stretto" nel caso in cui dovesse risultare confermato il contagio di un soggetto che sia transitato o abbia sostato in una delle sedi di queste Istituzioni a qualunque titolo.

Si tratta anzitutto dei Parlamentari che esercitano le proprie funzioni nelle Aule per le sedute plenarie, nelle aule delle Commissioni permanenti e degli altri organi collegiali e frequentano spazi di comune fruizione, quali ad esempio quelli dedicati ai servizi di ristorazione e le gallerie. Nei predetti ambienti svolgono altresì la propria attività lavorativa, a supporto delle funzioni parlamentari, i dipendenti delle due Amministrazioni. Inoltre, sono presenti nei Palazzi, prevalentemente in locali adibiti ad ufficio, i collaboratori dei Parlamentari, i dipendenti dei Gruppi parlamentari, i giornalisti accreditati e i dipendenti di altri enti pubblici o anche di imprese private. Occasionalmente frequentano infine i Palazzi anche gli ospiti dei Parlamentari.

Sarebbe, per altro verso, di massima importanza poter avere l'indicazione di un referente unico cui queste Istituzioni, alla luce della sopra menzionata esigenza inderogabile di funzionalità, possano rivolgersi ai fini dell'attivazione di ogni procedura e misura ritenuta necessaria ed urgente.

Nel ringraziarLa per la Sua disponibilità, Le invio i miei migliori saluti.

Sen. Antonio De Poli

Antonio De Poli

Egregio Dottor
Angelo BORRELLI
Commissario straordinario
per l'emergenza da COVID-19
Protezione civile

Infezione da SARS-CoV-2: indicazioni per gravida-partoriente, puerpera-neonato e allattamento

Il presente documento è stato elaborato da un panel di esperti, componenti del Comitato Percorso Nascita e Assistenza Pediatrica-Adolescenziaria regionale, con il contributo delle Società Scientifiche (SLOG Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia, SIMP Società Italiana di Medicina Perinatale, SIN Società Italiana di Neonatologia, SYRIO e SISOGN Società Italiane di Scienze ostetrico-ginecologico-neonatali, coordinamento Ordine della professione di Ostetrica/o Regione Lombardia), tenendo conto dei dati scientifici ed epidemiologici disponibili alla data attuale. Le indicazioni contenute sono pertanto suscettibili di future variazioni sulla base della progressiva acquisizione di conoscenze sull'epidemia da SARS-CoV-2, sulla sua trasmissione perinatale e sulle caratteristiche cliniche dei casi di infezione in gravidanza e in età neonatale.

Glossario

Si vuole chiarire preliminarmente il significato che nel presente documento hanno i termini:

- **SARS-CoV-2** si intende l'agente eziologico virale possibile responsabile di SARS, chiamato anche nuovo coronavirus nCoV-2019 di Wuhan.
- **SARS** sta per sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, acronimo dall'inglese Severe Acute Respiratory Syndrome.
- **COVID-19** (Coronavirus Disease-2019) si intende la malattia da SARS-CoV-2 identificata a fine 2019 nella Regione di Wuhan in Cina.

Premessa

La recente epidemia da un nuovo coronavirus isolato a Wuhan (Cina) a fine 2019 (SARS-CoV-2) fra le altre problematiche cliniche e di salute pubblica, solleva anche quelle relative alla organizzazione della rete perinatale lombarda relativamente alla gestione dell'infezione in gravidanza, alla possibile trasmissione materno-infantile dell'infezione, prima, durante e dopo il parto e alla sicurezza della gestione congiunta puerpera-neonato e dell'allattamento al seno, oggetto del presente documento.

Gravidanza e parto

- Le donne in gravidanza sono in generale a maggior rischio di sviluppare infezioni delle vie respiratorie che possono avere evoluzioni severe e pertanto necessitano di una presa in carico appropriata nel momento in cui accedono alla Struttura sanitaria con sintomatologia respiratoria;
- Il Pronto Soccorso ostetrico di ogni Punto Nascita deve prevedere un'area di triage garantendo un luogo di isolamento (stanza con bagno) e personale formato, dotato di Dispositivi di Prevenzione Individuale;
- Il tampone naso-faringeo alla gestante con sospetto di infezione COVID-19 deve essere effettuato in base alle indicazioni regionali per:

- a) insorgenza acuta di sindrome respiratoria associata a rischio per provenienza geografica o contatto con persona infetta;
- b) e a tutte le donne gravide con quadro clinico suggestivo di infezione respiratoria che necessitano di ricovero ospedaliero, indipendentemente dalle suddette condizioni. In particolare, per le gestanti ci si baserà sui criteri definiti nel documento regionale di indirizzo operativo per l'identificazione precoce e la gestione della sepsi in ostetricia (Decreto DGW n. 7691 del 28/05/2018): **presenza di febbre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ e/o tosse e sintomi respiratori, ad insorgenza acuta, associati a dispnea**, definita come: saturazione di ossigeno $\leq 95\%$ e/o frequenza respiratoria >20 atti/minuto (criteri MEOWS);

- In rapporto al limite delle attuali conoscenze sull'infezione da COVID-19 in ambito materno neonatale e alla necessità di garantire sicurezza e continuità dell'assistenza alla gravida e al parto con percorsi dedicati e, quando possibile, la gestione congiunta di puerpera e neonato, con un razionale impiego delle risorse, si ritiene opportuno prevedere l'afferenza delle donne gravide positive, che necessitano di ricovero, ad un numero limitato di Centri Hub della Rete Materno Neonatale, di seguito indicati:

MILANO

ASST FBF Sacco – Ospedale Sacco: se epoca gestazionale ≤ 22 o ≥ 34 settimane e assenza di condizioni cliniche che prevedono afferenza a Centro di Medicina Materno Fetale (DGR N.XI/2395 del 11-11-2019) (sala parto: 02-39042256)

IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico –Mangiagalli (sala parto: 02-55032276)

BRESCIA

ASST Spedali Civili (sala parto: 030-3995342)

BERGAMO

ASST Papa Giovanni XXIII (sala parto: 035-2678392)

MONZA

Fondazione Monza Brianza per il Bambino e la sua Mamma- Ospedale San Gerardo (sala parto: 039-2339225)

PAVIA

IRCCS Policlinico San Matteo (sala parto: 0382-503819)

Ulteriori Centri potranno essere individuati all'interno della rete delle Medicine Materno Fetali in base all'evoluzione della situazione epidemiologica.

- In attesa della conferma del Laboratorio, i casi sospetti sono gestiti dalla Struttura a cui affersce la donna gravida, individuando un luogo di isolamento (stanza con bagno) dove la gestante venga assistita da sanitari formati e dotati di DPI previsti dalle circolari regionali. Nel caso in cui il tampone risulti positivo, in assenza di controindicazioni al trasferimento, la paziente verrà trasferita presso uno dei Centri di riferimento identificati;
- Il Servizio di Trasporto Materno Assistito (STAM) deve avvenire secondo le modalità indicate nella DGR N.XI/2396 del 11.11.2019, la cui operatività, con decorrenza 01 marzo 2020, è stata confermata da specifica circolare della DG Welfare, fatta eccezione per il supporto logistico di AREU in relazione all'attuale impegno per l'infezione da Coronavirus. Pertanto, gli ospedali invianti dovranno contattare direttamente i Centri di riferimento sopra indicati e il trasporto sarà effettuato dall'equipe della Struttura inviante. La paziente dovrà indossare la mascherina chirurgica e dovranno essere messi in atto tutti i DPI previsti per la protezione da contagio per il personale sanitario;
- Ogni Punto Nascita deve preparare un percorso per la gestione ospedaliera dei casi sospetti o accertati per l'assistenza ostetrica al parto per eventuali situazioni in cui vi sia una controindicazione al trasferimento della donna gravida. In particolare, deve essere predisposto il percorso per l'assistenza ostetrica al parto vaginale o taglio cesareo e per il puerperio, che comprenda la protezione degli operatori sanitari (Tavola 1). In relazione alle attuali conoscenze e agli esiti dell'unico studio effettuato in Cina in cui non è stata dimostrata la presenza del COVID-19 nel sangue da cordone ombelicale, liquido amniotico e latte materno, **non vi è indicazione elettiva al taglio cesareo nelle donne affette da infezione da COVID-19** e rimangono valide le indicazioni attuali al taglio cesareo. **Considerando inoltre che il taglio cesareo rappresenta un fattore di rischio indipendente per la mortalità materna, è opportuno valutare accuratamente tale modalità di parto nelle gravidanze affette da COVID-19.**
- Per tutte le gestanti risultate positive al test vanno raccolti i seguenti materiali biologici:
 - Tampone placentare: pulire bene il lato membranoso fetale con garza sterile e soluzione fisiologica, inserire il tampone, sollevare la membrana fetale e inserire il tampone in obliquo per circa 2 cm senza superare il lato materno;
 - Conservazione degli annessi fetali*, per eventuale analisi presso il Centro di Anatomia Patologica di terzo livello.
 - * Modalità di conservazione degli annessi
 - a) se la struttura sanitaria dispone di formalina, immergere la placenta + membrane amniocoriali + cordone ombelicale nel contenitore con il fissativo, chiudere ermeticamente, inserire il contenitore in un sacchetto di plastica e il sacchetto in un contenitore terziario rigido (come da disposizioni regionali). Conservazione a temperatura ambiente;
 - b) se la struttura sanitaria non dispone di formalina, inserire la placenta + membrane amniocoriali + cordone ombelicale nel sacchetto del sottovuoto e seguire le procedure già stabilite per la chiusura del sacchetto stesso; successivamente mettere il sacchetto sottovuoto in un secondo contenitore di plastica e quest'ultimo in un terzo contenitore rigido (come da disposizioni regionali). Conservazione a temperatura controllata (4-6°C).
- Per il neonato andrà raccolto il seguente materiale biologico:
 - tampone naso-faringeo per rt-PCR per 2019 nCoV

Puerpera e neonato (Tavola 2)

- Ogni qualvolta possibile, l'opzione da privilegiare è quella della gestione congiunta di madre e neonato, ai fini di facilitare l'interazione e l'avvio dell'allattamento. Questa scelta è fattibile quando una puerpera precedentemente identificata come SARS-CoV-2 positiva sia asintomatica o paucisintomatica o in via di guarigione o quando una puerpera asintomatica o paucisintomatica sia probanda per SARS-CoV-2;
- Qualora la madre abbia un'infezione respiratoria francamente sintomatica (con febbre, tosse e secrezioni respiratorie), madre e neonato vengono transitoriamente separati, in attesa della risposta del test di laboratorio (RNA-PCR) per coronavirus;
 - a) se il test risulta positivo, madre e neonato continuano ad essere gestiti separatamente;
 - b) se il test invece risulta negativo, è applicabile il *rooming-in* per madre-neonato, stanti le normali prevenzioni delle malattie respiratorie a contagio aereo.
- La decisione di separare o meno madre-neonato va comunque presa per ogni singola coppia tenendo conto dell'informazione- consenso dei genitori, della situazione logistica dell'ospedale ed eventualmente anche della situazione epidemiologica locale relativa alla diffusione del SARS-CoV-2;
- In caso di separazione del neonato dalla madre si raccomanda l'uso del latte materno fresco spremuto, mentre non è indicata la pastorizzazione del latte materno.
- In caso di puerpera SARS-CoV-2 positiva, vanno sempre seguite rigorose misure per prevenire l'eventuale trasmissione dell'infezione per via aerea o per contatto con le secrezioni respiratorie. Vanno quindi tutelati il neonato, gli altri pazienti ospedalizzati e il personale sanitario.
- La compatibilità dell'allattamento al seno con farmaci eventualmente somministrati alla donna con COVID-19 va valutata caso per caso.

Uso del latte materno spremuto

- In caso di separazione fra madre e neonato, va evitato il ricorso automatico ai sostituti del latte materno, implementando piuttosto la spremitura del latte materno con trasporto e somministrazione al neonato del latte materno fresco.
- Il latte materno spremuto non va pastorizzato prima di essere somministrato al neonato, perché, in base alle conoscenze attuali, non rappresenterebbe un veicolo di infezione.
- L'utilizzo del latte materno spremuto di madre SARS-CoV-2 positiva all'interno di una Terapia Intensiva Neonatale segue i protocolli specifici.
- Nei casi di infezione materna grave la spremitura del latte materno potrà non essere effettuata in base alle condizioni generali della madre.

Neonati positivi per SARS- CoV-2 necessitanti di Terapia Intensiva

Come da precedente comunicazione della DG Welfare, neonati e lattanti di peso < 5 kg con positività confermata per 2019-nCoV e necessità di terapia intensiva neonatale devono essere trasferiti presso il Centro di Terapia Intensiva Neonatale - IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con l'attivazione del Sistema di Trasporto Neonatale in Emergenza.

Comunicazione-Informazione

I professionisti devono assicurare, ad ogni donna/coppia, adeguate forme di comunicazione, informazioni coerenti e chiare, anche a fronte delle limitate conoscenze attuali e condividere tutte le scelte del percorso assistenziale garantendo il necessario supporto.

Tavola 1: Indicazioni per l'assistenza ostetrica al parto vaginale

- considerare l'assistenza ostetrica al parto vaginale come *"manovre assistenziali che possono produrre aerosol"*: utilizzare filtro facciale FFP2/FFP3, camice monouso idrorepellente in TNT a maniche lunghe, doppi guanti, visiera/occhiali a maschera, copricapo monouso, calzari e procedere allo smaltimento in conformità alle appropriate norme
- effettuare il clampaggio precoce del cordone (il doppio clamp distale e il doppio clamp prossimale consente di avere un tratto cordonale integro per prelievi)
- non procedere ad aspirazione con mucosuttore
- no skin to skin
- garantire presenza del neonatologo al parto
- effettuare gli accertamenti su campioni biologici previsti.

Tavola 2. Indicazioni per la gestione madre-neonato in periodo perinatale

Stato della madre	Esecuzione nella madre del test RNA-PCR per SARS- CoV-2 su tampone faringeo	Esecuzione nel neonato del test RNA-PCR per SARS- CoV-2 su tampone faringeo	Isolamento della madre [§]	Gestione del neonato durante la degenza [§]	Consiglio per l'allattamento al seno	Misure di prevenzione sul contagio madre- neonato [§]
Mamma asintomatica o paucisintomatica, nota per essere SARS- CoV-2 positiva	Già eseguito	SI	SI, in area dedicata del puerperio	In regime di <i>rooming-in</i> , ma in area isolata e dedicata del puerperio	SI	SI
Mamma paucisintomatica SARS- CoV-2 in corso di accertamento	SI	Solo se test materno positivo	SI, in area dedicata ed isolata del puerperio in attesa del risultato del test di laboratorio	In regime di <i>rooming-in</i> , ma in area isolata e dedicata del puerperio, quantomeno fino al risultato del test di laboratorio	SI	SI
Mamma con sintomi da infezione respiratoria (febbre, tosse, secrezioni) con stato SARS-CoV-2 positivo o in corso di accertamento	SI o già in corso	Solo se test materno positivo	SI, in area dedicata del puerperio in attesa del risultato del test di laboratorio	Neonato isolato e separato dalla madre, almeno fino al risultato del test di laboratorio. E' accolto in area dedicata della Neonatalogia (se asintomatico) o della UTIN (se con patologia respiratoria) con possibilità di isolamento	NO; uso del latte spremuti [^] . Non è indicata la pastorizzazione	SI

§ Separare o tenda, maschera facciale chirurgica alla mamma quando allatta o è in intimo contatto col neonato, lavaggio accurato delle mani, sistemazione della culla del neonato a distanza di 2 metri dalla testa della madre, sospensione delle visite di parenti e amici;

[§]In aggiunta adeguate misure di protezione da parte del personale sanitario, secondo le indicazioni ministeriali;

[^]Il latte fresco della madre va estratto con tiralatte manuale o elettrico dedicato. La madre dovrebbe lavarsi sempre le mani prima di toccare le bottigliette e tutte le componenti del tiralatte, seguendo le raccomandazioni per un lavaggio appropriato del tiralatte dopo ogni utilizzo.

Referenze

- CDC Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy. - February 21, 2020.
- CDC Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. - February 19, 2020.
- COVID-19: gravidanza, parto e allattamento, 27.02.20, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/gravidanza-parto-allattamento>
- COVID-19: gravidanza, parto e allattamento, 05.03.20, <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/gravidanza-parto-allattamento>
- CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html> - February 24, 2020
- <https://www.unicef.org/stories/novel-coronavirus-outbreak-what-parents-should-know> 24 Febbraio 2020
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>
- <https://www.dailymail.co.uk/news/article-8038035/17-day-old-baby-girl-recovers-coronavirus-without-medication.html>
- <https://www.unicef.org.au/blog/news-and-insights/february-2020/novel-coronavirus-outbreak-what-parents-need-to-know>
- Jie Qiao What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet. February 12, 2020.
- Chen H. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. February 12, 2020.
- Zhu H. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Translational Pediatrics. February 13, 2020.
- Davanzo R., Romagnoli C, Corsello G. Position Statement on Breastfeeding from the Italian Pediatric Societies. Italian Journal of pediatrics 2015 (41) 80: 1-3
- Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Emergency response plan for the neonatal intensive care unit during epidemic of 2019 novel coronavirus. 2020 Feb;22(2):91-95.
- Gagneur A, Dirson E, Audebert S, Vallet S, Quillien MC, Baron R, Laurent Y, Collet M, Sizun J, Oger E, Payan C [Vertical transmission of human coronavirus. Prospective pilot study]. Pathol Biol (Paris). 2007 Dec;55(10):525-30. Epub 2007 Sep 21.
- BLi AM, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Nov;90(6):F461-5.
- Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet. doi:10.1016/s0140-6736(20)30365-2
- Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, Lee KH, Wong SF, Cheung HM, Li AM, Hon EK, Yeung CK, Chow CB, Tam JS, Chiu MC, Fok TF. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. Pediatrics. 2003 Oct;112(4):e254.
- Wang L et al. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). Ann Transl Med 2020; 8 (3); 47
- Philip O. Anderson, Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza, BREASTFEEDING MEDICINE Volume 15, Number 3, 2020 DOI: 10.1089/bfm.2020.29149.poa
- Decreto n. 7691 del 28/05/2018 Documento regionale di indirizzo operativo per l'identificazione precoce e la gestione della sepsi in ostetricia

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19

Le presenti raccomandazioni sono redatte, su iniziativa del Comitato Tecnico Scientifico della Protezione Civile, nell'ambito della situazione emergenziale dovuta alla diffusione del SARS-CoV-2.

I pazienti affetti da patologie oncologiche o onco-ematologiche, così come altre patologie associate ad immunosoppressione (e.g., immunodeficienze congenite, trapianti di organo solido o cellule staminali emopoietiche, patologie autoimmuni in trattamento immunosoppressivo), sono infatti particolarmente a rischio, sia per quanto riguarda la morbilità che la letalità correlate ad infezioni da virus respiratori, quali l'influenza (per il quale il rischio di ospedalizzazione dei pazienti oncologici è risultato superiore di circa 4 volte rispetto a soggetti di età comparabile [1]) e il SARS-CoV-2 [2]. Per quanto riguarda quest'ultimo, infatti, sebbene i dati al momento siano estremamente limitati, sembra che i pazienti con patologie oncologiche o onco-ematologiche siano da un lato esposti a maggior rischio di contrarre l'infezione, e dall'altro ad andare incontro a un andamento più severo. Infatti, questi pazienti si connotavano per un rischio maggiore di eventi (ricovero in terapia intensiva e/o *exitus*) [2]. All'interno di questo gruppo di pazienti un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'aver ricevuto, nel mese precedente all'infezione, trattamenti chemioterapici e/o chirurgici. Infine, è da sottolineare che il 28% dei pazienti analizzati era affetto da tumore del polmone.

Da queste informazioni, così come dalle raccomandazioni già presenti per altre patologie infettive in questo gruppo di pazienti a rischio [3], nonché dalle conoscenze cliniche e biologiche in campo oncologico ed ematologico, possono essere formulate le indicazioni che seguono.

- 1) Da un punto di vista operativo è utile dividere i pazienti oncologici/onco-ematologici in 2 gruppi:
 - a) I pazienti che hanno completato il percorso terapeutico (cosiddetti pazienti *off-therapy*);
 - b) I pazienti ancora in trattamento. A loro volta questi ultimi possono essere suddivisi in:

- i) Pazienti in trattamento citostatico e radiante, a maggiore rischio di complicanze infettive. Anche i pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori in ragione di patologia oncologica possono essere esposti a un rischio aumentato di COVID-19.
- ii) Pazienti in trattamento immunoterapico.¹

Per tutti i pazienti: (a), (bi) e (bii)

- 2) Non esistendo al momento vaccini o farmaci antivirali specifici per l'infezione da SARS-CoV-2 si raccomandano le seguenti norme igieniche:
 - a) evitare, ove possibile, luoghi affollati;
 - b) indossare la mascherina (di comune uso, quali quelle chirurgiche) fuori dal domicilio, in particolare quando si rendano necessarie visite in ospedale per visite, esami e/o trattamenti;
 - c) eseguire un'accurata e frequente igiene delle mani (si vedano anche le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul lavaggio delle mani);
 - d) evitare le visite al proprio domicilio da parte di familiari o amici con sintomi respiratori e/o provenienti da aree a rischio;
 - e) al fine di evitare contagi in ambito lavorativo si suggerisce di mantenere una distanza di almeno un metro (meglio anche due) dai colleghi che presentino sintomi respiratori, invitandoli ad indossare una mascherina.

Per i pazienti: (bi) e (bii)

- 3) Si raccomanda alle Autorità Sanitarie Locali di identificare e applicare quanto più rapidamente possibile le modalità necessarie a garantire i trattamenti oncologici necessari ai pazienti residenti nelle "aree rosse", al fine di assicurare il principio di intensità di dose, in modo che non venga negativamente influenzata la prognosi della patologia in trattamento.
- 4) Si raccomanda alle strutture sanitarie presenti nel Paese di identificare e istituire percorsi e spazi (es. sale di attesa) dedicati ai pazienti in oggetto.
- 5) Si raccomanda a tutto il personale sanitario di indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (DPI) (es. mascherine chirurgiche).

¹ In questo gruppo di pazienti, in particolare quelli in trattamento con *checkpoint-inhibitors* andranno posti in diagnosi differenziale con COVID-19 le complicanze (polmonite, miocardite) tipiche del trattamento.

- 6) Si raccomanda, infine, di individuare specifiche strategie per garantire il percorso diagnostico-terapeutico già avviato per i pazienti in caso di potenziale esposizione di un soggetto oncologico a soggetti contagiati da SARS-CoV-2.

Per i pazienti: (a)

- 7) Si raccomanda di posticipare, laddove possibile e in accordo con gli specialisti del settore che hanno in carico il paziente, i controlli di *follow-up*, in modo da limitare al massimo la frequentazione delle strutture sanitarie (sia per limitare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2, sia per ridurre la mole di lavoro di strutture già in parte sovraccariche).

Infine, particolare attenzione andrà posta ai pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per tumori a localizzazione polmonare, con trattamento che abbia comportato un sacrificio parziale o totale di parenchima polmonare.

1. El Ramahi, R. and A. Freifeld, *Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients*. J Oncol Pract, 2019. 15(4): p. 177-184.
2. Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. Lancet Oncol, 2020.
3. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/cancer.htm>.

comitato TECNICO SCIENTIFICO
 Ai sensi dell'OCDPC Nr 630 del 3 febbraio 2020

Verbale n. 39 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione Civile, il giorno 30 marzo 2020

	PRESENTE	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO	X	
Dr Fabio CICILIANO	X	
Dr Alberto ZOLI	IN TELECONFERENZA	
Dr Giuseppe IPPOLITO	X	
Dr Claudio D'AMARIO	X	
Dr Franco LOCATELLI	X	
Dr Alberto VILLANI ✕	X	
Dr Silvio BRUSAFERRO	X	
Dr Mauro DIONISIO	IN TELECONFERENZA	
Dr Luca RICHELDI	X	
Dr Giuseppe RUOCCO		X
Dr Andrea URBANI		X
Dr Massimo ANTONELLI	X	
Dr Roberto BERNABEI	X	
Dr Francesco MARAGLINO	X	
Dr Sergio IAVICOLI	X	
Dr Achille IACHINO		X
Dr Giovanni REZZA	IN TELECONFERENZA	
Dr Ranieri GUERRA	X	
Dr Walter RICCIARDI	IN TELECONFERENZA	
Dr Nicola SEBASTIANI	X	

È presente il Ministro della Salute On. Roberto Speranza (in videoconferenza).

È presente il Viceministro della Salute On. Pierpaolo Sileri.

È presente il sottosegretario di Stato alla Salute Sandra Zampa (in videoconferenza).

La seduta inizia alle 11,05.

Il Sig. Ministro della Salute apre la riunione di oggi, condividendo con il CTS alcuni aspetti inerenti l'analisi epidemiologica sulla diffusione dell'infezione per la prosecuzione delle misure di contenimento del contagio ed identifica due fasi prospetticamente rilevanti per la realizzazione del c.d. **"Modello Italia di fase 2 per la gestione integrata dell'emergenza pandemica da SARS-Cov-2 per il ritorno nell'ordinario"**:

- il primo periodo, connesso alla continuazione delle misure di contenimento già adottate dalle norme ad oggi in vigore, in scadenza il 03/04 p.v.;
- il periodo successivo, per la previsione di un graduale allentamento, comunque guidato dalle evidenze epidemiologiche, delle misure di contenimento per un progressivo ritorno alla normalità della popolazione e del comparto produttivo.

Il CTS condivide e sostiene la strategia complessiva del Sig. Ministro della Salute condividendo la necessità di mantenere le misure attualmente in essere almeno fino a tutto il periodo Pasquale e mette in evidenza alcuni aspetti correlati all'andamento della curva epidemica. Vengono acquisiti gli ultimi aggiornamenti relativi ai trasporti di emergenza extraospedaliera dell'AREU nella Regione Lombardia per i pazienti infettivi ed affetti da patologie respiratorie acute (allegato).

Per la prosecuzione delle azioni di controllo si rende necessaria un'analisi strutturata dei seguenti aspetti:

- azione sui medici di medicina generale;
- sviluppo ed implementazione del *contact tracing*, anche attraverso il potenziamento dei Dipartimenti di Prevenzione;
- sviluppo dell'innovazione tecnologica applicata alle azioni di riduzione dell'impatto del virus SARS-CoV-2 sulla popolazione (tracking tecnologico);
- mantenimento del distanziamento sociale;
- analisi della opportunità circa l'impiego diffuso dei dispositivi di protezione delle vie aeree anche alla popolazione generale;
- analisi delle problematiche inerenti alla trasmissione intrafamiliare o al controllo di eventuali nuovi focolai epidemici critici in ambito ospedaliero e presso le residenze sanitarie assistenziali;

- aspetti psicologici relativi allo stigma sociale dei pazienti guariti, reinseriti nel contesto sociale ordinario, al termine delle misure di contenimento, con il rientro graduale alle attività lavorative.

Il CTS acquisisce il contributo del Dott. Walter Ricciardi su alcuni temi di rilevanza strategica circa la riduzione dell'impatto dell'epidemia da SARS-CoV-2 sulla popolazione (allegato).

Osservanza delle circolari e delle raccomandazioni emanate dal Ministero

Il CTS rileva che alcune raccomandazioni e/o norme tecniche o circolari, nonostante la emanazione e la distribuzione ai territori, non vengano prontamente recepite dal territorio mostrando la mancanza di applicazione delle decisioni assunte.

Per tale motivo, al fine di dare immediata ed ampia applicazione delle decisioni o delle raccomandazioni, il CTS propone al Capo del Dipartimento della Protezione Civile ed al Ministro della Salute la eventualità di emanazione di "ordinanze di protezione civile", avente maggiore forza normativa.

Test diagnostici in vitro

Il CTS ribadisce l'opportunità di validare quanto prima tests sierologici basati sull'identificazione di anticorpi neutralizzanti, funzionali sia per condurre studi di sieroprevalenza impiegando, come già specificato in altre riunioni, metodi di random sampling, sia per elaborare strategie atte a identificare soggetti che, in ragione della loro sieropositività, possono essere considerati protetti dal rischio di acquisire l'infezione da SARS-CoV-2 e di trasmettere la medesima (questi soggetti potrebbero essere tra coloro identificati per una ripresa delle attività produttive del Paese). Allo scopo, si raccomanda d'identificare un gruppo di lavoro che, lavorando anche in sinergia con quanto avviato in alcune regioni, proceda al più presto a validare questi tests sierologici e la loro metodologia d'impiego, evitando ridondanze/ripetizioni d'approccio.

Laboratori di ricerca

In relazione all'appello pubblicato su organi di informazione da un gruppo di ricercatori, appartenenti anche a prestigiose istituzioni accademiche, e successivamente trasmesso alle autorità sanitarie del Paese con cui veniva offerto l'impegno di laboratori di ricerca, il CTS effettua una analisi della situazione tamponi per l'identificazione di Sars-CoV-2 in Italia. Dopo una valutazione del percorso e della tempistica che intercorrono tra il prelievo e la disponibilità del risultato per il clinico che ha disposto l'esame, a prescindere dal tempo netto per l'effettuazione del test, il CTS ritiene che la procedura rientri tra quelle precipuamente diagnostiche. Tali procedure sono già disponibili presso i Laboratori degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, enti vigilati dal Ministero della Salute, che sono stati già interessati per aumentare la capacità di risposta nel corso dell'epidemia.

Pertanto, nel ringraziare i proponenti del contributo e della sensibilità valuta che sia preferibile per le Autorità regionali di coinvolgere, man mano che altri test diagnostici commerciali diventano disponibili, altri laboratori primariamente diagnostici delle strutture ospedaliere del Paese. Le Regioni sono responsabili della procedura di accreditamento dei laboratori nel rispetto dei requisiti tecnici, strutturali, professionali e di sicurezza di cui al D.P.R 14 gennaio 1997.

Il CTS si riserva di analizzare un eventuale futuro coinvolgimento dei laboratori di ricerca nel caso in cui la situazione ne suggerisse l'utilizzazione.

Impiego dei dispositivi di protezione delle vie aeree

Il CTS recepisce il parere del GdL "DPI" sull'utilizzo dei dispositivi di protezione delle vie aeree, di cui si riporta la classificazione d'uso:

- Le **mascherine chirurgiche** hanno lo scopo di evitare che chi le indossa contami l'ambiente, in quanto limitano la trasmissione di agenti infettivi e ricadono nell'ambito dei dispositivi medici di cui al D.Lgs. 24 febbraio 1997, n.46 e s.m.i.. Sono utilizzate in ambiente ospedaliero e in luoghi ove si presti assistenza a pazienti (ad es. case della salute, ambulatori, ecc.). Le mascherine chirurgiche, per essere sicure, devono essere prodotte nel rispetto della norma tecnica UNI EN 14683:2019 (scaricabile gratuitamente dal sito <https://www.uni.com>), che

prevede caratteristiche e metodi di prova, indicando i requisiti di: resistenza a schizzi liquidi, traspirabilità, efficienza di filtrazione batterica e pulizia da microbi. La norma tecnica di riferimento UNI EN ISO 10993-1:2010 (scaricabile gratuitamente dal sito <https://www.uni.com>) ha carattere generale per i dispositivi medici e prevede valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio.

- **I facciali filtranti (mascherine FFP2 e FFP3)** sono utilizzati in ambiente ospedaliero e assistenziale per proteggere l'utilizzatore da agenti esterni (anche da trasmissione di infezioni da goccioline e aerosol), sono certificati ai sensi di quanto previsto dal D.lgs. n. 475/1992 e sulla base di norme tecniche armonizzate (UNI EN 149:2009, scaricabili gratuitamente dal sito <https://www.uni.com>). La norma tecnica UNI EN 149:2009 specifica i requisiti minimi per le semimaschere filtranti antipolvere, utilizzate come dispositivi di protezione delle vie respiratorie (denominati FFP2 e FFP3), ai fini di garantirne le caratteristiche di efficienza, traspirabilità, stabilità della struttura attraverso prove e test tecnici.
- **Ogni altra mascherina** reperibile in commercio, diversa da quelle sopra elencate, **NON E' DISPOSITIVO MEDICO NE' DISPOSITIVO DI PROTEZIONE INDIVIDUALE**, può essere prodotta ai sensi dell'art. 16, comma 2, del D.L. 18/2020, sotto la responsabilità del produttore che deve comunque garantire la sicurezza del prodotto (a titolo meramente esemplificativo: che i materiali utilizzati non sono noti per causare irritazione o qualsiasi altro effetto nocivo per la salute, non sono altamente infiammabili, ecc.). Per dette mascherine non è prevista alcuna valutazione dell'ISS e dell'INAIL. Le mascherine in questione non possono essere utilizzate in ambiente ospedaliero o assistenziale in quanto, non hanno i requisiti tecnici dei dispositivi medici e dei dispositivi di protezione individuale. Chi la indossa **DEVE COMUNQUE RISPETTARE LE NORME PRECAUZIONALI SUL DISTANZIAMENTO SOCIALE E LE ALTRE INTRODOTTE PER FRONTEGGIARE L'EMERGENZA COVID-19.**

Situazione Terapie Intensive Pediatriche

Si acquisiscono le informazioni circa i ricoveri in terapia intensiva dei pazienti pediatrici che, ad oggi, vedono solo 6 bambini ricoverati per COVID-19 in TIP: tre a Bergamo, uno a Brescia, uno a Milano e uno ad Ancona. Nessun bambino nella fascia di età 0-18 anni è deceduto dall'inizio della fase epidemica.

Alcune Unità Operative Complesse di rianimazione pediatrica hanno dato ospitalità al ricovero di pazienti adulti per supportare le Rianimazioni ordinarie.

Ad oggi, risultano operativi 31 posti di Terapia Intensiva Pediatrica complessivi nelle Regioni Campania, Puglia, Basilicata, Molise, Abruzzo, Calabria, Sicilia, Sardegna in totale.

Raccomandazioni per bambini

Al fine di migliorare la qualità di vita dei bambini durante la permanenza a casa nella vigenza del periodo di contenimento del contagio, il CTS propone il seguente modello di approccio:

1. Organizzare la giornata secondo un preciso schema (dal risveglio, fino all'ora di dormire), nel rispetto di quelli che erano gli orari pre-coronavirus (vedi schema proposto).
2. Evitare di tenere sempre accesa la televisione e/o la radio, ma selezionare, ogni giorno, cosa vedere (importante evitare che si tratti sempre di coronavirus).
3. Se si dispone di spazi all'aperto (terrazze, giardini, cortili) programmare 1 ora al giorno di attività libera, ma nel rigoroso rispetto del distanziamento sociale (non necessario tra conviventi non a rischio).
4. Coinvolgere i bambini, in rapporto all'età, nelle attività domestiche (riordinare).
5. Coltivare o iniziare un hobby (collezionare qualcosa, musica, arte, ecc.).
6. Insegnare a cucinare, in rapporto all'età, e a mangiare (cosa, quanto, come).
7. Se possibile e nel rispetto del distanziamento sociale, farsi accompagnare a fare la spesa (1 adulto – 1 bambino).
8. Coltivare l'igiene personale in autonomia (dal lavaggio delle mani, al lavaggio dei denti, alla doccia e/o bagno) e l'igiene degli ambienti (cambiare l'aria almeno 2 volte al giorno).
9. Insegnare a fare attività motoria in casa, almeno 1 ora al giorno e, se possibile, a finestra aperta.

10. Raccontiamoci (ogni componente del nucleo familiare racconta qualcosa a turno).

Il CTS propone altresì il modello della giornata:

- Sveglia
- Bagno
- Colazione (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Igiene personale
- Attività domestiche
- Attività "scolastiche"
- Contatto telefonico e/o video con amici e parenti (nonni, zii, cugini)
- Pranzo (compreso sparecchiare e mettere in ordine)
- Attività libera (televisione, computer, ecc)
- Attività "scolastiche"
- Merenda (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Uscita di casa (dal cortile, alla spesa)
- Attività ludico/ricreativa (hobby)
- Cena (compreso sparecchiare, mettere in ordine e lavaggio denti)
- Igiene personale
- A letto (lettura e/o favola)

Protocollo INAIL-CNOP

INAIL in collaborazione con CNOP, metterà a punto un protocollo per la gestione del rischio da burn-out fra gli operatori sanitari che possa offrire una rete omogenea di supporto psicosociale agli operatori, con l'obiettivo di dare risposte concrete e rapide ad un tema centrale già richiamato dall'OMS in correlazione all'emergenza.

Pareri

- Il GdL "Dispositivi di Protezione" ha esaminato la documentazione allegata alla richiesta relativa all'immissione sul mercato italiano dei prodotti della Argaman Technology Ltd, rappresentando che la maschera proposta (BioblocX reusable face mask) NON è un dispositivo di protezione individuale. Dalla documentazione presentata e da ulteriori ricerche svolte risulta che lo strato più esterno è costituito da tessuto contenente Argo 9825 (EPA registered # 91367-1)

composto da ossido rameoso/argento e zinco. L'EPA ha registrato tale prodotto come pesticida e non come un composto antimicrobico ad uso umano. Inoltre, la maschera non è stata approvata dal NIOSH ed è in attesa di valutazione da parte della FDA. Il ruolo di EPA nella certificazione del prodotto presente nello strato più esterno della maschera è ben chiarito nell'articolo di Michaels HT. et al. From Laboratory Research to a Clinical Trial: Copper Alloy Surfaces Kill Bacteria and Reduce Hospital-Acquired Infections. Health Environments Research & Design Journal 2015, Vol. 9(1) 64-79. Inoltre, sul sito <https://www.respilon.com/> è disponibile una certificazione da cui risulta che i test per l'analisi della efficacia di filtrazione della maschera non rispettano gli standard di riferimento europeo (EN 149:2009). In conclusione, non si ritiene che il prodotto abbia caratteristiche tali da garantire la protezione della salute nei confronti del Coronavirus.

- I ventilatori WV 100, WVVM17, WVVM20 sembrano ventilatori da terapia intensiva. I riferimenti tecnici presenti nella brochure di presentazione di questi ventilatori sono insufficienti per una corretta valutazione, per di più senza tests su banco. La brochure espone le modalità ventilatorie che ogni singolo ventilatore è in grado di offrire, ma manca del necessario dettaglio tecnico per le macchine WVVM17, WVVM20.
- I dati tecnici del ventilatore WV100 ne limitano l'uso nei pazienti più severi in quanto non sono in grado di erogare livelli di PEEP superiori ai 10 cmH2O.
- I ventilatori AOKAI MJ560B5, B4, B3, B2, B1 sono tutti ventilatori da Anestesia, i ventilatori AV 2000 B3, B2, B1 sono tutti ventilatori per TI con diverso grado di performance in ragione di alcune differenze tecniche nella erogazione delle varie modalità di ventilazione e range di allarmi. Leggendo le specifiche riportate nel depliant pubblicitario, solo gli AV2000 B3 e B2 appaiono maggiormente compatibili con i requisiti minimi richiesti. Sono inoltre dotati di umidificatore attivo a campana con piastra riscaldatrice, da approfondire se compreso nell'offerta. Tutti questi ventilatori non hanno il marchio EU CE e la valutazione è da ritenersi "cartacea" non avendo la possibilità di testare le macchine su banco.
- Il ventilatore PA 700 B medical ventilator è un ventilatore da TI con prestazioni limitate (ad esempio max range di PEEP 10 e frequenza respiratoria max 20 atti)

che non lo rendono idoneo per i pazienti con ARDS che necessitano di PEEP e FR più alte) marchio cinese CE, no EU CE

- I documenti riguardanti il FS20200326-Ventilator e i generatori di O₂ 5L/min e 8 L/min serie V Dual flow sono offerte economiche e non documenti tecnici.
- I concentratori della serie V, HG e Mini, in parte già valutati sono concentratori di O₂, tutti senza marchio EU CE, con differenti prestazioni. Le schede sono sfocate e di difficile lettura, ma da ciò che si riesce a desumere è necessario distinguere la capacità di erogazione di questi apparati: fino a 5-8 L/min adatti per malati ipossiemici meno severi che necessitano FiO₂ fino al 35%, se viene utilizzata la Maschera di Venturi. I concentratori che erogano 15L/min possono essere utilizzati anche per malati che abbisognano di FiO₂ > 40%.
- Il ventilatore Resmed VPAPST è stato già valutato.
- L'esame della fotografia del ventilatore Cirius C6 reca una scarsa scheda tecnica insufficiente per una valutazione. Colpisce che la foto mostri il ventilatore con 2 bombole di gas medicali, per cui le connessioni e la tipologia di riduttori di pressione necessari non possono essere valutati.

Quanto riportato è desunto dall'analisi cartacea dalle caratteristiche presenti nelle brochures, senza possibilità di tests e verifiche espletati direttamente sulle macchine presentate.

- In merito alle pompe infusionali, queste sembrano coerenti con i requisiti delle usuali pompe infusionali utilizzate in TI.
- Analogamente appare anche per ulteriori materiali come i Trocar; tuttavia è da ricordare che le uniche informazioni acquisibili sono riportate nelle brochure, senza scheda tecnica con accurata descrizione dei prodotti.
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su TOCILIZUMAB ROCHE (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su SARILUMAB (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su TOCI (allegato).

- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su EMAPALOMAB-ANAKINRA (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su RAME 64 (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su CORYNEBACTERIUM PARVUM (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su MSC EXOSOMES (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio clinico su PEROSSIDO (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio sperimentale su COLCHICINA (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere NON favorevole della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA per studio osservazionale su COLCHICINA (allegato).

Il CTS conclude la seduta alle ore 15,25.

	PRESENTE	ASSENTE
Dr Agostino MIOZZO		
Dr Fabio CICILIANO		
Dr Alberto ZOLI	IN TELECONFERENZA	
Dr Giuseppe IPPOLITO		
Dr Claudio D'AMARIO		
Dr Franco LOCATELLI		
Dr Alberto VILLANI		
Dr Silvio BRUSAFERRO		
Dr Mauro DIONISIO	IN TELECONFERENZA	
Dr Luca RICHELDI		
Dr Giuseppe RUOCCO		X
Dr Andrea URBANI		X
Dr Massimo ANTONELLI		
Dr Roberto BERNABEI		
Dr Francesco MARAGLINO		

Dr Sergio IAVICOLI		
Dr Achille IACHINO		X
Dr Giovanni REZZA	IN TELECONFERENZA	
Dr Ranieri GUERRA		X
Dr Walter RICCIARDI	IN TELECONFERENZA	
Dr Nicola SEBASTIANI		

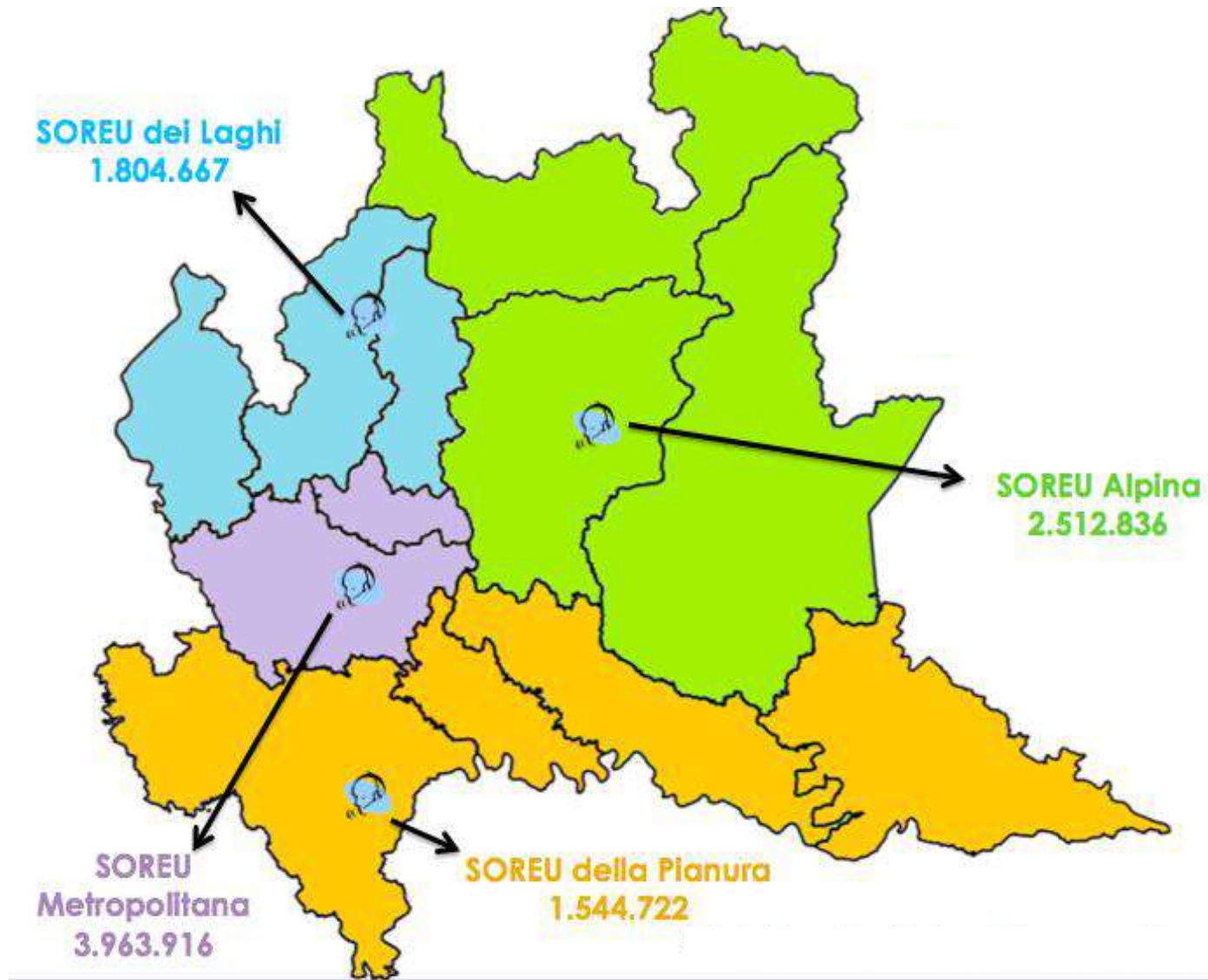




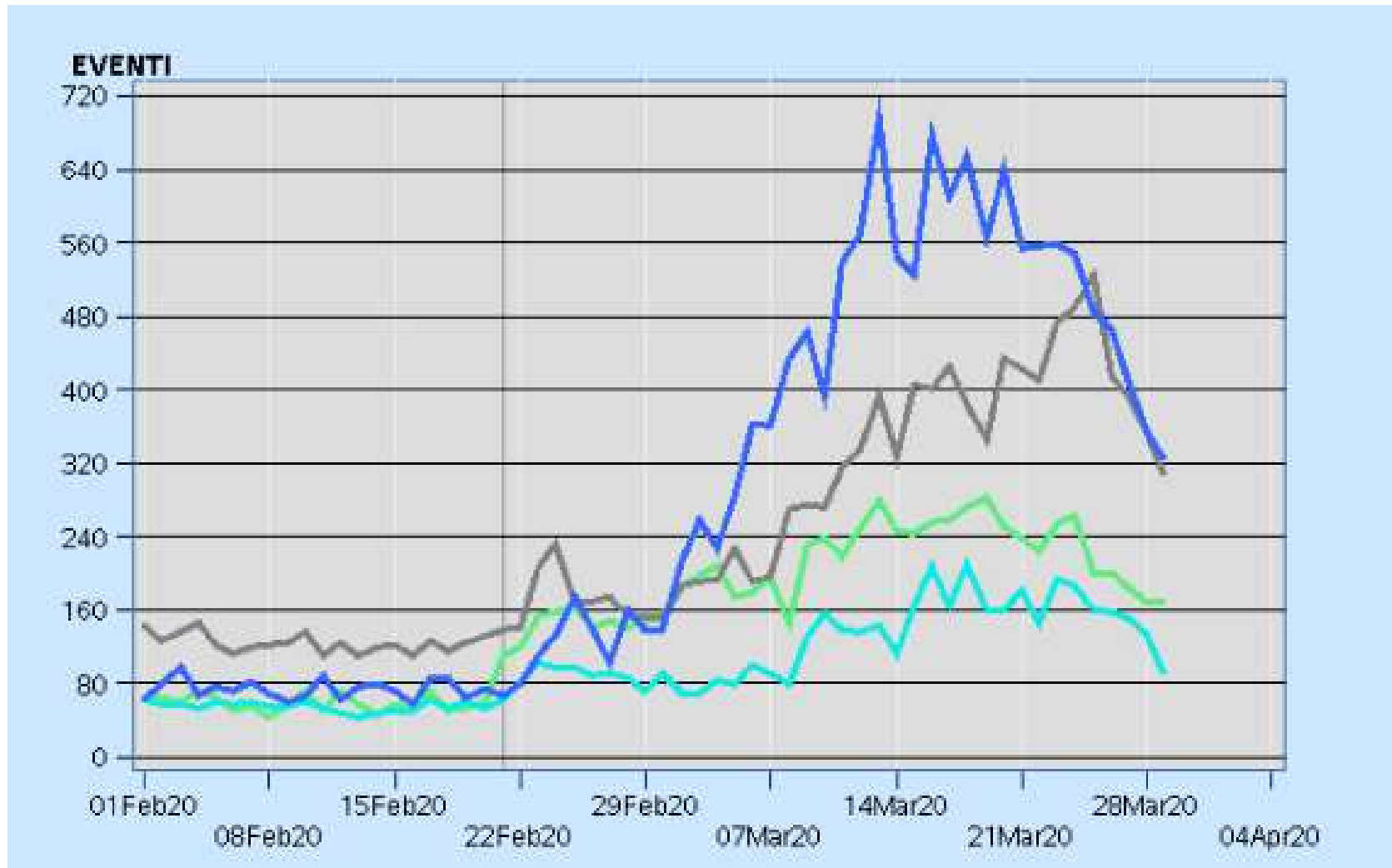

PANDEMIA COVID 19

MONITORAGGIO ATTIVITA' 118

Sale Regionali Emergenza Urgenza AREU

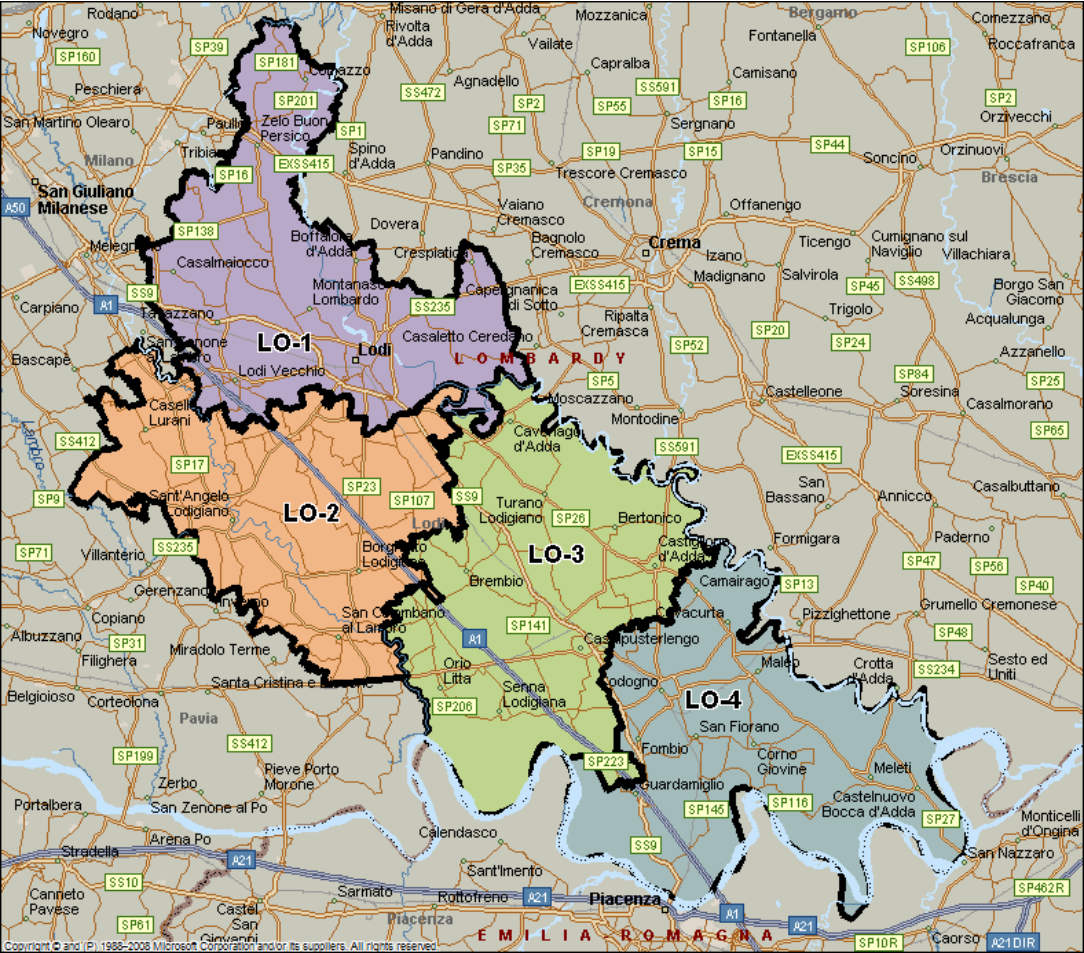


Trend eventi respiratori e infettivi per le 4 SOREU dal 1/02/20



SOREU ALPI
SOREU LAGHI
SOREU METRO
SOREU PIANURA

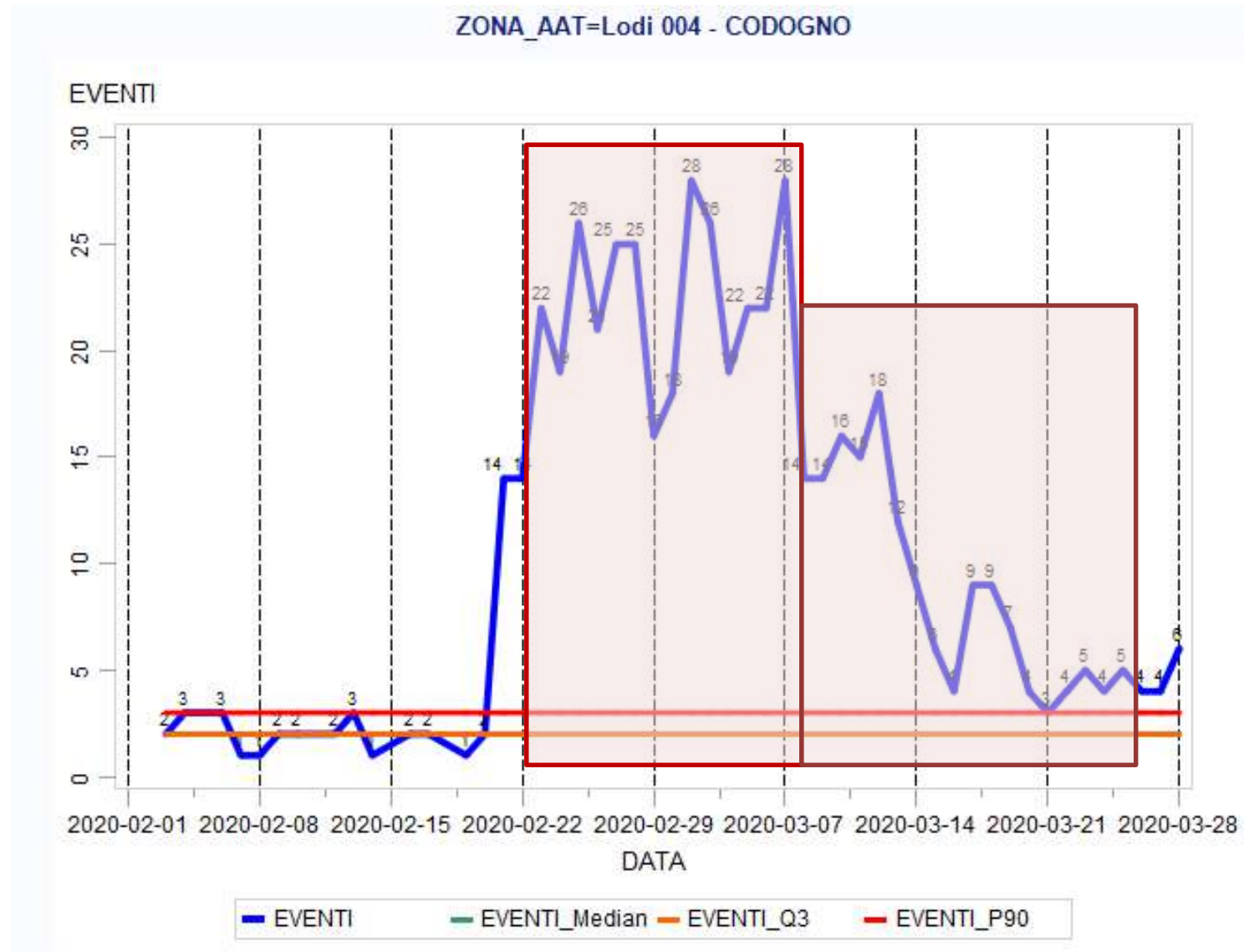
Zone Articolazioni Aziendali AREU



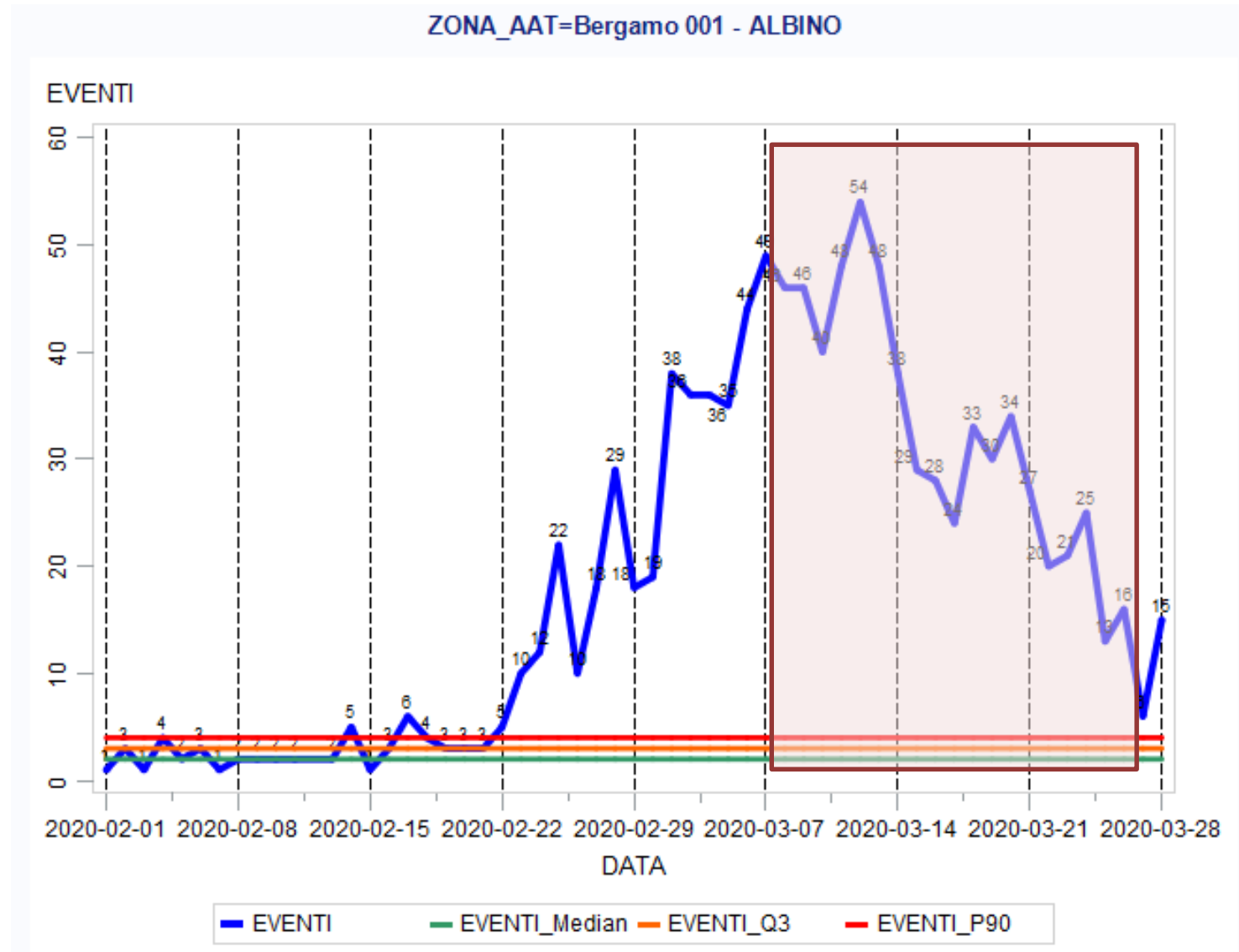
Principali Provvedimenti nazionali per il Contenimento

- **DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 23 febbraio 2020**
- **Comuni interessati dalle misure urgenti di contenimento del contagio.** Nella Regione Lombardia: a) Bertonico; b) Casalpusterlengo; c) Castelgerundo; d) Castiglione D'Adda; e) Codogno; f) Fombio; g) Maleo; h) San Fiorano; i) Somaglia; j) Terranova dei Passerini.
- **DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 8 marzo 2020**
- Misure urgenti di contenimento del contagio **nella regione Lombardia** e nelle province di Modena, Parma, Piacenza, Reggio nell'Emilia, Rimini, Pesaro e Urbino, Alessandria, Asti, Novara, Verbano-Cusio-Ossola, Vercelli, Padova, Treviso, Venezia

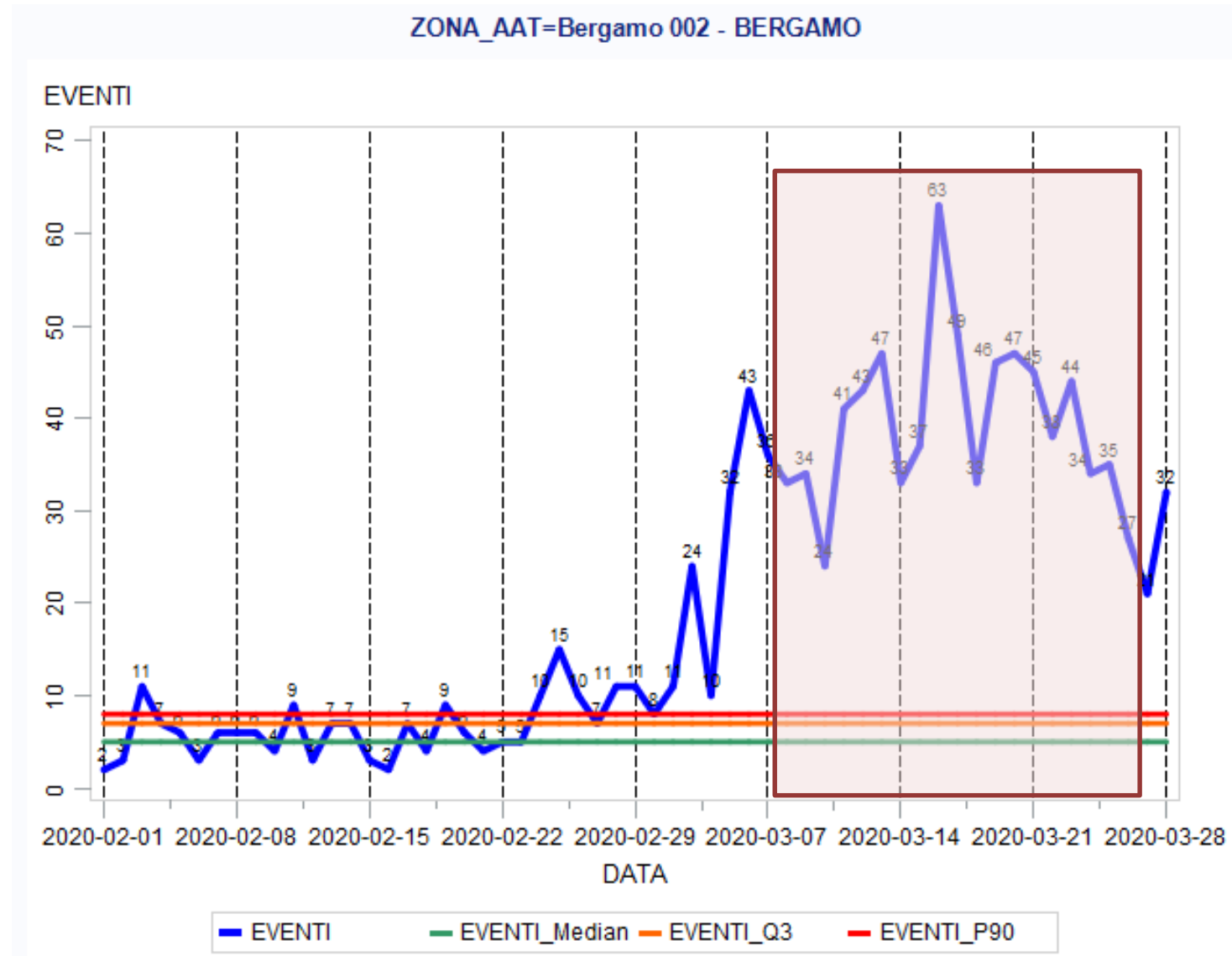
AAT Lodi zona 4 - Trend eventi respiratori e infettivi



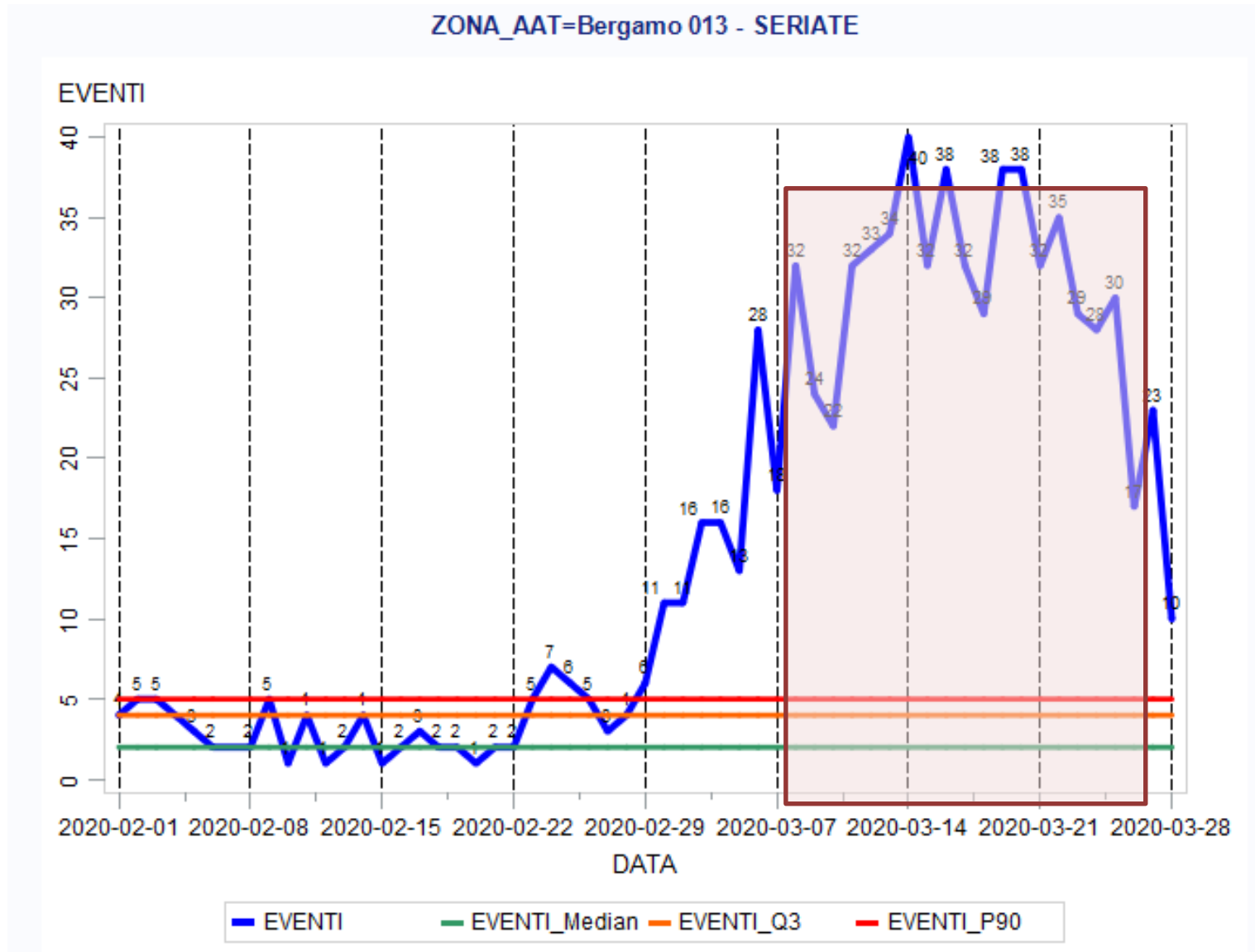
AAT Bergamo zona 1 - Trend eventi respiratori e infettivi



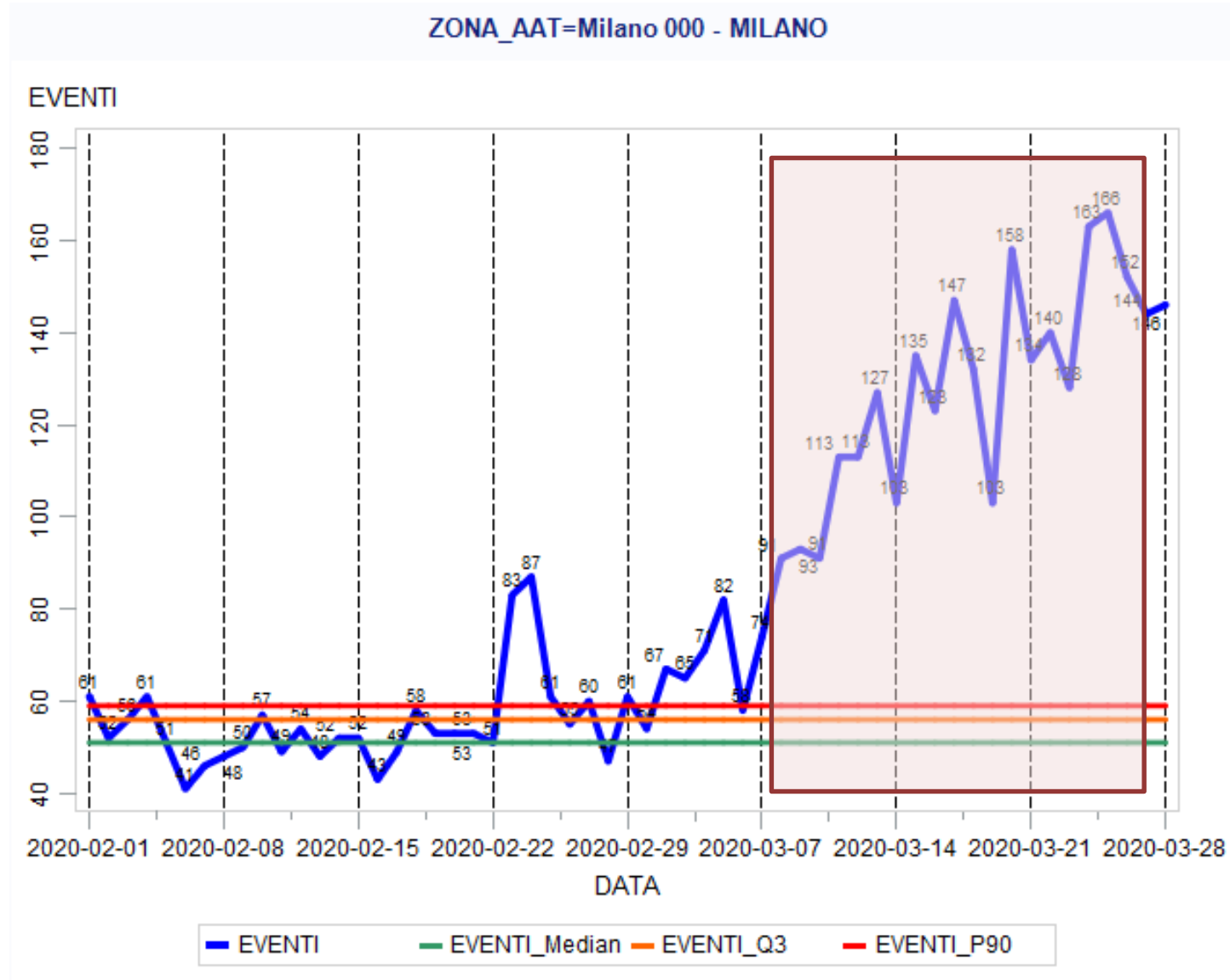
AAT Bergamo zona 2 - Trend eventi respiratori e infettivi



AAT Bergamo zona 13 - Trend eventi respiratori e infettivi



AAT Milano zona 0 (Milano) - Trend eventi respiratori e infettivi



Alla luce dell'evoluzione epidemiologica dell'infezione, viene discussa, su proposta del Ministro della Salute, l'attivazione di gruppi di lavoro che focalizzino in maniera rigorosa dal punto di vista scientifico e con rapida efficacia operativa le riflessioni e le proposte su alcuni temi di rilevanza strategica:

- Diagnostica
- Tracking tecnologico
- Modelli organizzativi assistenziali
- Modelli decisionali per il ripristino della mobilità dei cittadini.

Per quanto attiene il tracking tecnologico, si sottolinea che alcune esperienze internazionali maturate in questi ultimi mesi indicano che alcune soluzioni sono state in grado di ricostruire tempestivamente una precisa mappa dei contagi e di contribuire a tenere sotto controllo il diffondersi dell'epidemia.

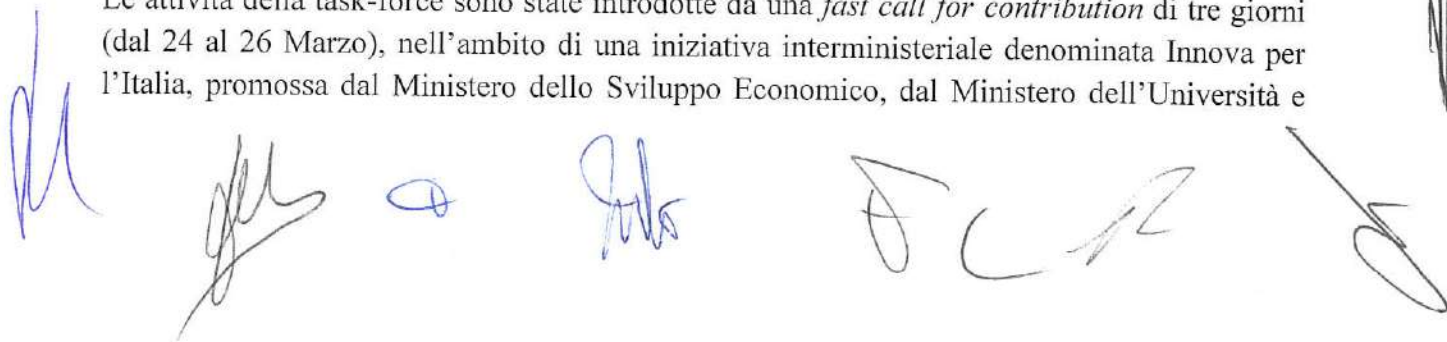
Si tratta in particolare di misure di contenimento della trasmissione virale, realizzate mediante "contact tracing" in modalità geolocalizzata, e con tecnologie di prossimità, da applicare nel rispetto dell'anonimato e delle norme sulla privacy.

In Corea del Sud, ad esempio, è stata osservato grazie all'utilizzo di Big Data nella mappatura e nel contenimento dell'epidemia (Abbott S, Hellewell J, Munday J et al. *Temporal variation in transmission during the COVID-19 outbreak*. Centre for Mathematical Modelling of Infectious Disease, 2020 (available at: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/current-patterns-transmission/global-time-varying-transmission.html>) - una variazione nel tempo del tasso effettivo di riproduzione, ottenuto individuando tempestivamente e precisamente gli "hot spot" di potenziale contagio su cui focalizzare le azioni di prevenzione.

Recenti ricerche scientifiche sull'epidemia di COVID-19 (Ferretti L, Wymant C, Kendall M et al, *Quantifying dynamics of SARS-CoV-2 transmission suggests that epidemic control and avoidance is feasible through instantaneous digital contact tracing* 2020; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20032946> (available at: <https://bdi-pathogens.shinyapps.io/covid-19-transmission-routes/>) sottolineano che la sola esecuzione di test biologici non risulta essere abbastanza tempestiva per ridurre la trasmissione dei contagi a causa del ritardo di insorgenza dei sintomi rispetto all'infettività e della tardiva disponibilità dei risultati seguiti da interventi di isolamento dei positivi e di quarantena dei contagiati.

In questo contesto, è stata istituita presso il Ministero dell'Innovazione tecnologica e la digitalizzazione, una task-force multidisciplinare, nata a supporto del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per rilevare e valutare le migliori soluzioni tecnologiche disponibili per governare la diffusione e l'impatto dell'epidemia da Sars-Cov-2.

Le attività della task-force sono state introdotte da una *fast call for contribution* di tre giorni (dal 24 al 26 Marzo), nell'ambito di una iniziativa interministeriale denominata Innova per l'Italia, promossa dal Ministero dello Sviluppo Economico, dal Ministero dell'Università e

The bottom of the page features several handwritten signatures and initials in blue ink. From left to right, there is a large, stylized signature, followed by a smaller signature, a circular mark, another signature, and a series of initials including 'FC' and 'R'. On the far right, there is a vertical signature and a large, bold checkmark.

della Ricerca, dal Ministero per l'Innovazione Tecnologica e la digitalizzazione, dal Ministero della Salute.

La task-force COVID-19, suddivisa in sottogruppi di lavoro, ciascuno con specifiche expertise, attività e funzioni, ha il compito di provvedere a:

- a) l'individuazione delle migliori soluzioni tecnologiche immediatamente utilizzabili per governare l'emergenza epidemica, con proposta di eventuali modifiche di facile e rapida realizzazione;
- b) lo studio di strategie per la creazione di un ecosistema digitale per l'integrazione di dati sanitari e amministrativi su scala nazionale;
- c) la verifica che le soluzioni digitali eleggibili per rispondere all'emergenza epidemica, siano applicabili nel rispetto della normativa vigente a garanzia dei diritti civili dei cittadini;
- d) la stima delle ricadute sociali ed economiche prevedibili in assenza di interventi supportati dall'uso della tecnologia anche mediante comparazione su scala internazionale.

Il processo per la rilevazione e la valutazione delle tecnologie digitali da mettere in campo per contrastare l'emergenza epidemica, si è focalizzato su due categorie e in particolare su: le tecnologie per l'identificazione dei casi di potenziale contagio (*contact-tracing*); le tecnologie per l'erogazione di servizi assistenziali da remoto ai pazienti in quarantena.

Il lavoro svolto dalla task-force COVID-19 permetterà quindi al decisore politico di conoscere soluzioni e opportunità che le tecnologie digitali possono offrire nella gestione dell'emergenza sanitaria, anche alla luce delle esperienze già condotte in altri Paesi; e gli consentirà, inoltre, di scegliere la strategia migliore per implementare in tempi brevi un ecosistema digitale a valenza nazionale così rispondendo in modo efficiente alle esigenze di contenimento dell'epidemia ed alla ripresa del Paese Italia.

La rapida diffusione del contagio in Italia ha infatti già messo fortemente sotto pressione il Sistema Sanitario Nazionale, e richiesto l'adozione di importanti misure restrittive su tutto il territorio nazionale (da ultimo in tal senso il Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri del 11 marzo 2020). L'uso sistemico delle tecnologie emergenti, la teleassistenza, l'integrazione di banche dati, possono invece significativamente contribuire a contenere il contagio da coronavirus SARS-CoV-2, a decongestionare il sistema sanitario italiano, a liberare la popolazione dall'emergenza sanitaria.

Le tecnologie digitali implementate dovranno, ovviamente, avere particolare cura anche degli aspetti che ineriscono alla cybersicurezza del Paese.

A series of handwritten signatures in blue ink, including a large stylized 'd', a signature that appears to be 'ghe', a signature that appears to be 'hbs', the letters 'FL', a signature that appears to be 'R', and a signature that appears to be 'm'. There is also a small circle and a vertical line to the right of the signatures.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 27/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 27.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 29.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO PER VALUTARE LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA POLMONITE GRAVE DA COVID-19
PROMOTORE (profit)
SPONSOR: F. Hoffmann-La Roche Ltd
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Il farmaco in studio è il tocilizumab, anticorpo contro il recettore dell'IL-6. Vi sono dati che supportano che nel contesto della polmonite interstiziale da SARs-Cov2 vi sia una esagerata risposta infiammatoria che in parte o in una parte dei pazienti, coinvolge l'interleukina 6. Vi sono altresì dei dati preliminari, pubblicati su un repository cinese, che fanno immaginare che il tocilizumab possa essere efficace per quanto la casistica studiata era eterogenea e molto piccola. In questo senso il razionale a supporto dello studio è identico ai due precedenti studi già approvati sullo stesso farmaco. Il vantaggio della presente

proposta risiede nel disegno dello studio randomizzato, questa volta in doppio cieco, e quindi potenzialmente più capace di offrire una risposta più adeguata rispetto alla reale superiorità del tocilizumab verso placebo in pazienti ospedalizzati, con polmonite e quadro clinico grave.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di TCZ in combinazione con SOC rispetto al placebo corrispondente in combinazione con SOC in pazienti adulti ricoverati con polmonite grave da COVID-19.

I pazienti saranno randomizzati non appena possibile dopo lo screening secondo un rapporto 2:1 per ricevere il trattamento in cieco rispettivamente con TCZ o con un placebo corrispondente. Il trattamento dello studio deve essere somministrato in combinazione con SOC. La randomizzazione sarà stratificata per regione geografica (Nord America, Europa, e altri) e ventilazione meccanica (sì, no).

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Questo studio mira ad arruolare circa 330 pazienti ricoverati in ospedale con polmonite grave da COVID-19

criteri di inclusione:

Per accedere allo studio, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

- Modulo di consenso informato firmato da qualsiasi paziente in grado di fornire il consenso o, quando il paziente non è in grado di fornire il consenso, dal suo rappresentante legale
- Età ≥ 18 anni alla data della firma del modulo di consenso informato
- Capacità di attenersi al protocollo dello studio, secondo il parere dello sperimentatore
- I ricoverati con polmonite da COVID-19 confermata secondo i criteri dell'OMS (inclusa una PCR positiva per qualsiasi campione; ad es., vie respiratorie, sangue, urine, feci, altri fluidi corporei) ed evidenziata da radiografia del torace o TAC
- $SpO_2 \leq 93\%$ o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg
- Per le donne in età fertile: consenso all'astinenza (evitare rapporti eterosessuali) o all'uso di un metodo contraccettivo, come definito di seguito: Le donne devono astenersi da rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi con un tasso di fallimento $<1\%$ all'anno durante il periodo di trattamento e per i 28 giorni successivi alla dose finale di TCZ.
- Per gli uomini: consenso a praticare l'astinenza (astensione da rapporti eterosessuali) o a utilizzare un preservativo e consenso ad astenersi dalla donazione di sperma

criteri di esclusione:

- Gravi reazioni allergiche note a TCZ o ad altri anticorpi monoclonali
- Infezione da TBC attiva
- Sospetta infezione batterica, micotica, virale o altra infezione attiva (oltre a COVID-19)
- In base al giudizio dello sperimentatore, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dalla fornitura di trattamenti
- Aver ricevuto farmaci antirigetto per via orale o farmaci immunomodulatori (compreso TCZ) negli ultimi 6 mesi
- Partecipare ad altri studi clinici del farmaco (la partecipazione alle sperimentazioni antivirali del COVID-19 può essere consentita se approvata dal responsabile del monitoraggio medico)
- ALT o AST $> 10 \times$ ULN rilevato entro 24 ore allo screening o al basale (secondo i range di riferimento del laboratorio locale)

- ANC

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assegnati al braccio attivo riceveranno una o due dosi di tocilizumab (TCZ) tramite infusione endovenosa a una dose di 8 mg/kg per via endovenosa fino a un massimo di 800 mg per dose.

I pazienti nei quali, secondo il parere del medico curante, la progressione al decesso è imminente e inevitabile entro le 24 ore successive, indipendentemente dai trattamenti forniti, saranno esclusi dallo studio. I pazienti con tubercolosi (TB) attiva o con sospetto di infezione batterica, micotica, virale o altro tipo di infezione attiva (oltre a COVID-19) saranno esclusi dallo studio. Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano (come confermato da febbre prolungata o da un peggioramento di almeno una categoria nella scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico), è possibile somministrare una infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assegnati al braccio di confronto riceveranno una o due dosi di placebo per via endovenosa.

TERAPIE CONCOMITANTI

Durante lo studio, la terapia standard di supporto sarà somministrata in base alla pratica clinica.

ESITI

Questo studio valuterà l'efficacia, la sicurezza, la farmacodinamica e la farmacocinetica di tocilizumab (TCZ) rispetto a un placebo corrispondente in combinazione con lo standard di cura (standard of care, SOC) in pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19.

Endpoint primario:

L'obiettivo di efficacia primario per questo studio è valutare l'efficacia di TCZ rispetto al placebo in combinazione con SOC per il trattamento della polmonite grave da COVID-19 sulla base del seguente endpoint:

- Stato clinico valutato usando una scala ordinale a 7 categorie al Giorno 28

Endpoint secondari:

- Tempo di miglioramento clinico (TTCI) definito come un National Early Warning Score 2 (NEWS2) pari a ≤ 2 mantenuto per 24 ore
- Tempo di miglioramento di almeno 2 categorie rispetto al basale su una scala ordinale a 7 categorie dello stato clinico
- Incidenza della ventilazione meccanica
 - Giorni senza supporto ventilatorio al Giorno 28
 - Giorni liberi da insufficienza d'organo al Giorno 28
- Incidenza della degenza nell'unità di terapia intensiva (UTI)
 - Durata della degenza in UTI
- Tempo al fallimento del trattamento clinico, definito come il tempo a decesso, ventilazione meccanica, ricovero in UTI, o ritiro (a seconda di quale evento si verifichi prima)
- Tasso di mortalità nei Giorni 7, 14, 21, 28, e 60
- Tempo alla dimissione dall'ospedale o "pronto per le dimissioni" (come evidenziato da temperatura corporea e frequenza respiratoria normali e da saturazione stabile dell'ossigeno nell'aria ambiente o $\leq 2L$ di ossigeno supplementare)
- Durata della somministrazione di ossigeno supplementare

Endpoint esplorativi:

- Incidenza dell'uso del vasopressore
- Durata dell'uso del vasopressore
- Incidenza di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)
- Durata della ECMO

Lo studio presenta anche degli obiettivi di sicurezza, di studi farmacodinamico e farmacocinetico oltre che di eventuali biomarcatori

Durata dello studio: Si prevede che lo studio avrà una durata totale, dallo screening del primo paziente alla fine dello studio, di circa 10 mesi.

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): I pazienti saranno sottoposti a follow-up per un totale di 60 giorni dopo la prima dose del farmaco dello studio. Per i pazienti che vengono dimessi tra il Giorno 28 e il completamento dello studio, le visite possono essere condotte per telefono.

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio potrebbe aggiungere delle informazioni importanti sull'efficacia e sicurezza del tocilizumab in pazienti ospedalizzati e con polmonite grave, rispetto ai protocolli già valutati, a causa del suo disegno randomizzato e in doppio cieco. Il tema principale dello studio è rappresentato dalla presenza di un braccio di placebo che non riceve il farmaco. Per quanto il tocilizumab, nell'urgenza, sia quasi diventato standard of care in Italia, anche per la sua disponibilità iniziale, non vi sono sufficienti prove che esso modifichi gli *outcome* clinici rilevanti, se non in via aneddotica. Lo studio quindi sarebbe altamente informativo per la comunità dei pazienti senza ledere il rispetto del singolo paziente a ricevere le migliori terapie efficaci. Rimarrebbe alla convinzione del singolo centro in ogni caso la scelta di aderire allo studio o meno. L'*outcome* primario è di rilevanza clinica.

Il limite dello studio potrebbe essere quello di ambire a raccogliere un importante numero di dati per rispondere a quesiti non solo di efficacia e sicurezza ma anche di farmacodinamica e addirittura su eventuali marcatori quali predittori di risposta del farmaco in questi pazienti. E' da notare però che nei diversi centri la diagnostica richiesta non va molto oltre quella standard e molti di questi marcatori sono analizzati centrale.

Si tratta di uno studio multicentrico internazionale e non è chiaro quanti centri e pazienti italiani entreranno in questo studio. Preoccupa la fattibilità dello studio in questa situazione di emergenza.

PARERE CTS

PARERE FAVOREVOLE con le seguenti raccomandazioni:

- poiché si tratta di uno studio multicentrico internazionale e non è chiaro quanti centri e pazienti italiani entreranno in questo studio, preoccupa la fattibilità dello studio in questa situazione di emergenza;
- si raccomanda una particolare attenzione a fare in modo che i centri partecipanti non si sovrappongano nel caso con altri studi creando situazioni competitive che complicano l'approvvigionamento del farmaco.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 08/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: An Adaptive Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of Sarilumab for Hospitalized Patients with COVID-19 (n. protocollo: EFC16844)
PROMOTORE:
SPONSOR: sanofi-aventis Recherche & Développement (profit)
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Il razionale a sostegno di questo studio si basa principalmente sulla somiglianza farmacologica del sarilumab con un altro anticorpo monoclonale antagonista del recettore interleukina 6, il tocilizumab, che ha presenta alcuni preliminari dati di efficacia clinica nel migliorare i sintomi e gli effetti collegati al rilascio di citochine in pazienti con COVID 19 e g. Il sarilumab è anch'esso attualmente commercializzato con un'indicazione terapeutica per l'artrite reumatoide in formulazione sottocute. Pur non essendoci un'ampia esperienza con formulazione endovena, e per le dosi proposte in questo protocollo, l'adeguatezza per l'uso di sarilumab per via IV in questo è supportata dall'elevato grado di bio-somiglianza di sarilumab con tocilizumab. Inoltre è stata documentata una somiglianza con il tocilizumab in studi di farmacocinetica, farmacodinamica oltre ad un simile profilo di sicurezza.

TIPO DI STUDIO Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità. Studio adattativo, multicentrico (internazionale) di Fase 2/3 randomizzato in doppio cieco verso placebo. Lo studio intende valutare l'efficacia e la sicurezza del sarilumab verso placebo in pazienti adulti ospedalizzati con COVID 19. Si tratta di uno studio a tre braccia parallele dove i pazienti saranno randomizzati in un rapporto 2: 2: 1 con sarilumab 400 mg IV, 200 mg IV o placebo in maniera stratificata. La randomizzazione sarà stratificata per gravità di malattia (grave, critico, disfunzione organica multi-sistema) e uso di corticosteroidi sistemici per COVID-19 (Sì, No). Questo studio consente i seguenti adattamenti: abbandono di un gruppo di trattamento per motivi di sicurezza; conferma o modifica degli endpoint per la fase 3; e rivalutazione della dimensione del campione in Fase 3. Pertanto, gruppi di trattamento in Fase 3 e l'analisi per la porzione di Fase 3, oppure le analisi dello studio combinato di Fase 2/3 dipenderanno dagli endpoint finali e dai gruppi di trattamento.
POPOLAZIONE IN STUDIO breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione Lo studio stima di avere un campione generale di circa 300 pazienti. La Fase 2 dello studio arruolerà circa 100 (40:40:20) pazienti mentre i rimanenti 200 pazienti verranno arruolati nella fase 3 (80:80:40). La numerosità della Fase 3 verrà modulata sulla base dei risultati ottenuti nella Fase 2. <u>Criteri di Inclusione:</u> Pazienti maschi e femmine adulti ospedalizzati (di età ≥ 18 anni) con COVID-19. <u>Criteri di esclusione:</u> non presenti
INTERVENTO Specificare trattamento e n. pazienti I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione saranno randomizzati (2:2:1) ad uno dei seguenti gruppi di trattamento: • Sarilumab 400 mg e.v. (120 pazienti) • Sarilumab 200 mg e.v. (120 pazienti)
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti • Placebo IV (60 pazienti)
TERAPIE CONCOMITANTI: Non viene specificato se e quali terapie concomitanti sono ammesse
ESITI <u>Esiti primari:</u> Fase 2: <i>Tempo di scomparsa della febbre ($\leq 36.6^{\circ}\text{C}$ (ascella) o $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ (orale), or $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ (rettale o timpanica) dopo almeno 48 senza antipirettici o alla dimissione se prima di 48 h.</i> Fase 3: <i>L'esito finale dipenderà dal risultato dell'esito della fase 2</i>

Esito primario provvisorio della fase 3 ed esito secondario definitive della Fase 3: percentuale di pazienti che presentano i seguenti indici di severità:

1. *morte*
2. *ospedalizzato e in assistenza ventilatoria meccanica invasive o ECMO*
3. *ospedalizzato in ventilazione non invasive o con device ad alto flusso di O₂*
4. *ospedalizzato con necessità di O₂*
5. *ospedalizzato senza necessità di O₂*
6. *non ospedalizzato*

Esiti secondari:

Fase 2:

- *l'esito chiave è il tempo di miglioramento dell'ossigenazione T (aumento di SpO₂/FiO₂ di almeno 50 punti rispetto al nadir per almeno 48 ore*
- *modifica media dell'indice di severità rispetto al base line ai giorni: 3, 5, 8, 11, 15, e 29 (o fino alla dimissione)*
- *ecc.*

Fase 2 e 3:

- *tempo di risoluzione della febbre*
- *t di miglioramento dell'ossigenazione*
- *t di modifica dello score NEWS2 rispetto al basale*
- *ecc*
- *tutte le cause di morte*

Fase 3:

- *modifica media dell'indice di severità rispetto al base line ai giorni: 3, 5, 8, 11, 15, e 29 (o fino alla dimissione)*

Fase 2 e 3:

- *Esiti di sicurezza*

Endpoint esplorativi:

si

E' previsto un independent data monitoring committee (IDMC): SI

Viene analizzata anche la riduzione del n. di neutrofili nei primi 12 pazienti per verificare i dati di sicurezza in particolare rispetto al rischio di infezioni considerato che l'effetto sulla IL6 e sul calo dei neutrofili è dose dipendente, ma con la dose ev il calo è più rapido

Durata dello studio: complessivamente 60 gg

durata della somministrazione del farmaco: almeno una dose

Periodo di arruolamento: 1 gg

Periodo di Follow-up: daily follow-up 28 gg

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adequatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Manca l'identificazione del promotore, del *principal investigator* e dei centri partecipanti.

Lo studio ha un buon presupposto fisiopatologico. È uno studio adattativo che però non presenta una chiara definizione del come evolverà rispetto a criteri, tempi ed esiti. In particolare, non è chiaro come e quando la Fase 3 verrà attivata rispetto alla fase 2.

Le caratteristiche della popolazione studiata non sono definite (mancano completamente i criteri di inclusione ed esclusione).

I tempi della somministrazione del farmaco non sono esplicitati non essendo chiaro se viene utilizzata una sola dose o almeno una sola dose.

Manca qualsiasi riferimento rispetto ad una rescue therapy in caso di peggioramento clinic.

Sulla base di tali considerazioni, la CTS esprime un parere SOSPENSIVO sullo studio in oggetto. Qualora il proponente fosse in grado di chiarire/integrare i punti sopra evidenziati, lo studio potrà essere sottoposto nuovamente all'esame della Commissione.

VALUTAZIONE DELLE INTEGRAZIONI DEL PROPONENTE

Il proponente ha risposto a tutti i quesiti sollevati dalla CTS e si ripromette di inserire i cambiamenti richiesti in un unico emendamento insieme a quelli sollecitati dalle altre Agenzie regolatorie di Germania, Spagna e Francia.

In particolare,

1. Per quanto riguarda la richiesta di una migliore definizione dei tempi di conduzione delle due Fasi di studio, 2 e 3, il proponente precisa che è stata pianificata una data limite per le analisi dei dati della Fase 2 in riferimento al giorno in cui circa 100 pazienti con malattia grave avranno raggiunto il 15simo giorno post trattamento. Tutti i pazienti randomizzati prima di tale data limite verranno inclusi nella fase 2. I pazienti successivamente arruolati saranno inclusi nella popolazione in analisi per la fase 3. L'arruolamento per la fase 3 dello studio non sarà interrotto durante l'analisi dei dati della fase 2. Sulla base dei risultati della Fase 2, sarà possibile apportare adattamenti alla Fase 3, ad esempio per modificare gli endpoint della Fase 3 e rivalutare le dimensioni del campione per la Fase 3 dello studio. Le analisi finali della Fase 3 saranno indipendenti dalla Fase 2. Alla data limite per l'analisi dei dati di fase 2, l'arruolamento sarà aperto a pazienti con malattia grave o critica, nonché a pazienti con disfunzione multi-sistema d'organo. Questi punti saranno chiariti in un emendamento al protocollo.
2. Riguardo ad una migliore definizione dei tempi di somministrazione il proponente chiarisce che lo studio è disegnato per una singola infusione endovenosa di sarilumab 200 mg, sarilumab 400 mg o placebo in un rapporto di randomizzazione 2: 2: 1. Anche questa parte verrà chiarita nell'emendamento proposto
3. In riferimento alla necessità di prevedere una rescue therapy il proponente presenta una serie di terapie immunosoppressive incluso il cortisone.

PARERE CTS

Parere FAVOREVOLE, con la seguente raccomandazione:

1. Nell'emendamento che dovrà essere presentato si raccomanda che i pazienti che partecipano allo studio abbiano, al momento dell'arruolamento, a disposizione una terapia "rescue" che includa un inibitore dell'interleuchina 6.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 09/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 Marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 Marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce di tocilizumab
PROMOTORE <i>(specificare anche se profit o no-profit):</i> Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
SPONSOR: Il farmaco potrebbe essere fornito dall'azienda detentrica dell'AIC
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO <i>(richiedente)</i> Nome e Cognome: Carlo Salvarani <i>et al</i>
CENTRO COORDINATORE <i>(solo per studi multicentrici):</i>
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non specificati al momento della valutazione

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO <i>breve descrizione del rationale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento</i>
Il farmaco in studio è il tocilizumab, anticorpo contro il recettore dell'IL-6. Vi sono dati che supportano che nel contesto della polmonite interstiziale da SARS-Cov2 vi sia una esagerata risposta infiammatoria che in parte o in una parte dei pazienti, coinvolge l'interleukina 6. Vi sono altresì dei dati preliminari, pubblicati su un <i>repository</i> cinese, che fanno immaginare che il tocilizumab possa essere efficace per quanto la casistica studiata era eterogenea e molto piccola.

TIPO DI STUDIO <i>Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.</i> Lo studio è sperimentale, prospettico, randomizzato. E' uno studio di superiorità in cui si cerca di valutare se il trattamento precoce con tocilizumab sia superiore al trattamento con lo stesso farmaco all'aggravamento della patologia (i.e. ingresso in terapia intensiva)
POPOLAZIONE IN STUDIO <i>breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione</i> <u>Criteri di Inclusione:</u> 1. età > 18 anni 2. Consenso informato per la partecipazione allo studio 3. Diagnosi real time PCR dell'infezione da Sars-CoV2 4. Ricovero in Ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale (TAC torace ad alta risoluzione, Rx torace o ecografia polmonare) 5. Presenza di sindrome da distress respiratorio, definito da: • PaO₂/FiO₂ < 300 mm/Hg e > 200 mm/Hg 6. Presenza di esagerata risposta infiammatoria definita dalla presenza di almeno 1 dei seguenti 3 criteri: • Almeno una misurazione della temperatura corporea superiore ai 38°C negli ultimi due giorni; • Proteina C reattiva sierica maggiore o uguale a 10 mg/dl • Incremento della PCR di almeno due volte il valore basale; <u>Criteri di esclusione:</u> 1. Paziente in ventilazione non invasiva con evidenza di sindrome da distress respiratorio moderata (PaO₂/FiO₂ > 100, ma < 200 mm/Hg), o evidenza di rapido peggioramento (sindrome da distress respiratorio che richiede ventilazione invasiva, o presenza di shock, o presenza di concomitante insufficienza d'organo che richiede ammissione all'Unità di Cura Intensiva) 2. Insufficienza cardiaca e renale gravi 3. Paziente gravida o in allattamento 4. Paziente che, a giudizio del clinico o per espressa volontà del paziente, non andrà in terapia intensiva indipendentemente dall'evoluzione del quadro polmonare. 5. Ipersensibilità nota al Tocilizumab o ai suoi eccipienti 6. Paziente in trattamento con immunodepressori o farmaci antirigetto 7. Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano Tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico 8. ALT/AST > 5 volte il limite superiore della norma 9. Neutrofili < 500/mmc 10. Piastrine < 50.000/mmc 11. Diverticolite o perforazione intestinale 12. Sospetto clinico di tubercolosi latente
INTERVENTO <i>Specificare trattamento e n. pazienti</i> Trattamento precoce con il tocilizumab entro 8 ore dall'ingresso in studio + la terapia standard; 199 pazienti (due somministrazioni di tocilizumab 8 mg/Kg e.v. a distanza di 12 ore seguite da una somministrazione s.c. 162 mg.
CONTROLLO <i>Specificare trattamento e n. pazienti</i> Terapia standard. In caso di aggravamento o ingresso in terapia intensiva (per un rapporto PaO₂/FiO₂ < 150

ad una delle misurazioni effettuate ogni 12 ore e confermata da un secondo esame entro 4 ore) i pazienti riceveranno tocilizumab, presumibilmente alla dose attualmente usata nello studio TOCIVID (8mg/Kg e eventualmente una seconda dose dopo 12 ore)

ESITI

Endpoint primario:

Comparsa di uno di questi 3 eventi:

- entrata in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva
- morte per tutte le cause
- aggravamento clinico documentato dal riscontro di un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ad una delle due valutazioni EGA giornaliere (previste da protocollo ogni 12 ore) e confermata da una ulteriore valutazione negativa nelle 4 ore successive

Endpoint secondari:

La valutazione degli endpoint secondari viene fatta seguendo l'ordine con cui sono presentati gli obiettivi dello studio. Più precisamente:

- ingresso in Terapia Intensiva con ventilazione meccanica invasiva
- mortalità per tutte le cause
- tossicità misurata secondo gli standard internazionalmente riconosciuti

Endpoint esplorativi:

nessuno

Durata dello studio: non specificato

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non specificato

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 14 giorni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio è ben disegnato e risponde ad una domanda importante sul timing migliore nel quale usare il tocilizumab: in una fase precoce o dopo l'aggravamento dall'ingresso in ospedale per COVID. Poiché è al momento non è noto quale possa essere il miglior momento in cui usare il tocilizumab, e poiché anche il gruppo di controllo lo riceverebbe all'aggravamento, non si pone la condizione di negare un trattamento efficace ai pazienti nel gruppo di controllo.

D'altra parte, lo studio mette a confronto due momenti diversi in cui dare il tocilizumab, farmaco che però non ha ancora delle robuste evidenze a riguardo della sua efficacia.

Lo sperimentare è co-principal investigator anche di un altro studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del tocilizumab. Per quanto questo ultimo studio sia partito ieri, per quanto la popolazione sia solo parzialmente sovrapponibile e molto più eterogenea e abbia come end-point primario la mortalità ad un mese, avere due studi in competizione tra loro senza chiari evidenze di efficacia e sicurezza è qualcosa che deve essere tenuto in considerazione. La CTS dovrà valutare nella sua scelta finale. Vista l'emergenza, nel caso l'arruolamento del primo studio di Fase II fosse completo, si potrebbe immaginare di aprire il presente studio in attesa che la IDM Committee si riunisca per valutare quanto meno la safety del tocilizumab.

Questo anche perché, in assenza di dati dal primo studio, è plausibile che il tocilizumab continuerà ad essere utilizzato anche al di fuori dello studio o nella coorte osservazionale e quindi appare più etico farlo all'interno di un protocollo clinico.

In ultimo, si dovrà valutare la disponibilità stessa del farmaco, visto l'improvviso e massiccio utilizzo

durante la pandemia, nelle due formulazioni proposte.

PARERE CTS

Parere FAVOREVOLE, con le seguenti raccomandazioni:

- a) Lo sperimentatore si deve accertare che vi sia la disponibilità del farmaco da parte dell'Azienda Produttrice per l'intera durata dello studio;
- b) Nel caso emergessero segnali di *safety* da parte della IDMC dello studio TOCIVID (di cui il PI del presente studio è co-PI), in cui si valutano popolazioni simili, tali segnali dovranno immediatamente essere presi in considerazione per emendare o terminare il presente studio.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 02/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico-Scientifica AIFA: 19 marzo 2020
Data parere finale Commissione Tecnico-Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma (anti-IFN γ) monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1(IL-1) receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARS-CoV-2 infection.
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit)
SPONSOR: (specificare se per intero studio o per farmaco) Swedish Orphan Biovitrum AB profit
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Studio multicentrico condotto in 3-5 centri

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento Il razionale a sostegno di questo studio si basa principalmente sull'ipotesi che possa esserci un effetto positivo sull'evoluzione del quadro clinico di polmonite da COVID 19 bloccando la tempesta citochinica considerata uno dei più importanti fattori prognostici negativi nei pazienti affetti da tale patologia. La molecole coinvolte in tale fenomeno sono principalmente rappresentate dall'interferon gamma,

dall'interleukina 1 (IL-1) e dall'interleuchina 6 (IL-6).

Sembra infatti che la tempesta citochinica determini la una eccessiva risposta del sistema immunitario alla presenza del virus condizioni l'evoluzione negativa del quadro polmonare.

Anakinra è un farmaco biotecnologico (in commercio in formulazione sc) che antagonizza l'attività biologica dell'interleuchina-1 α (IL-1 α) e dell'interleuchina-1 β (IL-1 β) mediante inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI). Nella pratica clinica è utilizzato per il trattamento dell'AR. È inoltre utilizzato per il trattamento della malattia di Still e delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).

Emapalumab è un anticorpo monoclonale autorizzato da FDA per le forme primarie e secondarie di linfocitopenia emofagocitica (HLH) *attualmente in sviluppo* in Europa che si lega all'interferon gamma (forma solubile e legata al recettore) inattivandolo.

Esistono quindi le premesse fisiopatologiche per studiare questi farmaci al fine di bloccare la tempesta citochinica.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettivo o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Si tratta di un RCT di fase 2/2 in aperto a gruppi paralleli (3) in rapporto 1:1:1 che si propone di valutare efficacia e sicurezza di emapalumab and anakinra nel ridurre la risposta infiammatoria ed il distress respiratorio in pazienti con polmonite da COVI-19 rispetto alla sola terapia di supporto. In totale vengono arruolati 54 pazienti

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di Inclusione:

debbono essere soddisfatti i seguenti criteri:

1. Firma del consenso
2. Presenza di infezione documentata da SARS-CoV-2
3. Età fra i 30 e gli 80 anni.
4. Presenza di insufficienza respiratoria definita come*:
 - a. $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg and >200 mm Hg oppure
 - b. Frequenza respiratoria ≥ 30 respiri/min oppure
 - c. $SpO_2 < 93\%$ in AA
5. Presenza di iperinflamazione:
 - a. Linfociti < 1000 mL, +
 - b. 2 dei seguenti criteri:
 - i. Ferritina > 500 ng/mL
 - ii. LDH > 300 U/L
 - iii. D-Dimero > 1000 ng/mL

* sono compresi i pazienti in CPAP

criteri di esclusione:

1. Pazienti in ventilazione meccanica o con MEWS score >4 , con PaO_2/FiO_2 fra 100 e 200 mm Hg) o grave insufficienza respiratoria o in rapido peggioramento o concomitante insufficienza d'organo che richiede il ricovero in ICU
2. Insufficienza cardiaca es. NYHA II o oltre, angina instabile, IMA nell'anno precedente, aritmie ventricolari o sopraventricolari che richiedono trattamento.
3. Grave insufficienza renale (VFG stimata ≤ 30 mL/min/1.73 m²) o emodialisi o dialisi peritoneale .
4. Ipertensione arteriosa non controllata (PA sistolica >180 mmHg, o PA diastolica >110 mmHg) .

5. Somministrazione di plasma da pazienti convalescenti da infezione da SARS-CoV-2
6. Sospetto clinico di tubercolosi latente
7. Anamnesi di ipersensibilità ai farmaci in studio.
8. gravidanza
9. coesistenza di una patologia a rischio di vita a giudizio dello sperimentatore
10. arruolamento in altro studio interventistico o assunzione di uno dei farmaci in studio negli ultimi 3 mesi o altro farmaco entro 5 emivite se ritenuto interferente con lo studio dallo sperimentatore.
11. Paziente giudicato non in grado di collaborare per la realizzazione dello studio

INTERVENTO

Specificare trattamento, n. pazienti e durata

Anakinra ev 100 mg/al 4 volte al giorno per 15 giorni (da giorno 1 a 15). (18 pazienti)

Emapalumab infusione e.v. in 1-2 ore: giorno 1: 6 mg/kg; giorno 4, 7, 10, 13: 3 mg/kg per un totale di 5 dosi (18 pazienti)

È prevista l'associazione obbligatoria con glucocorticoidi (metilprednisolone) come terapia di base

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti e durata

Terapia di supporto (18 pazienti)

TERAPIE ASSOCIATE:

consentite/non consentite

non è consentita la somministrazione contemporanea di tocilizumab, canakinumab, anti TNF alfa, anti JAK e idrossiclorochina.

Nel caso in cui uno di questi farmaci sia introdotto su decisione dello Sperimentatore, ad esempio come "rescue therapy" a causa dell'aggravamento delle condizioni cliniche del paziente, il paziente dovrà essere ritirato dallo studio.

ESITI

Endpoint primario:

Successo clinico definito come il non dover ricorrere al giorno 15 a:

- Ventilazione meccanica invasive oppure
- ECMO

Principali Endpoint secondari:

- Tempo alla ventilazione meccanica Time to mechanical ventilation.
- Modifica rispetto al basale del MEWs score.
- Modifica rispetto al basale della SpO2 a riposo
- Miglioramento della TAC torace.
- Modifica di Ferritina, LDH, D-dimers
- Sopravvivenza totale
- Tempo alla dimissione

Endpoint esplorativi:

presenti

Durata dello studio: durata massima per ogni paziente : 10 settimane

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 4 and 8 settimane dopo il termine delle infusioni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adequatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Il razionale dello studio è razionale e condivisibile.

Lo studio è stato costruito in modo corretto e coerente con l'obiettivo che si pone.

In occasione della sottomissione del protocollo erano state avanzate remore che riguardavano la mancanza della possibilità di ricorrere ad una rescue therapy per il gruppo di controllo. Tali remore sono state superate dal promotore.

Sono state inoltre fornite in modo dettagliato le informazioni mancanti rispetto allo svolgimento dello studio in ogni sua parte.

PARERE CTS

La CTS esprime parere favorevole

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 03/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Radioisotopo rame 64 come agente teranostico in pazienti affetti da polmonite in fase iniziale da COVID 19.
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) ACOM S.r.l. (Advanced Center Oncology Macerata) Sparkle S.r.l.- profit
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): non indicato
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: • Ospedale di Bergamo Papa Giovanni XXIII (Principal Investigator dott. Andrea Bruno) • Ospedale ASL Pescara (Principal Investigator dott. Valerio De Francesco) • GOM ospedali riuniti Reggio Calabria (Principal Investigator dott. Giorgio Restifo)

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale , delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Il prodotto di cui si propone la sperimentazione è una soluzione acquosa di cloruro di rame (^{64}Cu) con concentrazione di 0,25 $\mu\text{g/mL}$ ed un'attività di 925 MBq/mL. È autorizzato all'uso per la preparazione di radiomarcanti ad uso diagnostico mentre il RCP esclude che possa essere utilizzato direttamente nel paziente. Il razionale indicato dal proponente consiste da una parte dall'effetto antivirale esercitato dal rame, in forma di cloruro, e dall'altra dall'effetto della radiazione β di decadimento che danneggerebbe le cellule in cui viene accumulato. Essendo una radiazione ad elevato LET questo effetto si esplicherebbe solo

nelle immediate vicinanze dello ione e quindi secondo il proponente particolarmente nel polmone oggetto di infiammazione, è da notare però che il lavoro nel topo citato (Jiang L et al. *Molecules* 2018, 23(2), 502) evidenzia come le concentrazioni di $^{64}\text{Cu}^+$ siano da 5 a 6 volte più alte nel fegato e nel rene anche dopo induzione di infiammazione polmonare per instillazione intranasale di LPS.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio sperimentale a singolo braccio.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

criteri di Inclusione:

- Età maggiore di 18 anni
- Polmonite da COVID 19 in fase iniziale confermata da referto CT o raggi RX
- Positività a COVID 19
- Sufficiente uptake nell'infezione polmonare ($\text{TBR} > 5$)
- Stato della performance di Karnofsky > 60
- Funzione epatica nella norma (eventuale valutazione ALT/AST)
- Funzione renale nella norma (eventuale valutazione della creatinina)
- Capacità di fornire il proprio consenso informato scritto
- Capacità di comprendere il protocollo e volontà di partecipare al medesimo

criteri di esclusione:

- Disordini metabolici del rame (Wilson disease or Menkes disease)
- Pazienti con patologie concomitanti non controllate che includono, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina pectoris instabile, aritmia cardiaca o malattie psichiatriche/situazioni sociali che limiterebbero il rispetto dei requisiti dello studio
- Malattia da HIV nota o malattia da sindrome da immunodeficienza acquisita
- Qualsiasi condizione che, secondo il medico, comprometterebbe la valutazione dell'efficacia o della sicurezza del protocollo

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Somministrazione al giorno 1, 3 e 5 di 50 mCi (1850 MBq) di soluzione di $^{64}\text{CuCl}_2$ a 2-3 pazienti a settimana. Il numero totale dei pazienti dipende dalla valutazione di sicurezza ed efficacia, se dopo il primo gruppo di 3 pazienti non si osserveranno tossicità e si sarà raggiunta almeno la stabilizzazione di malattia saranno arruolati altri gruppi di 3 pazienti (massimo 3 gruppi per centro, quindi massimo 27 pazienti totali). Se lo sperimentatore lo ritenesse utile può arrivare a somministrare fino a 7 trattamenti complessivi a giorni alterni.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Studio non comparativo

ESITI

Endpoint primario:

Comparare i dati ottenuti dallo scan con rame 64 e PET/TC e la CT sia nella fase diagnostica che dopo il trattamento, per valutare la risposta al trattamento in termini di attività di riduzione della polmonite da COVID 19, basandola sia sulla stabilità della malattia che la parziale o totale risposta.

Endpoint secondari:

Descrizione della frequenza e della severità di tutti gli eventi avversi, basati sul MedDra code, versione corrente.

Sara inoltre valutata e monitorata la dose assorbita sia sull'organo malato che gli organi sani

Endpoint esplorativi:

Durata dello studio: 2 mesi

Periodo di arruolamento (ove applicabile): indicato in una settimana ma appare in contrasto con la possibilità di proseguire l'arruolamento in caso di risultati preliminari positivi

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non definite

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Lo studio si basa sulla presunta attività antivirale esercitata dallo ione di rame che si desume dall'inattivazione virale indotta dalla permanenza su superfici di rame e sull'attività citotossica da irraggiamento locale nelle aree infiammate in cui si dovrebbe concentrare il radionuclide. Per quanto l'induzione della morte della cellula infetta possa avere un ruolo nell'eliminazione di un'infezione virale, c'è la possibilità che il danno indotto da radiazione si aggiunga al quadro infiammatorio proprio della polmonite virale.

Ulteriori perplessità derivano dalla natura del farmaco che in quanto radioattivo prevede la schermatura dei curanti e il mantenimento della distanza tra paziente trattato e altre persone, condizioni difficilmente realizzabili nei reparti ospedalieri che ricoverano pazienti con CoViD-19 e nelle unità di terapia intensiva.

Lo studio comporta inoltre un carico organizzativo per l'utilizzo di scansioni PET/TC in tutti i pazienti arruolati.

Non sono indicati endpoint clinici di efficacia.

PARERE CTS

La CTS ritiene che sulla base delle attuali evidenze, delle criticità evidenziate e della difficile fattibilità nella fase attuale di emergenza lo studio non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 06/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Stimolazione della immunità innata con vaccinazione surrogata a base di <i>C. parvum</i> .
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) prof. Beniamino Palmieri UNIMORE - no-profit
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Beniamino Palmieri
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): non indicati
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non indicati

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Il razionale dello studio si fonda sull'effetto protettivo della somministrazione di <i>Corynebacterium parvum</i> nell'epatite murina indotta dal coronavirus mouse hepatitis virus type 3 (MHV3) (Schindler et al., Protection of mice against mouse hepatitis virus by <i>Corynebacterium parvum</i>; Infection and immunity, 1981, 1128-1131). In questo studio è stata osservata una protezione nei topi nei quali la sospensione batterica inattivata con formalina era stata iniettata o simultaneamente o 2 ore prima o 2 ore dopo l'infezione mentre non si osservava se il trattamento avveniva 3 giorni prima. L'effetto protettivo era accompagnato da un aumento dell'attività natural killer (NK) e della produzione di interferone.

L'approccio proposto è quello di una stimolazione immunitaria aspecifica utilizzando un prodotto analogo ad un farmaco commercializzato negli anni '70-'80 da Wellcome come adiuvante nel carcinoma del colon retto e ritirato per inefficacia.
TIPO DI STUDIO Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità. Studio sperimentale a singolo braccio/uso compassionevole.
POPOLAZIONE IN STUDIO breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione <u>criteri di inclusione:</u> da definire <u>criteri di esclusione:</u> da definire
INTERVENTO Specificare trattamento e n. pazienti L'intervento proposto consiste nella somministrazione profilattica nei pazienti a rischio per comorbidità e negli esposti a contagio del prodotto di provenienza brasiliana Parvulan che viene asserito essere uguale al prodotto ritirato da Wellcome. Il trattamento dovrebbe essere iniettato sottocute una volta al giorno per 3 giorni (in via profilattica) o per 6-10 giorni in caso di malattia conclamata non richiedente terapia intensiva. In subordine è proposta la somministrazione di uno spray/polvere per via inalatoria.
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti Non previsto
TERAPIE CONCOMITANTI CONSENTITE E NON CONSENTITE <i>Consentite:</i> non indicate <i>Non consentite:</i> non indicate
ESITI <u>Endpoint primario:</u> non indicato <u>Endpoint secondari:</u> non indicati <u>Endpoint esplorativi:</u> non indicati

Durata dello studio:

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non indicato

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non indicato

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

La proposta non è formulata come un protocollo di studio, non sono descritti criteri di inclusione e esclusione, obiettivi ed esiti valutati ma come un uso compassionevole.

Il rationale scientifico non appare sufficientemente supportato e non esistono evidenze pubblicate nell'uomo di protezione da infezioni virali. Il proponente dichiara di aver visto regredire manifestazioni di herpes zoster in pazienti neoplastici.

Lo studio nel modello murino evidenzia una criticità della tempistica di somministrazione che non ne rende agevole l'uso profilattico o terapeutico.

In uno studio con *C. parvum* per via endovenosa nel carcinoma del colon-retto il trattamento è stato interrotto per eventi avversi in 37/44 pazienti (R. G. Souter et al. A trial of nonspecific immunotherapy using systemic *C. parvum* in treated patients with Dukes B and C colorectal cancer. Br J Cancer. 1982 Apr; 45(4): 506–512)

PARERE CTS

La CTS, in considerazione delle evidenze disponibili e delle criticità sopra evidenziate, ritiene che lo studio proposto non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.



Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 05/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: MSC Exosomes for the Treatment of Severe COVID-19 illness
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) Brainstorm Cell therapeutics Profit (società quotata al NASDAQ)
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome:
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): non indicato
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: non indicate

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Le cellule staminali mesenchimali sono oggetto di studio tra l'altro per la capacità di immunomodulazione, secondo il proponente sono sempre più studiate nella sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS). Da una ricerca in letteratura risultano pubblicati due studi clinici con l'uso di cellule staminali mesenchimali nella ARDS, uno studio di fase I con MSC allogeniche da midollo osseo ed uno studio randomizzato in doppio cieco verso placebo con MSC allogeniche da tessuto adiposo, in entrambi la somministrazione era endovenosa. Il primo studio su 9 pazienti con due dosi concludeva che la somministrazione di MSC era sicura in pazienti con ARDS moderata o grave (Wilson LG et al. Lancet Respir Med. 3(1):24-32, 2015). Il secondo studio ha arruolato 12 pazienti di cui 6 trattati con MSC e 6 con placebo. Lo studio non era

Pagina 1 di 3

chiaramente dimensionato per vedere alcun effetto (Zheng G. et al. Respir Res. 4;15:39, 2014). Il proponente indica gli esosomi derivati da MSC come più sicuri, più maneggevoli dal punto di vista farmaceutico e meno immunogenici delle MSC, inoltre potrebbero essere usati per via inalatoria. A supporto dell'ipotesi viene citato un lavoro in cui microvescicole di MSC umane hanno ridotto indici infiammatori in topi immunocompetenti con shock indotto da endotossina; l'effetto sarebbe almeno in parte dovuto all'espressione di keratinocyte growth factor (KGF) (Zhu YG et al. Stem Cells 32:116–125; 2014). Le microvescicole da MSC potrebbero avere inoltre un effetto antivirale come osservato in un modello suino con virus influenzale e tale effetto sarebbe dovuto alla presenza di RNA (Khatri et al. Stem Cell Research & Therapy. 9:17; 2018).
TIPO DI STUDIO Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità. Studio sperimentale a singolo braccio.
POPOLAZIONE IN STUDIO breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione <u>criteri di Inclusione:</u> • età 18-75 anni • diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata con PCR <u>criteri di esclusione:</u> Non indicati
INTERVENTO Specificare trattamento e n. pazienti Somministrazione per aerosol mediante tubo tracheale in 30 pazienti in ventilazione meccanica alla dose di 2×10^{11} esosomi da MSC di midollo osseo allogenico in 3 mL, giornaliera per cinque giorni.
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti Studio non comparativo
ESITI <i>Non sono distinti endpoint primari, secondari ed esplorativi.</i> Sono previste le seguenti valutazioni: • sicurezza ed eventi avversi al giorno 28 • gironi in respirazione meccanica e numero di pazienti svezzati dalla respirazione meccanica • giorni di permanenza in unità di terapia intensiva/degenza ospedaliera • mortalità • valutazione di biomarcatori cellulari e solubili nel BAL • valutazione SOFA • positività PCR per COVID-19 nel BAL al giorno 28
<u>Durata dello studio:</u> non definita

Periodo di arruolamento (ove applicabile): non definito

Periodo di Follow-up (ove applicabile): non definito (apparentemente 28 giorni)

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

La proposta non è un nella forma di un protocollo di studio dettagliato, appare carente la definizione dei criteri di inclusione che non definiscono la popolazione interessata mentre lo studio è chiaramente rivolto a pazienti con forme gravi in ventilazione meccanica. Il livello di evidenza disponibile è esclusivamente preclinico ed indica un potenziale effetto degli esosomi derivati da cellule mesenchimali allogeniche. Non sono formalmente indicati gli obiettivi dello studio che si possono desumere dagli esiti valutati riguardanti la sicurezza e l'efficacia sulla mortalità e l'andamento clinico della ARDS in corso di infezione da SARS-oV-2 della somministrazione di esosomi da MSC.

PARERE CTS

La CTS, in considerazione delle evidenze disponibili e delle criticità sopra evidenziate, ritiene che lo studio proposto non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo: 04/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 20 marzo 2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 21 marzo 2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Proposta di sperimentazione mediante utilizzo di perossido di idrogeno al 3% per la riduzione del rate di ospedalizzazione e complicanze da SARS-COV-2
PROMOTORE:
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Prof .Antonio Del Prete
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
<u><i>Razionale riferito dal proponente</i></u> Il perossido di idrogeno, comunemente noto come acqua ossigenata, viene già ampiamente adoperato sia come sostanza disinfettante in ambito ambientale e chirurgico, nonché come disinfettante del cavo orale nella cura delle gengiviti. Il Covid 19 si diffonde per trasmissione da uomo a uomo attraverso goccioline o contatto diretto e si stima che l'infezione abbia un periodo medio di incubazione di 6,4 giorni e un numero di riproduzione di base di 2,24-3,58 E', inoltre, già dimostrato che il virus permane per due giorni sulle mucose nei macachi prima di diffondersi, fornendo pertanto una finestra di opportunità terapeutica, prima della successiva diffusione del virus alle basse vie respiratorie.

Secondo il proponente gli effetti sarebbero dovuti non solo alle proprietà ossidanti e di rimozione meccanica già note del perossido di idrogeno, ma anche all'induzione della risposta infiammatoria innata antivirale mediante sovraespressione del TLR3.
TIPO DI STUDIO Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità. Teoricamente si tratterebbe di uno studio sperimentale.
POPOLAZIONE IN STUDIO breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione <u>criteri di Inclusione:</u> - pazienti Covid19 positivi e quindi posti in quarantena domiciliare o ospedalizzati non richiedenti cure intensive, <u>criteri di esclusione:</u> non indicati
INTERVENTO Specificare trattamento e n. pazienti Utilizzo di perossido di idrogeno al 3% (10 volumi) mediante gargarismi da effettuare 3 volte al di per la disinfezione del cavo orale e lavaggi nasali 2 volte al di (questo in considerazione della maggiore delicatezza della mucosa nasale) nella finestra temporale dei 2 giorni
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti Non riportato
ESITI <u>Esiti primari:</u> Negativizzazione dei tamponi in pazienti positivi al Covid 19 senza e con sintomatologia lieve/moderata, immediatamente dopo la diagnosi conclamata di infezione da Covid 19 e conseguente riduzione del numero di richieste di ospedalizzazione. <u>Durata dello studio:</u> na <u>Periodo di arruolamento</u> (ove applicabile): <u>Periodo di Follow-up</u> (ove applicabile): na

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

PARERE CTS

La CTS, esaminato il protocollo in oggetto, rileva che la proposta non è strutturata come un vero e proprio studio clinico, in quanto mancano elementi fondamentali quali la definizione dei criteri d'inclusione, del numero di soggetti da includere, dei criteri da utilizzare per la valutazione della risposta, ecc,. Anche la fattibilità di un trattamento che (da quanto si evince dalla scarsa documentazione disponibile) dovrebbe avvenire entro due giorni dall'avvenuto contagio risulta problematica.

La CTS ritiene pertanto che sulla base delle criticità evidenziate lo studio non presenti elementi sufficienti a supportarne l'approvazione.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 13b/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 23.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: COLCHICINE TO COUNTERACT INFLAMMATORY RESPONSE IN COVID-19 PNEUMONIA
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) U.Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
SPONSOR: Non riportato, presumibilmente la stessa azienda ospedaliera
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: L. Manenti, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento L'alterazione dei parametri di laboratorio, tra cui citochine sieriche elevate, livelli di chemochine e aumento del NLR nei pazienti infetti sono stati correlati con la gravità della malattia e l'esito avverso, suggerendo un possibile ruolo per le risposte iper-infiammatorie nella patogenesi della polmonite COVID-19. Inoltre nei pazienti che sopravvivono, tale eccessiva/aberrante immuno-risposta può portare ad un danno polmonare cronico e a fibrosi polmonare con disabilità e ridotta qualità della vita (4,5). Esistenti terapie che hanno come bersaglio citochine coinvolte in questa eccessiva/aberrante risposta infiammatoria possono avere un importante ruolo terapeutico in questi pazienti nel ritardare il danno polmonare.

La colchicina (CLC), un vecchio farmaco utilizzato nei disturbi autoinfiammatori (ad esempio FMF, malattia di Behcet) e nella gotta, ha dimostrato la sua capacità di regolare l'attivazione del NLRP3, influenzando l'assemblaggio dell'infiammasoma NLRP3, riducendo così il rilascio di IL-1b e una serie di altre interleuchine, tra cui IL-6, che si formano in risposta ai segnali di pericolo.
TIPO DI STUDIO Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità. Studio in aperto, randomizzato 1:1 controllato vs. SOC
POPOLAZIONE IN STUDIO breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione <u>Criteri di Inclusione:</u> • Diagnosi clinica di COVID-19 e di polmonite sulla base di dati clinici e TC • Risultato positivo di tampone nasofaringeo o esame in corso • Trattamento antibiotico in corso in pazienti con polmonite <u>Criteri di esclusione:</u> • Gravidanza o allattamento • Insufficienza epatica Child-Pugh C • Qualsiasi condizione clinica che, a giudizio dello sperimentatore, esponga il paziente ad un livello inaccettabile di rischio.
INTERVENTO Specificare trattamento e n. pazienti Colchicina 1mg/die nei giorni 1-21 (da ridurre a 0.5/die in caso di diarrea severa) 48 pazienti
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti SOC 48 pazienti
TERAPIE ASSOCIATE: consentite/non consentite • Consentite: idrossiclorochina, inibitori delle proteasi • Non consentite: inibitori del metabolismo della colchicina (CYP3A4/inibitori della p-glicoprotein) come macrolidi (es. claritromicina, eritromicina) e antifungini imidazolici (es. fluconazolo), e statine.
ESITI <u>Endpoint primari:</u> Tempo al miglioramento clinico (definito come tempo dalla randomizzazione al miglioramento di 2 punti secondo una scala a sette categorie*) Oppure

Dimissione in vita dall'ospedale secondo *Coronavirus Disease (COVID – 2019) R & D Geneva World Health Organization* <http://www.who.int/>

**Seven Category Ordinary Scale:*

1. *not hospitalized with resumption of normal activities*
2. *not hospitalized but unable to resume normal activities*
3. *hospitalized not requiring supplemental oxygen*
4. *hospitalized, requiring supplemental oxygen*
5. *hospitalized, requiring nasal high flow oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation or both*
6. *hospitalized, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation or both*
7. *death*

Endpoint secondari:

Punteggio alla 7-category ordinal scale ai giorni 7 e14

Mortalità a 28 giorni

Durata della ventilazione meccanica

Durata dell'ospedalizzazione nei pazienti sopravvissuti

Tempo in giorni dall'inizio del trattamento al decesso

Tempo alla negativizzazione di due tamponi nasofaringei a distanza di 24-73 ore.

Tempo allo sfebbramento per i pazienti con T>37.5°C all'arruolamento.

Endpoint esplorativi:

Non riportati

Durata dello studio: trattamento: 14 giorni

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 28 giorni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Il razionale è solido.

I criteri di inclusione ed esclusione sono molto generici, e potrebbero consentire l'arruolamento di pazienti con livelli di gravità molto diversi.

E' prevista una stratificazione per 4 livelli gravità (vedi sotto), ma non è verosimile che con 48 pazienti per gruppo si possa rispondere al quesito clinico posto dallo studio.

Il calcolo del *sample size*, tuttavia, sembra basarsi su considerazioni ancora preliminari.

Livelli di gravità per i quali saranno stratificati i pazienti:

- 1) *No oxygen inpatient*
- 2) *Oxygen support with nasal duct or mask, or high flow oxygen*
- 3) *Non-invasive ventilation*
- 4) *Invasive ventilation including ECMO*

PARERE CTS

Parere NON favorevole per le seguenti motivazioni:

Si tratta di una proposta ancora in forma largamente preliminare.

Il razionale risulta convincente.

I criteri di inclusione ed esclusione sono molto generici, e potrebbero consentire l'arruolamento di pazienti con livelli di gravità molto diversi. E' prevista una stratificazione per 4 livelli gravità (vedi sotto), ma sulla base del *sample size* attualmente previsto non sembra verosimile che si possa rispondere in maniera adeguata al quesito clinico posto dallo studio.

In assenza di una definizione più precisa dei criteri utilizzati per il calcolo della numerosità (e quindi dell'entità dell'effetto attesa in seguito al trattamento) non è possibile esprimere un giudizio sull'effettiva validità dello studio.

Come osservazione minore, non risulta chiaro perché tra i criteri di inclusione sia previsto il trattamento antibiotico in corso.

Si rileva che accanto al protocollo in oggetto è stato proposto anche un altro studio interventistico (impropriamente definito osservazionale). Tale scelta è oggettivamente poco comprensibile, e sarebbe stato invece opportuno cercare di disegnare un protocollo unico con un *sample size* adeguato a rispondere al quesito clinico.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 13a/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 23.03.2020
Data parere Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 25.03.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: STUDIO PER VALUTARE L'EFFICACIA DI COLCHICINA NEI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO POLMONARE SECONDARIO A INFEZIONE DA SARS-CoV2
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) U. Maggiore, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
SPONSOR: Non riportato, presumibilmente la stessa azienda ospedaliera
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: L. Manenti, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): Azienda Ospedaliero Universitaria Parma
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Azienda Ospedaliero Universitaria Parma

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
La colchicina (CLC) sarebbe un farmaco promettente per controllare la tempesta di citochine. La colchicina (CLC), un vecchio farmaco utilizzato nei disturbi autoinfiammatori (ad esempio FMF, malattia di Behcet) e nella gotta, ha dimostrato la sua capacità di regolare l'attivazione del NLP3, influenzando l'assemblaggio

dell'infiammasoma NLRP3, riducendo così il rilascio di IL-1b e una serie di altre interleuchine, tra cui IL-6. CLC è stata ampiamente utilizzata e non vi sono state segnalazioni relative ad un aumentato rischio in merito alle infezioni virali. Inoltre, è ampiamente utilizzata nella pericardite acuta che spesso ha una causa infettiva che si presume essere virale nella maggior parte dei pazienti nei paesi sviluppati. Un recente lavoro ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza nella pericardite acuta.

Alcuni dati riportati dai richiedenti, senza citazione della fonte, riportano in alcuni medici con COVID-19 che hanno assunto CLC 1mg/die in auto-medicazione in setting domiciliare delle risposte preliminari state particolarmente incoraggianti nell'arco di pochi giorni.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio prospettico/retrospettivo di coorte osservazionale . I pazienti assumeranno CLC per 21 gg, con valutazione ogni 4 gg di tipo laboratoristico e clinico:

Valutazione laboratoristica

Emocromo, albumina, bilirubina, creatinina, D-dimero, PCR, PCT, IL-6, LDH, CPK, AST, ALT,

Valutazione clinica

- Tutti i giorni: P/F (rapporto fra pO2 arteriosa e frazione di ossigeno inspirata)
- Ai tempi 0, 3, 7, 14, 21:
Dato su tipo di ventilazione: spontanea, meccanica non invasiva, invasiva
Decesso o dimissione

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Pazienti che non sono eleggibili per lo studio di fase II (sottomissione in corso) per la situazione di emergenza infrastrutturale e i limiti operativi che hanno impedito la registrazione prima della somministrazione del farmaco sperimentale.

criteri di Inclusione:

- Test real time polymerase chain reaction positivo su tampone orofaringeo e/o rinofaringeo o altro campione respiratorio (es. lavaggio bronco-alveolare);o “pending” con TC polmonare suggestiva per SARS-CoV2
- Età fra 18 e 85 anni
- Trattamento antibiotico in corso di polmonite

criteri di esclusione:

- Gravidanza o allattamento
- Insufficienza epatica grave (CHLD-PLUGH C)
- Qualsiasi altra condizione che a giudizio medico non renda possibile l'introduzione del farmaco sperimentale

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

I pazienti assumeranno CLC per 21 gg, con valutazione ogni 4 gg al dosaggio di 1mg/die
Concesso l'utilizzo contemporaneo di idrossiclorochina.

Vanno sospesi i farmaci inibitori del metabolismo della colchicina (CYP3A4/inibitori della p-glicoprotein) come macrolidi (es. claritromicina, eritromicina) e antifungini imidazolici (es. fluconazolo), e statine. Previsto aggiustamento di dosaggio per insufficienze d'organo e uso concomitante di antivirali sino a scendere a 0,25 mg/die. Non viene specificato il numeri di pazienti da osservare
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti Come controllo sarà considerata la popolazione storica di pazienti con SARS-CoV2 pubblicata recentemente nel trial con lopinavir ritonavir
ESITI <u>Endpoint primario:</u> • Proporzione di pazienti con necessità di intubazione endotracheale per insufficienza respiratoria refrattaria e/o morte a 1 settimana e a 2 settimane • Proporzione di pazienti con riduzione di almeno 2 punti nella scala ordinale La scala ordinale si caratterizza come segue: 1. Paziente non ospedalizzato che riprende le normali attività; 2. Paziente non ospedalizzato ancora impossibilitato alla normale attività; 3. Paziente ospedalizzato senza ossigenoterapia; 4. Paziente ospedalizzato con ossigenoterapia; 5. Paziente ospedalizzato con alti flussi O2/NIV; 6. Necessità ECMO; 7. Morte <u>Endpoint secondari:</u> • Tempo tra l'inizio dei sintomi e la necessità di ventilazione meccanica invasiva o non invasiva. • Stabilità/miglioramento del rapporto fra pO2 arteriosa e frazione di ossigeno inspirata (variazione rispetto al valore all'inizio della terapia) a 3, 7 e 14 giorni. • Tempo di estubazione in caso di ricorso a ventilazione invasiva • Durata dell'ospedalizzazione <u>Endpoint esplorativi:</u> non previsti <u>Durata dello studio:</u> 21 giorni <u>Periodo di arruolamento</u> (ove applicabile): <u>Periodo di Follow-up</u> (ove applicabile): 30 giorni dalla registrazione per il monitoraggio degli eventi avversi

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adequatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Nonostante la definizione di osservazionale, si tratta chiaramente di uno studio interventistico.

Si riportano di seguito alcune considerazioni specifiche

I criteri di funzionalità respiratoria al momento dell' arruolamento non vengono precisati.

Il gruppo di controllo scelto è quello dei pz arruolati nel recente trial appena pubblicato con Lopinovir+Ritonavir che sembrano più ingravescenti

Manca un piano statistico che misuri quanto aspettarsi dall' osservazione. Verosimile che alla fine ci potremmo aspettare comunque solo una analisi di tipo descrittivo.

In sostanza, si rileva l' impossibilità dello studio proposto di confutare o confermare (ed eventualmente misurare) il possibile beneficio dell' aggiunta di colchicina nei regimi di cura per la COVID-19.

La considerazione principale, tuttavia, è che non si capisce perché accanto allo studio randomizzato sia stato proposto questo ulteriore studio (impropriamente definito osservazionale) anziché cercare di disegnare un protocollo unico con un *sample size* adeguato a rispondere al quesito clinico.

PARERE CTS

La CTS esprime parere NON favorevole per le seguenti motivazioni:

I più che validi presupposti biologici riguardanti una attività di colchicina in questo *setting* di cura, meritano/necessitano di un disegno di studio che ne confermi l' efficacia clinica.

Si consiglia pertanto di dare corso allo studio di fase II per dirimere con maggior attendibilità l'utilità di inserire la colchicina nei piani di cura per la COVID-19



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Verbale n. 49 della riunione tenuta, presso il Dipartimento della Protezione Civile, il giorno 09 aprile 2020

	PRESENTE ORE 09,10	ASSENTE	PRESENTE ORE 16,40
Dr Agostino MIOZZO	X		X
Dr Fabio CICILIANO	X		X
Dr Alberto ZOLI	IN VIDEOCONF.		
Dr Giuseppe IPPOLITO	X		X
Dr Claudio D'AMARIO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Franco LOCATELLI	X		X
Dr Alberto VILLANI	X		X
Dr Silvio BRUSAFERRO	X		X
Dr Mauro DIONISIO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Luca RICHELDI	X		X
Dr Giuseppe RUOCCO	---	X	---
Dr Andrea URBANI	X		X
Dr Massimo ANTONELLI	X		X
Dr Roberto BERNABEI	X		X
Dr Francesco MARAGLINO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Sergio IAVICOLI	X		X
Dr Achille IACHINO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Ranieri GUERRA	X		X
Dr Walter RICCIARDI	X		IN VIDEOCONF.
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONF.		ASSENTE
Dr Nicola SEBASTIANI	X		X
Dr.ssa Adriana AMMASSARI	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.

È presente il Ministro della Salute On. Roberto Speranza (in videoconferenza).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

È presente il Sottosegretario di Stato alla Salute On. Sandra Zampa.

È presente il Capo di Gabinetto del Ministero della Salute Goffredo Zaccardi (in videoconferenza).

La seduta inizia alle ore 09,10.

Il CTS sospende la seduta alle ore 12,15.

Il CTS riprende la seduta alle 16,40.

Il Sig. Ministro della Salute apre la riunione di oggi, condividendo con il CTS gli aspetti strategici della rimodulazione delle misure di contenimento a partire dalla data del 14/04 per dare inizio al c.d. **“Modello Italia di fase 2 per la gestione integrata dell'emergenza pandemica da SARS-Cov-2 per il ritorno nell'ordinario”**.

Per la definizione di un graduale allentamento, comunque guidato dalle evidenze epidemiologiche, il Sig. Ministro della Salute evidenzia la necessità di procedere, seppur con grandissima prudenza, alla progressiva ma cauta riduzione delle misure di contenimento, pur riconfermando le misure esistenti relative agli spostamenti ed ai comportamenti individuali.

Il Sig. Ministro della Salute chiede di definire le principali linee di attuazione sulla rimodulazione delle azioni di contenimento nell'ambito del mondo del lavoro e delle attività produttive, anche tenendo in considerazione il “Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro” del 14/03/2020.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Misure generali

Al fine di attuare strategie di attenuazione delle misure di contenimento del contagio, il CTS preliminarmente concorda che le azioni di controllo dovrebbero essere ridotte gradualmente, in modo che il numero effettivo di riproduzione dell'infezione R_t sia tenuto al di sotto di 1 e raccomanda la verifica delle seguenti precondizioni, propedeutiche alle riaperture e al superamento del *lockdown*:

1. La trasmissione COVID è controllata: idealmente si tratta di casistica sporadica e proveniente da fonti conosciute (contatti o casi di importazione) che il Sistema sanitario riesce a controllare ($R_t < 0,5$; capacità di ricezione in terapie intensive e subintensive quantificata e vincolante nella modellistica di previsione di riapertura).
2. Le capacità di sanità pubblica e di gestione clinica sono sufficienti, con lo scopo di contenere tutti i nuovi casi e di interrompere le catene di trasmissione sia di casi indigeni che di importazione:

- Identificazione: I casi sospetti devono essere identificati entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi clinici (ad es., con case finding attivo e aggressivo). A tal proposito il CTS acquisisce il documento dell'ISS "Promemoria per il rafforzamento del contact tracing a livello nazionale";
- Diagnosi: Tutti i casi sospetti devono essere diagnosticati in laboratorio entro 24 ore e deve essere possibile monitorare lo stato di negatività dal contagio e il mantenimento della negatività dei pazienti guariti clinicamente;
- Isolamento: Tutti i casi confermati devono essere isolati immediatamente e efficacemente fino alla conferma laboratoristica della non infettività (ad es., in ospedali dedicati o in residenze designate);

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- Quarantena: Tutti i contatti stretti devono essere rintracciati, isolati e monitorati per 14 giorni, anche al domicilio, con procedure di autoquarantena.
- 3. Il rischio epidemico in situazioni specifiche deve essere quantificato e mitigato: tutti i driver epidemici devono essere identificati e la loro rischiosità valutata e monitorata (ad es., con procedure di prevenzione e controllo delle infezioni nelle istituzioni sanitarie e parasanitarie, RSA, case di riposo, scuole e università, strutture produttive, trasporti, occasioni di aggregazione sociale, cerimonie religiose).
- 4. Il rischio di importazione deve essere gestito: in particolare tra i viaggiatori e ai punti di ingresso nel Paese, prevedendo anche la quarantena obbligatoria per individui in arrivo da località a trasmissione elevata.
- 5. La popolazione deve essere pienamente consapevole del rischio e deve partecipare attivamente alle misure di protezione predisposte dal Governo: in particolare deve essere compreso il significato del passaggio da rilevazione e trattamento della casistica grave alla rilevazione e al trattamento di tutti, con il recepimento delle misure preventive come norma sociale in cui ciascun individuo ha una responsabilità precisa.

Il *lockdown* deve essere rimosso progressivamente e per fasi successive in base alla valutazione e alla gerarchia del rischio in ciascuna struttura a rilevanza sociale. Idealmente, il processo deve essere supportato dal monitoraggio sierologico e dalla riorganizzazione del lavoro e dell'educazione scolastica con modalità smart (formazione a distanza).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Devono esserci almeno 2 settimane di intervallo tra la rimozione di ciascuna macro-restrizione, al fine di poter valutare il rischio di riaccensioni epidemiche che vanno naturalmente identificate e estinte immediatamente.

È essenziale che siano disponibili dati in tempo reale su:

- diagnosi dei casi sospetti;
- natura e gestione dell'isolamento di tutti i casi confermati;
- numero di contatti per ciascun caso per la completezza del tracciamento;
- capacità delle strutture di terapia intensiva e subintensiva.

Attività produttive

Il CTS acquisisce l'aggiornamento dello studio dell'ISS/DGPROGS/Fondazione Kessler (allegato) che fornisce ulteriori informazioni per la rimodulazione delle azioni di contenimento del contagio, da adottare nelle diverse aree del Paese interessate da incidenze anche considerevolmente differenti, per le principali attività produttive interessate in via preliminare dai provvedimenti in via di emanazione da parte del Presidente del Consiglio dei Ministri.

Il CTS, alla luce delle evidenze epidemiologiche, propone di emendare, nelle parti di interesse, il "Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro" del 14/03/2020 (allegato).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Strategie di prevenzione sull'analisi di gestione del rischio per settori produttivi

il CTS acquisisce l'ultima revisione del documento tecnico dell'INAIL condiviso con la Società Italiana di Medicina del Lavoro sulla possibile rimodulazione delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV2 nei luoghi di lavoro con le strategie di prevenzione sull'analisi di gestione del rischio per settori produttivi (allegato).

Studio di sieroprevalenza

Il progetto di indagine di sieroprevalenza della popolazione (allegato) è stato presentato alle Regioni in videoconferenza. È stato registrato un unanime consenso e disponibilità a partecipare attivamente condividendone gli obiettivi e l'impostazione. Il Ministero della Salute invierà tempestivamente una nota alle Regioni con la richiesta di indicare i laboratori di riferimento e l'intenzione di avvalersi o meno della disponibilità della Croce Rossa Italiana per gli aspetti di competenza.

Raccomandazioni per attività commerciali

Il CTS, nell'ottica della rimodulazione delle misure di contenimento per la riduzione del contagio, fornisce le seguenti indicazioni:

Il distanziamento fisico e sociale tra persone, unitamente alle misure igieniche personali (lavaggio delle mani e comportamenti, utilizzo delle mascherine quando raccomandato) e ambientali, sono elementi cardine per ridurre la circolazione del virus SARS-CoV-2 nella popolazione.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Le attività commerciali non fanno eccezione e nella classificazione INAIL sono considerate a rischio di aggregazione medio basso ad esclusione dei grandi centri commerciali.

Con queste premesse si ritiene di proporre i seguenti **obblighi**:

1. Mantenimento in tutte le attività e le loro fasi del distanziamento interpersonale;
2. Garanzia di pulizia ed igiene ambientale con frequenza almeno 2 volte giorno ed in funzione dell'orario di apertura;
3. Garanzia di adeguata aereazione naturale e ricambio d'aria (vedi anche rapporto COVID-19 n.5/2020);
4. Ampia disponibilità e accessibilità a sistemi per la disinfezione delle mani;
 - a. In particolare, devono essere disponibili accanto a tastiere o schermi touch e sistemi di pagamento;
5. Utilizzo mascherine nei luoghi confinati e comunque in tutte le possibili fasi laddove non sia possibile garantire il distanziamento;
6. Uso dei guanti usa e getta nelle attività di acquisto particolarmente per alimenti e bevande;
7. Accessi regolamentati e scaglionati:
 - a. Ipotizzando ampliamento delle fasce orarie;
 - b. Per locali fino a 40 mq può accedere 1 persona per volta, oltre ad un massimo di 2 operatori;
 - c. Per locali di dimensioni superiori va regolamentato l'accesso in funzione degli spazi disponibili differenziando, quando possibile, i percorsi di entrata e di uscita;
8. Informazione per garantire il distanziamento per i clienti in attesa di entrata;
9. Trasporto regolamentato in modo da evitare assembramenti:
 - a. Preferire il trasporto con mezzo proprio;
10. Personale: vedi protocollo integrato dei Punti "Attività produttive" e "Strategie di prevenzione sull'analisi di gestione del rischio per settori produttivi" del presente documento.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Scuole e Università

Il CTS, dopo aver accuratamente valutato gli scenari epidemiologici derivanti da una riapertura delle attività di didattica frontale nelle scuole e dopo aver ponderato con attenzione l'impatto che ne potrebbe derivare in termini d'incremento della diffusione epidemica, unanimemente ritiene, pur consapevole dell'assoluta importanza di garantire il diritto all'istruzione, che nella situazione attuale prevalgano gli argomenti per suggerire il mantenimento della sospensione delle attività di didattica frontale fino all'inizio del prossimo anno scolastico. Si ritiene di raccomandare l'estensione di questa misura anche alle attività di didattica frontale per i corsi universitari e parauniversitari fino al 31 Maggio p.v., ivi comprese le attività di tirocinio e l'effettuazione degli esami di profitto eventualmente previsti (oltre alle attività di didattica frontale) riservandosi di riformulare ulteriori raccomandazioni oltre quella data in virtù della evoluzione della situazione epidemica italiana. Sono esclusi dalla sospensione i corsi per i medici in formazione specialistica e i corsi di formazione specifica in medicina generale, nonché le attività di tirocinio delle professioni sanitarie (Rif. Verbale n. 21 del 07/03/2020). Il CTS ritiene di dover sottolineare l'importanza di garantire quanto più possibile e in maniera largamente diffusa l'uso di strumenti informatici in grado di facilitare le attività didattico-educative a distanza.

Silvicoltura

Considerato che il rischio da contagio da SARS-CoV-2 in occasione di lavoro può essere classificato secondo tre variabili:

- **Esposizione:** la probabilità di venire in contatto con fonti di contagio nello svolgimento delle specifiche attività lavorative (es. settore sanitario, gestione dei rifiuti speciali, laboratori di ricerca, ecc.);

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- **Prossimità:** le caratteristiche intrinseche di svolgimento del lavoro che non permettono un sufficiente distanziamento sociale (es. specifici compiti in catene di montaggio) per parte del tempo di lavoro o per la quasi totalità;
- **Aggregazione:** la tipologia di lavoro che prevede il contatto con altri soggetti oltre ai lavoratori dell'azienda (es. ristorazione, commercio al dettaglio, spettacolo, alberghiero, istruzione, ecc.);

il CTS ritiene di suggerire la ripresa delle attività di silvicoltura in ragione del basso rischio di contagio che connota tale attività. Inoltre, una ripresa delle attività di silvicoltura può rilevantemente contribuire alla riduzione del rischio del verificarsi d'incendi in regioni boschive, con l'approssimarsi dell'inizio della stagione estiva soprattutto in condizioni di scarsa piovosità/siccità.

Eventi sentinella per il controllo dell'epidemia

Il CTS acquisisce la bozza del documento "Trigger e fonti informative per il monitoraggio della fase di transizione dell'epidemia in Italia" per la successiva analisi e la definizione degli eventi sentinella (allegato).

ERRATA CORRIGE

Analisi delle attività di emergenza e di emergenza territoriale in Lombardia e stratificazione degli interventi per patologie infettive e respiratorie

Nel verbale n. 46 del 07/04/2020 per un mero errore di trascrizione è stata erroneamente riportata una proposizione che viene riportata correttamente come di seguito:

"Il rappresentante della Commissione salute designato dal Presidente della Conferenza delle Regioni e Province autonome comunica che, per la Regione Lombardia, in questo momento, si registra l'esigenza di personale sanitario di area critica (anestesisti, rianimatori, infermieri di area critica, pneumologi, infettivologi).

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Pareri

- Il CTS acquisisce i seguenti pareri del GdL "Dispositivi Medici":
 - Il ventilatore Inspiration della eVent Medical è un ventilatore da terapia intensiva in grado di erogare ventilazione invasiva e non invasiva. Le caratteristiche riportate nella brochure sono compatibili con i requisiti minimi precedentemente stabiliti. Il ventilatore fornisce certificazione CE.
 - La documentazione del ventilatore flight 60 è tutta in lingua cinese e pertanto non è possibile esprimere alcun giudizio.
 - Il ventilatore SERVO S è un ventilatore da terapia intensiva per ventilazione invasiva con moduli opzionali tra cui quello per la ventilazione non invasiva. Il ventilatore presenta marchio EU CE e le caratteristiche sono congrue con i requisiti precedentemente stabiliti.
 - I prodotti "consumable" si riferiscono a circuiteria convenzionale, a interfacce per ventilazione non invasiva, HME e filtri. I sistemi di erogazione aerosolica con reti vibratili così come la sonda per la ventilazione "NAVA" sono componenti del tutto opzionali e che nel caso dell'ultima si riferisce a tipologia di ventilazione che necessita di modulo specifico da implementare sui ventilatori SERVO.
 - La brochure del ventilatore VELA non reca le caratteristiche tecniche, pertanto si ribadisce quanto precedentemente scritto: "Del ventilatore VELA è fornita solo la brochure di presentazione senza alcuna nota tecnica. Detto ventilatore è in uso in alcune terapie intensive e se le caratteristiche tecniche fossero confermate come congruenti con i requisiti andrebbero presi in considerazione".

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

- Il CTS acquisisce il parere SOSPENSIVO della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su studio clinico TOFACITINIB (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere FAVOREVOLE della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA su aggiornamento studio clinico ARCO-Home Study (allegato).
- Il CTS acquisisce il parere della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica di AIFA sull'utilizzo di AZITROMICINA negli adulti affetti da COVID-19 (allegato).

La seduta termina alle ore 18,30.

	PRESENTE ORE 09,10	ASSENTE	PRESENTE ORE 16,40
Dr Agostino MIOZZO			
Dr Fabio CICILIANO			
Dr Alberto ZOLI	IN VIDEOCONF.		ASSENTE
Dr Giuseppe IPPOLITO			
Dr Claudio D'AMARIO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Franco LOCATELLI			
Dr Alberto VILLANI			
Dr Silvio BRUSAFERRO			
Dr Mauro DIONISIO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Luca RICHELDI			
Dr Giuseppe RUOCCO		X	
Dr Andrea URBANI			
Dr Massimo ANTONELLI			
Dr Roberto BERNABEI			
Dr Francesco MARAGLINO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Sergio IAVICOLI			
Dr Achille IACHINO	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.

INFORMAZIONI NON CLASSIFICATE CONTROLLATE



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO EX OCDPC 03/02/2020, N. 630

Dr Ranieri GUERRA	<i>[Signature]</i>		<i>[Signature]</i>
Dr Walter RICCIARDI	<i>[Signature]</i>		IN VIDEOCONF.
Dr Giovanni REZZA	IN VIDEOCONF.		ASSENTE
Dr Nicola SEBASTIANI		<i>[Signature]</i>	
Dr.ssa Adriana AMMASSARI	IN VIDEOCONF.		IN VIDEOCONF.

*[Signature]**[Signature]**[Signature]**[Signature]**[Signature]**[Signature]**[Signature]**[Signature]*



Promemoria per il rafforzamento del contact tracing a livello nazionale

Proposta al Cts

Sommario

Promemoria per il rafforzamento del contact-tracing a livello nazionale.....	3
Premesse:	3
Misure proposte:	3
Altre Iniziative	4
Conoscenza sulla quota di contatti stretti che sviluppano una malattia in modo asintomatica.	4
Modalità per diagnosi di COVID – 19 nei diversi contesti	5
Sistemi a supporto	5

Promemoria per il rafforzamento del contact-tracing a livello nazionale.

Premesse:

La situazione epidemiologica riportata al 22 marzo 2020 mostra, oltre ad una sostenuta circolazione in alcune aree del paese, la presenza di circolazione limitata in tutto il territorio nazionale.

Parimenti, l'analisi dell'andamento di R_0 nelle diverse aree del paese sembra indicare un possibile rallentamento della circolazione in ragione delle misure di distanziamento sociale e di restrizione della mobilità adottate. L'analisi dei dati di R_0 e di mortalità segnala, inoltre, come elemento di potenziale criticità, il lungo intervallo di tempo che spesso intercorre tra l'inizio dei sintomi e la positività confermata con tampone, indicando la necessità di ridurre questo tempo anche al fine di limitare la circolazione del virus stesso.

Questo elemento oltre a rendere meno stabile la definizione dei parametri di diffusione dell'epidemia, può creare potenziali criticità nelle diverse realtà regionali nella gestione della quarantena e nella gestione del trattamento dei pazienti stessi a domicilio laddove manifestino sintomi.

D'altro canto le raccomandazioni OMS rispetto al tracciamento dei casi sospetti unite alla disponibilità dei test diagnostici attraverso tampone rendono necessario dare una priorità nel tracciamento precoce dei casi e dei contatti, così come nella identificazione dei casi sintomatici.

Un elemento, infine, da tener presente è quello della limitatezza nel numero di test per la ricerca dell'RNA virale oggi realizzabili. Inoltre, sono riportate carenze nella disponibilità di reagenti necessari per la esecuzione di questi test interpretabile anche alla luce dell'elevata domanda internazionale che potrebbero continuare nel tempo.

Misure proposte:

In accordo con le raccomandazioni in essere sul territorio nazionale, misure che, anche sulla base delle esperienze maturate nel contesto cinese, è necessario attuare in modo sistematico la seguente strategia per ridurre la circolazione del virus, ferma restando la necessità di identificare e isolare prontamente così come raccomandati dall'OMS i casi :

1. In presenza di soggetto identificato come contatto stretto o come soggetto positivo questo viene posto dai servizi in quarantena/isolamento per i tempi già identificati. Questi soggetti devono ricevere chiare istruzioni, compreso per iscritto, riguardanti le misure precauzionali che essi stessi e i conviventi devono adottare per evitare il contagio (come indicato nel Rapporto ISS COVID-19 - n. 1/2020 "Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19" <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/rapporto-covid-19-1-2020.pdf>)
2. Parallelamente, anche ai fini di ridurre la circolazione del virus, eventuali conviventi nel nucleo abitativo vengono inseriti nello stesso regime e parimenti monitorati o comunque richiedendo una chiamata /email /contatto in caso di comparsa di sintomi anche lievi indicativi di COVID-19 (es. febbre $>37,5$ e/o sintomi respiratori e/o sintomi gastroenterici);
3. I soggetti vengono monitorati dai servizi territoriali rispetto al manifestarsi di rialzo febbrile e/o dei sintomi sopra riportati. Laddove i soggetti manifestino sintomatologia va effettuato prioritariamente il tampone per identificazione immediata di infezione SARS-CoV-2 o, in alternativa laddove non ci siano le condizioni per

eseguire il test, i soggetti devono essere considerati casi probabili in virtù del contatto stretto per i quali sono stati quarantenati e della presenza di almeno un sintomo e trattati come tali.

4. Per questi soggetti e per i nuclei abitativi che rientrano in questa fattispecie, i servizi territoriali provvedono ad attivare servizi di assistenza domiciliare integrata o equivalenti, garantendo supporto per le attività di ristorazione e di erogazione dei servizi essenziali incluso il supporto psicologico;

5. Rispetto agli standard assistenziali in caso di sintomatologia a domicilio devono essere adottati strumenti per monitoraggio e contatto con esperti (es. uso pulsiossimetri e contatto telefonico /video chiamate con professionisti sanitari (MMG, PLS, continuità assistenziale e infermieri di comunità ecc.). I professionisti sanitari devono considerare concretamente la possibilità di COVID-19 anche in presenza di sintomi lievi e fornire le adeguate istruzioni per l'isolamento a domicilio;

6. Laddove le condizioni adeguate per quarantena/isolamento non possano essere garantite presso l'abitazione si raccomanda di proporre il trasferimento in strutture di tipo residenziale appositamente dedicate per l'isolamento di casi confermati che non necessitino di ricovero ospedaliero, con un adeguato supporto sanitario per il monitoraggio e assistenza dei pazienti.

7. Al termine del periodo di isolamento/quarantena, prima della reimmissione in comunità, è necessario essere privi di sintomi ed effettuare 2 test consecutivi a distanza di 24 con risultato negativo da effettuare dopo la fine dei sintomi sia nei casi confermati che nei casi probabili. Ai fini di facilitare una immediata categorizzazione delle diverse situazioni si propone il seguente schema, da considerare però soggetto ad eventuali revisione sulla base di nuove evidenze scientifiche:

a. Caso confermato, inclusi operatori sanitari:

i. 2 tamponi negativi effettuati a distanza di 24 ore.

ii. Almeno 14 giorni dopo dall'inizio dei sintomi

iii. E almeno gli ultimi 3gg senza febbre e senza sintomi;

b. Caso probabile (cittadino, sintomatico) In caso di strategia di tampone di uscita

i. 2 tamponi negativi effettuati a distanza di 24 ore.

ii. Almeno 14 giorni dopo dall'inizio dei sintomi

iii. E almeno gli ultimi 3gg senza febbre e senza sintomi

c. Caso probabile (sintomatico) In caso di strategia di SENZA tampone di entrata e tampone di uscita

i. 14 gg dalla fine della sintomatologia

d. Asintomatico contatto stretto,

i. 14 gg dall'ultimo contatto stretto

e. In caso di strategia di tampone di uscita

i. 2 tamponi negativi effettuati a distanza di 24 ore almeno 14 gg dall'ultimo contatto stretto

Altre Iniziative

Conoscenza sulla quota di contatti stretti che sviluppano una malattia in modo asintomatica.

Compatibilmente con la disponibilità di tamponi e con il quadro epidemiologico del contesto locale è opportuno ai fini della misurazione di R_0 che a una parte (campione) di contatti stretti venga effettuato la ricerca di RNA con tampone.

Modalità per diagnosi di COVID – 19 nei diversi contesti

In considerazione della gestione di test diagnostici attualmente disponibili e della limitata disponibilità di test diagnostici oggi esistente si propone di:

1. utilizzare i tamponi soprattutto nel contesto territoriale e per i professionisti sanitari;
2. utilizzare presso i pronti soccorsi test di screening molecolari rapidi con estrazione e amplificazione temporanea le tecnologie per l'effettuazione di test rapidi (durata stimata 90');;
3. utilizzare nelle strutture ospedaliere la diagnostica TAC ogni qualvolta possibile e indicato per la conferma dei casi di polmonite interstiziale anche attraverso algoritmi di IA esistenti ed in fase di messa a punto.

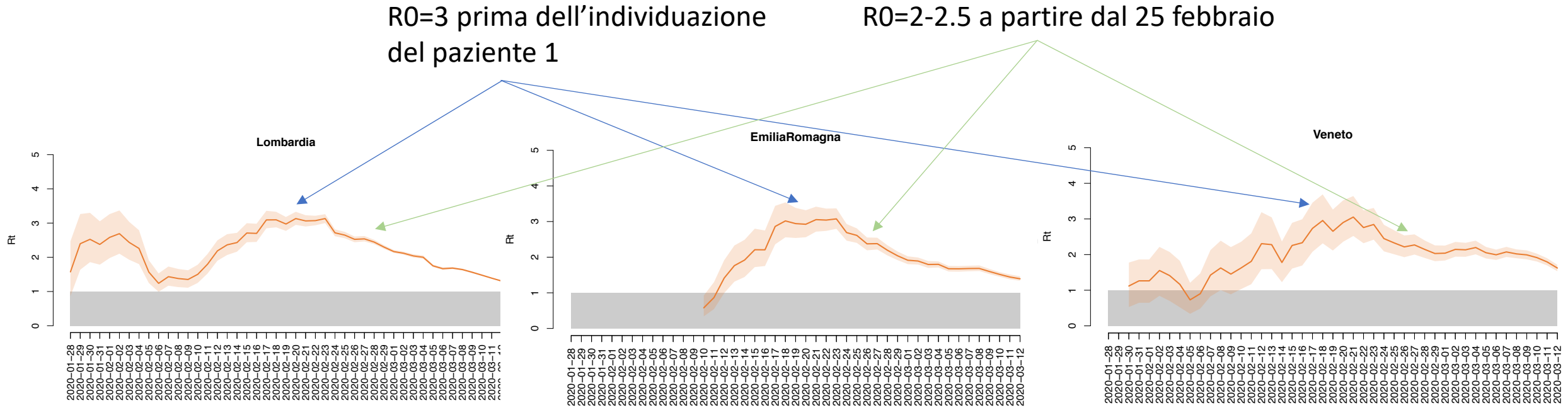
Sistemi a supporto

La possibilità di garantire efficacemente la permanenza a domicilio per quarantena/isolamento dipende da fortemente dalla organizzazione territoriale presente nei diversi contesti regionali. E' necessario pertanto che le regioni programmino fin da ora l'adeguato potenziamento di questi servizi.

Parimenti accanto alla garanzia di continuità e monitoraggio assistenziale è necessaria l'attivazione di servizi di supporto logistico ai soggetti ed ai nuclei familiari e non in quarantena ed isolamento

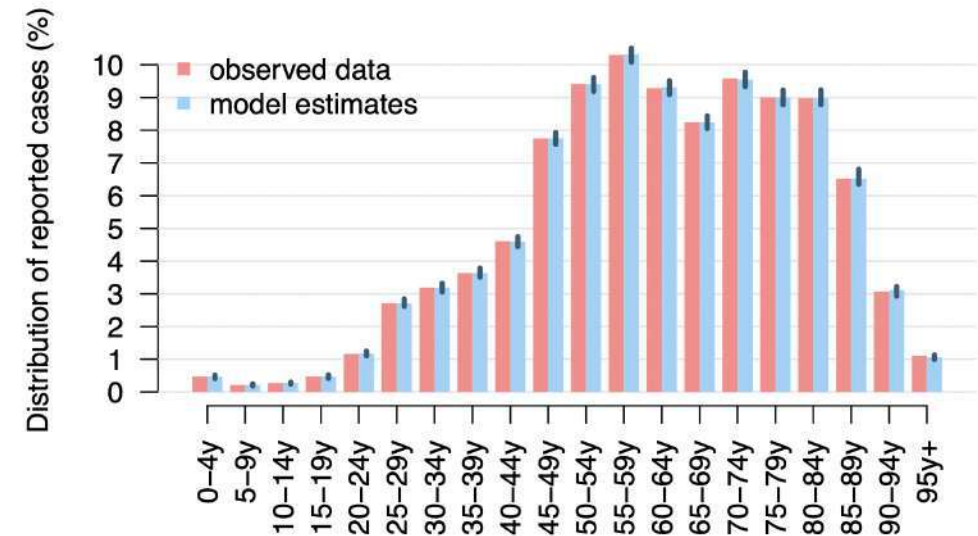
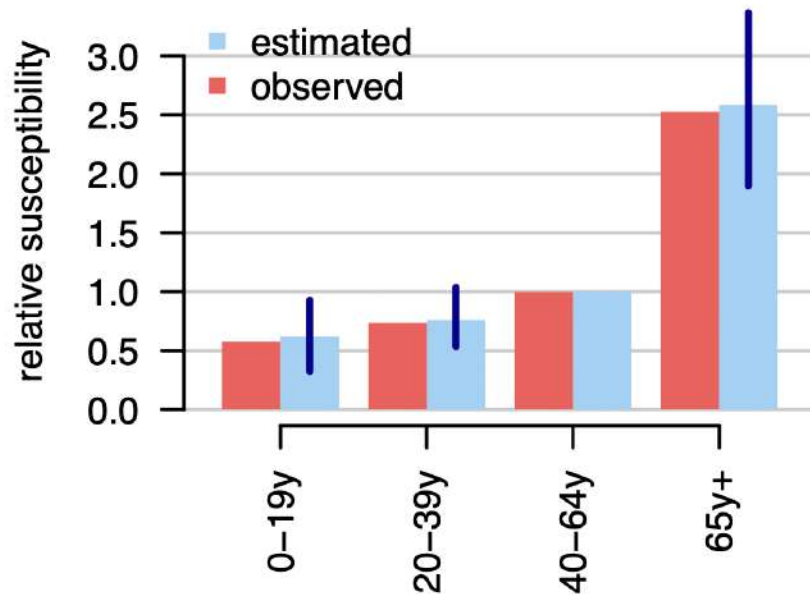
L'utilizzazione di "App", se estesa sul territorio nazionale, potrebbe facilitare la rapida identificazione di nuovi focolai, con l'isolamento dei casi e il rintraccio dei contatti, ai fini del contenimento.

Trasmissibilita` di COVID-19 nel nord Italia



- Calo di trasmissibilita` dovuto a cambiamento comportamentale e effetto dei primi interventi (pre lockdown)
- Assumiamo $R_0=2.4$ per un'epidemia non controllata nel post lockdown (riduzione del 20% rispetto a un'epidemia non controllata "naturale")

Suscettibilita`, sintomaticita`, reporting



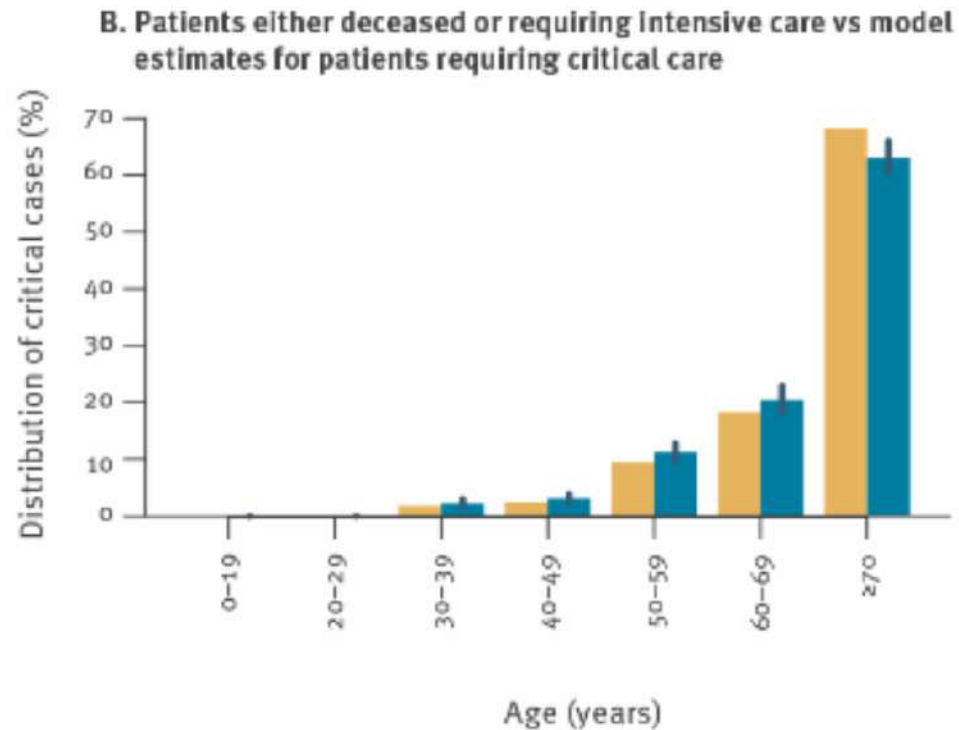
- Assumiamo un pattern di suscettibilita` all'infezione crescente con l'eta` e sintomaticita` (qualunque forma sintomatica) proporzionale ai casi osservati osservati per eta`
- Combinando i dati, i bambini si infettano meno e se si infettano l'infezione risulta molto spesso asintomatica
- Sulla base di stime dell'infection fatality ratio [0.66% (0.39–1.33)], assumiamo che il reporting sia tra il 5% e il 10%

Poletti et al. Age-specific characteristics of SARS-CoV-2 infections in Italy. 2020

Guzzetta et al. Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020. 2020.

Verity et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. 2020.

Severita`



- Il 66% dei casi notificati necessita di ospedalizzazione
- Il 15% degli ospedalizzati necessita di terapia intensiva
- Assumiamo per i casi sintomatici un pattern di probabilita` di necessitare di terapia intensiva crescente con l'eta`
- La degenza in terapia intensiva dura:
 - 10 giorni per i 2/3 dei pazienti
 - 21 giorni per 1/3 dei pazienti

Cereda et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. 2020

Guzzetta et al. Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020. 2020.

Dati preliminari da terapie intensive della Lombardia

Modello di trasmissione

Il modello considera trasmissione:

- In famiglia
- Nelle scuole
- Nei posti di lavoro
- Nella comunita` (es. mezzi di trasporto, tempo libero)

Il numero di contatti per eta` in ogni setting e` stimato da specifiche survey

Assumiamo stessa infettivita` per asintomatici e sintomatici (hanno lo stesso viral load)

Durante il lockdown:

Famiglia: 100%

Scuola: 0%

Lavoro: servizi essenziali-telelavoro

Comunita` 10%

Dopo il lockdown:

Famiglia: 100%

Scuola: 0%

Lavoro: aggiungiamo settori produttivi

(anche considerando solo lavoratori under 50)

Comunita`: 30%, 50%, 70% (anche considerando di proteggere gli over 60)

Ciofi degli Atti et al. Mitigation Measures for Pandemic Influenza in Italy: An Individual Based Model Considering Different Scenarios, 2008

Mossong et al. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. 2008

Cereda et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. 2020

Lavoro – categorie aggregate

Servizi essenziali

- Agricoltura
- Ind. energetica
- Acqua e gestione rifiuti
- Trasporto e magazzinaggio
- Informazione e comunicazione
- Credito e assicurazioni
- Attività professionali e tecniche
- Servizi generali della PA
- Istruzione.

Sanita`

- Sanita` e assistenza soc
- Famiglie dat. Lav. Personale dom.

Manifatturiero

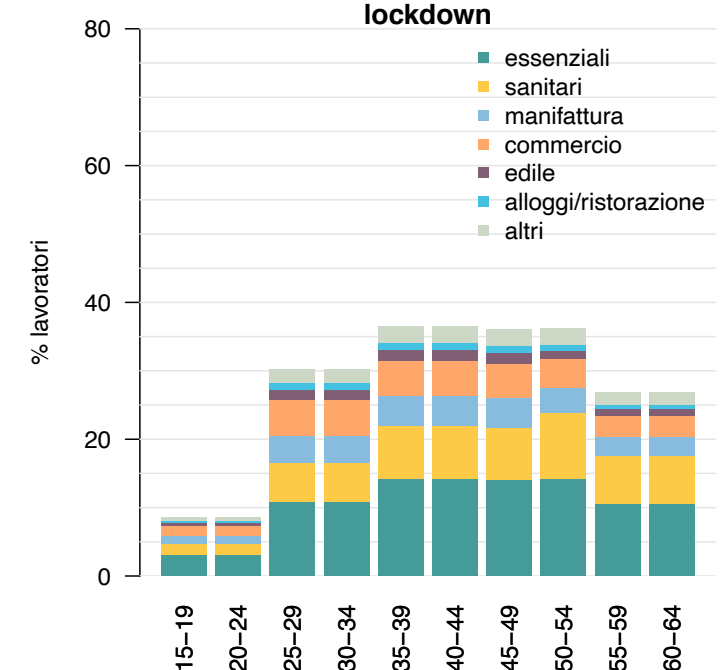
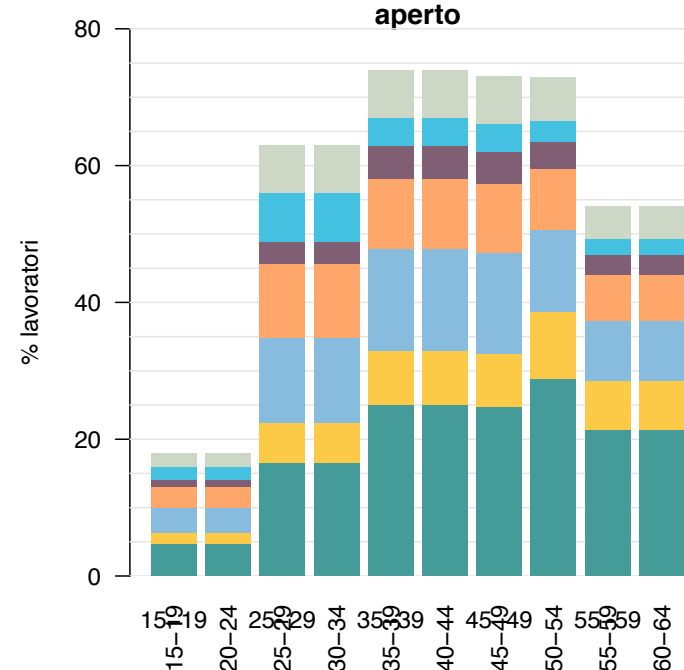
Commercio

Costruzioni

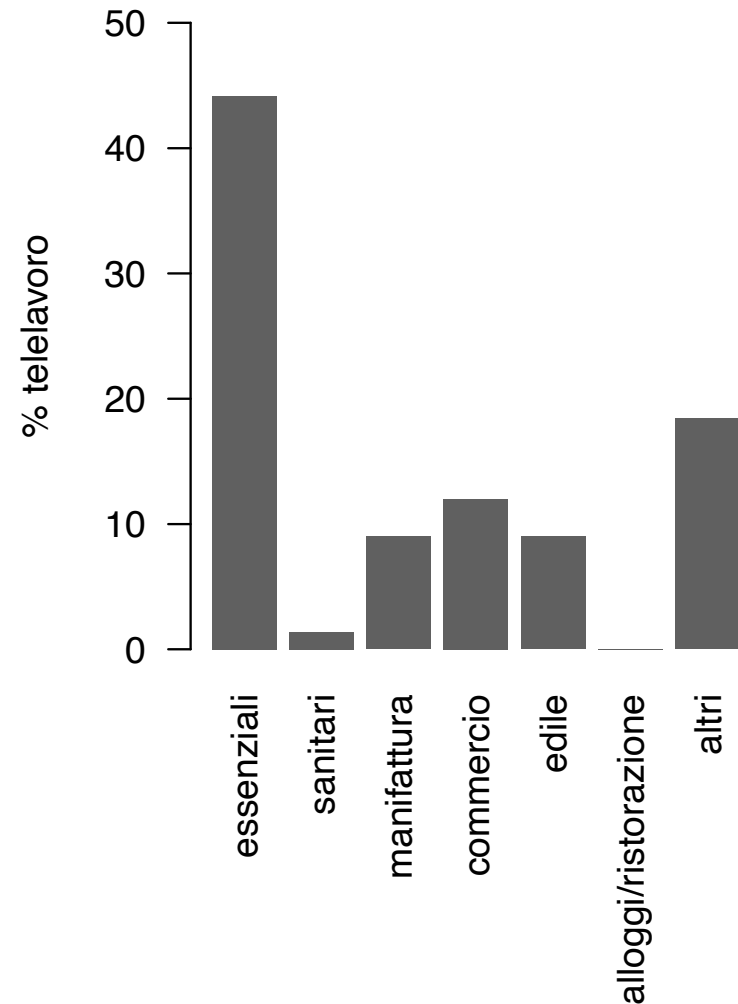
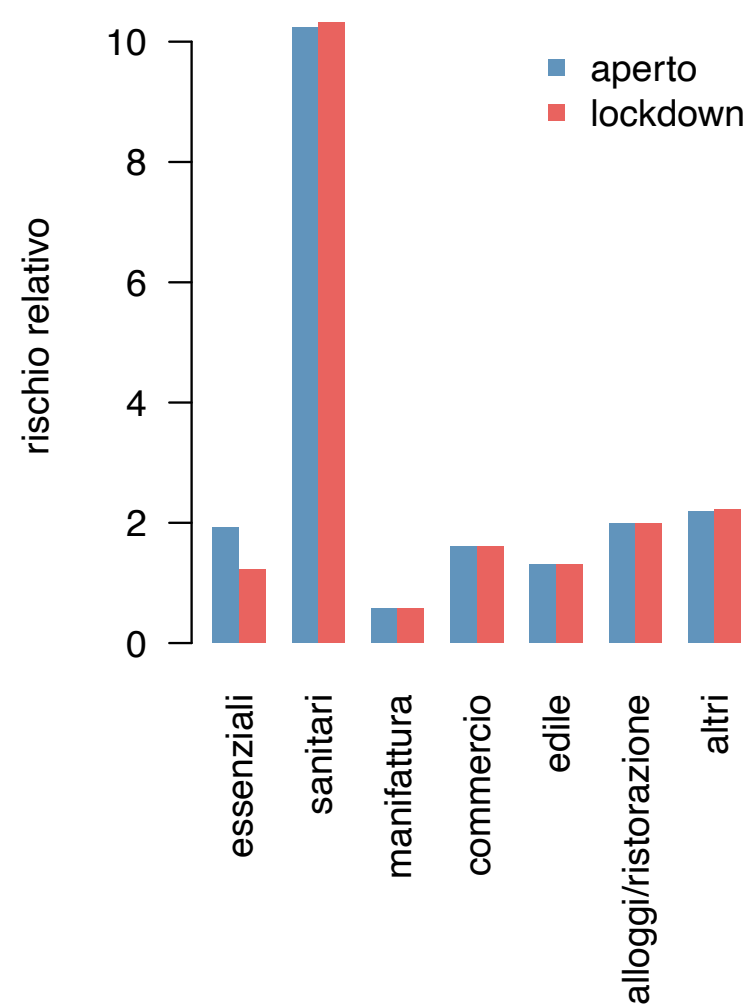
Alloggi/Ristorazioni

Altri

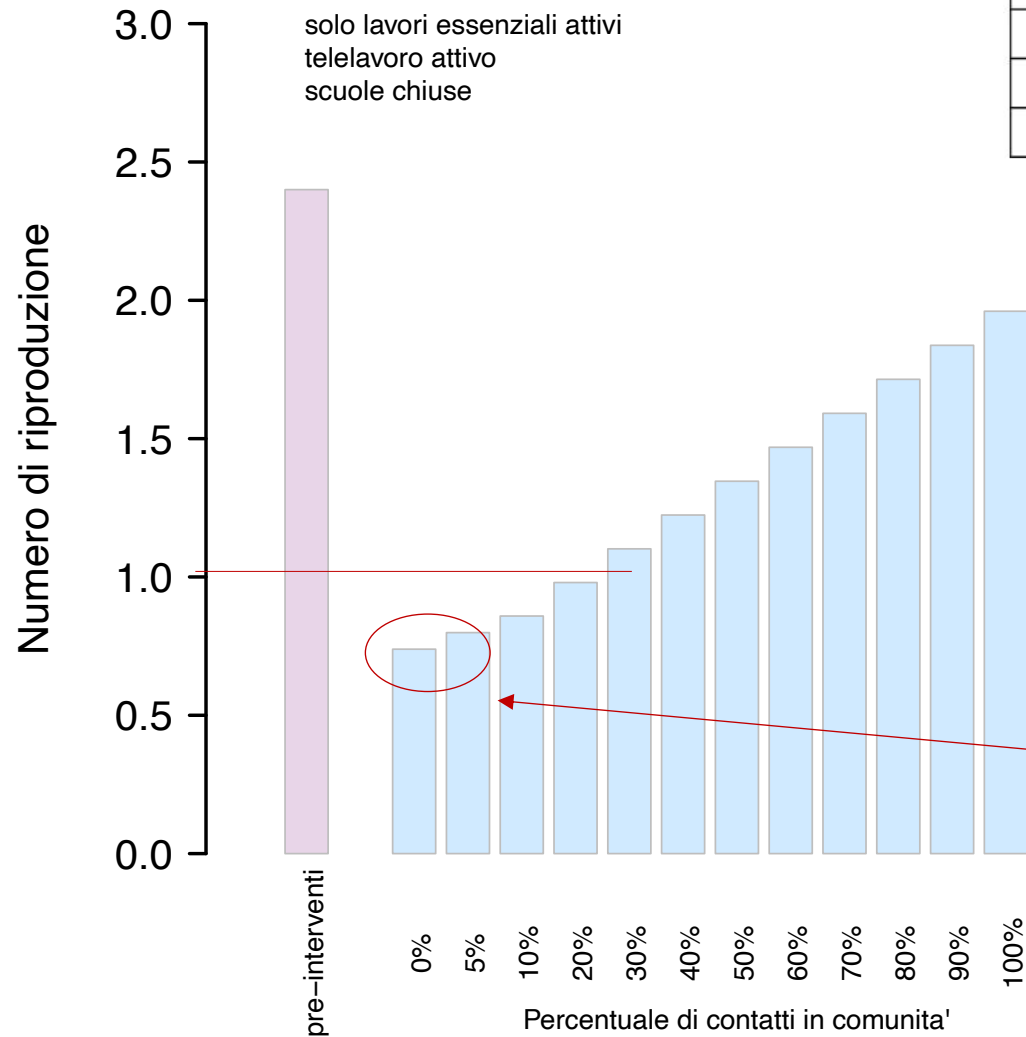
- Attività immobiliari
- Noleggio, servizi di supporto alle imprese
- Attività culturali, sportive e di intrattenimento
- Altre attività di servizi
- Organizzazioni ed organismi extraterritoriali;



Lavoro – rischio, lavoro agile



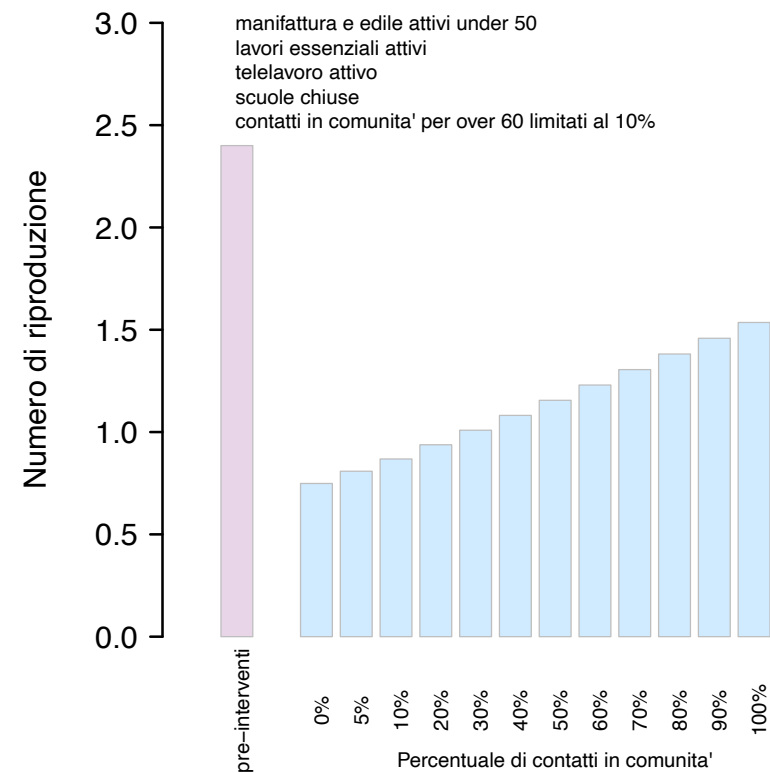
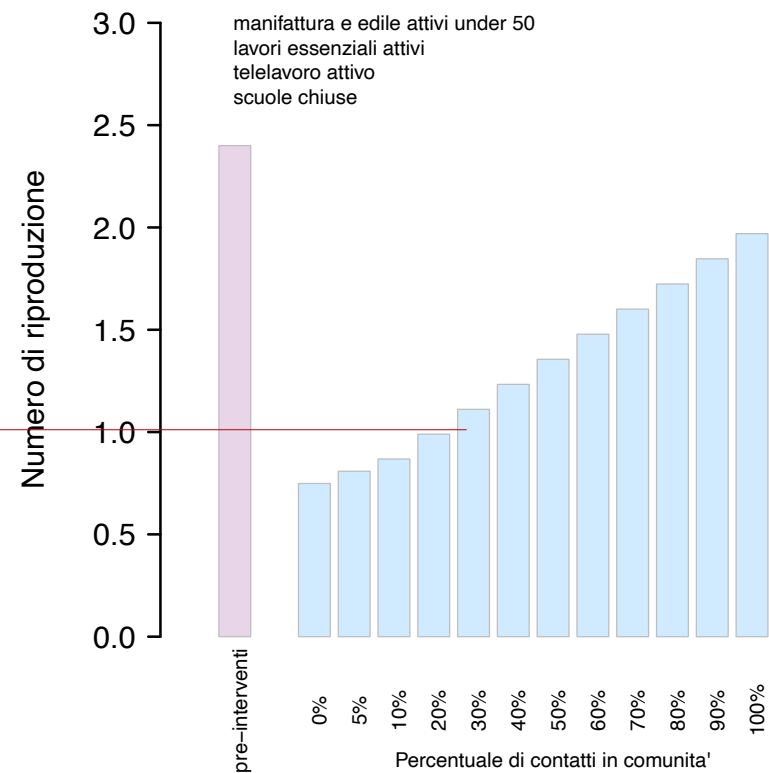
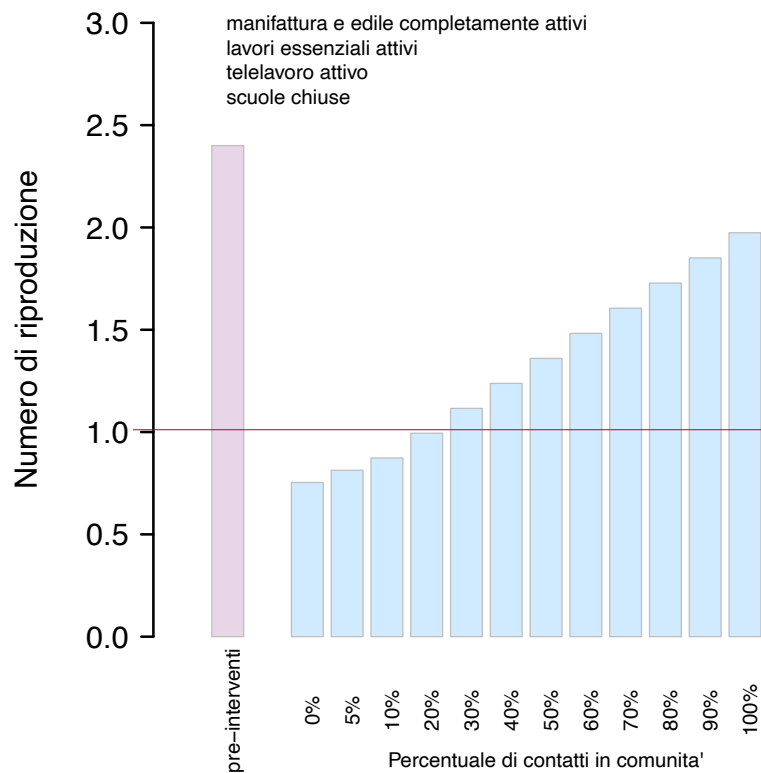
R0 nel lockdown



Eta'	Tot contatti comunita'	Totale contatti Trasporti	Totale contatti tempo libero	Totale contatti altrove
5-9 anni	5.1	0.7	3.1	1.3
25-29 anni	8.8	0.6	5.8	2.4
65- 69 anni	7.6	0.7	2.7	4.1

$R_0 < 1$ ma non sappiamo
quanto sotto soglia

Rilascio manifatturiero e edilizia



Conclusioni

- Commercio: 3.200.000 addetti (54.9% attivi + 13% in telelavoro)
- Manifatturiero: 4.300.000 addetti (38.5% attivi + 9% in telelavoro)
- Edilizia: 1.300.000 addetti (39.1% attivi + 9% in telelavoro)
- Rilasciare il lockdown (manifatturiero, edilizia, commercio) aggiunge relativamente pochi addetti attivi e a relativamente basso rischio
- Le categorie ad alto rischio (sanita`, personale domestico) sono gia` attive
- Fondamentale pero` limitare la trasmissione nella comunita` e proteggere gli over 60
- Resta da capire come il rilascio del lockdown impatta sulla trasmissione in comunita`: trasporti, piu` commercio significa piu` persone che si muovono.
- Differenze geografiche

Conclusioni

- Il modello puo` solo essere interpretato come indicativo in quanto non e` possibile valutare l'efficacia di tutta una serie di misure aggiuntive:
- Contact tracing (a che livello si riuscirà a farlo?)
- App di prossimità (quanto impatto avranno?)
- Mascherine per tutti (in modo da limitare la trasmissione presintomatica e asintomatica)
- Riorganizzazione delle postazioni nei posti di lavoro (DPI, distanziamento)
- Eventuali lockdown locali in aree con trasmissione sostenuta

Di seguito, in riferimento al “Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro” si riportano (in rosso), per i singoli punti del testo, indicazioni utili sia all’attualizzazione di misure per le attività lavorativa che non si sono mai fermate, sia per quelle che eventualmente saranno riattivate

**Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure
per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli
ambienti di lavoro**

14 marzo 2020

Oggi, sabato 14 marzo 2020, è stato sottoscritto il “*Protocollo condiviso di regolazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro*”.

Il Protocollo è stato sottoscritto su invito del Presidente del Consiglio dei ministri, del Ministro dell’economia, del Ministro del lavoro e delle politiche sociali, del Ministro dello sviluppo economico e del Ministro della salute, che hanno promosso l’incontro tra le parti sociali, in attuazione della misura, contenuta all’articolo 1, comma primo, numero 9), del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 marzo 2020, che - in relazione alle attività professionali e alle attività produttive - raccomanda intese tra organizzazioni datoriali e sindacali.

Il Governo favorisce, per quanto di sua competenza, la piena attuazione del Protocollo.

Premessa

Il documento, tenuto conto di quanto emanato dal Ministero della Salute, contiene linee guida condivise tra le Parti per agevolare le imprese nell’adozione di protocolli di sicurezza anti-contagio, ovverosia Protocollo di regolamentazione per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus COVID 19 negli ambienti di lavoro.

La prosecuzione delle attività produttive può infatti avvenire solo in presenza di condizioni che assicurino alle persone che lavorano adeguati livelli di protezione.

Pertanto le Parti convengono sin da ora il possibile ricorso agli ammortizzatori sociali, con la conseguente riduzione o sospensione dell'attività lavorativa, al fine di permettere alle imprese di tutti i settori di applicare tali misure e la conseguente messa in sicurezza del luogo di lavoro.

Unitamente alla possibilità per l'azienda di ricorrere al lavoro agile e gli ammortizzatori sociali, soluzioni organizzative straordinarie, le parti intendono favorire il contrasto e il contenimento della diffusione del virus.

È obiettivo prioritario coniugare la prosecuzione delle attività produttive con la garanzia di condizioni di salubrità e sicurezza degli ambienti di lavoro e delle modalità lavorative. Nell'ambito di tale obiettivo, si può prevedere anche la riduzione o la sospensione temporanea delle attività.

In questa prospettiva potranno risultare utili, per la rarefazione delle presenze dentro i luoghi di lavoro, le misure urgenti che il Governo intende adottare, in particolare in tema di ammortizzatori sociali per tutto il territorio nazionale.

Ferma la necessità di dover adottare rapidamente un Protocollo di regolamentazione per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus che preveda procedure e regole di condotta, va favorito il confronto preventivo con le rappresentanze sindacali presenti nei luoghi di lavoro, e per le piccole imprese le rappresentanze territoriali come previsto dagli accordi interconfederali, affinché ogni misura adottata possa essere condivisa e resa più efficace dal contributo di esperienza delle persone che lavorano, in particolare degli RLS e degli RLST, tenendo conto della specificità di ogni singola realtà produttiva e delle situazioni territoriali.

PROTOCOLLO CONDIVISO DI REGOLAMENTAZIONE PER IL CONTENIMENTO DELLA DIFFUSIONE DEL COVID – 19

L'obiettivo del presente protocollo condiviso di regolamentazione è fornire indicazioni operative finalizzate a incrementare, negli ambienti di lavoro non sanitari, l'efficacia delle misure precauzionali di contenimento adottate per contrastare l'epidemia di COVID-19. Il COVID-19 rappresenta un rischio biologico generico, per il quale occorre adottare

misure uguali per tutta la popolazione. Il presente protocollo contiene, quindi, misure che seguono la logica della precauzione e seguono e attuano le prescrizioni del legislatore e le indicazioni dell'Autorità sanitaria.

Fatti salvi tutti gli obblighi previsti dalle disposizioni emanate per il contenimento del
COVID-19 e
premessi che

il DPCM dell'11 marzo 2020 prevede l'osservanza fino al 25 marzo 2020 di misure restrittive nell'intero territorio nazionale, specifiche per il contenimento del COVID – 19 e che per le attività di produzione tali misure raccomandano:

- sia attuato il massimo utilizzo da parte delle imprese di modalità di lavoro agile per le attività che possono essere svolte al proprio domicilio o in modalità a distanza;
- siano incentivate le ferie e i congedi retribuiti per i dipendenti nonché gli altri strumenti previsti dalla contrattazione collettiva;
- siano sospese le attività dei reparti aziendali non indispensabili alla produzione;
- assumano protocolli di sicurezza anti-contagio e, laddove non fosse possibile rispettare la distanza interpersonale di un metro come principale misura di contenimento, con adozione di strumenti di protezione individuale;
- siano incentivate le operazioni di sanificazione nei luoghi di lavoro, anche utilizzando a tal fine forme di ammortizzatori sociali;
- per le sole attività produttive si raccomanda altresì che siano limitati al massimo gli spostamenti all'interno dei siti e contingentato l'accesso agli spazi comuni;
- si favoriscono, limitatamente alle attività produttive, intese tra organizzazioni datoriali e sindacali;
- per tutte le attività non sospese si invita al massimo utilizzo delle modalità di lavoro agile

si stabilisce che

le imprese adottano il presente protocollo di regolamentazione all'interno dei propri luoghi di lavoro, oltre a quanto previsto dal suddetto decreto, applicano le ulteriori misure di precauzione di seguito elencate - da integrare con altre equivalenti o più incisive secondo le peculiarità della propria organizzazione, previa consultazione delle rappresentanze sindacali aziendali - per tutelare la salute delle persone presenti all'interno dell'azienda e garantire la salubrità dell'ambiente di lavoro.

1-INFORMAZIONE

- L'azienda, attraverso le modalità più idonee ed efficaci, informa tutti i lavoratori e chiunque entri in azienda circa le disposizioni delle Autorità, consegnando e/o affiggendo all'ingresso e nei luoghi maggiormente visibili dei locali aziendali, appositi *depliants* informativi
- In particolare, le informazioni riguardano
 - l'obbligo di rimanere al proprio domicilio in presenza di febbre (oltre 37.5°) o altri sintomi influenzali e di chiamare il proprio medico di famiglia e l'autorità sanitaria
 - la consapevolezza e l'accettazione del fatto di non poter fare ingresso o di poter permanere in azienda e di doverlo dichiarare tempestivamente laddove, anche successivamente all'ingresso, sussistano le condizioni di pericolo (sintomi di influenza, temperatura, provenienza da zone a rischio o contatto con persone positive al virus nei 14 giorni precedenti, etc) in cui i provvedimenti dell'Autorità impongono di informare il medico di famiglia e l'Autorità sanitaria e di rimanere al proprio domicilio
 - l'impegno a rispettare tutte le disposizioni delle Autorità e del datore di lavoro nel fare accesso in azienda (in particolare, mantenere la distanza di sicurezza, osservare le regole di igiene delle mani e tenere comportamenti corretti sul piano dell'igiene)
 - l'impegno a informare tempestivamente e responsabilmente il datore di lavoro della presenza di qualsiasi sintomo influenzale durante l'espletamento della prestazione lavorativa, avendo cura di rimanere ad adeguata distanza dalle persone presenti

L'informazione dovrebbe contenere anche la diffusione a tutti i lavoratori delle misure adottate dall'azienda in ottica di promuovere la chiarezza dei ruoli e delle responsabilità di ciascuno nel contribuire a prevenire ogni possibile forma di diffusione del contagio nonché alla prevenzione di forme di stigma sociale.

2-MODALITA' DI INGRESSO IN AZIENDA

- Il personale, prima dell'accesso al luogo di lavoro potrà essere sottoposto al controllo della temperatura corporea¹. Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5°, non sarà consentito l'accesso ai luoghi di lavoro. Le persone in tale condizione - nel rispetto delle indicazioni riportate in nota - saranno momentaneamente isolate e fornite di mascherine non dovranno recarsi al Pronto Soccorso e/o nelle infermerie di sede, ma dovranno contattare nel più breve tempo possibile il proprio medico curante e seguire le sue indicazioni
- Il datore di lavoro informa preventivamente il personale, e chi intende fare ingresso in azienda, della preclusione dell'accesso a chi, negli ultimi 14 giorni, abbia avuto contatti con soggetti risultati positivi al COVID-19 o provenga da zone a rischio secondo le indicazioni dell'OMS¹
- Per questi casi si fa riferimento al Decreto legge n. 6 del 23/02/2020, art. 1, lett. h) e i)

Le modalità di ingresso in azienda di lavoratori già risultati positivi all'infezione da SARS-COV2 dovranno prevedere, al rientro, una preventiva comunicazione attraverso presentazione di certificazione di avvenuta negativizzazione del tampone secondo le modalità previste e rilasciata dal dipartimento di prevenzione territoriale di competenza

Per prevenire l'attivazione di focolai epidemici, nelle aree maggiormente colpite potranno essere considerate, alla ripresa, misure aggiuntive specifiche come l'esecuzione del tampone per tutti i lavoratori, soprattutto per quei cicli produttivi dove il distanziamento fra i lavoratori sia più complesso.

¹ La rilevazione in tempo reale della temperatura corporea costituisce un trattamento di dati personali e, pertanto, deve avvenire ai sensi della disciplina privacy vigente. A tal fine si suggerisce di: 1) rilevare a temperatura e non registrare il dato acquisto. È possibile identificare l'interessato e registrare il superamento della soglia di temperatura solo qualora sia necessario a documentare le ragioni che hanno impedito l'accesso ai locali aziendali; 2) fornire l'informativa sul trattamento dei dati personali. Si ricorda che l'informativa può omettere le informazioni di cui l'interessato è già in possesso e può essere fornita anche oralmente. Quanto ai contenuti dell'informativa, con riferimento alla finalità del trattamento potrà essere indicata la prevenzione dal contagio da COVID-19 e con riferimento alla base giuridica può essere indicata l'implementazione dei protocolli di sicurezza anti-contagio ai sensi dell'art. 1, n. 7, lett. d) del DPCM 11 marzo 2020 e con riferimento alla durata dell'eventuale conservazione dei dati si può far riferimento al termine dello stato d'emergenza; 3) definire le misure di sicurezza e organizzative adeguate a proteggere i dati. In particolare, sotto il profilo organizzativo, occorre individuare i soggetti preposti

¹ Qualora si richieda il rilascio di una dichiarazione attestante la non provenienza dalle zone a rischio epidemiologico e l'assenza di contatti, negli ultimi 14 giorni, con soggetti risultati positivi al COVID-19, si ricorda di prestare attenzione alla disciplina sul trattamento dei dati personali, poiché l'acquisizione della dichiarazione costituisce un trattamento dati. A tal fine, si applicano le indicazioni di cui alla precedente nota n. 1 e, nello specifico, si suggerisce di raccogliere solo i dati necessari, adeguati e pertinenti rispetto alla prevenzione del contagio da COVID-19. Ad esempio, se si richiede una dichiarazione sui contatti con persone risultate positive al COVID-19, occorre astenersi dal richiedere informazioni aggiuntive in merito alla persona risultata positiva. Oppure, se si richiede una dichiarazione sulla provenienza da zone a rischio epidemiologico, è necessario astenersi dal richiedere informazioni aggiuntive in merito alle specificità dei luoghi.

al trattamento e fornire loro le istruzioni necessarie. A tal fine, si ricorda che i dati possono essere trattati esclusivamente per finalità di prevenzione del contagio da COVID-19 e non devono essere diffusi o comunicati a terzi al di fuori delle specifiche previsioni normative (es. in caso di richiesta da parte dell'Autorità sanitaria per la ricostruzione della filiera degli eventuali "contatti stretti di un lavoratore risultato positivo al COVID-19"); 4) in caso di isolamento momentaneo dovuto al superamento della soglia di temperatura, assicurare modalità tali da garantire la riservatezza e la dignità del lavoratore. Tali garanzie devono essere assicurate anche nel caso in cui il lavoratore comunichi all'ufficio responsabile del personale di aver avuto, al di fuori del contesto aziendale, contatti con soggetti risultati positivi al COVID-19 e nel caso di allontanamento del lavoratore che durante l'attività lavorativa sviluppi febbre e sintomi di infezione respiratoria e dei suoi colleghi (v. *infra*).

3-MODALITA' DI ACCESSO DEI FORNITORI ESTERNI

- Per l'accesso di fornitori esterni individuare procedure di ingresso, transito e uscita, mediante modalità, percorsi e tempistiche predefinite, al fine di ridurre le occasioni di contatto con il personale in forza nei reparti/uffici coinvolti
- Se possibile, gli autisti dei mezzi di trasporto devono rimanere a bordo dei propri mezzi: non è consentito l'accesso agli uffici per nessun motivo. Per le necessarie attività di approntamento delle attività di carico e scarico, il trasportatore dovrà attenersi alla rigorosa distanza di un metro
- Per fornitori/trasportatori e/o altro personale esterno individuare/installare servizi igienici dedicati, prevedere il divieto di utilizzo di quelli del personale dipendente e garantire una adeguata pulizia giornaliera
- Va ridotto, per quanto possibile, l'accesso ai visitatori; qualora fosse necessario l'ingresso di visitatori esterni (impresa di pulizie, manutenzione...), gli stessi dovranno sottostare a tutte le regole aziendali, ivi comprese quelle per l'accesso ai locali aziendali di cui al precedente paragrafo 2
- Ove presente un servizio di trasporto organizzato dall'azienda va garantita e rispettata la sicurezza dei lavoratori lungo ogni spostamento.
- le norme del presente Protocollo si estendono alle aziende in appalto che possono organizzare sedi e cantieri permanenti e provvisori all'interno dei siti e delle aree produttive

In caso di lavoratori provenienti da aziende terze che operano nello stesso sito produttivo (es. manutentori, fornitori, addetti alle pulizie o vigilanza) che risultassero positivi al tampone COVID-19 l'azienda deve garantire adeguata collaborazione per fornire all'autorità sanitaria elementi utili all'individuazione di eventuali contatti stretti.

4-PULIZIA E SANIFICAZIONE IN AZIENDA

- l'azienda assicura la pulizia giornaliera e la sanificazione periodica dei locali, degli ambienti, delle postazioni di lavoro e delle aree comuni e di svago
- nel caso di presenza di una persona con COVID-19 all'interno dei locali aziendali, si procede alla pulizia e sanificazione dei suddetti secondo le disposizioni della circolare n. 5443 del 22 febbraio 2020 del Ministero della Salute nonché alla loro ventilazione
- occorre garantire la pulizia a fine turno e la sanificazione periodica di tastiere, schermi touch, mouse con adeguati detergenti, sia negli uffici, sia nei reparti produttivi
- l'azienda in ottemperanza alle indicazioni del Ministero della Salute secondo le modalità ritenute più opportune, può organizzare interventi particolari/periodici di pulizia ricorrendo agli ammortizzatori sociali (anche in deroga)

E' auspicabile, soprattutto nelle aree geografiche a maggiore endemia o nelle aziende in cui si sono registrati casi sospetti di COVID-19, prevedere, alla riapertura, una sanificazione straordinaria degli ambienti, delle postazioni di lavoro e delle aree comuni.

5-PRECAUZIONI IGIENICHE PERSONALI

- è obbligatorio che le persone presenti in azienda adottino tutte le precauzioni igieniche, in particolare per le mani
- l'azienda mette a disposizione idonei mezzi detergenti per le mani
- è raccomandata la frequente pulizia delle mani con acqua e sapone

I detergenti per le mani di cui sopra devono essere accessibili a tutti i lavoratori anche grazie a specifici dispenser collocati in punti facilmente individuabili.

6-DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

- l'adozione delle misure di igiene e dei dispositivi di protezione individuale indicati nel presente Protocollo di Regolamentazione è fondamentale e, vista l'attuale situazione di emergenza, è evidentemente legata alla disponibilità in commercio. Per questi motivi:
 - a. le mascherine dovranno essere utilizzate in conformità a quanto previsto dalle indicazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità.
 - b. data la situazione di emergenza, in caso di difficoltà di approvvigionamento e alla sola finalità di evitare la diffusione del virus, potranno essere utilizzate mascherine la cui tipologia corrisponda alle indicazioni dall'autorità sanitaria
 - c. è favorita la preparazione da parte dell'azienda del liquido detergente secondo le indicazioni dell'OMS
([https://www.who.int/gpsc/5may/Guide to Local Production.pdf](https://www.who.int/gpsc/5may/Guide%20to%20Local%20Production.pdf))
- qualora il lavoro imponga di lavorare a distanza interpersonale minore di un metro e non siano possibili altre soluzioni organizzative è comunque necessario l'uso delle mascherine e altri dispositivi di protezione (guanti, occhiali, tute, cuffie, camici, ecc...) conformi alle disposizioni delle autorità scientifiche e sanitarie.

E' auspicabile che sulla base della valutazione dei rischi, a partire dalla mappatura delle diverse attività dell'azienda, vengano individuati idonei DPI anche in relazione al complesso dei rischi per la salute e la sicurezza presenti prevedendo, di norma, per tutti i lavoratori che condividono spazi comuni, l'utilizzo di una mascherina chirurgica, come del resto normato dal DL n. 9 (art. 34) in combinato con il DL n. 18 (art 16 c. 1).

7. GESTIONE SPAZI COMUNI (MENSA, SPOGLIATOI, AREE FUMATORI, DISTRIBUTORI DI BEVANDE E/O SNACK...)

- l'accesso agli spazi comuni, comprese le mense aziendali, le aree fumatori e gli spogliatoi è contingentato, con la previsione di una ventilazione continua dei locali, di un tempo ridotto di sosta all'interno di tali spazi e con il mantenimento della distanza di sicurezza di 1 metro tra le persone che li occupano.
- occorre provvedere alla organizzazione degli spazi e alla sanificazione degli spogliatoi per lasciare nella disponibilità dei lavoratori luoghi per il deposito degli indumenti da lavoro e garantire loro idonee condizioni igieniche sanitarie.

- occorre garantire la sanificazione periodica e la pulizia giornaliera, con appositi detergenti dei locali mensa, delle tastiere dei distributori di bevande e snack.

8-ORGANIZZAZIONE AZIENDALE (TURNAZIONE, TRASFERTE E SMART WORK, RIMODULAZIONE DEI LIVELLI PRODUTTIVI)

In riferimento al DPCM 11 marzo 2020, punto 7, limitatamente al periodo della emergenza dovuta al COVID-19, le imprese potranno, avendo a riferimento quanto previsto dai CCNL e favorendo così le intese con le rappresentanze sindacali aziendali:

- disporre la chiusura di tutti i reparti diversi dalla produzione o, comunque, di quelli dei quali è possibile il funzionamento mediante il ricorso allo smart work, o comunque a distanza
- Si può procedere ad una rimodulazione dei livelli produttivi
- assicurare un piano di turnazione dei dipendenti dedicati alla produzione con l'obiettivo di diminuire al massimo i contatti e di creare gruppi autonomi, distinti e riconoscibili
- utilizzare lo smart working per tutte quelle attività che possono essere svolte presso il domicilio o a distanza nel caso vengano utilizzati ammortizzatori sociali, anche in deroga, valutare sempre la possibilità di assicurare che gli stessi riguardino l'intera compagine aziendale, se del caso anche con opportune rotazioni
 - a. utilizzare in via prioritaria gli ammortizzatori sociali disponibili nel rispetto degli istituti contrattuali (par, rol, banca ore) generalmente finalizzati a consentire l'astensione dal lavoro senza perdita della retribuzione
- nel caso l'utilizzo degli istituti di cui al punto c) non risulti sufficiente, si utilizzeranno i periodi di ferie arretrati e non ancora fruiti
- sono sospese e annullate tutte le trasferte/viaggi di lavoro nazionali e internazionali, anche se già concordate o organizzate

E' auspicabile che il lavoro a distanza continui ad essere favorito anche nella fase di progressiva riattivazione del lavoro in quanto utile e modulabile strumento di

prevenzione in molti settori e che si realizzi un rafforzamento delle misure di supporto per la prevenzione dei rischi connessi a questa tipologia di lavoro, in particolare fornendo assistenza nell'uso di apparecchiature e software nonché degli strumenti di videoconferenza, incoraggiando a fare pause regolari; in aggiunta, il management dovrà tenere conto della necessità di garantire il supporto ai lavoratori che si sentono in isolamento e a quelli che contestualmente hanno necessità di accudire i figli.

E' auspicabile una rimodulazione degli spazi di lavoro nell'ottica del distanziamento sociale, compatibilmente con la natura dei processi produttivi. Nel caso di lavoratori che non necessitano di particolari strumenti e/o attrezzature di lavoro e che possono lavorare da soli, gli stessi potrebbero, per il periodo transitorio, essere posizionati in spazi ricavati ad esempio da uffici inutilizzati, sale riunioni, ecc.

Per gli ambienti dove operano più lavoratori contemporaneamente potranno essere trovate soluzioni innovative come ad esempio il riposizionamento delle postazioni di lavoro adeguatamente distanziate tra loro e l'introduzione di barriere separatorie (pannelli in plexiglass, mobilio, ecc.).

L'articolazione del lavoro potrà essere ridefinita con orari differenziati che favoriscano il distanziamento sociale riducendo il numero di presenze in contemporanea nel luogo di lavoro e prevenendo assembramenti all'entrata e all'uscita con flessibilità di orari.

È essenziale evitare aggregazioni sociali anche in relazione agli spostamenti per raggiungere il posto di lavoro e rientrare a casa (*commuting*), con particolare riferimento all'utilizzo del trasporto pubblico. Per tale motivo andrebbero incentivate forme di trasporto sul luogo di lavoro differenti anche prevedendo navette con adeguato distanziamento fra gli occupanti e favorendo l'uso del mezzo privato.

9- GESTIONE ENTRATA E USCITA DEI DIPENDENTI

- Si favoriscono orari di ingresso/uscita scaglionati in modo da evitare il più possibile contatti nelle zone comuni (ingressi, spogliatoi, sala mensa)
- dove è possibile, occorre dedicare una porta di entrata e una porta di uscita da questi locali e garantire la presenza di detergenti segnalati da apposite indicazioni

10-SPOSTAMENTI INTERNI, RIUNIONI, EVENTI INTERNI E FORMAZIONE

- Gli spostamenti all'interno del sito aziendale devono essere limitati al minimo indispensabile e nel rispetto delle indicazioni aziendali

- non sono consentite le riunioni in presenza. Laddove le stesse fossero connotate dal carattere della necessità e urgenza, nell'impossibilità di collegamento a distanza, dovrà essere ridotta al minimo la partecipazione necessaria e, comunque, dovranno essere garantiti il distanziamento interpersonale e un'adeguata pulizia/areazione dei locali
- sono sospesi e annullati tutti gli eventi interni e ogni attività di formazione in modalità in aula, anche obbligatoria, anche se già organizzati; è comunque possibile, qualora l'organizzazione aziendale lo permetta, effettuare la formazione a distanza, anche per i lavoratori in smart work
- Il mancato completamento dell'aggiornamento della formazione professionale e/o abilitante entro i termini previsti per tutti i ruoli/funzioni aziendali in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro, dovuto all'emergenza in corso e quindi per causa di forza maggiore, non comporta l'impossibilità a continuare lo svolgimento dello specifico ruolo/funzione (a titolo esemplificativo: l'addetto all'emergenza, sia antincendio, sia primo soccorso, può continuare ad intervenire in caso di necessità; il carrellista può continuare ad operare come carrellista)

11-GESTIONE DI UNA PERSONA SINTOMATICA IN AZIENDA

- nel caso in cui una persona presente in azienda sviluppi febbre e sintomi di infezione respiratoria quali la tosse, lo deve dichiarare immediatamente all'ufficio del personale, si dovrà procedere al suo isolamento in base alle disposizioni dell'autorità sanitaria e a quello degli altri presenti dai locali, l'azienda procede immediatamente ad avvertire le autorità sanitarie competenti e i numeri di emergenza per il COVID-19 forniti dalla Regione o dal Ministero della Salute
- l'azienda collabora con le Autorità sanitarie per la definizione degli eventuali "contatti stretti" di una persona presente in azienda che sia stata riscontrata positiva al tampone COVID-19. Ciò al fine di permettere alle autorità di applicare le necessarie e opportune misure di quarantena. Nel periodo dell'indagine, l'azienda potrà chiedere agli eventuali possibili contatti stretti di lasciare cautelativamente lo stabilimento, secondo le indicazioni dell'Autorità sanitaria

Il lavoratore al momento dell'isolamento, dovrebbe essere subito dotato ove già non lo fosse, di mascherina chirurgica.

12-SORVEGLIANZA SANITARIA/MEDICO COMPETENTE/RLS

- La sorveglianza sanitaria deve proseguire rispettando le misure igieniche contenute nelle indicazioni del Ministero della Salute (cd. decalogo)
- vanno privilegiate, in questo periodo, le visite preventive, le visite a richiesta e le visite da rientro da malattia
- la sorveglianza sanitaria periodica non va interrotta, perché rappresenta una ulteriore misura di prevenzione di carattere generale: sia perché può intercettare possibili casi e sintomi sospetti del contagio, sia per l'informazione e la formazione che il medico competente può fornire ai lavoratori per evitare la diffusione del contagio
- nell'integrare e proporre tutte le misure di regolamentazione legate al COVID -19 il medico competente collabora con il datore di lavoro e le RLS/RLST.
- Il medico competente segnala all'azienda situazioni di particolare fragilità e patologie attuali o pregresse dei dipendenti e l'azienda provvede alla loro tutela nel rispetto della privacy il medico competente applicherà le indicazioni delle Autorità Sanitarie

E' auspicabile, in considerazione del ruolo cardine del medico competente nella tutela della salute e sicurezza dei lavoratori, anche attraverso la collaborazione alla valutazione dei rischi oltre che alla effettuazione della sorveglianza sanitaria, il coinvolgimento dello stesso alla ripresa delle attività, volto in particolare alla identificazione dei soggetti suscettibili e per il reinserimento lavorativo di soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 e la conoscenza del profilo immunitario della popolazione lavorativa..

L'ultimo punto della sezione 12 andrebbe rafforzato con misure puntuali e specifiche.

E' raccomandabile che la sorveglianza sanitaria ponga particolare attenzione sui lavoratori con età >55 anni o su lavoratori al di sotto di tale età, ma che ritengano di rientrare, per condizioni patologiche, in questa condizione anche attraverso una visita a richiesta.

Per il reintegro progressivo di lavoratori dopo l'infezione da SARS-CoV-2, il medico competente, previa presentazione di certificazione di avvenuta negativizzazione del tampone secondo le modalità previste e rilasciata dal dipartimento di prevenzione

territoriale di competenza, effettua la “visita medica precedente alla ripresa del lavoro, a seguito di assenza per motivi di salute di durata superiore ai sessanta giorni continuativi, al fine di verificare l’idoneità alla mansione” (D.Lgs 81/08 e s.m.i, art. 41 c. 2 lett. e-ter), anche per valutare profili specifici di rischio e comunque indipendentemente dalla durata dell’assenza per malattia.

13-AGGIORNAMENTO DEL PROTOCOLLO DI REGOLAMENTAZIONE

- È costituito in azienda un Comitato per l’applicazione e la verifica delle regole del protocollo di regolamentazione con la partecipazione delle rappresentanze sindacali aziendali e del RLS.

Documento tecnico sulla possibile rimodulazione delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro e strategie di prevenzione

Premessa

Il periodo di emergenza sanitaria connessa alla pandemia da SARS-CoV-2 ha portato alla necessità di adottare importanti azioni contenitive che hanno richiesto, fra l'altro, la sospensione temporanea di numerose attività produttive.

Secondo stime riportate nella memoria scritta presentata dall'ISTAT al Senato della Repubblica il 25 marzo scorso, l'insieme dei settori attualmente non sospesi comprende 2,3 milioni di imprese (il 51,2% del totale). Questo insieme rappresenta un'occupazione di 15,6 milioni di lavoratori (66,7% del totale), mentre i sospesi ammontano a circa 7,8 milioni (33,3%). Tuttavia, in considerazione del dato reale al netto di tutte le forme di lavoro a distanza e dell'incentivazione dei periodi di congedo e ferie, è stimabile, pure in assenza di un dato puntuale, che circa il 25% dei lavoratori hanno continuato a lavorare in presenza (es. strutture socio-sanitarie, forze dell'ordine, forze armate e i servizi essenziali della pubblica amministrazione, la filiera alimentare, le farmacie, i trasporti, ecc.).

Le misure contenitive che hanno riguardato il mondo del lavoro si sono rese necessarie per ridurre le occasioni di contatto sociale sia per la popolazione generale, ma anche per caratteristiche intrinseche dell'attività lavorativa per il rischio di contagio.

Il fenomeno dell'epidemia tra gli operatori sanitari – che sicuramente per questo ambito di rischio è il contesto lavorativo di maggior pericolosità – ha fatto emergere con chiarezza come il rischio da infezione in occasione di lavoro sia concreto ed ha determinato, come confermato anche dalle ultime rilevazioni, numeri elevati di infezioni pari a circa il 10 % del totale dei casi e numerosi decessi. Tale fenomeno è comune ad altri paesi colpiti dalla pandemia.

Per tali motivi, occorre adottare misure graduali ed adeguate al fine di consentire, in presenza di indicatori epidemiologici compatibili, un ritorno progressivo al lavoro, garantendo adeguati livelli di tutela della salute e sicurezza di tutti i lavoratori.

Al fine di contribuire a fornire elementi tecnici di valutazione al decisore politico per la determinazione di livelli di priorità progressiva di interventi, è necessario tenere in considerazione le specificità dei processi produttivi e delle modalità di organizzazione del lavoro che nell'insieme possono contribuire alla caratterizzazione del rischio.

Il rischio da contagio da SARS-CoV-2 in occasione di lavoro può essere classificato secondo tre variabili:

- **Esposizione:** la probabilità di venire in contatto con fonti di contagio nello svolgimento delle specifiche attività lavorative (es. settore sanitario, gestione dei rifiuti speciali, laboratori di ricerca, ecc.);
- **Prossimità:** le caratteristiche intrinseche di svolgimento del lavoro che non permettono un sufficiente distanziamento sociale (es. specifici compiti in catene di montaggio) per parte del tempo di lavoro o per la quasi totalità;
- **Aggregazione:** la tipologia di lavoro che prevede il contatto con altri soggetti oltre ai lavoratori dell'azienda (es. ristorazione, commercio al dettaglio, spettacolo, alberghiero, istruzione, ecc.).

Tali profili di rischio possono assumere una diversa entità ma allo stesso tempo modularità in considerazione delle aree in cui operano gli insediamenti produttivi, delle modalità di organizzazione del lavoro e delle specifiche misure preventive adottate.

In una analisi di prioritizzazione della modulazione delle misure contenitive, va tenuto conto anche dell'impatto che la riattivazione di uno o più settori comporta nell'aumento di occasioni di aggregazioni sociali per la popolazione. È evidente, infatti, che nell'ambito della tipologia di lavoro che prevede contatti con soggetti "terzi", ve ne sono alcuni che determinano necessariamente la riattivazione di mobilità di popolazione e in alcuni casi grandi aggregazioni.

Al fine di sintetizzare in maniera integrata gli ambiti di rischio suddetti, è stata messa a punto una metodologia basata sul modello sviluppato sulla base dati O'NET del Bureau of Labor of Statistics statunitense (fonte O*NET 24.2 Database, U.S. Department of Labor, Employment and Training Administration) adattato al contesto lavorativo nazionale integrando i dati delle indagini INAIL e ISTAT (fonti Indagine INSuLa 2 e dati ISTAT degli occupati al 2019) e gli aspetti connessi all'impatto sull'aggregazione sociale.

Metodologia di valutazione integrata

Viene di seguito illustrata una matrice di rischio elaborata sulla base del confronto di scoring attribuibili per ciascun settore produttivo per le prime due variabili con le relative scale¹:

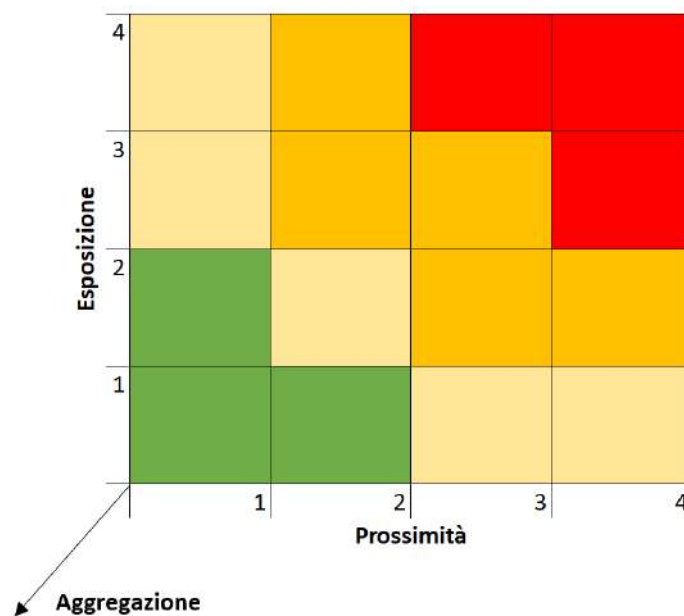
¹ adattata da un modello sviluppato sulla base dati O'NET del Bureau of Labor of Statistics statunitense (fonte O*NET 24.2 Database, U.S. Department of Labor, Employment and Training Administration) integrando i dati del contesto lavorativo italiano delle indagini INAIL e ISTAT (fonti Indagine INSuLa 2 e ISTAT).

- **esposizione**
 - 0 = probabilità bassa (es. lavoratore agricolo);
 - 1 = probabilità medio-bassa;
 - 2 = probabilità media;
 - 3 = probabilità medio-alta;
 - 4 = probabilità alta (es. operatore sanitario).
- **prossimità**
 - 0 = lavoro effettuato da solo per la quasi totalità del tempo;
 - 1 = lavoro con altri ma non in prossimità (es. ufficio privato);
 - 2 = lavoro con altri in spazi condivisi ma con adeguato distanziamento (es. ufficio condiviso);
 - 3 = lavoro che prevede compiti condivisi in prossimità con altri per parte non predominante del tempo (es. catena di montaggio);
 - 4 = lavoro effettuato in stretta prossimità con altri per la maggior parte del tempo (es. studio dentistico).

Il punteggio risultante da tale combinazione viene corretto con un fattore che tiene conto della terza scala:

- **aggregazione**
 - 1.00 = presenza di terzi limitata o nulla (es. settori manifatturiero, industria, uffici non aperti al pubblico);
 - 1.15 (+15%) = presenza intrinseca di terzi ma controllabile organizzativamente (es. commercio al dettaglio, servizi alla persona, uffici aperti al pubblico, bar, ristoranti);
 - 1.30 (+30%) = aggregazioni controllabili con procedure (es. sanità, scuole, carceri, forze armate, trasporti pubblici);
 - 1.50 (+50%) = aggregazioni intrinseche controllabili con procedure in maniera molto limitata (es. spettacoli, manifestazioni di massa).

Il risultato finale determina l'attribuzione del livello di rischio con relativo codice colore per ciascun settore produttivo all'interno della matrice seguente.



Matrice di rischio: verde = basso; giallo = medio-basso; arancio = medio-alto; rosso = alto

A titolo esemplificativo, viene presentata di seguito una tabella che illustra le classi di rischio per alcuni dei principali settori lavorativi e partizioni degli stessi, nonché il relativo numero degli occupati.

Codice Ateco 2007	Descrizione	Numero di occupati (ISTAT 2019) in migliaia	Classe di Rischio
A	AGRICOLTURA, SILVICOLTURA E PESCA	930.0	BASSO
C	ATTIVITÀ MANIFATTURIERE	3957.0	BASSO
	MANUTENTORI		MEDIO-ALTO
D	FORNITURA DI ENERGIA ELETTRICA, GAS, VAPORE E ARIA CONDIZIONATA	80.2	BASSO
E	FORNITURA DI ACQUA; RETI FOGNARIE, ATTIVITÀ DI GESTIONE DEI RIFIUTI E RISANAMENTO	231.7	BASSO
	OPERATORI ECOLOGICI		MEDIO-BASSO
F	Costruzioni	1555.6	BASSO
	OPERAI EDILI		MEDIO-BASSO
G	COMMERCIO ALL'INGROSSO E AL DETTAGLIO; RIPARAZIONE DI AUTOVEICOLI E MOTOCICLI	3737.8	BASSO
	FARMACISTI		ALTO
	CASSIERI		MEDIO-BASSO
H	TRASPORTO E MAGAZZINAGGIO	1200.9	BASSO
	CORRIERI		MEDIO-ALTO
I	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI ALLOGGIO E DI RISTORAZIONE	1694.1	BASSO
	ADDETTI ALLE MENSE		MEDIO-ALTO
	CAMERIERI		MEDIO-ALTO
J	SERVIZI DI INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE	642.8	BASSO
K	ATTIVITÀ FINANZIARIE E ASSICURATIVE	631.4	BASSO
M	ATTIVITÀ PROFESSIONALI, SCIENTIFICHE E TECNICHE	1718.3	BASSO
	MICROBIOLOGI		MEDIO-ALTO
O	AMMINISTRAZIONE PUBBLICA E DIFESA; ASSICURAZIONE SOCIALE OBBLIGATORIA	1217.4	BASSO
	FORZE DELL'ORDINE		ALTO
P	ISTRUZIONE	1592.9	MEDIO-BASSO
Q	SANITA' E ASSISTENZA SOCIALE	1989.0	ALTO
R	ATTIVITÀ ARTISTICHE, SPORTIVE, DI INTRATTENIMENTO E DIVERTIMENTO	348.6	MEDIO-BASSO
	LAVORATORI DELLO SPETTACOLO		MEDIO-ALTO
	INTERPRETI		MEDIO-ALTO
	ATLETI PROFESSIONISTI		ALTO
S	ALTRE ATTIVITÀ DI SERVIZI	754.0	BASSO
	AGENZIE FUNEBRI		ALTO
	PARRUCCHIERI		ALTO
T	ATTIVITÀ DI FAMIGLIE E CONVIVENZE COME DATORI DI LAVORO PER PERSONALE DOMESTICO; PRODUZIONE DI BENI E SERVIZI INDIFFERENZIATI PER USO PROPRIO DA PARTE DI FAMIGLIE E CONVIVENZE	1527.1	MEDIO-BASSO
	BADANTI		MEDIO-ALTO

Il dettaglio dei settori produttivi con l'attribuzione relativa alla dimensione di aggregazione sociale e alla classe di rischio media integrata viene riportata in allegato 1; nell'allegato 2 si presenta invece la distribuzione dei lavoratori impiegati nei settori sospesi divisi per genere, fascia di età ed aree geografiche.

L'attribuzione delle classi di rischio per i settori produttivi individuati è da considerarsi come orientativa per far emergere una consapevolezza integrata dell'attuale scenario di emergenza sanitaria. È evidente che le singole realtà aziendali possono mitigare sostanzialmente il rischio adottando un'adeguata strategia di prevenzione anche per rispondere a specifiche complessità che possono non emergere in un'analisi di insieme, in particolare per le piccole e medie imprese.

Strategie di Prevenzione

Sulla base di tale approccio di matrice di rischio si possono adottare una serie di misure atte a prevenire/mitigare il rischio di contagio per i lavoratori. La gestione della prima fase emergenziale ha permesso di acquisire esperienze prevenzionali che possono essere utilmente sviluppate nella seconda fase.

Nella prima fase si sono attuate, infatti, una serie di misure organizzative di prevenzione e protezione rese necessarie nel contesto emergenziale per garantire il

lavoro in sicurezza per i settori produttivi che hanno continuato ad operare, misure peraltro già richiamate dal “Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus Covid-19 negli ambienti di lavoro”. Per il settore sanitario, inoltre, sono stati emanati numerosi documenti guida da OMS, ECDC, Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro – EU-OSHA, Ministero della Salute, ISS e INAIL.

Il sistema di prevenzione nazionale ed aziendale realizzatosi nel tempo, con il consolidamento dell’assetto normativo operato dal D.Lgs 81/08 e s.m.i., offre la naturale infrastruttura per l’adozione di un approccio integrato alla valutazione e gestione del rischio connesso all’attuale emergenza pandemica.

Nell’ottica di un approccio partecipato ed integrato all’attuazione delle procedure individuate, è imprescindibile il coinvolgimento di tutte le figure della prevenzione aziendale, medico competente, RSPP, RLS/RLST, nel coadiuvare il datore di lavoro in un puntuale monitoraggio dell’attuazione attenta e responsabile delle suddette misure, rilevando che solo la partecipazione consapevole ed attiva dei lavoratori potrà esitare in risultati efficaci con importanti ripercussioni positive anche all’esterno del *setting* lavorativo.

C’è la necessità di adottare una serie di azioni che vanno ad integrare il documento di valutazione dei rischi (DVR) atte a prevenire il rischio di infezione SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro contribuendo, altresì, alla prevenzione della diffusione dell’epidemia. Tali misure possono essere così classificate:

- Misure organizzative
- Misure di prevenzione e protezione
- Misure specifiche per la prevenzione dell’attivazione di focolai epidemici

Misure organizzative

Le misure organizzative sono estremamente importanti per molti aspetti, anche quale contributo alla prevenzione primaria e quindi nell’ottica dell’eliminazione del rischio. La progressiva riattivazione del ciclo produttivo non può prescindere da una analisi dell’organizzazione del lavoro atta a contenere il rischio attraverso rimodulazione degli spazi e postazioni di lavoro, dell’orario di lavoro e dell’articolazione in turni, e dei processi produttivi.

Gestione degli spazi di lavoro

Gli spazi di lavoro devono essere rimodulati nell’ottica del distanziamento sociale compatibilmente con la natura dei processi produttivi. Nel caso di lavoratori che non necessitano di particolari strumenti e/o attrezzature di lavoro e che possono lavorare

da soli, gli stessi potrebbero, per il periodo transitorio, essere posizionati in spazi ricavati ad esempio da uffici inutilizzati, sale riunioni, ecc.

Per gli ambienti dove operano più lavoratori contemporaneamente potranno essere trovate soluzioni innovative come ad esempio il riposizionamento delle postazioni di lavoro adeguatamente distanziate tra loro e l'introduzione di barriere separatorie (pannelli in plexiglass, mobilio, ecc.).

Per gli spazi comuni, comprese le mense aziendali, i punti di ristoro e gli spogliatoi, i servizi igienici deve essere prevista una ventilazione continua degli ambienti, prevedendo altresì una turnazione nella fruizione nonché un tempo ridotto di permanenza all'interno degli stessi, naturalmente con adeguato distanziamento. Nella gestione dell'entrata e dell'uscita dei lavoratori devono essere favoriti orari scaglionati e laddove possibile, prevedere una porta di entrata ed una di uscita dedicate.

Devono essere limitati al minimo indispensabile gli spostamenti all'interno dell'azienda, comunque nel rispetto delle indicazioni aziendali.

Non sono consentite le riunioni in presenza, favorendo il collegamento a distanza o, se le stesse sono necessarie, possono avvenire garantendo un adeguato distanziamento e riducendo al minimo il numero di partecipanti.

L'accesso di fornitori esterni potrà avvenire secondo modalità, percorsi e tempistiche ben definite dall'azienda; per le attività di carico/scarico si dovrà rispettare il previsto distanziamento.

Organizzazione e orario di lavoro

Al fine anche di ridurre il contatto sociale nell'ambiente di lavoro potranno essere adottate soluzioni organizzative innovative che riguardano sia l'articolazione dell'orario di lavoro sia i processi produttivi, limitando anche la necessità di trasferte. L'articolazione del lavoro potrà essere ridefinita con orari differenziati che favoriscano il distanziamento sociale riducendo il numero di presenze in contemporanea nel luogo di lavoro e prevenendo assembramenti all'entrata e all'uscita con flessibilità di orari. È essenziale evitare aggregazioni sociali anche in relazione agli spostamenti per raggiungere il posto di lavoro e rientrare a casa (*commuting*), con particolare riferimento all'utilizzo del trasporto pubblico. Per tale motivo è necessaria un'azione integrata per mitigare questa tipologia di rischio tramite misure organizzative dedicate, ad esempio adottando piani di mobilità adeguati, misure specifiche per disciplinare l'uso dei mezzi pubblici o incentivando forme di trasporto sul luogo di lavoro differenti, anche con il mezzo privato.

In ogni caso, all'interno dei mezzi pubblici oltre al distanziamento sociale è raccomandabile l'uso di mascherine per tutti gli occupanti.

Tenendo altresì conto della commisurazione della produttività rispetto alla reale disponibilità dei lavoratori nella fase di transizione, ove alcuni lavoratori suscettibili, previa valutazione del medico competente, potranno essere ricollocati in altra mansione o essere temporaneamente non idonei a riprendere il lavoro, va effettuata un'analisi dei processi con distribuzione dei compiti, articolazione dei turni, nonché valorizzando, ove possibile, le forme di lavoro a distanza e modulando, anche con utilizzo di tecnologie innovative, l'articolazione stessa del lavoro.

Tra le misure organizzative già ampiamente utilizzate nella prima fase, si richiamano le diverse forme di lavoro a distanza, ove compatibili, soprattutto per le attività di supporto gestionale/amministrativo. Si tratta di una modalità che si è rivelata - pur nelle sue complessità ed in attesa di più specifici indicatori di monitoraggio - una soluzione efficace che, nell'ambito dei servizi ed in molti settori della pubblica amministrazione, ha permesso la continuità dei processi lavorativi e, allo stesso tempo, ha contribuito in maniera sostanziale al contenimento dell'epidemia. Anche nella fase di progressiva riattivazione del lavoro costituirà un utile e modulabile strumento di prevenzione in molti settori. L'utilizzo di tali forme di lavoro a distanza necessita tuttavia di rafforzare le misure di supporto per la prevenzione dei rischi connessi a questa tipologia di lavoro, in particolare fornendo assistenza nell'uso di apparecchiature e software nonché degli strumenti di videoconferenza, incoraggiando a fare pause regolari; in aggiunta, il management dovrà tenere conto della necessità di garantire il supporto ai lavoratori che si sentono in isolamento e a quelli che contestualmente hanno necessità di accudire i figli.

Misure di prevenzione e protezione

In coerenza con i processi di valutazione e gestione del rischio disciplinati dal D.Lgs 81/08 e s.m.i., vanno adottate misure di carattere generale e specifico commisurate al rischio di esposizione a SARS-CoV-2 negli ambienti di lavoro privilegiando misure di prevenzione primaria.

Informazione e formazione

Devono essere adeguate, contestualizzate e, allo stesso tempo, adattate allo specifico ambito lavorativo, in modo da permettere a tutti i lavoratori di comprendere puntualmente ed esattamente le modalità del rischio, sia valorizzando l'ampia attività comunicativa già fatta rispetto al periodo di chiusura passato, sia anche valorizzando la consapevolezza reciproca del rischio che, proprio per la sua tipologia, vede la prevenzione intrinseca nel distanziamento sociale, nei comportamenti e nelle misure di prevenzione anche individuali.

È quindi imprescindibile mettere in atto un' incisiva ed efficace attività di informazione e formazione, con particolare riferimento al complesso delle misure adottate cui il personale deve attenersi; è altresì necessario realizzare un'efficace comunicazione anche finalizzata ad evitare, ad esempio, forme di stigmatizzazione nei confronti di lavoratori che provengono da aree a pregresso maggior rischio nonché a favorire – in tempo di “infodemia” - l'accesso a fonti istituzionali per le informazioni, evitando così il moltiplicarsi di fake news.

Pertanto, le principali fonti istituzionali di riferimento sono:

- Ministero della Salute
- Istituto Superiore di Sanità (ISS)
- Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (INAIL)
- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)
- Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC)

Va altresì contestualizzato che la percezione di questo rischio, anche per il grande impatto e la sua straordinarietà ed eccezionalità, crea nei lavoratori una sensazione di insicurezza che può anche agire sugli altri rischi. Quindi la corretta ed intrinseca gestione del rischio, nonché la corretta comunicazione del rischio, unitamente a tutte le altre soluzioni adottate, possono creare un senso di consapevolezza e di adeguatezza delle misure poste in essere.

Misure igieniche e di sanificazione degli ambienti

Nell'attuale situazione di emergenza pandemica da SARS-CoV-2, ciascun individuo è chiamato ad applicare le misure di prevenzione raccomandate al fine di limitare la diffusione dell'infezione. Tali misure, già descritte nei documenti prodotti dal Ministero della Salute e dall'ISS, si concretizzano nei comportamenti da seguire per l'intera popolazione.

Pertanto, in più punti dell'azienda devono essere affissi poster/locandine/brochure che pubblicizzano le suddette misure ed in particolare l'azienda metterà a disposizione idonei mezzi detergenti per una raccomandata frequente pulizia delle mani.

Sarebbe opportuno, soprattutto nelle aree geografiche a maggiore endemia o nelle aziende in cui si sono registrati casi sospetti di COVID-19, prevedere, alla riapertura, una sanificazione degli ambienti, delle postazioni di lavoro e delle aree comuni. In ogni caso va garantita la pulizia giornaliera dei locali, degli ambienti, delle postazioni di lavoro e delle aree comuni nonché la sanificazione periodica.

Utilizzo di mascherine e dispositivi di protezione individuali (DPI) per le vie respiratorie

Vanno mappate tutte le attività, prevedendo di norma, per tutti i lavoratori che condividono spazi comuni, l'utilizzo di una mascherina chirurgica, come del resto normato dal DL n. 9 (art. 34) in combinato con il DL n. 18 (art 16 c. 1).

La valutazione dei rischi nelle singole realtà aziendali è lo strumento adeguato per la determinazione di specifici DPI anche in relazione al complesso dei rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori.

Indicazioni più specifiche sono state definite per gli operatori della sanità con il documento pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità in materia.

Sorveglianza sanitaria e tutela dei lavoratori fragili

In considerazione del ruolo cardine del medico competente nella tutela della salute e sicurezza dei lavoratori, in particolare attraverso la collaborazione alla valutazione dei rischi ed alla effettuazione della sorveglianza sanitaria, non si può prescindere dal coinvolgimento dello stesso in un contesto del genere, al di là dell'ordinarietà.

Relativamente alle aziende dove non è già presente il medico competente, in via straordinaria, va pensata la nomina di un medico competente ad hoc per il periodo emergenziale o soluzioni alternative, anche con il coinvolgimento delle strutture territoriali pubbliche (ad esempio, servizi preventzionali territoriali, Inail, ecc.) che, come per altre attività, possano effettuare le visite, magari anche a richiesta del lavoratore.

Pertanto, il medico competente va a rivestire un ruolo centrale soprattutto per l'identificazione dei soggetti suscettibili e per il reinserimento lavorativo di soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2.

I dati epidemiologici mostrano chiaramente una maggiore fragilità nelle fasce di età più elevate della popolazione nonché in presenza di alcune tipologie di malattie cronico degenerative (ad es. patologie cardiovascolari, respiratorie e dismetaboliche) che in caso di comorbidità con l'infezione possono influenzare negativamente la severità e l'esito della patologia.

In tale ottica potrebbe essere introdotta la "sorveglianza sanitaria eccezionale" che verrebbe effettuata sui lavoratori con età >55 anni o su lavoratori al di sotto di tale età ma che ritengano di rientrare, per condizioni patologiche, in questa condizione anche attraverso una visita a richiesta. In assenza di copertura immunitaria adeguata (utilizzando test sierologici di accertata validità), si dovrà valutare con attenzione la possibilità di esprimere un giudizio di "inidoneità temporanea" o limitazioni dell'idoneità per un periodo adeguato, con attenta rivalutazione alla scadenza dello stesso.

Per il reintegro progressivo di lavoratori dopo l'infezione da SARS-CoV-2, il medico competente, previa presentazione di certificazione di avvenuta negativizzazione del tampone secondo le modalità previste e rilasciata dal dipartimento di prevenzione territoriale di competenza, effettua la "visita medica precedente alla ripresa del lavoro, a seguito di assenza per motivi di salute di durata superiore ai sessanta giorni continuativi, al fine di verificare l'idoneità alla mansione" (D.Lgs 81/08 e s.m.i, art. 41 c. 2 lett. e-ter), anche per valutare profili specifici di rischio e comunque indipendentemente dalla durata dell'assenza per malattia, in deroga alla norma.

In merito a tale tipologia di soggetti, la letteratura scientifica evidenzia che le persone che si sono ammalate e che hanno manifestato una polmonite o una infezione respiratoria acuta grave, potrebbero presentare una ridotta capacità polmonare a seguito della malattia (anche fino al 20-30% della funzione polmonare) con possibile necessità di sottoporsi a cicli di fisioterapia respiratoria. Situazione ancora più complessa è quella dei soggetti che sono stati ricoverati in terapia intensiva, in quanto possono continuare ad accusare disturbi rilevanti descritti in letteratura, la cui presenza necessita di particolare attenzione ai fini dell'emissione del giudizio di idoneità.

Vanno sviluppati in questa fase percorsi *ad hoc* di aggiornamento professionale e raccomandazioni operative per i medici competenti a cura di società scientifiche del settore di riferimento e delle Istituzioni sul tema specifico.

Misure specifiche per la prevenzione dell'attivazione di focolai epidemici

Nella fase di transizione, va considerato il rischio di una riattivazione di focolai nei luoghi di lavoro, mettendo quindi in atto una serie di misure volte a contrastarli.

Pertanto, vanno rafforzate, in azienda, tutte le misure di igiene già richiamate e va altresì attuata la procedura del controllo della temperatura corporea sui lavoratori, prima dell'accesso al luogo di lavoro, secondo le modalità di cui al citato Protocollo.

Se tale temperatura risulterà superiore ai 37,5° C, non sarà consentito l'accesso ai luoghi di lavoro. Le persone in tale condizione saranno momentaneamente isolate e fornite di mascherine, non dovranno recarsi al Pronto Soccorso e/o nelle infermerie di sede (ove presenti), ma dovranno contattare nel più breve tempo possibile il proprio medico curante e seguire le sue indicazioni. Rimangono aspetti organizzativi specifici da identificare nei differenti contesti lavorativi.

Relativamente alla gestione di un lavoratore che presenta sintomi mentre è al lavoro, ugualmente saranno seguite le procedure di cui al sopracitato Protocollo. Pertanto, nel caso in cui in azienda un lavoratore sviluppi febbre e sintomi di infezione respiratoria quali la tosse, lo deve dichiarare immediatamente all'ufficio del personale e si dovrà procedere al suo isolamento, in base alle disposizioni dell'Autorità sanitaria;

l'azienda procede immediatamente ad avvertire le autorità sanitarie competenti e i numeri di emergenza per il COVID-19 forniti dalla Regione o dal Ministero della Salute. L'azienda, anche attraverso il coinvolgimento del medico competente, collabora con le Autorità sanitarie per la definizione degli eventuali "contatti stretti" di una persona presente in azienda che sia stata riscontrata positiva al tampone COVID-19. Ciò al fine di permettere alle autorità di applicare le necessarie e opportune misure di quarantena. Nel periodo dell'indagine, l'azienda potrà chiedere ai possibili contatti stretti di lasciare cautelativamente lo stabilimento, secondo le indicazioni dell'Autorità sanitaria.

Nelle aree maggiormente colpite potranno essere considerate, alla ripresa, misure aggiuntive specifiche come l'esecuzione del tampone per tutti i lavoratori, soprattutto per quei cicli produttivi dove l'indice di prossimità è più alto. Vanno, tuttavia, tenuti in considerazione ed adeguatamente pianificati gli aspetti di sostenibilità di tali misure nell'attuale contesto di emergenza sanitaria.

Considerazioni finali

L'andamento dell'epidemia, che sta dimostrando l'efficacia delle misure contenitive, necessita attente valutazioni nella modularità delle attività produttive che possono essere attivate in prima istanza.

Gli indicatori epidemiologici sono essenziali per guidare con la dovuta cautela le valutazioni preliminari alla fattibilità di rimodulazioni delle misure contenitive che riguardano il mondo del lavoro.

Lo studio epidemiologico di popolazione di sieroprevalenza, che conterrà elementi conoscitivi anche rispetto alle variabili occupazionali, fornirà un importante ulteriore contributo all'analisi di contesto.

Fermo restando che il presente documento è finalizzato a fornire elementi tecnici di supporto al processo di decisione politica, al fine di identificare le attività produttive che gradualmente potrebbero riattivarsi garantendo un'adeguata sicurezza per i lavoratori e allo stesso tempo la sostenibilità complessiva delle politiche di contrasto all'epidemia, il modello di analisi di rischio proposto evidenzia tre aspetti valutativi di interesse:

- l'analisi di processo lavorativo nell'ottica del distanziamento sociale fra i lavoratori;
- il rischio di contagio connesso con la tipologia di attività specifica;
- il coinvolgimento di terzi nei processi lavorativi e il rischio di aggregazione sociale.

Le attività produttive con rischio basso o medio-basso potrebbero avere priorità in un processo graduale di rimodulazione delle misure contenitive, unitamente ad una adeguata e partecipata strategia di prevenzione anche mirata al contenimento del rischio di aggregazione correlato.

Le attività del settore manifatturiero e delle costruzioni, oltre ad essere settori vitali per l'economia del Paese, presentano per le tre variabili considerate, un indice di rischio complessivo mediamente basso che può ulteriormente essere migliorato con attente e puntuali misure organizzative e di prevenzione e protezione come proposto nel documento. Vanno tuttavia tenute presenti le specificità e le complessità dei singoli ambiti aziendali, specialmente nelle piccole e medie imprese.

Analoghe valutazioni, pur nella necessità di considerare l'impatto sulla mobilità di terzi e di garantire il distanziamento sociale, possono essere fatte per alcuni settori del commercio e dei servizi.

Vanno valutati i rischi connessi alla mobilità dei lavoratori legata al *commuting*, che necessitano di interventi specifici nel settore dei trasporti pubblici adottando apposite misure preventive.

Va fatta una attenta riflessione su quei settori lavorativi che comportano intrinsecamente aggregazioni che possono veicolare il contagio come ad esempio la scuola.

Nella fase di transizione sarà necessario consolidare l'incentivazione del lavoro a distanza potenziando le forme di supporto organizzativo anche con strumenti di *coaching* e di formazione, che permetteranno soprattutto nel settore della pubblica amministrazione ma anche nel settore dei servizi, di contenere il rischio di contagio senza pregiudicare sostanzialmente la produttività del sistema, compatibilmente con la natura dei processi produttivi.

L'approccio prevenzionale proposto necessita di un forte supporto del sistema di prevenzione nazionale nell'offrire strumenti adeguati di informazione e formazione basati su evidenze scientifiche.

Va, altresì, favorita una comunicazione adeguata anche in relazione alla percezione del rischio e vanno intraprese azioni che possano contrastare il fenomeno dello stigma sociale.

La tutela dei lavoratori "fragili" anche con gli strumenti proposti è un punto essenziale proprio per le peculiarità della malattia, ma tenendo conto della necessità di prevedere elementi di tutela che possano prevenire l'esclusione degli stessi dal mondo del lavoro.

Tutto l'assetto proposto è indispensabile ed è fondamentale che venga coerentemente inserito in tutte le politiche di contrasto all'epidemia in corso con particolare riferimento al *contact-tracing*.

L'analisi del rischio fa anche emergere che molti dei settori più pericolosi sono tra quelli che sono rimasti aperti in quanto essenziali. C'è altrettanto bisogno di approfondire il fenomeno del contagio e il suo impatto nel settore socio-sanitario, al fine di rafforzare tutte le misure necessarie per garantire la tutela della salute e sicurezza di tutti i lavoratori.

Bibliografia essenziale

1. INAIL. Indagine nazionale sulla salute e sicurezza sul lavoro (INSuLa). 2020 (in press)
2. International Labour Organization. COVID-19 and the world of work: Impact and policy responses. 18 marzo 2020
3. ISS. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale. 2 aprile 2020
4. ISTAT. Memoria scritta dell'Istituto nazionale di statistica per la 5a Commissione programmazione economica e bilancio del Senato della Repubblica. 25 marzo 2020
5. Occupational Safety and Health Administration (USA). Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. 2020
6. Prem K, Liu Y, Russell TW, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. Lancet Public Health. 25 marzo 2020
7. U.S. Department of Labor, Employment and Training Administration O*NET 24.2 Database,
8. World Health Organization. Subject in Focus: Public Health and Social Measures for the COVID-19 Pandemic. Situation Report 72. 1 aprile 2020
9. World Health Organization. Social Stigma associated with COVID-19. 24 febbraio 2020.
10. World Health Organization. Getting your workplace ready for COVID-19 – WHO Guide. 19 marzo 2020

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
A		AGRICOLTURA, SILVICOLTURA E PESCA			
	01	COLTIVAZIONI AGRICOLE E PRODUZIONE DI PRODOTTI ANIMALI, CACCIA E SERVIZI CONNESSI	1	BASSO	ATTIVO
	02	SILVICOLTURA ED UTILIZZO DI AREE FORESTALI	1	BASSO	SOSPESO
	03	PESCA E ACQUACOLTURA	1	BASSO	ATTIVO
B		ESTRAZIONE DI MINERALI DA CAVE E MINIERE			
	06	ESTRAZIONE DI PETROLIO GREGGIO E DI GAS NATURALE	1	BASSO	ATTIVO
	07	ESTRAZIONE DI MINERALI METALLIFERI	1	BASSO	SOSPESO
	08	ALTRE ATTIVITÀ DI ESTRAZIONE DI MINERALI DA CAVE E MINIERE	1	BASSO	SOSPESO
	09	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI SUPPORTO ALL'ESTRAZIONE	1	BASSO	Attivo: 09.1
C		ATTIVITÀ MANIFATTURIERE			
	10	INDUSTRIE ALIMENTARI	1	BASSO	ATTIVO
	11	INDUSTRIA DELLE BEVANDE	1	BASSO	ATTIVO
	12	INDUSTRIA DEL TABACCO	1	BASSO	SOSPESO
	13	INDUSTRIE TESSILI	1	BASSO	Attivo: 13.96.20; 13.95
	14	CONFEZIONE DI ARTICOLI DI ABBIGLIAMENTO; CONFEZIONE DI ARTICOLI IN PELLE E PELLICCIA	1	BASSO	Attivo: 14.12.00
	15	FABBRICAZIONE DI ARTICOLI IN PELLE E SIMILI	1	BASSO	SOSPESO
	16	INDUSTRIA DEL LEGNO E DEI PRODOTTI IN LEGNO E SUGHERO (ESCLUSI I MOBILI); FABBRICAZIONE DI ARTICOLI IN PAGLIA E MATERIALI DA INTRECCIO	1	BASSO	Attivo: 16.24
	17	FABBRICAZIONE DI CARTA E DI PRODOTTI DI CARTA	1	BASSO	ATTIVO (ad esclusione dei codici 17.23 - 17.24)
	18	STAMPA E RIPRODUZIONE DI SUPPORTI REGISTRATI	1	BASSO	ATTIVO
	19	FABBRICAZIONE DI COKE E PRODOTTI DERIVANTI DALLA RAFFINAZIONE DEL PETROLIO	1	BASSO	ATTIVO
	20	FABBRICAZIONE DI PRODOTTI CHIMICI	1	BASSO	ATTIVO (ad esclusione dei codici: 20.12 - 20.51.01 - 20.51.02 - 20.59.50 - 20.59.60)

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
	21	FABBRICAZIONE DI PRODOTTI FARMACEUTICI DI BASE E DI PREPARATI FARMACEUTICI	1	BASSO	ATTIVO
	22	FABBRICAZIONE DI ARTICOLI IN GOMMA E MATERIE PLASTICHE	1	BASSO	Attivo: 22.2 (ad esclusione dei codici: 22.29.01 e 22.29.02)
	23	FABBRICAZIONE DI ALTRI PRODOTTI DELLA LAVORAZIONE DI MINERALI NON METALLIFERI	1	BASSO	Attivo: 23.13; 23.19.10
	24	METALLURGIA	1	BASSO	SOSPESO
	25	FABBRICAZIONE DI PRODOTTI IN METALLO (ESCLUSI MACCHINARI E ATTREZZATURE)	1	BASSO	Attivo: 25.21; 25.92
	26	FABBRICAZIONE DI COMPUTER E PRODOTTI DI ELETTRONICA E OTTICA; APPARECCHI ELETTRONOMICI, APPARECCHI DI MISURAZIONE E DI OROLOGI	1	BASSO	Attivo: 26.6
	27	FABBRICAZIONE DI APPARECCHIATURE ELETTRICHE ED APPARECCHIATURE PER USO DOMESTICO NON ELETTRICHE	1	BASSO	Attivo: 27.1; 27.2
	28	FABBRICAZIONE DI MACCHINARI ED APPARECCHIATURE NCA	1	BASSO	Attivo: 28.29.30; 28.95.00; 28.96
	29	FABBRICAZIONE DI AUTOVEICOLI, RIMORCHI E SEMIRIMORCHI	1	BASSO	SOSPESO
	30	FABBRICAZIONE DI ALTRI MEZZI DI TRASPORTO	1	BASSO	SOSPESO
	31	FABBRICAZIONE DI MOBILI	1	BASSO	SOSPESO
	32	ALTRE INDUSTRIE MANIFATTURIERE	1	BASSO	Attivo: 32.50; 32.99.1; 32.99.4
	33	RIPARAZIONE, MANUTENZIONE ED INSTALLAZIONE DI MACCHINE ED APPARECCHIATURE	2	MEDIO-BASSO	ATTIVO (ad esclusione dei codici 33.11.01; 33.11.02; 33.11.03; 33.11.04; 33.11.05; 33.11.07; 33.11.09; 33.12.92; 33.16; 33.17)
D		FORNITURA DI ENERGIA ELETTRICA, GAS, VAPORE E ARIA CONDIZIONATA			
	35	FORNITURA DI ENERGIA ELETTRICA, GAS, VAPORE E ARIA CONDIZIONATA	1	BASSO	ATTIVO

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
E		FORNITURA DI ACQUA; RETI FOGNARIE, ATTIVITÀ DI GESTIONE DEI RIFIUTI E RISANAMENTO			
	36	RACCOLTA, TRATTAMENTO E FORNITURA DI ACQUA	1	BASSO	ATTIVO
	37	GESTIONE DELLE RETI FOGNARIE	1	MEDIO-ALTO	ATTIVO
	38	ATTIVITÀ DI RACCOLTA, TRATTAMENTO E SMALTIMENTO DEI RIFIUTI; RECUPERO DEI MATERIALI	2	MEDIO-BASSO	ATTIVO
	39	ATTIVITÀ DI RISANAMENTO E ALTRI SERVIZI DI GESTIONE DEI RIFIUTI	2	BASSO	ATTIVO
F		COSTRUZIONI			
	41	COSTRUZIONE DI EDIFICI	1	BASSO	SOSPESO
	42	INGEGNERIA CIVILE	1	BASSO	ATTIVO (ad esclusione 42.91; 42.99.09; 42.99.10)
	43	LAVORI DI COSTRUZIONE SPECIALIZZATI	1	BASSO	Attivo: 43.2
G		COMMERCIO ALL'INGROSSO E AL DETTAGLIO; RIPARAZIONE DI AUTOVEICOLI E MOTOCICLI			
	45	COMMERCIO ALL'INGROSSO E AL DETTAGLIO E RIPARAZIONE DI AUTOVEICOLI E MOTOCICLI	2	BASSO	Attivo: 45.2; 45.3; 45.4
	46	COMMERCIO ALL'INGROSSO (ESCLUSO QUELLO DI AUTOVEICOLI E DI MOTOCICLI)	2	BASSO	Attivo: 46.2; 46.3; 46.46; 46.49.2; 46.61; 46.69.91; 46.69.94; 46.71
	47	COMMERCIO AL DETTAGLIO (ESCLUSO QUELLO DI AUTOVEICOLI E DI MOTOCICLI)	2*	MEDIO-BASSO	SOSPESO
H		TRASPORTO E MAGAZZINAGGIO			
	49	TRASPORTO TERRESTRE E TRASPORTO MEDIANTE CONDOTTE	3	MEDIO-BASSO	ATTIVO
	50	TRASPORTO MARITTIMO E PER VIE D'ACQUA	3**	MEDIO-BASSO	ATTIVO
	51	TRASPORTO AEREO	3	ALTO	ATTIVO
	52	MAGAZZINAGGIO E ATTIVITÀ DI SUPPORTO AI TRASPORTI	2	BASSO	ATTIVO
	53	SERVIZI POSTALI E ATTIVITÀ DI CORRIERE	2	BASSO	ATTIVO
I		ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI ALLOGGIO E DI RISTORAZIONE			
	55	ALLOGGIO	3	BASSO	Attivo: 55.1
	56	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI RISTORAZIONE	3	MEDIO-BASSO	SOSPESO

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
J		SERVIZI DI INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE			
	58	ATTIVITÀ EDITORIALI	2	BASSO	ATTIVO
	59	ATTIVITÀ DI PRODUZIONE CINEMATOGRAFICA, DI VIDEO E DI PROGRAMMI TELEVISIVI, DI REGISTRAZIONI MUSICALI E SONORE	3	BASSO	ATTIVO
	60	ATTIVITÀ DI PROGRAMMAZIONE E TRASMISSIONE	3	BASSO	ATTIVO
	61	TELECOMUNICAZIONI	3	BASSO	ATTIVO
	62	PRODUZIONE DI SOFTWARE, CONSULENZA INFORMATICA E ATTIVITÀ CONNESSE	1	BASSO	ATTIVO
	63	ATTIVITÀ DEI SERVIZI D'INFORMAZIONE E ALTRI SERVIZI INFORMATICI	1	BASSO	ATTIVO
K		ATTIVITÀ FINANZIARIE E ASSICURATIVE			
	64	ATTIVITÀ DI SERVIZI FINANZIARI (ESCLUSE LE ASSICURAZIONI E I FONDI PENSIONE)	1	BASSO	ATTIVO
	65	ASSICURAZIONI, RIASSICURAZIONI E FONDI PENSIONE (ESCLUSE LE ASSICURAZIONI SOCIALI OBBLIGATORIE)	1	BASSO	ATTIVO
	66	ATTIVITÀ AUSILIARIE DEI SERVIZI FINANZIARI E DELLE ATTIVITÀ ASSICURATIVE	1	BASSO	ATTIVO
L		ATTIVITÀ IMMOBILIARI			
	68	ATTIVITÀ IMMOBILIARI	1	BASSO	SOSPESO
M		ATTIVITÀ PROFESSIONALI, SCIENTIFICHE E TECNICHE			
	69	ATTIVITÀ LEGALI E CONTABILITÀ	1	BASSO	ATTIVO
	70	ATTIVITÀ DI DIREZIONE AZIENDALE E DI CONSULENZA GESTIONALE	1	BASSO	ATTIVO
	71	ATTIVITÀ DEGLI STUDI DI ARCHITETTURA E D'INGEGNERIA; COLLAUDI ED ANALISI TECNICHE	1	BASSO	ATTIVO
	72	RICERCA SCIENTIFICA E SVILUPPO	1	BASSO	ATTIVO
	73	PUBBLICITÀ E RICERCHE DI MERCATO	1	BASSO	SOSPESO
	74	ALTRE ATTIVITÀ PROFESSIONALI, SCIENTIFICHE E TECNICHE	1	BASSO	ATTIVO

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
N		NOLEGGIO, AGENZIE DI VIAGGIO, SERVIZI DI SUPPORTO ALLE IMPRESE			
	78	ATTIVITÀ DI RICERCA, SELEZIONE, FORNITURA DI PERSONALE	2	BASSO	Attivo: 78.2
	79	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DELLE AGENZIE DI VIAGGIO, DEI TOUR OPERATOR E SERVIZI DI PRENOTAZIONE E ATTIVITÀ CONNESSE	3	BASSO	SOSPESO
	80	SERVIZI DI VIGILANZA E INVESTIGAZIONE	3	MEDIO-BASSO	Attivo: 80.1; 80.2
	81	ATTIVITÀ DI SERVIZI PER EDIFICI E PAESAGGIO	2	MEDIO-BASSO	Attivo: 81.2
	82	ATTIVITÀ DI SUPPORTO PER LE FUNZIONI D'UFFICIO E ALTRI SERVIZI DI SUPPORTO ALLE IMPRESE	2	BASSO	Attivo: 82.20; 82.92; 82.99.2; 82.99.99
O		AMMINISTRAZIONE PUBBLICA E DIFESA; ASSICURAZIONE SOCIALE OBBLIGATORIA			
	84	AMMINISTRAZIONE PUBBLICA E DIFESA; ASSICURAZIONE SOCIALE OBBLIGATORIA	1	MEDIO-ALTO	ATTIVO
P		ISTRUZIONE			
	85	ISTRUZIONE	3	MEDIO-BASSO	ATTIVO
Q		SANITA' E ASSISTENZA SOCIALE			
	86	ASSISTENZA SANITARIA	3	ALTO	ATTIVO
	87	SERVIZI DI ASSISTENZA SOCIALE RESIDENZIALE	3	MEDIO-ALTO	ATTIVO
	88	ASSISTENZA SOCIALE NON RESIDENZIALE	3	ALTO	ATTIVO
R		ATTIVITÀ ARTISTICHE, SPORTIVE, DI INTRATTENIMENTO E DIVERTIMENTO			
	90	ATTIVITÀ CREATIVE, ARTISTICHE E DI INTRATTENIMENTO	4	BASSO	SOSPESO
	91	ATTIVITÀ DI BIBLIOTECHE, ARCHIVI, MUSEI ED ALTRE ATTIVITÀ CULTURALI	3	BASSO	SOSPESO
	92	ATTIVITÀ RIGUARDANTI LE LOTTERIE, LE SCOMMESSE, LE CASE DA GIOCO	4	MEDIO-ALTO	SOSPESO
	93	ATTIVITÀ SPORTIVE, DI INTRATTENIMENTO E DI DIVERTIMENTO	4	MEDIO-BASSO	SOSPESO
S		ALTRE ATTIVITÀ DI SERVIZI			

Tabella di riepilogo delle classi di rischio e aggregazione sociale

Codice Ateco 2007		Descrizione	Classe di aggregazione sociale	Classe di Rischio	SETTORI ATTIVI/SOSPESI DM 25/03 MISE
	94	ATTIVITÀ DI ORGANIZZAZIONI ASSOCIATIVE	2	MEDIO-BASSO	ATTIVO
	95	RIPARAZIONE DI COMPUTER E DI BENI PER USO PERSONALE E PER LA CASA	2	BASSO	Attivo: 95.11.00; 95.12.01; 95.12.09; 95.22.01
	96	ALTRE ATTIVITÀ DI SERVIZI PER LA PERSONA	2	MEDIO-ALTO	SOSPESO
T		ATTIVITÀ DI FAMIGLIE E CONVIVENZE COME DATORI DI LAVORO PER PERSONALE DOMESTICO; PRODUZIONE DI BENI E SERVIZI INDIFFERENZIATI PER USO PROPRIO DA PARTE DI FAMIGLIE E CONVIVENZE			
	97	ATTIVITÀ DI FAMIGLIE E CONVIVENZE COME DATORI DI LAVORO PER PERSONALE DOMESTICO	2	MEDIO-ALTO	ATTIVO

* classe 4 per i centri commerciali

** classe 4 per le navi da crociera

Lavoratori impiegati nei settori sospesi distribuiti per genere, classe di età e area geografica.
Valori assoluti (migliaia) e percentuali.

ATECO*		Genere		Classe di età		Area geografica**			TOTALE
		Maschi	Femmine	Under 50	Over 50	Zona 1	Zona 2	Zona 3	
A	Agricoltura	48,25 (0,9%)	6,46 (0,2%)	20,73 (0,4%)	33,98 (1,4%)	6,81 (0,2%)	8,34 (0,5%)	39,56 (2,2%)	54,71
B	Estrazione di minerali	14,16 (0,3%)	0,85 (0,0%)	8,45 (0,2%)	6,56 (0,3%)	6,46 (0,2%)	4,58 (0,3%)	3,96 (0,2%)	15,00
C	Attività manifatturiere	2160,22 (42,3%)	717,07 (26,7%)	1934,61 (36,5%)	942,68 (38,0%)	1950,28 (46,6%)	525,54 (28,8%)	401,47 (22,6%)	2877,29
F	Costruzioni	770,96 (15,1%)	44,72 (1,7%)	512,22 (9,7%)	303,46 (12,2%)	343,17 (8,2%)	219,71 (12,1%)	252,8 (14,2%)	815,68
G	Commercio all'ingrosso e al dettaglio	854,19 (16,7%)	628,19 (23,4%)	986,01 (18,6%)	496,37 (20,0%)	716,64 (17,1%)	352,28 (19,3%)	413,46 (23,3%)	1482,38
I	Servizi alloggio e ristorazione	611,04 (12,0%)	551,56 (20,6%)	902,42 (17,0%)	260,18 (10,5%)	498,94 (11,9%)	319,39 (17,5%)	344,27 (19,4%)	1162,6
L	Attività immobiliari	87,77 (1,7%)	76,26 (2,8%)	96,97 (1,8%)	67,06 (2,7%)	82,61 (2,0%)	49,43 (2,7%)	31,99 (1,8%)	165,03
M	Attività professionali e tecniche	34,86 (0,7%)	43,25 (1,6%)	60,21 (1,1%)	17,89 (0,7%)	50,78 (1,2%)	18,02 (1,0%)	9,3 (0,5%)	78,1
N	Noleggio, agenzie di viaggio, supporto imprese	200,27 (3,9%)	164,8 (6,1%)	243,91 (4,6%)	121,16 (4,9%)	170,36 (4,1%)	111,88 (6,1%)	82,83 (4,7%)	365,07
R	Attività artistiche, sportive, di intrattenimento	183,93 (3,6%)	134,25 (5,0%)	227,16 (4,3%)	91,02 (3,7%)	142,19 (3,4%)	104,32 (5,7%)	71,68 (4,0%)	318,19
S	Altre attività di servizi	127,75 (2,5%)	303,11 (11,3%)	300,9 (5,7%)	129,96 (5,2%)	211,15 (5,0%)	100,45 (5,5%)	119,26 (6,7%)	430,86
T	Famiglie datori di lavoro personale domestico	0,72 (0,0%)	4,85 (0,2%)	3,32 (0,1%)	2,26 (0,1%)	3,2 (0,1%)	0,55 (0,0%)	1,82 (0,1%)	5,57
U	Organizzazioni ed organismi extraterritoriali	7,31 (0,1%)	6,74 (0,3%)	9,07 (0,2%)	4,98 (0,2%)	3,47 (0,1%)	7,19 (0,4%)	3,39 (0,2%)	14,05
	Totale	5101,43 (100,0%)	2682,11 (100,0%)	5305,98 (100,0%)	2477,56 (100,0%)	4186,06 (100,0%)	1821,68 (100,0%)	1775,79 (100,0%)	7783,53

***Settori Attivi:**

A - AGRICOLTURA, SILVICOLTURA E PESCA (01; 03)

B - ESTRAZIONE DI MINERALI DA CAVE E MINIERE (05; 06; 09.1)

C - ATTIVITÀ MANIFATTURIERE (10; 11; 13.96.20; 13.95; 14.12.00; 16.24; 17 (ad esclusione di 17.23; 17.24); 18; 19; 20 (ad esclusione di 20.12; 20.51.01; 20.51.02; 20.59.50; 20.59.60); 21/22.2 (ad esclusione di 22.29.01; 22.29.02); 23.13; 23.19.10; 25.21; 25.92; 26.6; 27.1; 27.2; 28.29.30; 28.95.00; 28.96; 32.50; 32.99.1; 32.99.4; 33 (ad esclusione di 33.11.01; 33.11.02; 33.11.03; 33.11.04; 33.11.05; 33.11.07; 33.11.09; 33.12.92; 33.16; 33.17)

D – FORNITURADI ENERGIA ELETTRICA, GAS, VAPORE E ARIA CONDIZIONATA

E – FORNITURA DI ACQUA, RETI FOGNARIE, ATTIVITA' DI GESTIONE DEI RIFIUTI E RISANAMENTO

F - COSTRUZIONI 42 (ad esclusione di 42.91; 42.99.09; 42.99.10); 43.2

G - COMMERCIO ALL'INGROSSO E AL DETTAGLIO; RIPARAZIONE DI AUTOVEICOLI E MOTOCICLI (45.2; 45.3; 45.4; 46.2; 46.3; 46.46; 46.49.2; 46.61; 46.69.91; 46.69.94; 46.71)

H – TRASPORTO E MAGAZZINAGGIO

I - ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI ALLOGGIO E DI RISTORAZIONE 55.1

J – SERVIZI DI INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE

K – ATTIVITA' FINANZIARIE E ASSICURATIVE

M - ATTIVITÀ PROFESSIONALI, SCIENTIFICHE E TECNICHE 69; 70; 71; 72; 74; 75

N - NOLEGGIO, AGENZIE DI VIAGGIO, SERVIZI DI SUPPORTO ALLE IMPRESE 78.2; 80.1; 80.2; 81.2; 82.20; 82.92; 82.99.2; 82.99.99

O –AMMINISTRAZIONE PUBBLICA E DIFESA – AMMINISTRAZIONE SOCIALE E OBBLIGATORIA

P – ISTRUZIONE

Q – SANITA' E ASSISTENZA SOCIALE

S - ALTRE ATTIVITÀ DI SERVIZI 94; 95.11.00; 95.12.01; 95.12.09; 95.22.01

T - ATTIVITÀ DI FAMIGLIE E CONVIVENZE COME DATORI DI LAVORO PER PERSONALE DOMESTICO; 97

**** Zona 1:** Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Marche

Zona 2: Valle D'Aosta, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Toscana, Umbria, Lazio

Zona 3: Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna

Indagine di Siero prevalenza – protocollo metodologico

La Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, su indicazione e approvazione della presente proposta metodologica da parte del Comitato Tecnico Scientifico, nonché ai sensi della specifica disposizione autorizzativa al trattamento dei dati, in fase di definizione normativa, promuove un'indagine di siero prevalenza della popolazione, inerente l'infezione da virus SARS-COV2.

Ad oggi, la sorveglianza si è concentrata principalmente su pazienti che fanno ricorso al sistema sanitario nazionale perché sintomatici, sospetti o contatti ad alto rischio di casi confermati in gruppi di popolazione specifici. Rimane di difficile valutazione la frazione di infezioni paucisintomatiche o asintomatiche che non richiedono assistenza medica. I tassi di letalità e altri parametri epidemiologici saranno probabilmente inferiori alle attuali stime una volta che l'intero spettro della malattia sarà incluso nel denominatore. Inoltre, il ruolo delle infezioni asintomatiche o subcliniche nella trasmissione da persona a persona di COVID-19 non è ancora ben compreso e non è ancora chiaro se soggetti asintomatici possano essere in grado di contagiare altri individui e quando nel decorso subclinico della malattia.

Lo studio proposto è necessario al fine di determinare l'estensione dell'infezione nella popolazione e l'incidenza cumulativa dell'infezione medesima, nonché costituisce il presupposto per analizzare un processo di riduzione graduale delle misure di contenimento del contagio, ivi compreso un progressivo, utile e sicuro, accesso alle attività lavorative.

Uno studio sieroepidemiologico sulla popolazione generale in Italia potrebbe caratterizzare le differenze di sieroprevalenza tra le varie fasce di età, di localizzazione territoriale e di professione, così da meglio comprendere le caratteristiche epidemiologiche e fornire fondamentali informazioni per lo studio della patogenesi e lo sviluppo di strategie mirate per la gestione domiciliare di pazienti asintomatici o paucisintomatici, per l'inizio precoce delle terapie disponibili e per l'identificazione di coorti target di possibile vaccinazione una volta che tale presidio preventivo sia disponibile.

Lo studio *cross sectional* è effettuato dall'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) ed è basato sulla popolazione, stratificata per età, genere, area di residenza e settore di

attività economica, ed è destinato a fornire le caratteristiche epidemiologiche e sierologiche fondamentali tuttora poco conosciute del virus SARS-CoV-2.

La norma autorizzativa consente all'Istat, anche tramite fonti amministrative, di individuare dei campioni casuali di individui, stratificati su base territoriale, per classi di età, genere e settore di attività economica. Il Ministero è, altresì, autorizzato ad acquisire i numeri di telefono degli individui rientranti nei campioni selezionati di cui al precedente periodo, per associarli ai relativi dati anagrafici e al codice fiscale estratti dall'Istat.

Gli operatori sanitari incaricati, acquisiscono il consenso informato alla partecipazione allo studio.

Il campionamento della popolazione sarà effettuato o attraverso un disegno di campionamento casuale stratificato, oppure con un disegno alternativo *multiframe* o misto.

Verranno presi in considerazione i seguenti strati per il campionamento casuale:

- genere
- età suddivisa in 6 classi di età: 0-16; 17-35; 36 -50; 51-60; 61-70; oltre 70
- settore di attività economica (individuati 4 settori ATECO);
- regione di residenza.

Il campione selezionato dall'Istat e integrato con i recapiti telefonici, acquisiti dai principali provider di telefonia mobile, viene inserito sulla piattaforma, elaborata dalla Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica del Ministero della Salute, che la realizza prevedendo le seguenti funzionalità:

- acquisizione dei numeri telefonici per il campione selezionato dai provider di telefonia
- caricamento anagrafica campione ISTAT
- caricamento punti di coordinamento raccolta
- ripartizione rilevazioni per punti di coordinamento (per esempio per ASL di competenza)
- generazione identificativi provette
- anonimizzazione dati personali
- inserimento e gestione online del questionario

- inserimento e gestione online del risultato analisi
- caricamento massivo risultati analisi
- ambiente di consultazione (datamart+universo+ETL)
- Indicatori avanzamento studio

La piattaforma sarà realizzata per supportare i diversi modelli organizzativi che ad oggi non risultano ancora definiti. A seguito della riunione con le Regioni, saranno stabiliti i ruoli e i compiti dei diversi soggetti attuatori relativi alle diverse fasi di avanzamento del protocollo.

Le utenze NSIS abilitate per accedere alla piattaforma potranno essere profilate in relazione al ruolo attribuito; è necessario che le Regioni/CRI/Difesa/Forze di Polizia comunichino al MdS l'elenco dei punti di raccolta, laboratori, di massima in base alla profilazione degli utenti da abilitare.

SINTETICA DEFINIZIONE DEI RUOLI E DELLE FASI DI AVANZAMENTO DELL'INDAGINE

(da aggiornare in relazione alla riunione con le Regioni)

FASE DI IMPLEMENTAZIONE

- **Comitato Tecnico Scientifico** individua le caratteristiche dei test, rispondenti a criteri di elevata specificità e sensibilità, facile realizzazione su larga scala e connotati da rapidità di ottenimento del risultato.
- **Commissario Straordinario per l'Emergenza** acquista i dispositivi idonei all'esecuzione delle analisi sierologiche, ai sensi dell'articolo 122 del decreto legge 17 marzo 2020, n. 18. In ragione dell'urgenza, la norma autorizzativa prevede che ai fini dell'acquisizione di beni e servizi, i soggetti coinvolti provvedono, mediante le procedure di cui agli articoli 36 e 63 del decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50, avvalendosi delle deroghe previste dall'articolo 3 dell'ordinanza del Capo del Dipartimento della protezione civile 3 febbraio 2020, n. 630.
- **Istat** effettua il campionamento su una popolazione stratificata di circa 150.000 soggetti. Elabora il questionario in collaborazione con il CTS e trasmette su piattaforma.
- **Ministro** comunica l'iniziativa al Paese.

- **Regioni** effettuano campagne di informazione locali.
- **Call Center** (CRI/DPC ancora da definire) primo contatto con l'unità statistica per adesione allo studio e somministrazione questionario/appuntamento per il prelievo.
- **Unità di Prelievo** sono rappresentati dai punti di raccolta (dipartimenti prevenzione/ Difesa/Forze di Polizia/unità mobili CRI/domicilio CRI che in questo caso si occupano del trasporto al laboratorio).
- **Laboratori di analisi** trasmettono l'esito dell'esame alla piattaforma e comunicano al paziente l'esito al recapito indicato nel questionario.
- **Soggetti campionati** qualora in fase di primo contatto, si rilevi che l'ASL di residenza è diversa da quella del domicilio attuale, occorre indicare detta informazione nell'ambito dell'elaborazione dello studio a livello geografico; in caso di minori, è necessario acquisire l'autorizzazione del soggetto esercente la potestà genitoriale. Gli operatori sanitari incaricati, acquisiscono dai soggetti il consenso informato alla partecipazione allo studio.

Il paziente potrà rivolgersi al Medico di Medicina Generale, Pediatra di Libera Scelta, per un consulto/chiarimento in relazione all'esito.

FASE DI MONITORAGGIO

- **Regioni** dispongono di utenze abilitate per il monitoraggio dell'andamento dello studio
- **Laboratori di analisi** comunicano al paziente l'esito al recapito indicato nel questionario.

FASE DI CONSERVAZIONE

Al termine della fase di prelievo, i campioni residui aliquotati saranno trasportati da strutture/organizzazione regionale presso la biobanca per eventuale riuso a scopo scientifico e di ricerca.

FASE DI RIUSO

A distanza di un lasso temporale prestabilito, si prevede e si autorizza con disposizione normativa, la possibilità di tornare su segmenti della popolazione campionata per studi epidemiologici mirati



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 5/2020

Indicazioni *ad interim* per la prevenzione e gestione degli ambienti *indoor* in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2

Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'Aria *Indoor*

versione del 23 marzo 2020

Indicazioni *ad interim* per la prevenzione e gestione degli ambienti *indoor* in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2

Versione del 23 marzo 2020

Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'Aria *Indoor*

Gaetano Settimo, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Luigi Bertinato, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Lucia Bonadonna, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riccardo Crebelli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Paolo D'Ancona, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Anna Santarsiero, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Eleonora Soggiu, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Istituto Superiore di Sanità

Indicazioni *ad interim* per la prevenzione e gestione degli ambienti *indoor* in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.

Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'Aria *Indoor*

2020, ii, 10 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 5/2020

Per contrastare la diffusione dell'epidemia da virus SARS-CoV-2, garantire la qualità dell'aria *indoor* risulta fondamentale nella tutela della salute dei cittadini e dei lavoratori. Il rapporto fornisce una serie di raccomandazioni da seguire sia negli ambienti domestici che lavorativi per mantenere un buon livello di qualità dell'aria *indoor* in relazione al contenimento del rischio di contagio da COVID-19.

Istituto Superiore di Sanità

***Ad interim* provisions to prevent and manage the indoor environment in relation to the transmission of the infection by the SARS-CoV-2 virus. Version of March 23, 2020.**

ISS Working group Environment and Indoor Air Quality

2020, ii, 10 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 5/2020 (in Italian)

To stop the outbreak of SARS-CoV-2 virus, it is fundamental to guarantee a good standard for indoor air quality to protect citizens' and workers' health. This report gives some recommendations to adopt both at home and at work in order to maintain a good level of indoor air quality and contrast the risk of contagion by COVID-19.

Per informazioni su questo documento scrivere a: gaetano.settimo@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/ 2020).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



Indice

Acronimi	ii
Introduzione	1
Misure generali per gli ambienti domestici	3
Misure generali per gli ambienti lavorativi	6
Appendice	9

Acronimi

GdS-ISS Gruppo di Studio Nazionale Inquinamento *Indoor*

COV Composti Organici Volatili

PM *Particulate Matter* (materiale particellare sospeso)

Introduzione

Di fronte all'attuale situazione nazionale che ha comportato l'introduzione di provvedimenti di sanità pubblica (tra cui le misure di riduzione dei contatti, la limitazione della circolazione delle persone e di allontanamento dalla propria residenza, domicilio) necessarie per prevenire, impedire e ritardare la diffusione dell'epidemia da SARS-CoV-2, il virus che causa la COVID-19, la qualità dell'aria *indoor* assume una rilevante importanza nella protezione, tutela e prevenzione della salute dei cittadini e dei lavoratori.

Nei diversi edifici e ambienti in cui si svolgono una molteplicità di attività e funzioni (come le abitazioni, gli uffici, le strutture sanitarie, le farmacie, le parafarmacie, le banche, le poste, i supermercati, gli aeroporti, le stazioni e i mezzi di pubblici) è utile promuovere processi che permettano di acquisire comportamenti e misure di prevenzione della salute. In generale, in ogni condizione, adeguate norme comportamentali rivestono un ruolo importante nel miglioramento della qualità dell'aria *indoor* e, in relazione al contenimento o rallentamento della trasmissione del SARS-CoV-2, nei diversi gli ambienti, assumono un particolare significato e rilievo.

Nel presente documento vengono considerati due diversi tipi di ambienti *indoor* che si caratterizzano nell'attuale condizione di emergenza secondo questo schema:

- *Ambienti domestici*
come le abitazioni in cui interagiscono quotidianamente esclusivamente i nuclei familiari, dove si è obbligati a passare la maggior parte della giornata e dove si svolgono attività lavorative e didattiche a distanza attraverso le tecnologie digitali;
- *Ambienti lavorativi progettati con standard dedicati agli specifici scopi*
come uffici, strutture sanitarie, banche, poste, farmacie, parafarmacie, supermercati, aeroporti, stazioni e mezzi pubblici in cui interagiscono, per le diverse esigenze, dipendenti, visitatori temporanei, operatori di ditte esterne, clienti, fornitori e viaggiatori.

Questo rapporto amplia e approfondisce le indicazioni pubblicate dall'ISS nel poster *Nuovo coronavirus. Consigli per gli ambienti chiusi* – disponibile nella sezione ISS per COVID-19 dal sito ufficiale dell'ISS tra il materiale informativo di "Informazione e comunicazione" (<http://www.iss.it/infografiche>) – che si è avvalso dell'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale (GdS) Inquinamento *Indoor* dell'ISS. Si riporta il poster in appendice al documento.

Da tempo, il GdS-ISS ha pubblicato una serie di documenti di riferimento, sull'inquinamento *indoor* al fine di consentire e attuare azioni armonizzate a livello nazionale per ridurre e mitigare l'esposizione all'inquinamento *indoor* e gli effetti sulla salute, per migliorare i comportamenti, per sensibilizzare la popolazione e renderla consapevole (con il riconoscimento dei rischi e delle azioni per la loro riduzione) di uno dei temi di grande attualità e priorità per il nostro Paese. Di seguito si riporta l'elenco:

- *Rapporti ISTISAN 13/4*
Strategie di monitoraggio dei Composti Organici Volatili (COV) in ambiente *indoor*;
- *Rapporti ISTISAN 13/37*
Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente *indoor*;
- *Rapporti ISTISAN 13/39*
Workshop. Problematiche relative all'inquinamento *indoor*: attuale situazione in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 giugno 2012. Atti;
- *Rapporti ISTISAN 15/4*
Workshop. La qualità dell'aria *indoor*: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale Inquinamento *Indoor*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti;

- *Rapporti ISTISAN 15/5*
Strategie di monitoraggio per determinare la concentrazione di fibre di amianto e fibre artificiali vetrose aerodisperse in ambiente *indoor*;
- *Rapporti ISTISAN 15/25*
Parametri microclimatici e inquinamento *indoor*;
- *Rapporti ISTISAN 16/15*
Presenza di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor*: conoscenze attuali e letteratura scientifica in materia;
- *Rapporti ISTISAN 16/16*
Strategie di monitoraggio del materiale particolato PM₁₀ e PM_{2,5} in ambiente *indoor*: caratterizzazione dei microinquinanti organici e inorganici;
- *Rapporti ISTISAN 19/17*
Qualità dell'aria *indoor* negli ambienti sanitari: strategie di monitoraggio degli inquinanti chimici e biologici;
- *Rapporti ISTISAN 20/3*
Qualità dell'aria *indoor* negli ambienti scolastici: strategie di monitoraggio degli inquinanti chimici e biologici;
- *Opuscolo divulgativo*
"L'aria nella nostra casa".

Misure generali per gli ambienti domestici

Le abitazioni rappresentano gli ambienti in cui, in questo periodo di emergenza sanitaria, le famiglie trascorrono più tempo durante la giornata (e questo è ancora più vero per le fasce di popolazione più vulnerabili, più suscettibili e con disabilità diversificate, come i neonati, i bambini, le donne in gravidanza, gli anziani e i malati).

La qualità dell'aria negli ambienti chiusi (generalmente indicata con il termine anglosassone *indoor air*) svolge direttamente o indirettamente un ruolo di primo piano in ambito sanitario, rappresentando uno dei principali determinanti della salute, considerando che spesso l'esposizione all'inquinamento *indoor* è dominante rispetto a quella esterna-*outdoor*. La qualità dell'aria *indoor* dipende, oltre che dalla qualità dell'aria *outdoor*, anche dalla presenza di sorgenti interne di emissione e diffusione di contaminanti, con concentrazione di inquinanti chimici e biologici che possono influenzarne le caratteristiche.

Nello specifico, sul piano operativo di seguito si riportano alcune raccomandazioni generali utili a prevenire e limitare l'inquinamento dell'aria *indoor* e contrastare, per quanto possibile, il diffondersi dell'epidemia.

Infatti, sebbene non sia al momento dimostrato che la trasmissione di COVID-19 derivi direttamente dal contatto con oggetti di uso comune sui quali il virus si è depositato a seguito di rilascio in aria da persone infette, esistono evidenze che virus appartenenti allo stesso gruppo (coronavirus, il virus della SARS e il virus della MERS) possono persistere su superfici inanimate fino a 9 giorni in funzione del materiale su cui si vengono a trovare, della quantità di fluido biologico, della concentrazione virale iniziale, della temperatura dell'aria e dell'umidità relativa, anche se non è stata dimostrata la loro capacità infettiva. Dati più recenti relativi al virus SARS-CoV-2, responsabile della COVID-19, confermano che su plastica e acciaio inossidabile, in condizioni sperimentali, il virus ha analoghe capacità di permanere rispetto al virus della SARS (SARS-CoV-1), mostrando comunque un decadimento esponenziale del titolo virale nel tempo (la metà delle particelle virali non erano più infettive dopo poco più di un'ora).

In questo ambito, pertanto, vengono di seguito elencate una serie di misure e azioni da adottare, su base giornaliera, nel periodo di permanenza nelle abitazioni:

- Garantire, soprattutto in questa condizione di emergenza, un buon ricambio dell'aria in tutti gli ambienti domestici, in maniera naturale, aprendo le finestre e i balconi con maggiore frequenza, in considerazione del fatto che alcuni ambienti sono diventate delle "nuove" postazioni di lavoro e di studio.

La ventilazione naturale degli ambienti dipende da numerosi fattori, quali i parametri meteorologici (es. temperatura dell'aria esterna *outdoor*, direzione e velocità del vento), da parametri fisici quali superficie aperta delle finestre e dei balconi e durata dell'apertura. L'aria esterna opera una sostituzione e un rinnovo dell'aria e una diluizione/riduzione delle concentrazioni di specifici inquinanti (es. i Composti Organici Volatili-COV, il Materiale Particellare PM₁₀, solo per citarne alcuni), della CO₂, degli odori, della umidità e dell'aerosol biologico presenti comunque nelle abitazioni. In generale, scarsi ricambi dell'aria favoriscono, negli ambienti *indoor*, l'esposizione a inquinanti e possono facilitare la trasmissione degli agenti patogeni, nello specifico, del virus.

- Aprire, finestre e balconi che si affacciano sulle strade meno trafficate (anche in questo momento in cui il livello del traffico è molto basso) e durante i periodi di minore passaggio di mezzi (soprattutto quando l'abitazione è ubicata in una zona trafficata) o lasciarle aperte la notte. I tempi di apertura devono essere ottimizzati in funzione del numero di persone e delle attività svolte nella stanza/ambiente per evitare condizioni di disagio/*discomfort* (correnti d'aria o freddo).

Questo perché in abitazioni scarsamente ventilate, infatti, vengono segnalati spesso sintomi, quali semplice *discomfort*, disagio, mal di testa, irritazioni di occhi e gola, affaticamento delle vie respiratorie, asma, allergie, problemi cardiovascolari, riduzione delle prestazioni cognitive, riduzione della produttività.

Negli ambienti/locali senza finestre (es. ripostigli, bagni, ecc.), ma dotati di ventilatori/estrattori questi devono essere mantenuti in funzione per tutto il tempo di permanenza per ridurre le concentrazioni nell'aria.

Nel caso in cui l'abitazione è dotata di impianto centralizzato di riscaldamento (es. termosifoni dotati di apposite valvole di regolazione della temperatura), è opportuno mantenere idonee condizioni microclimatiche:

- evitare l'aria troppo secca;
- non dimenticare di mantenere un certo grado di umidità relativa nell'aria (usualmente in un ambiente *indoor* domestico l'umidità relativa varia dal 30% al 70%) utilizzando per esempio, gli appositi contenitori in ceramica, sebbene in condizioni favorevoli, possono assumere rilevanza non trascurabile i contaminanti di natura microbica – batteri, virus, parassiti, funghi filamentosi (muffe).

Nel caso in cui l'abitazione è dotata di impianto di riscaldamento/raffrescamento (es. pompe di calore, *fancoil* o termoconvettori) dove l'aria che viene movimentata è sempre la stessa (l'impianto ricircola sempre la medesima aria), è opportuno:

- Pulire regolarmente, in base alle indicazioni fornite dal produttore e ad impianto fermo, i filtri dell'aria di ricircolo in dotazione all'impianto per mantenere livelli di filtrazione/rimozione adeguati. La polvere catturata dai filtri rappresenta un ambiente favorevole alla proliferazione di batteri e funghi, e comunque di agenti biologici. Evitare di utilizzare e spruzzare prodotti per la pulizia detergenti/disinfettanti spray direttamente sul filtro per non inalare sostanze inquinanti (es. COV), durante il funzionamento. Anche in queste abitazioni è importante aprire regolarmente le finestre e balconi per aumentare il ricambio e la diluizione degli inquinanti accumulati nell'aria ricircolata continuamente nella stanza/ambiente.
- Pulire regolarmente le prese e le griglie di ventilazione con panni in microfibra inumiditi con acqua e sapone, oppure con alcool etilico al 75% asciugando successivamente.

Prima di utilizzare qualsiasi prodotto ricordati di leggere attentamente le etichette, le istruzioni d'uso.

Rispettare le quantità raccomandate dai produttori (es. utilizzando il tappo dosatore presente su tutte le confezioni dei prodotti). L'errato utilizzo o diluizione di un prodotto può ridurre l'efficacia della pulizia o portare a risultati finali inattesi. Inoltre l'uso eccessivo e ripetuto può causare irritazione delle vie respiratorie rendendo più vulnerabili a batteri e virus (controllo dei simboli di pericolo sulle etichette). Scegliere, se possibile, prodotti senza profumazione/fragranze e senza allergeni: il pulito non ha odore. Le eventuali profumazioni dei detergenti contengono COV che degradano la qualità dell'aria *indoor*.

Non miscelare i prodotti di pulizia, in particolare quelli contenenti di ipoclorito di sodio, come la candeggina, con ammoniaca, o altre sostanze acide, ad esempio aceto, e non aggiungere ammoniaca ad anticalcare/disincrostanti. Tutti i prodotti vanno usati con estrema cautela, indossando sempre i guanti. Molti dei comuni prodotti utilizzati per la pulizia della casa se usati correttamente possono inattivare il virus SARS-CoV-2.

Per le pulizie quotidiane delle abitazioni, una particolare attenzione deve essere posta alle superfici toccate più frequentemente (es. porte, maniglie delle porte, finestre, tavoli, interruttori della luce, servizi igienici, rubinetti, lavandini, scrivanie, sedie, telefoni cellulari, tastiera, telecomandi e stampanti). Utilizzare panni in microfibra inumiditi con acqua e sapone e/o con alcool etilico al 75% o con una soluzione di ipoclorito di sodio diluita allo 0,5% di cloro attivo per i servizi igienici e le altre superfici (es. la candeggina sul mercato è generalmente al 5% o al 10% di contenuto di cloro), e allo 0,1% di cloro attivo per tutte le altre superfici da pulire, tenendo in considerazione la compatibilità con il materiale da detergere, l'uso e l'ambiente. I detergenti a base di cloro non sono utilizzabili su tutti i materiali; di seguito i materiali compatibili con il loro uso: polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP), poliacetale, poliossimetilene (POM), Buna-Gomma di nitrile, poliestere bisfenolico, fibra di vetro, politetrafluoroetilene (teflon®), silicone (SI), Acrilonitrile Butadiene Stirene (ABS), policarbonato (PC), polisulfone, acciaio inossidabile (o *inox*), titanio, mentre acciaio basso-legato, poliuretano, ferro e metalli in genere non sono compatibili.

In tutti i casi:

- Eseguire le pulizie con guanti.
- Evitare di creare schizzi e spruzzi durante la pulizia.

- Quando i materiali o gli arredi non possono essere lavati (es. tappeti, moquette e materassi), utilizzare per la pulizia elettrodomestici che non comportino la diffusione di schizzi e spruzzi caldi durante la pulizia (es. a vapore) che potrebbe aerosolizzare nell'aria eventuali sostanze tossiche, allergeni e microrganismi patogeni che potrebbero essere inalati dai soggetti esposti.
- Arieggiare le stanze/ambienti sia durante che dopo l'uso dei prodotti per la pulizia, soprattutto se si utilizzano intensamente prodotti disinfettanti/detergenti che presentino sull'etichetta simboli di pericolo.
- Assicurarsi che tutti i prodotti di pulizia siano tenuti fuori dalla portata dei bambini, dei ragazzi e degli animali da compagnia. Conservare tutti i prodotti in un luogo sicuro.
- Appare anche utile ricordare che è opportuno evitare o limitare l'utilizzo di bastoncini d'incenso, olii essenziali, diffusori e profumatori di ambienti, in quanto emettono sostanze chimiche inquinanti (COV e materiale particolato PM₁₀ e PM_{2,5}). Infatti, nonostante la profumazione, aggiunge inutilmente sostanze inquinanti e degrada la qualità dell'aria *indoor*.

Misure generali per gli ambienti lavorativi

La qualità dell'aria *indoor* negli ambienti lavorativi, indipendentemente dagli effetti sulla salute, ha un'importante influenza sulle prestazioni e sul benessere fisico e mentale dei lavoratori (es. aumento/perdita della produttività, della concentrazione, dei tempi di reazione, livello di motivazione e soddisfazione, competenze professionali, riduzione delle giornate di assenza, stress, aumento dei costi sanitari e di assistenza a carico del lavoratore, del Servizio Sanitario Nazionale-SSN, ecc.).

Pertanto, risulta fondamentale considerare i rapporti strettissimi che intercorrono tra i molteplici fattori che intervengono:

- le attività,
- le mansioni (molto diverse) e i comportamenti dei lavoratori,
- la corretta applicazione delle procedure organizzative-gestionali dei processi funzionali che guidano il complesso percorso di erogazione delle attività,
- le caratteristiche di qualità della struttura edilizia,
- la presenza e l'utilizzo di impianti tecnologici (es. Ventilazione Meccanica Controllata, VCM),
- la presenza e l'utilizzo di impianti fissi (es. pompe di calore, fancoil, o termoconvettori),
- la presenza di addetti/operatori professionali di ditte esterne (es. pulizia, manutenzione, fornitori, ecc.), le attività di pulizia e sanificazione ordinarie e straordinarie, le manutenzioni.

Con essi possono interagire le procedure di gestione organica delle molteplici attività di prevenzione messe in atto e condivise all'interno degli edifici/ambienti nel contesto dell'epidemia di SARS-COV-2 (es. precauzioni standard: disporre le dotazioni dei diversi DPI, mantenere la distanza di almeno 1 metro; tossire e starnutire coprendo naso e bocca, usando fazzoletti o nella piega del gomito; lavare le mani con acqua e sapone o con gel idroalcolico). Trattasi di fattori che contribuiscono in modo significativo sulla qualità dell'aria *indoor*, sullo stato di salute e sulla soddisfazione di tutto il personale (dipendente e non) che a vario titolo frequenta l'edificio/ambienti.

Di seguito si riportano alcune azioni e raccomandazioni generali da mettere in atto giornalmente nelle condizioni di emergenza associate all'epidemia virale SARS-CoV-2 per il mantenimento di una buona qualità dell'aria *indoor* negli ambienti di lavoro, quali:

- Garantire un buon ricambio dell'aria in tutti gli ambienti dove sono presenti postazioni di lavoro e personale aprendo con maggiore frequenza le diverse aperture: finestre e balconi. L'ingresso dell'aria esterna *outdoor* all'interno degli ambienti di lavoro opera una sostituzione/diluizione e, contemporaneamente, una riduzione delle concentrazioni degli inquinanti specifici (es. COV, PM₁₀, ecc.), della CO₂, degli odori, dell'umidità e del bioaerosol che può trasportare batteri, virus, allergeni, funghi filamentosi (muffe). In particolare, scarsi ricambi d'aria favoriscono, negli ambienti *indoor*, l'esposizione a inquinanti e possono facilitare la trasmissione di agenti patogeni tra i lavoratori.
- La ventilazione naturale degli ambienti dipende da numerosi fattori, quali i parametri meteorologici (es. temperatura dell'aria esterna, direzione e velocità del vento), da parametri fisici quali superficie delle finestre e durata dell'apertura.
- Il ricambio dell'aria deve tener conto del numero di lavoratori presenti, del tipo di attività svolta e della durata della permanenza negli ambienti di lavoro. Durante il ricambio naturale dell'aria è opportuno evitare la creazione di condizioni di disagio/*discomfort* (correnti d'aria o freddo/caldo eccessivo) per il personale nell'ambiente di lavoro.
- Negli edifici senza specifici sistemi di ventilazione può essere opportuno, preferibilmente, aprire quelle finestre e quei balconi che si affacciano sulle strade meno trafficate e durante i periodi di minore passaggio di mezzi (soprattutto quando l'edificio è in una zona trafficata. In generale, si

raccomanda di evitare di aprire le finestre e balconi durante le ore di punta del traffico (anche se in questo periodo è molto diminuito) o di lasciarle aperte la notte.

- Negli edifici dotati di specifici impianti di ventilazione (Ventilazione Meccanica Controllata, VMC) che movimentano aria attraverso un motore/ventilatore e consentono il ricambio dell'aria di un edificio con l'esterno. Questi impianti devono mantenere attivi l'ingresso e l'estrazione dell'aria 24 ore su 24, 7 giorni su 7 (possibilmente con un decremento dei tassi di ventilazione nelle ore notturne di non utilizzo dell'edificio). In questo periodo di emergenza per aumentare il livello di protezione, deve essere eliminata totalmente la funzione di ricircolo dell'aria per evitare l'eventuale trasporto di agenti patogeni (batteri, virus, ecc.) nell'aria. In questa fase può risultare anche utile aprire nel corso della giornata lavorativa le finestre e i balconi per aumentare ulteriormente il livello di ricambio dell'aria. La decisione di operare in tal senso spetta generalmente al responsabile della struttura in accordo con il datore di lavoro.
- Acquisire tutte le informazioni sul funzionamento dell'impianto VCM (es. controllo dell'efficienza di funzionamento, perdite di carico, verifica del registro di conduzione, tempi di scadenza della manutenzione, tipo di pacco filtrante installato, interventi programmati, ecc.). Eventualmente se si è vicini ai tempi di sostituzione del pacco filtrante (per perdite di carico elevate, o a poche settimane dall'intervento di manutenzione programmata, ecc.), al fine di migliorare la filtrazione dell'aria in ingresso, sostituire con pacchi filtranti più efficienti (es. UNI EN ISO 16890:2017: F7-F9).
- Negli edifici dotati di impianti di riscaldamento/raffrescamento (es. pompe di calore, *fancoil*, o termoconvettori), tenere spenti gli impianti per evitare che, il possibile ricircolo del virus SARS-CoV-2 in aria. Se non è possibile tenere fermi gli impianti, pulire settimanalmente in base alle indicazioni fornite dal produttore, ad impianto fermo, i filtri dell'aria di ricircolo per mantenere bassi i livelli di filtrazione/rimozione adeguati. La polvere catturata dai filtri rappresenta un ambiente favorevole alla proliferazione di batteri e funghi, e comunque di agenti biologici. Evitare di utilizzare e spruzzare prodotti per la pulizia detergenti/disinfettanti spray direttamente sul filtro per non inalare sostanze inquinanti (es. COV), durante il funzionamento. In questi ambienti sarebbe necessario aprire regolarmente le finestre e balconi per aumentare il ricambio e la diluizione degli inquinanti accumulati nell'aria ricircolata dall'impianto.
- Pulire le prese e le griglie di ventilazione con panni puliti in microfibra inumiditi con acqua e sapone, oppure con alcool etilico al 75% asciugando successivamente.
- Garantire un buon ricambio dell'aria anche negli ambienti/spazi dove sono presenti i distributori automatici di bevande calde, acqua e alimenti. In questi ambienti deve essere garantita la pulizia/sanificazione periodica (da parte degli operatori professionali delle pulizie) e una pulizia/sanificazione giornaliera (da parte degli operatori addetti ai distributori automatici) delle tastiere dei distributori con appositi detergenti compatibilmente con i tipi di materiali.
- Nel caso di locali senza finestre (es. archivi, spogliatoi, bagni, ecc.), ma dotati di ventilatori/estrattori questi devono essere mantenuti in funzione per tutto il tempo di permanenza per ridurre le concentrazioni nell'aria.
- Gli impianti di climatizzazione nei mezzi pubblici devono essere mantenuti attivi e, per aumentare il livello di ricambio/diluizione/rimozione dell'aria, deve essere eliminata totalmente la funzione di ricircolo per evitare l'eventuale trasporto della carica microbica (batteri, virus, ecc.) nell'aria. In questa fase, qualora le condizioni meteo lo permettano, può risultare anche utile aprire tutti i finestroni e le botole del tetto per aumentare ulteriormente il livello di ricambio dell'aria *indoor*.
- Gli addetti/operatori professionali che svolgono le attività di pulizia quotidiana degli ambienti e/o luoghi (spolveratura e spazzamento ad umido o con panni cattura-polvere, lavaggio, disinfezione, ecc.) devono correttamente seguire le procedure, i protocolli, le modalità, e adottare l'uso di

Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) (es. facendo riferimento alle disposizioni presenti nel documento operativo elaborato per ciascun ambiente, integrato con gli ultimi provvedimenti del Governo, DPCM del 11 e del 14 marzo 2020).

- Le pulizie quotidiane* degli ambienti/aree, devono riguardare le superfici toccate più di frequente (es. porte, maniglie, finestre, vetri, tavoli, interruttori della luce, servizi igienici, rubinetti, lavandini, scrivanie, sedie, maniglie passeggeri, tasti, tastiere, telecomandi, stampanti). Utilizzare panni, diversi per ciascun tipo di oggetto/superficie, in microfibra inumiditi con acqua e sapone e/o con alcool etilico al 75% e successivamente con una soluzione di ipoclorito di sodio diluita allo 0,5% di cloro attivo per i servizi igienici e le altre superfici (es. come la candeggina che in commercio si trova al 5% o al 10% di contenuto di cloro), e allo 0,1% di cloro attivo per tutti le altre superfici, tenendo in considerazione il tipo di materiale, l'uso e l'ambiente o altri detergenti professionali equivalenti come campo d'azione (sanificazione: detergenza e disinfezione), facendo attenzione al corretto utilizzo per ogni superficie da pulire.
- Nel caso in cui vi sia stata la presenza di casi sospetti di persone con COVID-19 all'interno dell'edificio, è necessario procedere alla sanificazione dell'ambiente, intesa come attività che riguarda il complesso di procedure e operazioni atte a rendere salubre un determinato ambiente mediante interventi di detergenza e successiva disinfezione. In questo contesto, è opportuno ricordare che i coronavirus, quali il virus della SARS, e quello della MERS e lo stesso SARS-CoV-2, possono persistere su superfici inanimate fino a 9 giorni in dipendenza della matrice/materiale, della concentrazione, della temperatura e dell'umidità, anche se non è accertato vi persistano in forma vitale. La sanificazione della stanza/area deve essere eseguita secondo le disposizioni della circolare n. 5443 del 22 febbraio 2020 del Ministero della Salute (pulizia con acqua e sapone e successivamente con una soluzione di ipoclorito di sodio diluita allo 0,1% e con alcool etilico al 70% per superfici che possono essere danneggiate dall'ipoclorito di sodio).
- Arieggiare gli ambienti sia durante sia dopo l'uso dei prodotti per la pulizia, soprattutto se si utilizzano prodotti disinfettanti/detergenti potenzialmente tossici (controllare i simboli di pericolo sulle etichette), aumentando temporaneamente i tassi di ventilazione dei sistemi VMC o aprendo le finestre e balconi. Evitare o limitare l'utilizzo di detergenti profumati, in quanto, nonostante la profumazione, aggiungono inutilmente sostanze inquinanti e degradano la qualità dell'aria *indoor*.

* Per pulizie quotidiane/sanificazione si intende: il complesso di procedimenti e operazioni atti a rendere salubre un determinato ambiente mediante le attività di pulizia, di detergenza e/o la successiva disinfezione. Riferimento UNI 10585: 1993. Pulizia/sanificazione e disinfezione possono essere svolte separatamente o essere condotte con un unico processo utilizzando prodotti che hanno duplice azione; è importante rimuovere lo sporco o i residui di sporco che possono contribuire a rendere inefficace l'intero processo.

nuovo coronavirus

Consigli per gli ambienti chiusi

Ricambio dell'aria

- Garantire un buon ricambio d'aria in tutti gli ambienti: casa, uffici, strutture sanitarie, farmacie, parafarmacie, banche, poste, supermercati, mezzi di trasporto.
- Aprire regolarmente le finestre scegliendo quelle più distanti dalle strade trafficate.
- Non aprire le finestre durante le ore di punta del traffico e non lasciarle aperte la notte
- Ottimizzare l'apertura in funzione delle attività svolte.

Pulizia

- Prima di utilizzare i prodotti per la pulizia leggi attentamente le istruzioni e rispetta i dosaggi d'uso raccomandati sulle confezioni (vedi simboli di pericolo sulle etichette).
- Pulire i diversi ambienti, materiali e arredi utilizzando acqua e sapone e/o alcol etilico 75% e/o ipoclorito di sodio 0,5%. In tutti i casi le pulizie devono essere eseguite con guanti e/o dispositivi di protezione individuale.
- Non miscelare i prodotti di pulizia, in particolare quelli contenenti candeggina o ammoniaca con altri prodotti.
- Sia durante che dopo l'uso dei prodotti per la pulizia e la sanificazione, arieggiare gli ambienti.

Impianti di ventilazione

A casa

- Pulire regolarmente le prese e le griglie di ventilazione dell'aria dei condizionatori con un panno inumidito con acqua e sapone oppure con alcol etilico 75%.

Negli uffici e nei luoghi pubblici

- Gli impianti di ventilazione meccanica controllata (VMC) devono essere tenuti accesi e in buono stato di funzionamento. Tenere sotto controllo i parametri microclimatici (es. temperatura, umidità relativa, CO₂).
- Negli impianti di ventilazione meccanica controllata (VMC) eliminare totalmente il ricircolo dell'aria.
- Pulire regolarmente i filtri e acquisire informazioni sul tipo di pacco filtrante installato sull'impianto di condizionamento ed eventualmente sostituirlo con un pacco filtrante più efficiente.

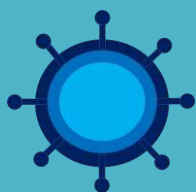
A cura del Gruppo ISS "Comunicazione Nuovo Coronavirus"
Fonte ISS • 12 marzo 2020

Rapporti ISS COVID-19

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 7 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 14 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti.
Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-COV-2. Versione del 14 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.3/2020)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-COV-2 in strutture residenziali sociosanitarie. Versione del 16 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria *indoor*.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020).

In preparazione

- Indicazioni *ad interim* per un appropriato supporto delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2.
- Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2.



Trigger e fonti informative
per il monitoraggio della
fase di transizione
dell'epidemia in Italia:
documento esplorativo

Bozza 09 aprile
2020

Sommario

Trigger e flussi informativi per il monitoraggio della fase di transizione dell'epidemia in Italia: documento esplorativo.....	2
Introduzione.....	2
Fasi della risposta, trigger, indicatori e fonti di informazione	5
Passaggio dalla fase 1: “resta a casa” alla fase 2 A “transizione iniziale”	6
Passaggio dalla 2 A “transizione iniziale” alla fase 2 B “transizione avanzata”	7
Dettaglio su alcune fonti dati in aggiunta al sistema di sorveglianza integrata COVID-19	8
<i>Sistema di Sorveglianza Sentinella Covid-Net</i>	8
<i>Sistema di Sorveglianza degli Accessi ai Pronto Soccorso</i>	9
<i>Monitoraggio dei focolai con schede di indagine</i>	10
<i>Attivazione del Network Italiano di Epidemic Intelligence</i>	11
Bibliografia	12

Trigger e flussi informativi per il monitoraggio della fase di transizione dell'epidemia in Italia: documento esplorativo

Introduzione

Durante una pandemia da patogeni emergenti, per cui una popolazione si deve presumere completamente suscettibile e in assenza farmaci e vaccini efficaci, il rischio associato ad una diffusione senza controllo risiede nel fatto che è possibile osservare molti casi di malattia in poco tempo con sovraccarico di tutte le strutture e dei servizi dedicati alla loro gestione.

Per questo motivo si possono attuare misure non farmacologiche volte a ridurre il rischio di contagio, come aumentare i livelli di igiene e praticare un distanziamento fisico su larga scala. Queste misure avranno l'effetto di rallentare la diffusione dell'infezione, "appiattendolo la curva" e permettendo la gestione del numero di casi di malattia durante un periodo di tempo più lungo (Figura 1).

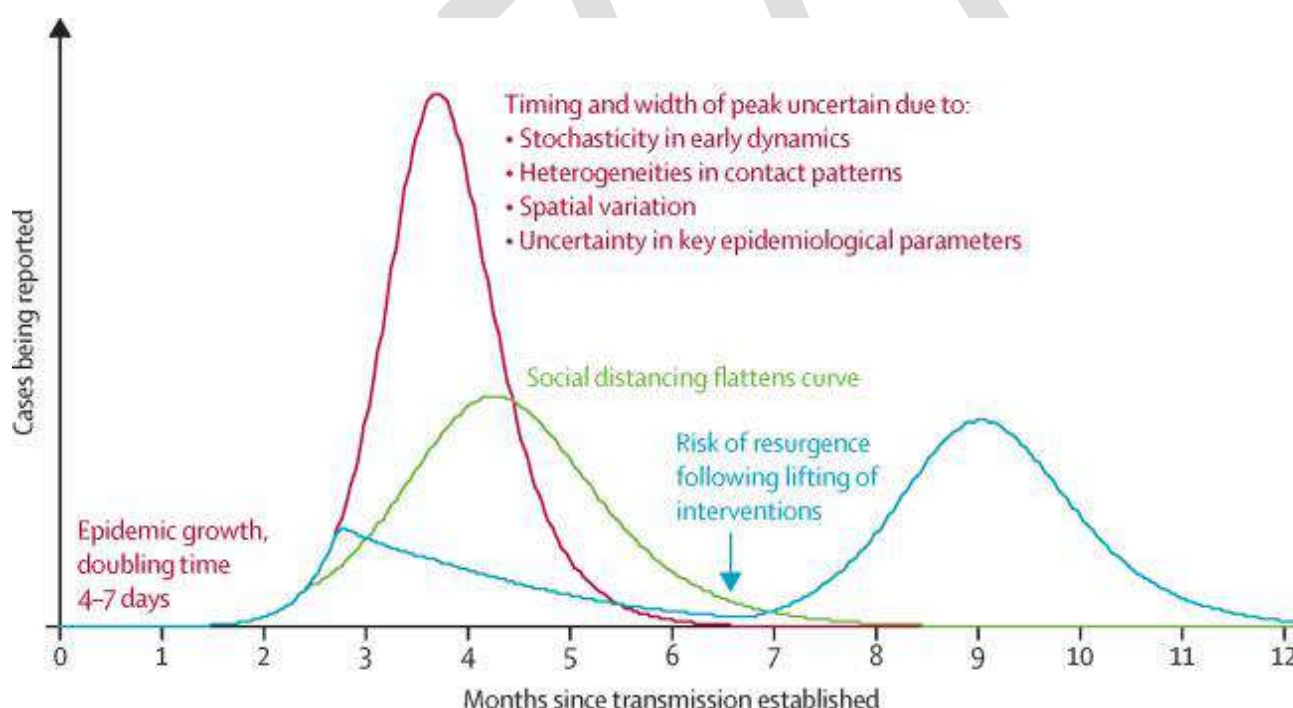


FIGURA 1 – SIMULAZIONE ILLUSTRATA DI UN MODELLO DI TRASMISSIONE DI COVID-19. DA ANDERSON RM ET AL. HOW WILL COUNTRY-BASED MITIGATION MEASURES INFLUENCE THE COURSE OF THE COVID-19 EPIDEMIC? THE LANCET 395 (10228): 931-934, MAR, 2020

Sono state descritte numerose misure non farmacologiche per rallentare la trasmissione di SARS-CoV-2 (1) che dovrebbero essere realizzate in combinazione per un'efficacia migliore (2). Sono state identificate 4 fasi nella risposta ad una epidemia da COVID-19 (3): (i) Fase 1: rallentare la diffusione con misure di contenimento, (ii) Fase 2: transizione con rimodulazione delle misure di contenimento, (iii) sviluppo di immunità e sospensione delle misure di distanziamento fisico, (iv) Ricostruzione e preparazione dei sistemi.

Dal 20 febbraio 2020 sono stati documentati casi di COVID-19 trasmessi localmente sul territorio nazionale. L'infezione da virus SARS-CoV-2, identificata inizialmente in Lombardia e in Veneto, si è rapidamente diffusa sull'intero territorio nazionale. Al giorno 8 aprile 2020, la diffusione del virus SARS-CoV-2 in Italia aveva causato 131.751 casi confermati di malattia COVID-19 di cui 16.162 sono deceduti (Figura 2).

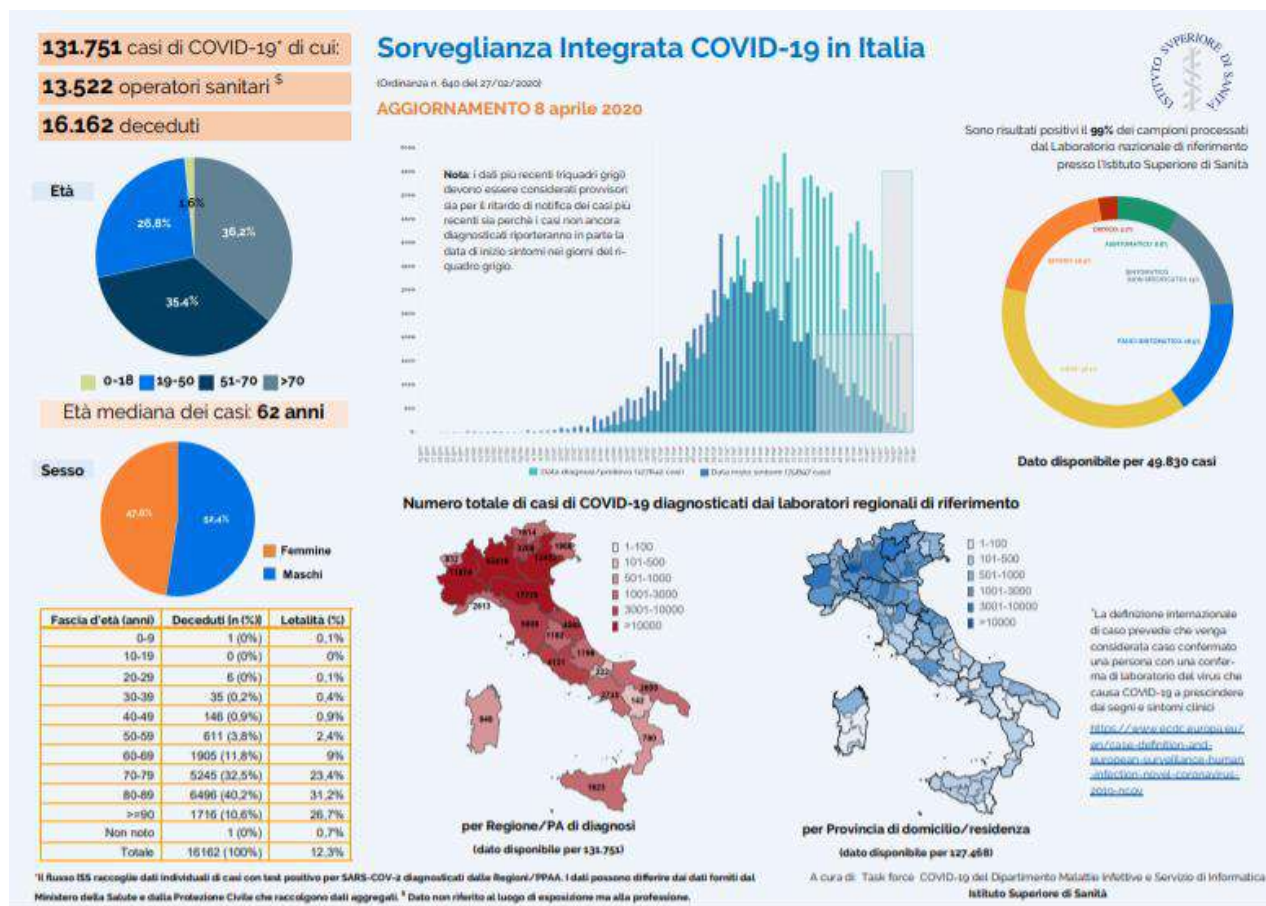


FIGURA 2 – SORVEGLIANZA INTEGRATA COVID-19 IN ITALIA, INFOGRAFICA PRODOTTA DALLA TASK FORCE COVID-19 DEL DIPARTIMENTO MALATTIE INFETTIVE E SERVIZIO DI INFORMATICA ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, 7 APRILE 2020

Dal 23 febbraio, con la realizzazione delle prime misure di distanziamento individuale, e dal 4 marzo con le prime misure di chiusura su scala nazionale, in Italia è iniziata la fase 1 della risposta all'epidemia. Questa fase si è caratterizzata, oltre che per l'attuazione di misure standard di controllo e gestione delle epidemie, da misure generali straordinarie di distanziamento sociale, comportando la chiusura di scuole, eventi, esercizi commerciali e limitazione della mobilità individuale sul territorio nazionale. Lo scopo della fase 1 è stato di rallentare la diffusione del virus.

Dal 23 marzo 2020 il sistema di sorveglianza integrato COVID-19 coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha iniziato a registrare dapprima una stabilizzazione ed in seguito una diminuzione dei nuovi casi di COVID-19 diagnosticati (Figura 2). Questo dato è coerente con quanto registrato dal sistema di sorveglianza aggregato coordinato dal Ministero della Salute e dalla Protezione Civile (4). Le stime del tasso di riproduzione netto (R_t) calcolate sulla base dei dati della sorveglianza integrata riportano $R_t < 1$ nella maggior parte delle regioni colpite.

Si pone pertanto l'esigenza di pianificare la realizzazione della successiva fase di risposta all'epidemia, fase di transizione, volta a permettere una rimodulazione delle misure di distanziamento in senso permissivo pur

mantenendo un controllo della trasmissione del patogeno sul territorio nazionale per evitare un sovraccarico dei servizi sanitari del paese. Questa fase di transizione durerà fino alla disponibilità di misure di prevenzione e trattamento dell'infezione (vaccini, farmaci).

Questo documento identifica, sulla base di ipotesi di fasi di risposta, trigger ed indicatori e quindi possibili fonti di informazioni utili al monitoraggio, in particolare delle fasi di transizione dell'epidemia, ovvero dalla fase 1 alle fasi successive all'identificazione di farmaci e vaccini efficaci.

BOLZA

Fasi della risposta, trigger, indicatori e fonti di informazione

Ipotizzando le fasi di risposta disegnate in Figura 3, sono stati identificati i seguenti trigger ed indicatori pensati su scala regionale.

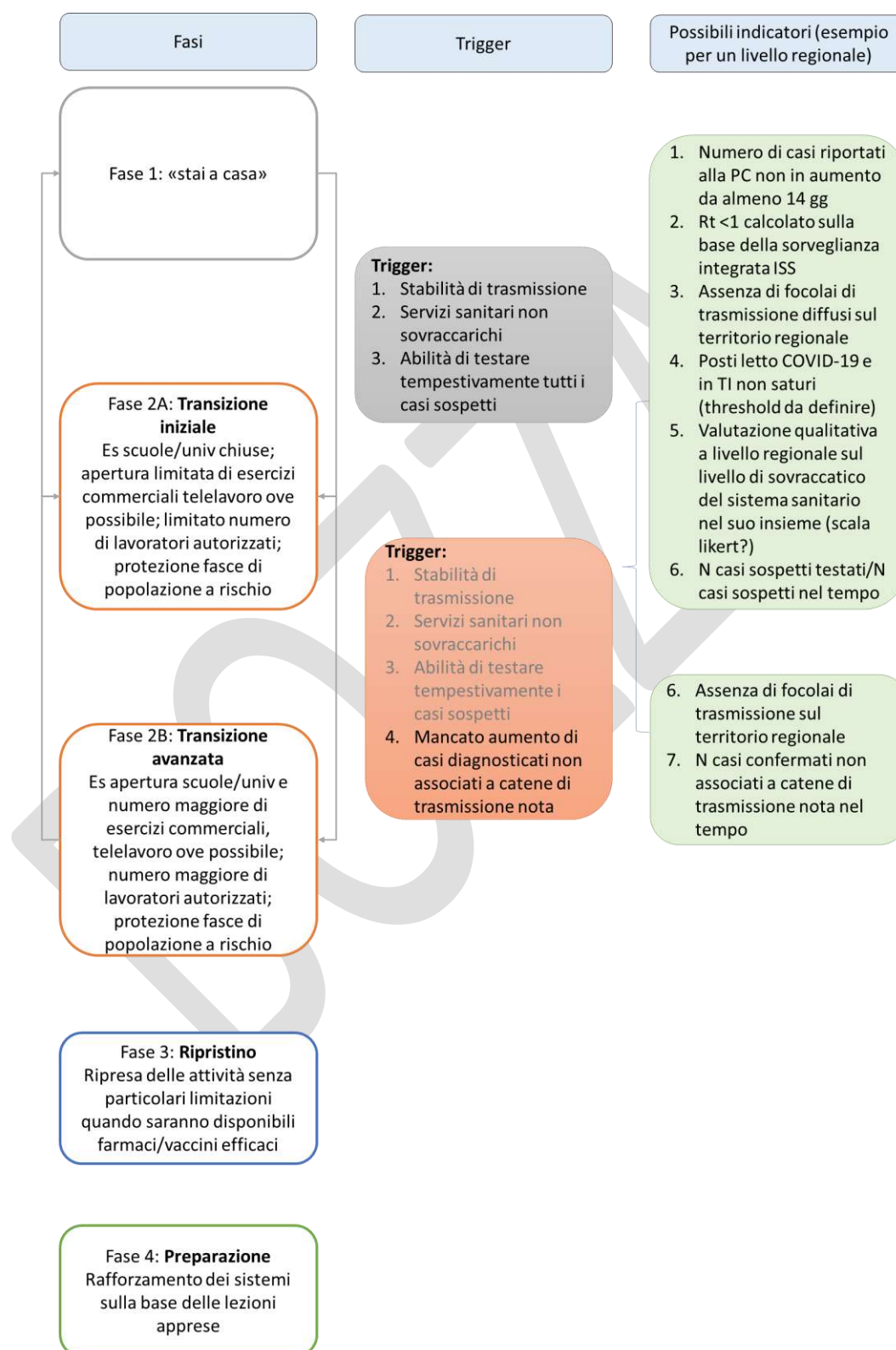


FIGURA 3 — SCHEMA IPOTETICO: FASI DI RISPOSTA E POSSIBILI TRIGGER ED INDICATORI (BOZZA)

Di seguito vengono riportati in tabella alcuni esempi non esaustivi di trigger, indicatori e fonti dati che potrebbero essere utilizzati per il monitoraggio puntuale dell'epidemia da COVID-19 in Italia al fine di informare i decisori sulle possibili modulazioni delle misure di controllo nelle diverse fasi di risposta. Il passaggio di fase si baserebbe quindi sul rispetto di diversi parametri che, se non più soddisfatti, potrebbero portare ad un ritorno alla fase precedente (Figura 3).

Passaggio dalla fase 1: “resta a casa” alla fase 2 A “transizione iniziale”

Trigger	Indicatore	Fonte dati	Vantaggi	Svantaggi
Stabilità di trasmissione	Numero di casi riportati alla protezione civile non in aumento da almeno 14 gg	Protezione Civile (disponibile online)	Dato disponibile e pubblico	Proseguire la raccolta in parallelo per le regioni
	Rt <1 calcolato sulla base della sorveglianza integrata ISS	Database ISS elaborato da FBK	Disponibile attendibile e a regime	Ritardi di notifica (5-10gg)
	Assenza di focolai di trasmissione diffusi sul territorio regionale	ISS - Sistema di Sorveglianza Sentinella COVID-Net	Derivato dal sistema di sorveglianza sentinella delle ILI, semplice, tempestivo	Arruolamento su base volontaria dei MMG e PLS
		ISS - Monitoraggio dei focolai con schede di indagine	Realizzato e lanciato recentemente con le Regioni/PA	Ancora scarsa risposta regionale
		ISS - Attivazione del Network Italiano di Epidemic Intelligence	Rete esistente e finanziata, strumenti disponibili (accesso a sistema della Comm EU e WHO)	Carico di lavoro aggiuntivo alle Regioni/PA solo se si prevede validazione
		SEREMI-Piemonte Sorveglianza sindromica dei PS (da confermare disponibilità)	Rete esistente ed utilizzata in passato (es. pandemia 2009, EXPO), informatizzata	Tempestività, rappresentatività non uniforme sul territorio nazionale
Servizi sanitari non sovraccarichi	Posti letto COVID-19 non saturi	MinSal – Programmazione sanitaria	Dato disponibile	Threshold da definire
	Posti letto in TI non saturi	MinSal – Programmazione sanitaria	Dato disponibile	Threshold da definire
	Servizi sanitari operano per volume pazienti COVID-19 e gestione di patologie non-COVID-19 in modo non emergenziale	Valutazione qualitativa Regionale (TC periodica?) Autorità Regionali?	Da valutare	Da valutare
Capacità di realizzare accertamenti diagnostici su casi sospetti	Test effettuati in >xx% casi elegibili	Valutazione periodica (settimanale?)	Monitoraggio della capacità di testing valida indicatori di monitoraggio sul numero di casi	Flusso dati da definire e sviluppare con e autorità regionali

Passaggio dalla 2 A “transizione iniziale” alla fase 2 B “transizione avanzata”

Trigger	Indicatore	Fonte dati	Vantaggi	Svantaggi
Stabilità di trasmissione	Numero di casi riportati alla protezione civile non in aumento da almeno 14 gg	Protezione Civile (disponibile online)	Dato disponibile e pubblico	Onerosa la raccolta in parallelo per le regioni
	Rt <1 calcolato sulla base della sorveglianza integrata ISS	Database ISS elaborato da FBK	Disponibile attendibile e a regime	Ritardi di notifica (5-10gg)
	Assenza di focolai di trasmissione sul territorio regionale	ISS - Sistema di Sorveglianza Sentinella Covid-Net	Derivato dal sistema di sorveglianza sentinella delle ILI, semplice, tempestivo	Arruolamento su base volontaria dei MMG e PLS
		ISS - Monitoraggio dei focolai con schede di indagine	Realizzato e lanciato recentemente con le Regioni/PA	Ancora scarsa risposta regionale
		ISS - Attivazione del Network Italiano di Epidemic Intelligence	Rete esistente e finanziata, strumenti disponibili (accesso a sistema EU e WHO)	Carico di lavoro alle Regioni/PA solo se si prevede validazione
		SEREMI-Piemonte Sorveglianza sindromica dei PS (da confermare disponibilità)	Rete esistente ed utilizzata in passato (es pandemia 2009, EXPO), informatizzata	Tempestività, rappresentatività non uniforme sul territorio nazionale
	Mancato aumento di nuovi casi confermati di infezione non associati a catene di trasmissione note	Contact Tracing nelle ASL	Funzione essenziale per il controllo dell'infezione quando si allentano le misure di distanziamento fisico più importanti	Sistema da rafforzare in alcuni contesti. Flusso dati da definire.
Servizi sanitari non sovraccarichi	Posti letto COVID-19 non saturi	MinSal – Programmazione sanitaria	Dato disponibile	Threshold da definire
	Posti letto in TI non saturi	MinSal – Programmazione sanitaria	Dato disponibile	Threshold da definire
	Servizi sanitari operano per volume pazienti COVID-19 e gestione di patologie non-COVID-19 in modo non emergenziale	Valutazione qualitativa Regionale (TC periodica?) Autorità Regionali?	Da valutare	Da valutare
Capacità di realizzare accertamenti diagnostici su casi sospetti	Test effettuati in >xx% casi elegibili	Valutazione periodica (settimanale?)	Monitoraggio della capacità di testing valida indicatori di monitoraggio sul numero di casi	Flusso dati da definire e sviluppare con e autorità regionali

Dettaglio su alcune fonti dati in aggiunta al sistema di sorveglianza integrata COVID-19

Sistema di Sorveglianza Sentinella Covid-Net

In Italia il sistema di sorveglianza sentinella Influnet si basa su una rete di medici sentinella costituita da medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome simil influenzale (ILI) osservati tra i loro assistiti. I medici sentinella ed altri medici operanti nel territorio e negli ospedali collaborano inoltre alla raccolta di campioni biologici per l'identificazione di virus circolanti. Le indagini virologiche sui campioni biologici raccolti vengono eseguite dai Laboratori facenti parte della Rete Influnet.

Il sistema Influnet nella seconda metà di marzo 2020 ha osservato, in Italia, una diminuzione della circolazione dei virus influenzali e dell'incidenza di sindromi simil-influenzali. Osservando il dato per età si nota che il calo del numero di casi di sindromi-simil influenzali è marcato nelle fasce di età pediatrica mentre è stabile negli adulti e negli anziani. Inoltre, analizzando il trend dell'incidenza nelle regioni si è osservato che in quelle con alta circolazione di Sars-CoV-2 è ben evidente un aumento dei casi di ILI solo negli adulti e negli anziani.

Parallelamente la sorveglianza virologica indica una diminuzione della circolazione virale con un numero di tamponi positivi nell'ultima settimana pari al 10%. Alcuni laboratori della Rete Influnet, delle regioni ad alta incidenza di Sars-CoV-2, hanno testato i tamponi in parallelo per i virus influenzali e per Sars-CoV-2 evidenziando che più del 80% dei campioni era positivo al virus Sars-CoV-2.

È dunque possibile attivare il sistema Covid-Net nelle regioni al fine di monitorare la circolazione del virus Sars-CoV-2 nella popolazione innestandolo nel sistema Influnet che già attivo in Italia da più di 20 anni. È un sistema ben rodato e flessibile già nel passato è stato utilizzato per monitorare la diffusione del virus A(H1N1)pdm09 durante la pandemia del 2009-10.

È necessario che le regioni rafforzino il sistema arruolando più MMG e PLS per raggiungere una copertura di almeno il 4% della popolazione regionale (4% per ciascuna Asl e per ciascuna fascia di età). Parallelamente è necessario rafforzare anche la sorveglianza virologica attraverso l'aumento del numero dei MMG e PLS che effettuino il tampone naso-faringeo ai propri assistiti che presentino sintomi compatibili con la sindrome simil-influenzale.

PUNTI DI FORZA

Sistema di sorveglianza:

- già attivo da 20 anni
- semplice (non richiede grande impegno da parte dei MMG e PLS)
- accettato (MMG e PLS con basso turnover annuale)
- flessibile (cambiamenti del sistema sono implementabili in breve tempo e costi contenuti)
- tempestivo (raccolta dei dati tramite un portale Web)

PUNTI DI DEBOLEZZA

- non è virus specifico
- i MMG e PLS sono arruolati su base volontaria
- possibilità di non rispetto della definizione di caso
- partecipazione dei MMG e PLS
- non tempestività della disponibilità dei dati dei MMG e PLS

Sistema di Sorveglianza degli Accessi ai Pronto Soccorso

In Italia è attivo un flusso di dati degli accessi al Pronto Soccorso (PS) già informatizzati e che riportano le singole patologie già codificate (ICD.9). Pertanto è possibile costruire un sistema di monitoraggio su base giornaliera o settimanale sia per quanto riguarda gli accessi per la Sindrome Respiratoria (SR), sia per gli accessi per tutte le cause (TC). L'obiettivo del sistema è quello di determinare una soglia di allerta statistica in grado di segnalare eventuali aumenti di accessi al PS per sindromi respiratorie.

Il modello di analisi di analisi stima gli accessi attesi (per SR e per TC), attraverso un modello di regressione periodica, e la soglia di allerta determinata dall'intervallo di confidenza superiore al 95% (IC 95%). L'allerta è definita quando gli accessi al PS per SR o per TC superano la soglia.

Tutti i PS aderiscono al flusso dei dati ma con un ritardo medio di più di due mesi. Per poter utilizzare tale flusso come trigger di un aumento anomalo di accessi al PS in una determinata area, è necessario rendere la disponibilità del dato tempestiva.

PUNTI DI FORZA

- Flusso di dati esistente e informatizzato
- Codifiche delle malattie

PUNTI DI DEBOLEZZA

- Tempestività del flusso dei dati
- Copertura sul territorio dei PS

Monitoraggio dei focolai con schede di indagine

Al fine di avere un quadro più accurato dell'attuale circolazione e trasmissione del virus SARS-COV-2, soprattutto in alcuni ambienti ad alto rischio, come RSA, carceri e comunità chiuse e poter fornire supporto alle regioni, laddove richiesto, per la gestione di tali focolai, il gruppo di lavoro che si occupa della sorveglianza ha messo a punto un modulo per la rilevazione dei focolai. Questo modulo ha l'obiettivo di integrare ed espandere le informazioni rilevate giornalmente dal sistema di sorveglianza, ed è uno strumento utile per monitorare il numero di casi e contatti associati con eventuali focolai.

Alla fine di marzo, il modulo è stato inviato tramite il software per le indagini online Survey Monkey a tutte le regioni e province autonome con la richiesta di segnalare tempestivamente eventuali focolai di COVID-19 rilevati sul loro territorio. Al 6 aprile 2020, sono stati segnalati focolai solo da due Regioni. In data 8 aprile, non avendo ricevuto altre segnalazioni, le regioni sono state nuovamente sollecitate a compilare e inviare tempestivamente tale modulo.

PUNTI DI FORZA

- Modulo di segnalazione realizzato, validato ed inviato alle Regioni/PA
- Potenzialmente tempestivo ed informativo

PUNTI DI DEBOLEZZA

- Ancora una scarsa risposta da parte delle Regioni/PA

Attivazione del Network Italiano di Epidemic Intelligence

Al fine d'identificare precocemente eventi che possano costituire una emergenza internazionale di sanità pubblica, è stato sviluppato a livello internazionale un approccio innovativo che utilizza fonti non convenzionali di informazione (media, dati amministrativi, ecc.) – sorveglianza basata su eventi (EBS) - allo scopo di complementare sistemi esistenti di sorveglianza epidemiologica (sorveglianza sindromica, sistemi di sorveglianza clinica particolarmente rapidi etc.) – sorveglianza basata su indicatori (IBS)- per rilevare segnali precoci di eventi di interesse. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, già nell'articolo 9 del Regolamento Sanitario Internazionale 2005, ha riconosciuto l'utilità di utilizzare anche fonti informative non convenzionali a scopi di allerta rapida

Al fine di consolidare e formalizzare la sorveglianza Basata su Eventi in Italia, tra il 2017 ed il 2019, nell'ambito delle azioni centrali CCM sono stati realizzati tre progetti EpiInt SeNTINEL - Sviluppo di un NeTwork ItaliaNo di Epidemic intelligence (5,6). Durante tali progetti, è stata formata, e certificata, dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità una rete di analisti del territorio nazionale parte e si è costituito un Network Italiano di Epidemic Intelligence.

Gli analisti della rete sono stati convocati per una formazione *ad hoc* incentrata anche sul possibile monitoraggio della minaccia COVID-19 il 28-30 gennaio 2020. Nell'attuale contesto epidemico, la rete potrebbe monitorare l'insorgenza di focolai di trasmissione di COVID-19 sul territorio nazionale al fine di complementare le attività di monitoraggio IBS dei focolai sopra descritti.

PUNTI DI FORZA

- Rete esistente, formata e formalizzata
- Progetto finanziato ed Azione Centrale del Ministero della Salute
- Disponibilità ed accesso agli strumenti di bio-sorveglianza digitale della Commissione Europea (MedISys/Newdesk) e WHO (EIOS)
- Poco carico di lavoro aggiuntivo se il monitoraggio è effettuato giornalmente dal team in ISS

PUNTI DI DEBOLEZZA

- Il carico di lavoro delle Regioni/PA potrebbe aumentare se si prevedesse una fase di validazione dei focolai oltre quella del sistema di sorveglianza IBS dei focolai sopra descritto.

Bibliografia

1. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet*. 21 marzo 2020;395(10228):931–4.
2. Ferguson NM et al. Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand [Internet]. 2020. Available at: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
3. American Enterprise Institute. National Coronavirus Response: a road to reopening [Internet]. 2020. Available at: <https://www.aei.org/wp-content/uploads/2020/03/National-Coronavirus-Response-a-Road-Map-to-Recovering-2.pdf>
4. COVID-19 ITALIA - Desktop [Internet]. [citato 9 aprile 2020]. Available at: <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1>
5. Riccardo F. et al. Il contributo della sorveglianza digitale alla sorveglianza delle malattie infettive in Italia, 2007-2017 [Internet]. [citato 9 aprile 2020]. Available at: <http://old.iss.it/publ/?lang=1&id=3078&tipo=5>
6. Riccardo F, Manso MD, Caporali MG, Napoli C, Linge JP, Mantica E, et al. Event-Based Surveillance During EXPO Milan 2015: Rationale, Tools, Procedures, and Initial Results. *Health Secur*. 1 giugno 2016;14(3):161–72.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 42/2020
Data di avvio procedura di valutazione Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 31.03.2020
Data parere SOSPENSIVO Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 03.04.2020
Data parere FINALE Commissione Tecnico Scientifica AIFA: 08.04.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: TOFAcitinib in patients with early onset SARS-CoV2 interstitial pneumonia
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) NO-Profit
SPONSOR:
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: (Qualifica)
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici):
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Ospedali Riuniti di Ancona

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
Benché le conoscenze sulla fisiopatologia del danno interstizio-alveolare in corso di COVID19 sia ancora limitato, i pochi dati disponibili (la maggior parte derivanti da infezioni con andamento clinico simile SARS1 e MERS) sembrerebbero identificare come meccanismo patogenetico principale "la tempesta citochinica" in seguito alla quale poi si instaura flogosi interstiziale, attivazione macrofagica, formazione di cellule giganti e conseguente danno alveolare esteso. Dati preliminari sembrano dimostrare l'efficacia dell'inibizione dell'IL-6 nel ridurre la severità dell'impegno polmonare. Tocilizumab, anticorpo monoclonale anti-IL6, è stato già utilizzato in COVID senza terapia anti-virale associata. Il signalling intracellulare che segue il legame tra IL6 e IL6R avviene prevalentemente attraverso JAK1, che è implicato anche nel signalling di altre citochine quale IL-11, oncostatina M, fattore neurotrofico ciliare

etc, considerate tutte parte delle famiglia citochine IL-6 relate.

Tofacitinib è un inibitore delle Janus-kinasi (JAK-inhibitor), enzimi intracellulari che modulano il signalling intracellulare attivato da citochine e fattori di crescita ,che rivestono un ruolo rilevante nell'ematopoiesi e nella risposta immunitaria.

Studi in vitro dimostrano che tofacitinib inibisce il signalling IL6/STAT3 più significativamente di baricitinib.

Al momento è approvato in italia per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica al dosaggio di 5 mgx2 e della retto colite ulcerosa a 10mgx2.

Dati di farmacodinamica evidenziano che la massima inibizione di IL6 si ottiene al dosaggio di 10mgx2.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettico o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Studio prospettico, in aperto a braccio singolo. E' previsto l'arruolamento di 50 pazienti, nell'ipotesi che il trattamento possa ridurre da 25% a 5% la percentuale di pazienti che richiede ventilazione meccanica a 7-10 giorni dall'ospedalizzazione per polmonite da SARS-Cov2.

La durata prevista dello studio è 10 settimane.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Criteri di inclusione:

- diagnosi di SARS-CoV2 mediante rt-PCR;
- polmonite interstiziale documentata ad RX o TAC;
- ospedalizzazione da meno di 24h;
- possibilità di fornire consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

- età <18 anni e >65;
- pazienti in ventilazione meccanica all'ingresso;
- scompenso cardiaco grave (classe 3 o 4 NYHA);
- storia di patologia coronarica ischemica cronica severa definita come storia di MACE o recente (un anno) rivascolarizzazione;
- storia di embolia polmonare o trombosi venosa profonda ricorrente;
- infezione batterica o fungina in atto;
- neoplasiaematologica;
- neoplasia intrattabile o metastatica;
- patologia neurodegenerativa pre-esistente;
- disfunzione epatica severa;
- IR (clearance creatinina <30 ml/min);
- infezione attiva da Herpes Zoster;
- anemia severa (Hb<9 g/dl);
- conta linfocitaria < 750 cell/μl;
- conta neutrofili < 1000 cell/μl;
- conta piastrinica < 50000 cell/μl;
- gravidanza e allattamento; - impossibilità a fornire consenso informato.

Per le donne in età fertile è specificato che devono eseguire test di gravidanza prima dell'arruolamento e che devono essere informate che l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci è mandatorio nelle 4 settimane successive all'ultima dose del farmaco.

INTERVENTO

Specificare trattamento e n. pazienti

Tofacitinib 10mg due volte al giorno per os, a partire da 12 ore dopo l'ingresso per 14 giorni. Il dosaggio verrà ridotto a 5 mgx2 nei pazienti con IR moderata. (GFR 30-60ml/min).

Terapie concomitanti:

Tutti i pazienti saranno trattati con idrossiclorochina (400-600 mg/die) e EBPM sc a dosaggio profilattico. Per ridurre il rischio di riattivazione Herpes Zoster e le sovra-infezioni batteriche dal giorno 1 al giorno 14 i pazienti assumeranno acyclovir e cotrimossazolo a scopo profilattico.

Terapia di salvataggio:

Nei pazienti che richiedono ventilazione meccanica il tofacitinb verrà interrotto ed iniziata rescue therapy (per esempio remdesivir e/o tocilizumab).

Si segnala che i pazienti che necessiteranno di ventilazione meccanica 24h dopo l'ammissione in ospedale verranno esclusi dall'analisi.

CONTROLLO

Specificare trattamento e n. pazienti

Nessun controllo

ESITI

Obiettivi dello studio:

- Principale obiettivo dello studio è ridurre la percentuale di pazienti che necessitano ventilazione meccanica o intubazione oro-tracheale
- Altri obiettivi sono di prevenire la tempesta citochinica provocata dal virus, lo sviluppo di insufficienza respiratorio severa, insufficienza multi organo e morte correlata all'infezione

Endpoint primario:

- Percentuale di pazienti che necessitano ventilazione meccanica per mantenere una $PaO_2/FiO_2 >150$, o in caso PaO_2 non disponibile; per mantenere $SO_2 >94\%$ con una $FiO_2 50\%$ (0,5)

Endpoints secondari:

- Effetto sulla funzione polmonare valutato come PaO_2/FiO_2 ratio, ed in caso PaO_2 non disponibile come livello di SO_2
- Percentuale di pazienti che necessita ricovero in TI per intubazione oro-tracheale e/o insufficienza multiorgano
- Morte

Durata dello studio: prevista 10 mesi. Durata per singolo paziente 14 giorni di trattamento più telefonata o visita a 14 giorni dall'interruzione del trattamento

Periodo di arruolamento (ove applicabile):

Periodo di Follow-up (ove applicabile): 14 giorni

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adeguatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Fase e disegno dello studio: la fase non è riportata nel protocollo. Verosimilmente studio di fase 2. Il disegno a braccio singolo in aperto potrebbe essere consono ad uno studio pilota di fase 2, ma considerando che gli endpoints proposti rappresentano un'evoluzione possibile e non certa del quadro clinico d'ingresso, l'assenza di una coorte di controllo, non permetterà di valutare la reale entità dell'effetto osservato. In più tutti i pazienti verranno messi in terapia di fondo con idrossiclorochina, e non è possibile distinguere quale parte del beneficio potenziale osservato potrebbe essere legato ad un trattamento piuttosto che all'altro, soprattutto se entrambi vengono iniziati al momento dell'arruolamento.

Razionale dello studio: l'inibizione degli effetti dell'IL-6, attraverso il blocco del signalling intracellulare a valle dell'interazione IL6/IL6R, quale mezzo per contrastare la tempesta citochinica, allo scopo di evitare il peggioramento del quadro respiratorio nei pazienti con polmonite SARS-CoV2 relata, può essere un meccanismo d'azione interessante da valutare. Per cui il razionale può essere ritenuto accettabile.

End-point: l'end-point primario è un evento clinicamente significativo e facilmente misurabile, quindi può essere accettabile, ma non è specificato il time-point della valutazione. La robustezza di tale endpoint sarebbe legata fortemente alla valutazione dello stesso rispetto ad un gruppo di controllo. End-point secondari: valgono le stesse considerazioni dell'end-point primario. L'unico endpoint che potrebbe essere confrontato con il valore basale (per la valutazione di un eventuale miglioramento) è il rapporto PaO_2/FiO_2 , ma non potrebbe essere comunque escluso che il miglioramento osservato sia legato alla evoluzione naturale della patologia, quindi resterebbe un dato poco significativo.

Si segnala inoltre che benché previsto tra gli obiettivi dello studio non è previsto un endpoint mirato a valutare l'effetto del trattamento sull'inibizione della tempesta citochinica.

Popolazione in studio: Criteri di inclusione: non risulta specificata entità del distress respiratorio all'ingresso, il che non è accettabile considerando l'elevata variabilità clinica osservata nei pazienti con polmonite in corso di COVID19, nonché in considerazione degli endpoints. Criteri di esclusione: - visto il rischio tromboembolico associato in particolare con il dosaggio 10 mgx2 di tofacitinib devono essere esclusi tutti i pazienti con fattori di rischio e non solo con storia di EP e TVP (e.g. trombofilia, pazienti con neoplasie attive etc); - manca criterio di esclusione per ipersensibilità al farmaco o ai suoi eccipienti; - visto che non è noto l'effetto del farmaco sulla riattivazione virale di HBV o HCV, pazienti con tali infezioni dovrebbero essere esclusi; da valutare anche eventuale esclusione per pazienti con segni di TB e a rischio di perforazione gastro-intestinale.

Razionale della dose: nel protocollo è riportato che il dosaggio 10 mg x2, secondo evidenze di farmacodinamica, è quello che dimostra la massima inibizione del signalling IL6. Considerato però il rischio trombo embolico associato a questo dosaggio qualche informazione aggiuntiva dovrebbe essere fornita. Da segnalare inoltre che secondo RCP la riduzione della dose è prevista per insufficienza epatica moderata (CHILD B) e non per IR moderata (GFR 30-60).

Terapie concomitanti: benché si comprende bene il timore di riattivazione virale e di sovra infezioni batteriche non è sufficientemente giustificata la scelta di cotrimossazolo quale terapia antibiotica profilattica, così come non si comprende la necessità di utilizzare terapia antivirale specifica per la riattivazione di VZV in pazienti che è previsto trattare per una sola settimana. Visto la politerapia a cui questi pazienti vengono già sottoposti, si ritiene necessario fornire ulteriori chiarimenti in merito.

Assessment previsti: non sembra essere previsto monitoraggio della funzione renale, dei parametri della coagulazione, né dei linfociti nel corso dello studio. Per una corretta valutazione del possibile impatto della patologia e del farmaco su tali parametri queste valutazioni andrebbero aggiunte.

Fine dello studio: manca definizione all'interno del protocollo.

Profilo beneficio/rischio: i potenziali rischio e benefici correlati a questo trattamento sono a grandi linee riportati all'interno del protocollo, ma non tutte le misure di minimizzazione del rischio (quale esclusione dei pazienti con maggior rischio di sviluppare eventi avversi, e monitoraggio stretto di tutti gli indici che possano indicare precocemente lo sviluppo di eventi avversi) sembrano previste ed andrebbero di conseguenza integrate.

Per quanto sopra la CTS esprime

PARERE SOSPENSIVO

Lo studio presenta diverse limitazioni tra cui quella principale è di non avere un gruppo di controllo e di utilizzare un dosaggio per cui potrebbe esserci un profilo di rischio eccessivo rispetto all'ipotetico beneficio. Inoltre i criteri di inclusione consente lo studio in una popolazione troppo disomogenea per riuscire a trarre delle conclusioni relative alla reale efficacia del trattamento.

Sulla base di queste ed altre limitazioni dello studio si suggerisce parere Sospensivo. Si chiede che il proponente risponda a tutti punti critici sopra riportati.

VALUTAZIONE DELLE INTEGRAZIONI DEL PROPONENTE

Il proponente decide di rispondere solo ad alcuni dei punti sollevati in fase di valutazione della CTS senza però proporre alcun cambiamento al protocollo già esaminato. In particolare si sostiene che il controllo storico è comunque da ritenersi valido in quanto: 1. Seguite negli stessi centri che aderiscono alla sperimentazione; 2. Arruolata e seguita in tempi vicinissimi all'inizio della sperimentazione; 3. Affetta dalla stessa patologia nella medesima ondata epidemica; 4. Appartenente alla stessa popolazione generale afferente allo studio; 5. Trattata nell'identica maniera dagli stessi sperimentatori; 6. Identificata impiegando gli stessi criteri che sono semplici, oggettivi e facilmente recuperabili nella documentazione dei pazienti. Tali elementi difficilmente eliminano i potenziali confondimenti a cui una analisi non controllata espone.

Si dà per scontata la possibilità di osservare un beneficio e viene sottovalutata quella di avere delle reazioni avverse al dosaggio scelto (due volte quello ora adoperato in terapia autorizzata) in quanto tali eventi sono stati rilevati solo dopo esposizione prolungata. Anche per quanto riguarda le osservazioni fatte circa i criteri di inclusione o altro vengono di fatto ribadite le affermazioni presentate nel protocollo.

In un'ulteriore precisazione arrivata dopo questa prima risposta si precisa che anche la HCQ non è da ritenersi un confondente e che comunque è assunto come standard of care sia nel gruppo trattato con Tofacitinib sia nella corte storica. Viene ora meglio definita la tempistica di valutazione dell'end point primario e secondario (14 e 28 giorno). A questa precisazione viene però aggiunto che: *Per quanto riguarda l'end-point biologico, l'entità del distress respiratorio e l'eventuale correlazione con i dati bioumorali verrà valutato ex-post, grazie ai dati raccolti nella CRF.*

Nel protocollo in ogni caso verrà aggiunto il criterio di esclusione: 1. Stato trombofilico accertato (esempio: presenza di immunità anti-fosfolipidica o mutazione fattore V Leiden); 2. Per quanto riguarda le infezioni da HBV e HCV prevedremo il dosaggio dello HBsAg al basale e l'eventuale esclusione dei pazienti positivi. Per HCV non riteniamo necessaria alcuna precauzione particolare, in accordo alle linee guida EULAR per i pazienti in terapia per malattie reumatologiche.

La necessità di riduzione del dosaggio del farmaco nei pazienti con insufficienza renale moderata è specificata nella scheda tecnica del farmaco.

Punti minori

Suggerimenti della CTS:

- Inserire un criterio di esclusione per intolleranza al farmaco o eccipienti
- Inserire un criterio di esclusione per pregressi episodi di diverticolite o rischio di perforazione intestinale
- Inserire la fase dello studio nel protocollo
- Inserire COVID-19 nel titolo
- Controllo dei linfociti, funzione renale, parametri della coagulazione (i primi due sono previsti come controlli giornalieri e sono riportati nella scheda raccolta dati)

Il protocollo verrà integrato in accordo con questi punti.

PARERE CTS

PARERE NON FAVOREVOLE per le seguenti motivazioni

il proponente ha apportato alcune modifiche marginali del protocollo senza però cogliere le maggiori preoccupazioni della CTS riguardo al rischio che il disegno proposto non riesca a portare le informazioni utili circa l'efficacia e la sicurezza del tofacitinib nei pazienti con COVID 19. Rimangono inoltre invariati diversi aspetti sollevati durante la valutazione iniziale.

COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

SCHEDA VALUTAZIONE STUDIO COVID-19

Data e numero di protocollo interno: 18/2020
Data di avvio procedura di valutazione CTS AIFA: 27.03.2020
Data parere finale CTS AIFA: 29.03.2020
Data parere finale CTS AIFA su primo emendamento: 08.04.2020

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
TITOLO STUDIO: Adaptive Randomized trial for therapy of COrona virus disease 2019 at home with oral antivirals (ARCO-Home study)
PROMOTORE (specificare anche se profit o no-profit) Dipartimento di Epidemiologia Diagnostica avanzata e ricerca preclinica INMI Lazzaro Spallanzani Roma, no profit
SPONSOR: (specificare se per intero studio o per farmaco)
SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) Nome e Cognome: Dr. Simone Lanini
CENTRO COORDINATORE (solo per studi multicentrici): INMI Lazzaro Spallanzani Roma
CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE: Multicentrico, centri non specificati

FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO breve descrizione del razionale, delle caratteristiche del/i farmaco/i e del meccanismo d'azione/funzionamento
L'esperienza in corso indica che COVID19 è una forma di infezione caratterizzata da un esordio con sintomi influenzali per poi evolvere verso una sintomatologia alle vie respiratorie più importante con un quadro di polmonite e via via, in una percentuale sempre più ristretta di persone, verso un quadro da insufficienza

respiratoria che può evolvere fino alla ARD grave.

Diversi antivirali sono stati attualmente proposti come potenziali terapie efficaci contro COVID-19. Tra quelli ritenuti più promettenti, sulla base del loro meccanismo di azione, ci sono tre principi attivi anti-HIV, tra cui Lopinavir-ritonavir (LPV-r), Darunavir-cobicistat (DRV-c) e Atazanavir-cobicistat (ATV-c) e un inibitore ad ampio spettro dell'RNA polimerasi virale, Favipiravir (FAV).

Gli inibitori delle proteasi (IP) sono una classe di farmaci antivirali somministrabili per via orale con un alto profilo di sicurezza noto ed accettabile. Si tratta di farmaci che influiscono sulla replicazione virale interferendo con la maturazione delle proteine virali. Molti virus, tra cui SARS-CoV-2, producono proteine funzionali mature idrolizzando precursori di grandi poliproteine. Recentemente, alcuni studi di analisi molecolare hanno suggerito che alcuni IP, attualmente utilizzati nella terapia anti-HIV, potrebbero legare e inattivare le principali proteasi SARS-CoV-2 (3C-like-protein; 3CLpro). Un altro farmaco apparentemente molto maneggevole è il Favipiravir (FAV), un inibitore RNA polimerasi RNA dipendente (RdRp) ad ampio spettro, attivo contro diversi tipi di virus RNA. La sua attività contro SARS-CoV-2 è stata suggerita da attività di vitro e risultati preliminari di studi clinici condotti in Cina. Questo protocollo si ripropone di sviluppare una sperimentazione adattativa per valutare l'efficacia di quattro antivirali (inclusi i 3 IP anti-HIV e FAV) con l'obiettivo di ridurre i tempi di infettività e la progressione clinica di soggetti con COVID-19 lieve-moderato, che non necessitano di ricovero immediato in ospedale.

L'evidenza clinica sull'efficacia di IP e FAV su COVID-19 è scarsa e non conclusiva. L'esperienza clinica più recente si rifà ad alcuni casi trattati a Singapore (18 pazienti) e in Cina (10 pazienti) dove la somministrazione di LPV-r è stata associata ad un miglioramento delle condizioni cliniche. Tuttavia, in una recente sperimentazione controllata che ha arruolato 199 partecipanti ha osservato che l'aggiunta di LPV-r allo standard di cura non produce nessun beneficio in pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19 con polmonite grave. La potenziale efficacia di LPV-r nel trattamento precoce di COVID-19 rimane quindi ancora non definita.

Non vi sono evidenze che FAV sia migliore dello standard di cura (senza antivirali) in terapia di COVID-19. Uno studio non randomizzato condotto in Cina suggerisce che la co-somministrazione di IFN α più FAV è associata a un esito clinico migliore rispetto alla co-somministrazione di IFN- α più LPVr in pazienti con COVID-19 grave. Inoltre, un recente studio clinico randomizzato evidenzia che i pazienti che hanno ricevuto FAV avevano una viral shedding più breve rispetto a quelli che ricevevano Umifenovir (Arbidol); tuttavia lo studio non fornisce alcun risultato per un migliore efficacia clinica della FAV rispetto a Umifenovir.

L'aspetto più interessante di questo protocollo è quello di provare a sperimentare, con un disegno pragmatico e adattativo simile a quello adottato dallo studio Solidarity WHO, l'efficacia delle terapie per cui fino ad oggi si è ipotizzato un qualche effetto sul COVID 19 in un setting precoce fuori dall'ospedale. Un importante obiettivo da perseguire è quindi quello di ridurre l'evoluzione di questa malattia nei pazienti sintomatici verso i quadri clinici più gravi. In effetti, sarebbe anche molto importante ridurre la durata della contagiosità dei pazienti infetti al fine di limitarne la diffusione.

TIPO DI STUDIO

Indicare se lo studio è osservazionale (prospettivo o retrospettivo) o sperimentale. Nel caso si tratti di uno studio sperimentale indicarne brevemente le caratteristiche (se randomizzato, se in cieco ecc.), la fase (1-2-3-4), si dovrà poi indicare se si tratta di uno studio di superiorità, di equivalenza o di non inferiorità.

Lo studio è concepito come una fase 3 adattativo pragmatico randomizzato in aperto. La strategia adattativa consisterà quindi in un arruolamento parallelo in aperto multi-braccio (5 braccia) di confronto versus uno standard di cura. Ciò include un design sequenziale in 4 fasi; ricalcolo della dimensione del campione in ogni fase e regole di interruzione dello studio per efficacia secondo una strategia che permette di verificare nel tempo la miglior cura rispetto alle altre (*pick the winner strategy*).

Secondo questa strategia, il processo di arruolamento sarà interrotto non appena almeno un braccio attivo soddisfa i criteri di superiorità rispetto al braccio di controllo. Non vi sono regole di interruzione per inutilità perché questa strategia può aumentare l'errore statistico di tipo II. Poiché la tossicità di PI o FAV è prevedibilmente bassa, viene ritenuto che il potenziale aumento dell'errore statistico non sia controbilanciato da un vantaggio significativo per i partecipanti.

POPOLAZIONE IN STUDIO

breve descrizione delle caratteristiche della popolazione proposta per lo studio che comprenda solo i più rilevanti criteri di inclusione/esclusione

Lo studio sarà condotto su 10 ASL territoriali del Lazio, ma, in linea di principio, può essere immediatamente esteso ad altre ambientazioni all'interno e all'esterno dell'Italia. La popolazione dello studio includerà maschi e femmine non gravide di età pari o superiore a 18 anni con COVID-19.

La sperimentazione prevede di arruolare in media da 175 a 435 pazienti e si concluderà in circa tre mesi.

criteri di inclusione:

1. pazienti che hanno firmato il consenso o hanno un legale rappresentante che comprendono lo studio e sono in grado di seguire le istruzioni
2. che accettano di fare il tampone nasale ed i prelievi ematici necessari
3. maschi e femmine non gravide ≥ 18 anni;
4. infezione da SARS-CoV-2 confermata da test (PCR);
5. sintomi comparsi da non più di 5 gg;
6. assenza di criteri per ospedalizzazione (NEWS ≤ 2)

criteri di esclusione:

1. necessità di immediato ricovero o di ventilazione meccanica e/o ossigeno terapia
2. infezione da HIV;
3. intolleranza ad uno dei farmaci in studio o ad un eccipiente;
4. grave insufficienza epatica (Child-Pugh Classe B or C);
5. terapie associate con farmaci metabolizzati da CYP3A il cui aumento delle concentrazioni plasmatiche può determinare gravi conseguenze per la salute;
6. malattie autoimmuni in trattamento;
7. non in grado di iniziare/completare lo studio su valutazione dello sperimentatore

Le donne in età fertile debbono essere d'accordo di utilizzare un metodo contraccettivo (primario, lo tradurrei efficace) per la durata dello studio

INTERVENTO

Specificare trattamento, n. pazienti e durata

La dimensione minima e massima del campione cambierà in modo significativo in base all'effetto osservato all'interno del campione di prova (la dimensione media prevista del campione è compresa tra 175 e 435 partecipanti). In particolare, si prevedono 35 pazienti per braccio nella prima fase e poi tra 16 e 70 per ogni fase successiva se la regola viene raggiunta. Il numero effettivo di nuovi partecipanti a ciascun braccio sarà calcolato in base all'efficacia osservata del braccio migliore ad ogni intervallo di analisi con un potere condizionale complessivo del 90%

È stato previsto un arruolamento di circa 10 pazienti al giorno. Se l'ipotesi virologica è vera, la dimensione media campione è di circa 300 partecipanti. In questo caso, tenendo conto dell'evoluzione epidemiologica nella regione Lazio, l'arruolamento potrebbe essere completato entro circa 4-5 settimane e il follow-up dell'ultimo paziente si concluderà entro la settimana 9-10. Il tempo previsto per eseguire l'intero studio è di circa 11-12 settimane.

ARM-1. Darunavir-cobicistat DRV-c (Rezolsta) one film-coated tablet once a day with food for 28 days. Each film-coated tablet contains 800 mg of darunavir (as ethanolate) and 150 mg of cobicistat.

ARM-2. Atazanavir-cobicistat ATV-c (Evotaz) one film-coated tablet once a day with food for 28 days. Each film-coated tablet contains atazanavir (as sulphate) corresponding to 300 mg of atazanavir and 150 mg of

cobicistat. ARM-3. Lopinavir-ritonavir LPV-r (Kaletra) two film-coated tablet twice daily with food for 28 days. Each film-coated tablet contains 200 mg of lopinavir co-formulated with 50 mg of ritonavir. ARM-4. Favipiravir FAV (Avigan) 8 coated tablets twice daily on day 1 and then 3 coated tablets twice on day 2 to day 10. Each coated table contains 200 mg of favipiravir.
CONTROLLO Specificare trattamento e n. pazienti e durata Nessuna specifica terapia antivirale.
TERAPIE ASSOCIATE consentite/non consentite I pazienti che partecipano allo studio non riceveranno alcun trattamento antivirale specifico diverso da quelli in studio. Tutti gli altri trattamenti compresi farmaci antiipertensivi, farmaci per il diabete (insulina e antidiabetici orali), antibiotici, la terapia ormonale può essere fornita ai pazienti secondo giudizio medico. Non viene specificato se sono consentite terapie non antivirali come HQQ, CQ o colchicina I pazienti inoltre non dovranno ricevere farmaci antinfiammatori non steroidei, ma possono ricevere paracetamolo se necessario.
ESITI <u>Endpoint primario:</u> <u>Esito virologico:</u> percentuale di pazienti con SARS-CoV-2 gene E and gene M non rilevabile 7 giorni dopo la randomizzazione <u>Esito clinico:</u> percentuale di pazienti che non necessitano di ospedalizzazione (NEWS $\leq$ 2) 14 giorni dopo la randomizzazione. <u>Parametri rilevati giornalmente (telemedicina):</u> A. PA sistolica (mmHg) B. PA diastolica (mmHg) C. SpO2 (%) D. temperatura corporea (°C) E. frequenza cardiaca (battiti/min) F. ospedalizzazione (NEWS $\geq$ 3) <u>Parametri rilevati a T0, T7; T14 and T28 (tramite visita):</u> G. SARS-CoV-2 gene E (rilevabile/non rilevabile) H. SARS-CoV-2 gene M (rilevabile/non rilevabile) I. conta completa dei linfociti J. funzione epatica (ALT, AST, bilirubina totale e diretta) K. funzione renale (azotemia e creatinina) L. test coagulativi (PT, aPTT and INR) M. altri esami (D-dimer, CPK, LDH) <u>Endpoint secondari:</u> ✓ % di pazienti con geni SARS-CoV-2 E e M non rilevabili al giorno 14 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti con geni SARS-CoV-2 E e M non rilevabili al giorno 28 dopo la randomizzazione ✓ % di pazienti che non necessitano di ricovero in ospedale (NEWS $\leq$ 2) entro il giorno 7 dopo la randomizzazione. ✓ % di pazienti che non necessitano di ricovero in ospedale (NEWS $\leq$ 2) entro il giorno 28 dopo la randomizzazione. ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado $\leq$ 2 secondo CTCAE) al giorno 7

- ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado ≤ 2 secondo CTCAE) al giorno 14
- ✓ % di pazienti con qualsiasi evento avverso (grado ≤ 2 secondo CTCAE) al giorno 28
- ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado ≥ 3 secondo CTCAE) al giorno 7.
- ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado ≥ 3 secondo CTCAE) al giorno 14
- ✓ % di pazienti con eventi avversi gravi (grado ≥ 3 secondo al CTCAE) al giorno 28
- ✓ % di pazienti i ricoverati in terapia intensiva al giorno 7 dopo la randomizzazione
- ✓ % di pazienti ricoverati in terapia intensiva al 14° giorno dopo la randomizzazione
- ✓ % di pazienti ricoverati in terapia intensiva al giorno 28 dopo la randomizzazione
- ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 7 dopo la randomizzazione
- ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 14 dopo la randomizzazione
- ✓ % di pazienti sopravvissuti al giorno 28 dopo la randomizzazione

Endpoint esplorativi:

NA

Durata dello studio: durata del trattamento: Circa 3 mesi

Periodo di arruolamento: 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi

Periodo di Follow-up: fino a 28 giorni dalla Randomizzazione

COMMENTI/RIFLESSIONI SULLO STUDIO

(deve contenere oltre ai commenti specifici sullo studio in esame, osservazioni sulla rilevanza dello studio, sull'adequatezza del disegno relativamente agli obiettivi prefissati e sulla pubblicazione dei risultati)

Si tratta di uno studio con un disegno simile a quello proposto dalla WHO, *Solidarity*.

L'intervento sperimentale si basa sulle seguenti ipotesi:

Ipotesi virologica. Che il trattamento precoce con antivirali aumenti la percentuale di pazienti con SARS-CoV-2 non rilevabile nel tratto respiratorio superiore dopo la terapia al giorno 7 dal 25% al 50%;

Ipotesi clinica. Che il trattamento precoce con antivirali aumenta la percentuale di partecipanti che guariscono senza necessità di ricovero ospedaliero entro il 14 ° giorno successivo alla terapia dal 50% al 75%.

Si tratta di un progetto ambizioso ma con un disegno che plausibilmente, in questa fase di grande incertezza, potrebbe effettivamente dare delle informazioni utili per capire se alcuni degli antivirali in discussione, oltre al Favipiravir, possono avere un ruolo nell'evitare l'ospedalizzazione di pazienti COVID 19. Forse sarebbe utile raccogliere contemporaneamente la stessa informazione con la stessa metodologia anche per idrossiclorochina. Se il disegno effettivamente è simile a quello di *Solidarity* si potrebbe pensare di aggiungere anche in corso d'opera un nuovo braccio con HCQ.

Resta qualche dubbio sulla fattibilità dello studio in termini organizzativi e di disponibilità dei trattamenti. Per ridurre i tempi dello studio e per riuscire ad avere il più precocemente possibile una risposta, bisognerebbe forse trovare il modo di potenziare lo studio con altri centri di altre regioni.

Nello studio Proposto dal Sacco su faripiravir rispetto al rischio di gravidanza si chiedevano misure protettive anche ai maschi e per tutti per 7 gg dopo la sospensione del trattamento è importante chiarire e rendere omogeneo questo punto.

PARERE CTS

PARERE FAVOREVOLE

La Commissione auspica che venga al più presto considerata la possibilità di inserire un ulteriore braccio con idrossiclorochina.

Si chiede inoltre di specificare nel protocollo che i partecipanti agli attuali bracci dello studio non possono assumere idrossiclorochina, clorochina e colchicina.

Si chiede inoltre agli uffici di farmacovigilanza di definire qual è attualmente la modalità più corretta di assunzione di questi antivirali rispetto a gravidanza e allattamento.

PARERE CTS A SEGUITO DELL'EMENDAMENTO PRESENTATO

Il protocollo presenta diversi cambiamenti che per quanto sostanziali non ne modificano il disegno generale e gli obiettivi principali. In particolare:

1. il braccio con atonavir-cobicistat è stato sostituito con un altro con idrossiclorochina con dose 400mg x2 giorno 1 e 200mgx2 giorni 2-10
2. la posologia di Avigan è stata modificata aggiungendo una compressa (da 8 a 9) nella prima fase e nella seconda (da 3 a 4)
3. tra gli "altri obiettivi" è stata introdotta anche la misurazione del miglioramento su una scala composta da 7 categorie così come già visto in altri clinical trial
4. la misurazione delle risposte passa da 28 a 14 giorni
5. Lo studio non è più effettuato su centri laziali ma verrà fatto in 5 province (Roma, Verona, Parma, Piacenza, Cremona) ma comunque estendibile ad altri centri
6. il monitoraggio dei parametri clinici verrà effettuata con automonitoraggio facilitato da strumentazione messa a disposizione
7. Il costo dello studio non sembra aggiornato al nuovo disegno

In generale non cambia il PARERE FAVOREVOLE della CTS.

Sarebbe utile che il progetto inizi al più presto perché abbiamo bisogno di capire se queste terapie hanno un qualche senso o se stiamo esponendo questi pazienti ad un rischio inutile

Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Inquadramento Azitromicina (compresse da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli. Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.	
Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?	Razionale La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica. Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la <i>downregulation</i> delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili. In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità. Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con <i>Acute Lung Injury</i> (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

	Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione. I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio. Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco. In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di <i>clearance</i> virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up). Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).
Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?	Linee di indirizzo per l'uso terapeutico La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossoclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

	L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?</i>	Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica): Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano: - Insufficienza epatica grave - Prolungamento dell'intervallo QT In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti: ▪ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT; ▪ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacin, levofloxacin e cloroquina e idrossicloroquina. ▪ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; ▪ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca. La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono: https://www.covid19-druginteractions.org/ ▪ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Idrossicloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)
<i>Studi in corso in Italia</i>	Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco P. Zarogoulidis, et al . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. Int Immunopharmacol. 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900 Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285 Walkey AJ. Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: CHEST 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/ Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/

	Lee N, et Al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. <i>Antiviral Res.</i> 2017; 144: 48–56. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub Arabi YM,et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. <i>Int J Infect Dis.</i> 2019 Apr; 81:184-190. https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial <i>Journal Pre-proof</i> To appear in: <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996 Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. <i>Pre-proof</i> To appear in: <i>Medecine et Maladies Infectieuses</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub
--	---