

COVID-19 e ricerca clinico-epidemiologica in Italia: proposta di un'agenda di ricerca su temi prioritari da parte dell'Associazione italiana di epidemiologia

COVID-19 and clinical-epidemiological research in Italy: proposal of a research agenda on priority topics by the Italian association of epidemiology

Giovannino Ciccone,¹ Silvia Deandrea,² Antonio Clavenna,³ Ursula Kirchmayer,⁴ Vittorio Simeon,⁵ Anna Acampora,⁴ Nerina Agabiti,⁴ Laura Angelici,⁴ Rita Banzi,³ Ennio Cadum,² Anna Castiglione,¹ Paolo Chiodini,⁵ Cinzia Colombo,³ Eliana Ferroni,⁶ Enrica Migliore,¹ Lorenza Nisticò,⁷ Eva Pagano,¹ Anna Maria Sabelli,⁸ Carlotta Sacerdote,⁹ Caterina Silvestri,¹⁰ Salvatore Soldati,⁴ Saverio Stranges,¹¹ Marcello Tirani,² Marina Davoli,⁴ Claudia Galassi,¹ Francesco Forastiere¹²

¹ SSD epidemiologia clinica e valutativa, AOU Città della salute e della scienza di Torino, CPO Piemonte, Torino

² Dipartimento di igiene e prevenzione sanitaria, ATS di Pavia

³ Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

⁴ Dipartimento epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio, ASL Roma 1, Roma

⁵ Unità di statistica medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

⁶ UOC Servizio epidemiologico regionale e registri, Azienda Zero, Regione del Veneto, Padova

⁷ Centro di riferimento per le scienze comportamentali e la salute mentale, Istituto superiore di sanità, Roma

⁸ Medico ospedaliero in pensione, Milano

⁹ SC epidemiologia dei tumori, AOU Città della salute e della scienza di Torino, CPO Piemonte, Torino

¹⁰ Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze

¹¹ Department of epidemiology and biostatistics, Schulich School of Medicine & Dentistry, Western University, in London, Ontario (Canada)

¹² Istituto per la ricerca e l'innovazione biomedica, Consiglio nazionale delle ricerche, Palermo

Corrispondenza: Giovannino Ciccone; gianni.ciccone@cpo.it

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: la pandemia COVID-19 ha generato un'enorme quantità di iniziative di ricerca clinica ed epidemiologica, soprattutto nei Paesi più coinvolti dall'infezione. Tuttavia, questo grande sforzo è stato caratterizzato da diverse debolezze metodologiche, sia nel campo della scoperta di trattamenti efficaci (con troppe sperimentazioni di piccole dimensioni e senza gruppo di controllo), sia nel campo dell'identificazione dei rischi prevenibili e dei fattori prognostici (con pochi grandi studi di coorte o caso-controllo, rappresentativi e ben progettati).

OBIETTIVI: in risposta alla frammentata e scoordinata produzione di ricerca su COVID-19, l'Associazione italiana di epidemiologia (AIE) ha stimolato la formazione di un gruppo di lavoro (GL) con l'obiettivo di individuare le più importanti lacune conoscitive e di proporre un'agenda di ricerca strutturata di studi clinici ed epidemiologici considerati ad alta priorità su COVID-19, con raccomandazioni sulla metodologia preferibile.

METODI: sulla base di un'adesione spontanea si è costituito un gruppo di lavoro di 25 persone, composto principalmente da epidemiologi, statistici e altri esperti in campi specifici. L'accordo su un elenco dei principali quesiti di ricerca e sulla struttura dei documenti specifici da produrre è stato definito attraverso pochi incontri su web e cicli di scambio di documenti.

RISULTATI: sono stati identificati dodici principali quesiti di ricerca su COVID-19, che riguardano l'eziologia, la prognosi, gli interventi, il follow-up, l'impatto sulla popolazione generale e su popolazioni specifiche (bambini, donne in gravidanza). Per ogni quesito è stato sviluppato un documento di due pagine, strutturato in: *background*, temi principali, metodi (con raccomandazioni sul disegno di studio preferito e suggerimenti per la prevenzione dei *bias*) e una bibliografia essenziale.

CONCLUSIONI: questa agenda di ricerca rappresenta un contributo iniziale per indirizzare gli sforzi di ricerca clinica ed epidemiologica su temi ad alta priorità, con particolare attenzione agli aspetti metodologici. Sono auspicabili ulteriori svi-

MESSAGGI PRINCIPALI

■ Nonostante il numero di studi avviati a livello internazionale su COVID-19 sia stato imponente, i risultati finora ottenuti in termini di impatto sul controllo del contagio e sul trattamento dei pazienti sono stati molto limitati.

■ Un gruppo di lavoro costituito dall'Associazione italiana di epidemiologia ha elaborato una proposta di agenda di ricerca in ambito clinico-epidemiologico, identificando 12 quesiti generali ad alta priorità su un ampio ventaglio di argomenti, indicando per ciascuno i temi specifici da indagare e i metodi più adatti.

■ Questa agenda sulle priorità di ricerca clinico-epidemiologica rappresenta un contributo iniziale per indirizzare gli sforzi della comunità scientifica italiana e delle istituzioni competenti ad impiegare le risorse in modo più razionale, efficiente ed etico per ridurre le numerose lacune sul piano delle conoscenze scientifiche che hanno una diretta applicazione in sanità pubblica e in clinica.

luppi e perfezionamenti di questa agenda da parte delle autorità sanitarie pubbliche.

Parole chiave: infezioni da Coronavirus, pandemie, prevenzione e controllo, metodi epidemiologici, ricerca sui servizi sanitari, medicina d'emergenza basata sulle prove

ABSTRACT

BACKGROUND: the COVID-19 pandemic has provoked a huge of clinical and epidemiological research initiatives, especially in the most involved countries. However, this very large effort was characterized by several methodological weaknesses, both in the field of discovering effective treatments (with too many small and uncontrolled trials) and in the field of identifying preventable risks and prognostic factors (with too few large, representative and well-designed cohorts or case-control studies).

OBJECTIVES: in response to the fragmented and uncoordinated research production on COVID-19, the Italian Association of Epidemiology (AIE) stimulated the formation of a working group (WG) with the aims of identifying the most important gaps in knowledge and to propose a structured research agenda of clinical and epidemiological studies considered at high priority on COVID-19, including recommendations on the preferable methodology.

METHODS: the WG was composed by 25 subjects, mainly epidemiologists, statisticians, and other experts in specific fields, who have voluntarily agreed to the proposal. The agreement on a list of main research questions and on the structure of the specific documents to be produced were defined through few meetings and cycles of document exchanges.

RESULTS: twelve main research questions on COVID-19 were identified, covering aetiology, prognosis, interventions, follow-up and impact on general and specific populations (children, pregnant women). For each of them, a two-page form was developed, structured in: background, main topics, methods (with recommendations on preferred study design and warnings for bias prevention) and an essential bibliography.

CONCLUSIONS: this research agenda represents an initial contribution to direct clinical and epidemiological research efforts on high priority topics with a focus on methodological aspects. Further development and refinements of this agenda by Public Health Authorities are encouraged.

Keywords: Coronavirus infections, pandemics, prevention and control, epidemiologic methods, health services research, evidence-based emergency medicine

INTRODUZIONE

Nonostante fosse nota la gravità della situazione in Cina, la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 ha sorpreso per rapidità e gravità delle conseguenze il resto del mondo e l'Italia per prima. L'impreparazione e i ritardi, a tutti i livelli, si sono avvertiti pesantemente e hanno avuto un ruolo determinante nell'amplificazione dei danni che il virus ha causato. Sul piano clinico la reazione all'emergenza è stata straordinaria per la risposta del personale sanitario, ma altrettanto confusa e irrazionale sul piano organizzativo e sul trattamento, sia a livello territoriale, sia ospedaliero.

Anche la sanità pubblica ha mostrato i propri limiti nel far fronte alla pandemia,¹ sul piano della preparazione, delle risorse disponibili e anche dei sistemi regionali di monitoraggio che, a parte poche eccezioni, sono risultati eterogenei e improvvisati, alimentando dubbi e limitando l'utilità dei dati ufficiali comunicati dalle istituzioni.²

Tra le tante smagliature del nostro Paese messe in evidenza dalla pandemia occorre includere anche l'impreparazione del mondo della ricerca clinica ed epidemiologica che, salvo poche eccezioni, considerava di interesse residuale la ricerca sulla prevenzione e il trattamento delle malattie infettive.³ All'inizio della pandemia sono stati condotti studi prevalentemente su coorti di pazienti ospedalizzati, pubblicati in maniera frettolosa, che hanno portato a risultati contraddittori e spesso scorretti, sia sul versante del riconoscimento dei fattori di rischio, per esempio, sul ruolo del fumo,⁴ sia sull'importanza dei fattori prognostici, per esempio, nell'analisi della mortalità ospedaliera o a 30 giorni, che spesso è stata condotta con molte osservazioni troncate per la presenza di pazienti ancora degenti.⁵

Analoghe sono state le modalità con le quali la ricerca clinica ha prodotto evidenze sull'efficacia dei trattamenti che, almeno nei primi mesi, è stata tumultuosa e complessivamente fallimentare, causando false aspettative basate su test eseguiti su pochi casi o su risultati di piccoli studi non controllati.^{6,7} Ad aggravare il quadro hanno certamente contribuito dichiarazioni pubbliche imprudenti di clinici e ricercatori che hanno suscitato enormi attese, quasi sempre

smentite, a distanza di settimane o mesi, dai risultati degli studi controllati. I risultati finora prodotti da *trial* controllati su Tocilizumab,⁸ Idrossiclorochina⁹ e plasma convalescente¹⁰ sono solo alcuni esempi emblematici di questa esperienza.

A inizio luglio 2020 un solo farmaco (Remdesivir, sviluppato per il trattamento di Ebola) ha ottenuto l'indicazione specifica da FDA¹¹ ed EMA¹² per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 (per un più rapido miglioramento dei pazienti). Un solo farmaco, il desametasone, un corticosteroide il cui uso è stato molto controverso nelle linee guida fin dall'inizio dell'epidemia e pochissimo studiato con disegni di studio randomizzati, è risultato efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti più gravi, con necessità di supporto respiratorio.^{13,14}

Tra le argomentazioni che spesso sono state sostenute sulla impossibilità di disegnare e condurre studi randomizzati controllati in condizioni di emergenza ci sono impedimenti organizzativi, normativi, economici ed etici. In gran parte queste motivazioni non sono insormontabili e alcuni studi ed esperienze lo hanno dimostrato. In particolare, merita ricordare quanto ha insegnato l'esperienza dell'epidemia di Ebola in merito a come la ricerca dovrebbe affrontare simili emergenze.¹⁵ Le principali conclusioni della Commissione incaricata di valutare l'adeguatezza metodologica e l'eticità degli studi condotti sui trattamenti e sul vaccino per Ebola sono degne di nota e sarebbero state guide preziose da seguire anche in occasione della pandemia da COVID-19 (box 1).¹⁵

In questo panorama confuso, l'iniziativa di AIFA di valutare celermente e centralmente i protocolli di ricerca farmacologica, identificando come unico riferimento il Comitato Etico dell'IRCCS Spallanzani e di mettere a disposizione sul proprio sito le sperimentazioni approvate con i relativi protocolli è stata certamente molto positiva.¹⁶

Anche il ruolo svolto da AIFA nel limitare le iniziative di ricerca più deboli e di coinvolgimento dei ricercatori per condividere protocolli di studio randomizzati e ben disegnati ha rappresentato una svolta di grande importanza.¹⁷

BOX 115

1. Research is an essential component in epidemic response, as it is the only way to learn how to improve care for current and future patients and to potentially prevent an epidemic from occurring again”.
2. To learn how to improve care, research must be designed to generate evidence that can support reliable inferences about safety and efficacy. Randomized controlled trials (RCTs) are the most reliable way to identify the relative benefits and risks of investigational products, and, except [in] rare circumstances [...] every effort should be made to implement them during epidemics”.
3. The committee rejected the claim made by some stakeholders that due to Ebola's high mortality rate, equipoise would not exist for studies of therapeutic interventions that included the possibility of randomization to a standard-of-care control arm”.
4. Effectively communicating reliable scientific information to local communities, including uncertainty about the efficacy and safety of investigational interventions, a cornerstone of respectful community engagement is an essential component of ethically responsible research”.

Non sono note, almeno in Italia, analoghe iniziative di coordinamento e di pubblicazione dei protocolli di studi sperimentali non farmacologici e di quelli osservazionali. La necessità di riflettere sul ruolo della ricerca in ambito epidemiologico a seguito dell'emergenza COVID-19 è stata considerata rilevante anche dall'AIE che, tra altre iniziative, ha organizzato un appuntamento settimanale di discussione su web al quale hanno partecipato un elevato numero di persone, non solo tra gli iscritti. Nell'ambito di queste occasioni di discussione sono stati identificati argomenti di particolare interesse e si sono costituiti gruppi di lavoro per approfondire specifici temi. Uno dei gruppi di lavoro (di epidemiologia clinica) si è costituito per riflettere su come il mondo della ricerca clinica ed epidemiologica abbia reagito alla pandemia e per condividere idee su una proposta di agenda di ricerca pensata per rispondere ai *gap* di conoscenza su argomenti di carattere clinico ed epidemiologico considerati ad alta priorità. Alcuni esempi di agende di ricerca analoghe di alcuni enti/istituzioni sono riportati nel box 2. In questo articolo viene descritto il metodo di lavoro seguito e vengono presentati e discussi i risultati finali.

METODI

Il gruppo di lavoro si è costituito per spontanea adesione dei partecipanti alle riunioni e *webinar* dell'AIE e con il coinvolgimento di altre persone interessate, attive in istituzioni o in altre associazioni o organizzazioni, da tempo impegnate sui temi della ricerca clinica (in particolare l'Associazione Alessandro Liberati e il Network Italiano Cochrane). Complessivamente hanno aderito e partecipato, tutte a titolo personale, 25 persone, contribuendo alla formazione di un gruppo con competenze multidisciplinari e di diversa provenienza. Nella tabella 1 sono descritte alcune caratteristiche dei componenti del gruppo di lavoro.

Tutto il gruppo di lavoro, con un nucleo ristretto di coordinamento (GC, SD, CG), ha elaborato gli obiettivi specifici e i metodi di lavoro attraverso la discussione in alcuni incontri su web e attraverso lo scambio di proposte, a partire da una lista iniziale di quesiti generali e di formato dei documenti da produrre.

In questa fase sono stati messi a punto la lista definitiva di quesiti generali, il formato delle schede da sviluppare per ciascun quesito e la distribuzione del lavoro all'interno del

BOX 2. AGENDE DI RICERCA SU COVID-19 DI ALCUNI ENTI/ISTITUZIONI (LINK A SITI WEB)**WHO**

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>

EU

https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/coronavirus-research-and-innovation_en

GOVERNO DEL CANADA

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/covid-19-government-canada-research-response.html>

NIH (USA)

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/niaid-strategic-plan-details-covid-19-research-priorities>

BRISTOL UNIVERSITY (UK)

<https://www.bristol.ac.uk/research/impact/coronavirus/research-priorities/>

HEALTH DATA RESEARCH (UK)

<https://www.hdruk.ac.uk/covid-19/>

COCHRANE COLLABORATION

<https://www.cochrane.org/news/cochrane-identifies-its-priority-areas-future-covid-19-work-and-lists-other-critical-questions>

CARATTERISTICHE	n.
GENERE	
maschi	9
femmine	16
ETÀ	
<40	4
40-49	10
50-59	6
60+	5
PROFESSIONE	
medico	14
biologo	1
statistico	5
psicologo	1
economista	1
farmacologo	2
altro	1
ENTE DI APPARTENENZA	
Azienda sanitaria locale	9
Azienda ospedaliera	6
Istituto di ricerca e cura a carattere scientifico	3
Regione	1
Istituto superiore di sanità	1
Università	2
Consiglio nazionale delle ricerche	1
Altro	2
AREA GEOGRAFICA	
Nord	14
Centro	8
Sud e isole	2
Estero	1

Tabella 1. Caratteristiche dei componenti del gruppo di lavoro sull'epidemiologia clinica.

Table 1. Characteristics of the members of the working group on clinical epidemiology.

gruppo. La lista dei quesiti considerati ad alta priorità è stata limitata ad argomenti che tipicamente rappresentano oggetto di ricerca clinica ed epidemiologica, anche se non è stata esplicitata una delimitazione netta delle aree considerate di competenza. Alcuni filoni di ricerca, di tradizionale competenza epidemiologica, sono stati trattati solo se presenti anche importanti implicazioni cliniche. Sono invece stati esclusi a priori argomenti di stretta competenza specialistica (per esempio, studi sulle mutazioni del virus), di ricerca di base e di sviluppo di nuove tecnologie (per esempio, sviluppo di nuovi farmaci o vaccini), di modellistica sugli scenari, gli studi qualitativi.

L'accordo sulla lista finale di quesiti, a partire da una prima proposta provvisoria, è stato raggiunto facilmente, attraverso revisioni circolate tra tutti via e-mail, e alcune discussioni su web, senza necessità di utilizzo di metodi formali per il raggiungimento del consenso (per esempio, metodo Delphi).

Per favorire il coinvolgimento di tutti e per procedere più celermente nel lavoro, si è deciso di suddividere i quesiti tra

cinque sottogruppi (ciascuno con un coordinatore), assemblati cercando di tenere conto delle competenze e degli interessi espressi dai singoli partecipanti.

Per il formato delle schede si è deciso di strutturarle in alcune sezioni (titolo, razionale, temi prioritari, metodi e bibliografia essenziale) e di limitarne la lunghezza a due pagine. Il titolo di ciascuna scheda è espresso sotto forma di quesito generale. Nel razionale sono stati esplicitati i motivi che giustificano l'importanza del quesito e sono state citate alcune evidenze utili ad inquadrare meglio il quesito generale. La sezione sui temi prioritari esplicita in modo più analitico ed esemplificativo il quesito generale. La sezione sui metodi, per una maggiore facilità di consultazione, è stata organizzata in paragrafi, ciascuno contrassegnato da simboli, che indicano (o più spesso suggeriscono) i disegni di studio considerati più appropriati per rispondere ai quesiti di ricerca (in alcuni casi proponendo anche alternative, di seconda scelta), eventuali *checklist* o linee guida sul *reporting* degli articoli, gli *outcome* più rilevanti, i principali determinanti da analizzare, le fonti di dati utilizzabili (segnalando in particolare i flussi informativi del Sistema Informativo Sanitario - SIS, quando disponibili), alcuni rischi metodologici di cui tenere conto e spunti di approfondimento o di sviluppi futuri della ricerca. La bibliografia è stata limitata a poche voci riguardanti articoli metodologici o esempi di studi di particolare rilievo. Considerata la quantità e velocità di nuove pubblicazioni sugli argomenti trattati, questa selezione di voci bibliografiche non ha alcuna finalità ulteriore.

Nella tabella 2 sono descritti i simboli utilizzati e il loro significato. Per una definizione dei principali disegni di studio menzionati nelle schede, si suggerisce di fare riferimento al glossario elaborato dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE).¹⁸

Il gruppo di lavoro ha definito gli obiettivi, i metodi e ha prodotto la prima versione delle schede nell'arco di circa un mese (da fine aprile a inizio giugno 2020). Il mese di giugno è stato utilizzato per alcuni cicli di revisione delle schede, soprattutto per migliorarne l'omogeneità. La stesura e condivisione dell'articolo che descrive questa esperienza e che conclude le attività del gruppo di lavoro è avvenuta nella prima metà di luglio 2020.

RISULTATI

Il risultato principale è contenuto nelle 12 schede-studio elaborate per ciascuno dei quesiti principali identificati dal gruppo di lavoro (vedi materiali aggiuntivi on-line).

Il contenuto delle schede è riassunto nella tabella 3, per grandi categorie di argomenti, e nella tabella 4, nella quale sono descritti i 12 quesiti generali e i principali temi di ricerca considerati prioritari per ciascun quesito.

I 12 quesiti di ricerca identificati dal gruppo riguardano in particolare:

- il ruolo dei diversi fattori eziologici sul rischio di infezione (scheda 1);


SIMBOLO	SIGNIFICATO
	Disegno di studio preferibile (gold standard)
	Altro disegno di studio consigliato (disegno di studio possibile ma non ottimale)
	Check list e linee guida di reporting
	Outcome (dove applicabile)
	Determinanti (dove applicabile)
	Fonte dei dati: il primo per dati estratti da database o flussi amministrativi (SIS), il secondo per le informazioni estratte da documentazione clinica o raccolte ad hoc
	Attenzione ad alcuni aspetti che potrebbero ridurre la validità dello studio
	Possibili approfondimenti e prospettive interessanti di sviluppo

Tabella 2. Elenco dei simboli utilizzati nella sezione «Metodi» delle schede e loro significato.

Table 2. List of symbols used in the «Methods» section of the forms and their meaning.

- il significato prognostico di segni e sintomi all'esordio, sul totale dei casi positivi (scheda 2) e sui pazienti ospedalizzati (scheda 3);
- l'efficacia e la sicurezza degli interventi sanitari, sia come misure organizzative a livello territoriale (scheda 4) sia come trattamenti clinici (scheda 5);
- gli esiti dell'infezione, in termini di cause di morte (scheda 6), di effetti clinici a medio o lungo termine sui sopravvissuti (scheda 7) e di risposte del sistema immunitario (scheda 8);
- gli effetti della pandemia sui percorsi assistenziali di altre condizioni, acute o croniche (scheda 9) e gli effetti indiretti del lock-down sullo stato di salute della popolazione generale (scheda 10);
- l'insieme degli effetti dell'infezione in popolazioni particolari, come quella pediatrica (scheda 11) e quella delle donne in gravidanza (scheda 12).

Nella sezione «Metodi» di ogni scheda sono stati indicati i disegni di studio più appropriati rispetto ai quesiti, considerate alcune possibili alternative, segnalati i principali *bias* da evitare e le fonti di dati necessarie (specificando i dati correnti eventualmente disponibili).

Alcune raccomandazioni di carattere generale sui metodi, applicabili a tutte le schede, non sono state ripetute e vengono sinteticamente riportate di seguito:

EZIOLOGIA

Fattori di rischio dell'infezione (Scheda 1)

PROGNOSI

Fattori prognostici nei soggetti positivi (Scheda 2)

Fattori prognostici nei pazienti ospedalizzati (Scheda 3)

INTERVENTI

Interventi organizzativi sul territorio (Scheda 4)

Interventi terapeutici su pazienti COVID-19 (Scheda 5)

ESITI SUI PAZIENTI

Cause di morte dei pazienti COVID-19 (Scheda 6)

Follow-up clinico dei pazienti sopravvissuti (Scheda 7)

Indagini e follow-up sierologici (Scheda 8)

ALTRI EFFETTI SULLA SALUTE

Impatto su altri percorsi assistenziali (Scheda 9)

Impatto sullo stato di salute della popolazione (Scheda 10)

POPOLAZIONI PARTICOLARI

COVID-19 in età pediatrica (Scheda 11)

COVID-19 e gravidanza (Scheda 12)

Tabella 3. Raggruppamento dei 12 quesiti di ricerca per categorie di argomenti.
Table 3. Regrouping of the 12 research questions by topic categories.

- prima di avviare un qualunque nuovo studio è necessaria una ricognizione sistematica delle conoscenze disponibili e degli studi già proposti sul medesimo quesito o su quesiti analoghi, sia per evitare inutili ripetizioni sia per strutturare in modo ottimale gli aspetti metodologici dello studio in progettazione;
- per tutti gli studi, anche se basati su dati correnti, è fondamentale produrre un protocollo che definisca tutti gli aspetti essenziali, con particolare riguardo a quelli metodologici, con una chiara definizione degli obiettivi, degli *endpoint*, dei criteri di inclusione e di esclusione della popolazione, del disegno di studio, delle informazioni necessarie riguardanti le variabili di interesse (inclusi potenziali confondenti), delle fonti dei dati, degli aspetti statistici (valutazione delle dimensioni necessarie, piano di analisi statistiche) e con una valutazione attenta delle implicazioni etiche (non solo relative alla *privacy*);
- in particolare, per la conduzione di studi sperimentali in situazioni di emergenza e su pazienti in condizioni che possono limitare le capacità di esprimere un consenso informato valido, è della massima importanza porre attenzione agli aspetti etici. Il nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica 536/2014,¹⁹ che a breve sostituirà l'attuale normativa vigente (Direttiva 2001/20/CE), indica in modo esplicito le condizioni da valutare e

1. Quali sono i fattori individuali e ambientali associati con il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e della sua gravità clinica?

- Approfondire l'ipotesi di diversa suscettibilità all'infezione e diversa gravità in popolazioni potenzialmente vulnerabili in relazione a genere, età e patologie croniche preesistenti, isolate o concomitanti (multicronicità): diabete, ipertensione arteriosa, cardiopatie, BPCO, malattie renali, malattie autoimmuni, malattie neurodegenerative, malattie psichiatriche, dipendenze patologiche, stato vaccinale, trattamenti farmacologici eccetera.
- Valutare la durata e intensità della esposizione alla carica virale a cui si associa un maggior rischio di infezione e di gravità, in ambiente sanitario (per esempio, nosocomiale, RSA) o familiare (per esempio, quando presente un caso gestito a domicilio).
- Definire il ruolo dell'esposizione di lungo periodo (o di breve periodo prima della insorgenza della epidemia) a inquinanti atmosferici nel favorire l'infezione e la gravità.
- Valutare le possibili interazioni tra fattori ambientali e fattori di rischio personali nel favorire l'infezione e la gravità.
- Approfondire la descrizione dei casi secondari in ambito familiare (tasso di attacco secondario e gravità del quadro clinico dei casi secondari).
- Stimare la frazione eziologica attribuibile alle diverse esposizioni.

2. Quali sono le prime manifestazioni dell'infezione e quali hanno un significato prognostico sul decorso della malattia? Ci sono fattori di rischio individuali associati ai quadri clinici di esordio che predicono l'evoluzione clinica della malattia?

- Conoscere il valore predittivo dei sintomi di esordio, in attesa di accertamento diagnostico, per consentire un più tempestivo isolamento dei soggetti e dunque un efficace contenimento della diffusione dell'infezione.
- Identificare i pattern associati a un'evoluzione sfavorevole per consentire una migliore gestione dei pazienti, per esempio, nella decisione di un trattamento domiciliare versus ospedaliero o per selezionare meglio tra i pazienti che accedono in PS quelli da ricoverare da quelli gestibili in altri contesti.

3. Quali sono i fattori individuali che influiscono sull'outcome nei pazienti ospedalizzati?

- Approfondire le differenze relative al genere e all'età già segnalate per quanto riguarda l'accesso alla Terapia Intensiva e in relazione alla mortalità.
- Valutare l'effetto delle terapie croniche assunte prima del ricovero per COVID-19 (per esempio, la terapia con anticoagulanti o antiaggreganti).
- Analizzare le differenze tra pazienti in base alla propria storia di fumatore (pack-year) e in particolare se le sigarette elettroniche possono essere un fattore di rischio.
- Valutare se ci sia un effetto della vaccinazione antinfluenzale/pneumococcica (esiste uno studio già approvato da ISS e che coinvolge diverse regioni).
- Valutare l'effetto dell'obesità.
- Valutare l'effetto dello stato socioeconomico.
- Investigare il ruolo della carica virale.
- Chiarire l'ipotesi di un ruolo prognostico del gruppo sanguigno e di alcuni polimorfismi coinvolti nei livelli di espressione di due geni umani, entrambi cruciali per l'infezione virale: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) e transmembrane protease serine 2.

4. Quali sono i fattori di tipo organizzativo che influiscono sull'outcome dei pazienti COVID-19?

- Confrontare una gestione dei casi prevalentemente a livello territoriale rispetto a strategie di ospedalizzazione precoce.
- Valutare l'impatto sugli outcome dell'impiego di diversi profili professionali, per esempio, confronti

do modelli a prevalente gestione medica con modelli di assistenza centrati sulla figura dell'infermiere.

- Valutare se ospedalizzare precocemente i casi diagnosticati in RSA sia una strategia preferibile rispetto a una gestione in struttura
- Valutare l'impatto sugli outcome degli interventi di telemedicina.
- Confrontare diverse modalità di utilizzo, procedure e materiali per la protezione individuale.

5. Quali sono i trattamenti (farmacologici e di supporto respiratorio) che influiscono sugli esiti dei pazienti con COVID-19?

- Dare priorità allo studio dei trattamenti molto controversi (per esempio, corticosteroidi).
- Valutare efficacia e sicurezza dell'uso del plasma iperimmune.
- Documentare efficacia e sicurezza delle terapie antivirali.
- Valutare l'uso profilattico degli anticoagulanti.
- Valutare le diverse modalità di erogazione dell'O₂ e le tecniche di supporto respiratorio non invasive e invasive.

6. Quali sono le cause di morte dei pazienti deceduti con diagnosi di COVID-19?

- Analizzare se ci siano differenze nelle cause di morte per COVID-19 in relazione ad alcuni fattori di rischio segnalati (età, genere, comorbidità, etnia, vaccinazioni pregresse, fumo, BMI, modalità di trattamento, tempo tra diagnosi e decesso, area geografica, periodo dell'epidemia).
- Stimare gli anni di vita persi dei soggetti deceduti per COVID-19.
- Utilizzare i risultati dei riscontri autoptici nei pazienti deceduti con COVID-19 per ottenere elementi di conoscenza relativamente ai meccanismi patogenetici e conseguentemente indirizzare le strategie terapeutiche.

7. Quali sono gli esiti a medio (lungo) termine dei pazienti che hanno superato la fase acuta della malattia?

- Valutare diagnostica/trattamento/riabilitazione dei pazienti che hanno superato forme gravi di malattia, per i possibili esiti in primis a livello respiratorio, ma non solo (per esempio, psicologici, sulla qualità di vita).
- Migliorare la conoscenza dello spectrum delle possibili sequele e dei tempi di recupero, anche in pazienti con le forme meno gravi della malattia.

8. Quali sono i rischi di infezione (per i negativi) e di reinfezione (per i positivi) tra i soggetti che saranno sottoposti a test sierologici?

- Determinare la copertura anticorpale nelle diverse popolazioni e la velocità con cui essa è o è stata esposta.
- Verificare se gli anticorpi rilevati dai test sierologici siano anticorpi neutralizzanti il virus e cosa questo significhi per la protezione da un possibile nuovo contatto con l'agente patogeno (reinfezione).
- Stimare il livello anticorpale necessario per garantire la protezione o quanta parte abbiano altri componenti del sistema immunitario (per esempio, l'immunità cellulo-mediata) nei meccanismi protettivi.
- Stimare la durata dell'immunità dopo l'infezione
- Stimare i parametri di accuratezza diagnostica per tutti i test in commercio.

9. Quali sono gli effetti sugli outcome di altre patologie causati dalla riduzione delle prestazioni di assistenza sanitaria durante la fase di lockdown?

- Studiare l'effetto dell'emergenza sugli outcome di pazienti affetti da condizioni croniche (anche tenendo conto delle multimorbidità) che richiedono continuità assistenziale, sorveglianza e adattamento

dei trattamenti (per esempio: diabete mellito, BPCO, malattia renale cronica, malattie autoimmuni, tumori, patologie neurodegenerative).

- Studiare l'effetto dell'emergenza sugli outcome di pazienti affetti da condizioni di disabilità fisica e/o mentale.
- Studiare l'effetto dell'emergenza sugli outcome di pazienti non autosufficienti.
- Studiare l'effetto dell'emergenza sulle nuove diagnosi di patologie croniche o disabilità, in generale e in funzione dell'interruzione di attività di sanità pubblica come gli screening oncologici (per esempio, outcome peggiori dovuti a ritardo nella diagnosi).
- Studiare l'effetto dell'emergenza sugli outcome di pazienti colpiti da eventi acuti vascolari, cardiovascolari e cerebrovascolari (ictus, IMA eccetera: aumento dei decessi, ritardo arrivo in ospedale in condizioni sempre più gravi, spesso con complicazioni aritmiche o funzionali che rendono meno efficaci le terapie salvavita, come l'angioplastica coronarica, aumento delle persone che, avendo avuto un episodio non letale, hanno comunque un esito che se non riconosciuto e trattato potrebbe condizionare negativamente la loro aspettativa e qualità di vita).

10. Quali altri effetti sullo stato di salute della popolazione si sono generati a seguito degli interventi messi in atto per limitare la diffusione del contagio?

- Studiare l'effetto della emergenza COVID-19 sulla salute mentale della popolazione (suicidio, uso di psicofarmaci, ricoveri con diagnosi di disturbi psichici o per trattamento sanitario obbligatorio), con eventuali focus su persone con precedenti problemi di salute mentale (in particolare minori con disturbi comportamentali, autismo) e su personale sanitario.
- Studiare l'effetto sulla violenza familiare (per esempio, accessi in PS per incidenti domestici durante il periodo di forzata convivenza familiare)
- Studiare l'effetto sugli incidenti da traffico, incidenti sul lavoro (per esempio, nel personale sanitario).
- Studiare l'effetto sulle dipendenze (alcol, droga, gambling) e sullo stile di vita.

11. Quali effetti ha provocato l'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica?

- Descrivere la sintomatologia caratteristica dell'infezione COVID-19 in età pediatrica.
- Stimare la percentuale di asintomatici/paucisintomatici tra i bambini.
- Investigare se esista un'associazione causale tra l'infezione e l'insorgenza della sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica.
- Determinare il ruolo dei bambini e adolescenti nella trasmissione della malattia.

12. Quali effetti provoca l'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza e nel feto?

- Definire l'incidenza delle infezioni da virus SARS-CoV-2 in gravidanza e puerperio.
- Descrivere gli esiti materni e neonatali a seguito di infezione da virus SARS-CoV-2 in gravidanza.
- Studiare l'associazione delle caratteristiche socio-demografiche, ostetriche e della gestione clinica/organizzativa dei casi di infezione in gravidanza con gli esiti materni e neonatali.
- Studiare la trasmissione verticale dell'infezione attraverso la ricerca del virus nei fluidi corporei materni, negli annessi fetali, nel sangue cordonale, nell'orofaringe neonatale alla nascita e nel latte materno.
- Rilevare la risposta anticorpale materna al SARS-CoV-2 nel siero e nel latte.

Per consultare i materiali aggiuntivi, [clicca qui](#)

Tabella 4. Elenco di quesiti ed esempi di temi prioritari di ricerca clinico-epidemiologica su COVID-19 (vd. materiali aggiuntivo on-line).

Table 4. List of questions and examples of priority topics for clinical-epidemiological research on COVID-19 (see on-line supplementary material).

le modalità per l'acquisizione del consenso in situazioni di emergenza. Inoltre, può essere utile consultare i documenti dell'OMS specificamente dedicati agli aspetti etici negli studi su COVID-19.^{20,21}

DISCUSSIONE

L'agenda sulla ricerca di tipo clinico-epidemiologico prodotta dal gruppo di lavoro rappresenta un contributo concreto alla definizione di obiettivi prioritari, sui quali indirizzare gli sforzi della comunità scientifica italiana, e impiegare le risorse, per rispondere in modo più razionale, efficiente ed etico alle numerose incertezze e lacune sul piano delle conoscenze scientifiche che hanno una diretta applicazione in sanità pubblica e in clinica.²²⁻²⁴ Questa agenda di ricerca può rappresentare una base di confronto per facilitare collaborazioni tra società scientifiche e tra gruppi di ricerca di diverse specialità cliniche e favorire il coinvolgimento di epidemiologi, statistici e metodologi della ricerca clinica fin dalla fase di progettazione.

I 12 quesiti generali identificati coprono un ampio ventaglio di argomenti, da quelli di tipo eziologico, a quelli più strettamente clinici (prognosi, terapia e follow-up), ad altri di sanità pubblica (interventi organizzativi per migliorare la gestione sul territorio, indagini sierologiche), sia direttamente collegati all'infezione, con attenzione a sottogruppi particolari della popolazione (bambini, donne in gravidanza), sia per gli effetti collaterali causati dalle misure di *lockdown* su altri percorsi assistenziali e sullo stato di salute della popolazione generale e di sottogruppi svantaggiati o marginalizzati. Alcuni dei temi di ricerca, tra quelli inclusi nell'agenda proposta, sono di interesse internazionale (per esempio, gli studi sull'efficacia delle terapie) e il ruolo dell'Italia è quello di contribuire, con studi propri, o aderendo a protocolli internazionali, alla produzione di evidenze di validità e utilità generali. Per quanto riguarda altri temi (per esempio, valutare l'impatto della pandemia sul funzionamento della sanità), invece, esistono un interesse e una specificità nazionale (a volte regionale) che necessitano di progettazione e di investimenti nella ricerca da parte di professionisti e istituzioni del Paese.

Per diversi temi identificati come prioritari sono già in corso degli studi, che dovrebbero contribuire a migliorare lo stato delle conoscenze. Per molti altri temi la situazione è decisamente meno chiara, sia perché non esistono registri che raccolgono sistematicamente gli studi avviati (al di fuori dei trial farmacologici), sia perché gli studi via via pubblicati si rivelano nella maggioranza dei casi inutili o addirittura fuorvianti. Infine, esistono argomenti specifici sui quali gli investimenti di ricerca e, quasi di conseguenza, gli interessi scientifici, sono praticamente assenti. Per una valutazione rapida degli studi disponibili, per tipo di quesito e popolazione studiata, sono disponibili alcuni siti, tra i quali quello sviluppato dal Norwegian Institute of Public Health²⁵ e quello sui trattamenti sviluppato dalla Cochrane.²⁶

Le schede-studio prodotte possono rappresentare una traccia per indicare temi prioritari oggetto di futuri bandi di ricerca clinico-epidemiologica su COVID-19 da parte di istituzioni pubbliche ed enti *no-profit*. Tuttavia, per alcuni temi proposti potrebbero essere condotti studi quasi a costo zero, solo raccogliendo e analizzando in modo più rigoroso dati già esistenti (per esempio, il tasso di attacco secondario tra i familiari dei casi), con un approccio pragmatico per utilizzare al meglio e rapidamente le informazioni già disponibili.

Infine, la pubblicazione di questa agenda di ricerca può essere un'occasione per stimolare la creazione di un registro nazionale degli studi sperimentali non farmacologici e degli studi osservazionali su COVID-19, con pubblicazione dei relativi protocolli – in analogia con quanto fatto dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) – per le sperimentazioni farmacologiche, dei risultati e possibilmente della condivisione dei dati originali.

Considerando l'andamento della pandemia in Italia (almeno fino a inizio luglio 2020), è probabile che alcune delle ipotesi di ricerca proposte trovino difficoltà oggettive a essere svolte (tipicamente le sperimentazioni sui trattamenti), per insufficienza di nuovi casi. Per molte altre ipotesi di ricerca (in particolare gli studi retrospettivi, ma anche i *follow-up* dei pazienti e le indagini sierologiche) le possibilità di progettazione e conduzione degli studi sono molto favorevoli e dovrebbero tradursi in risultati utili in tempi brevi.

Dalla valutazione condotta dal gruppo di lavoro sui successi (pochi) e gli insuccessi dell'attività di ricerca clinica ed epidemiologica su COVID-19, risulta piuttosto chiaramente che dovrebbero essere considerati con particolare attenzione gli studi basati su una solida progettazione, con obiettivi ad alto impatto potenziale nel controllo della diffusione e nella riduzione delle conseguenze dell'infezione, con ampia partecipazione delle strutture del Servizio sanitario nazionale (SSN). Un modello di studio osservazionale è l'indagine di coorte su un campione della popolazione in corso in Germania.²⁷ Un altro esempio particolarmente virtuoso è quello dell'iniziativa "OpenSAFELY", una piattaforma analitica che utilizza i *database* sanitari elettronici del Servizio sanitario inglese, che ha prodotto rapidamente risultati durante l'emergenza COVID-19,²⁸ contribuendo a chiarire i principali determinanti della mortalità per COVID-19 a livello di popolazione.²⁹ Nello studio dei trattamenti un esempio evoluto di sperimentazione è il *trial* randomizzato *multistage* e *multiarm* RECOVERY,³⁰ che ha documentato l'efficacia del desametasone. Salvo rare eccezioni, la dispersione delle energie in molti studi non randomizzati, di piccole dimensioni, spesso ripetitivi o senza una adeguata qualità di progettazione e di conduzione, dovrebbe essere evitata.³¹

L'esperienza condotta presenta alcuni aspetti critici che meritano qualche riflessione.

In primo luogo, si deve riconoscere che, in condizioni

normali, il compito di definire un'agenda di ricerca per la sanità pubblica dovrebbe essere assegnato con un mandato esplicito da parte di qualche istituzione con autorità in materia (nel box 2 sono stati inclusi alcuni esempi). Il panel di persone andrebbe selezionato in modo trasparente in base alle competenze, all'indipendenza e avendo cura di rappresentare i diversi punti di vista, non solo professionali. La contingenza eccezionale nella quale ci si è ritrovati ha indotto l'AIE a promuovere comunque un gruppo di lavoro con questo compito. Pur considerando il limitato tempo a disposizione, l'assenza di risorse dedicate e le ovvie difficoltà di interazione durante il periodo di *lockdown*, la composizione del gruppo di lavoro ha assicurato un buon grado di eterogeneità di competenze e di rappresentatività e nella discussione è stata più volte sottolineata l'importanza di minimizzare i possibili conflitti di interesse professionale. Nonostante ciò, il gruppo di lavoro era rappresentato prevalentemente da ricercatori, seppur in ambiti differenti. In una prospettiva futura di possibile uso di questo lavoro per definire un'agenda di ricerca, potrebbe essere utile sviluppare ulteriormente i singoli quesiti con un maggiore contributo da parte di altre figure professionali (clinici, infermieri) e di pazienti. Il mancato utilizzo di metodi formali per il raggiungimento del consenso non sembra avere influito negativamente sul risultato, perché l'elenco dei quesiti generali si è rapidamente assestato su un numero limitato e ragionevole, senza necessità di operare selezioni e tutti i problemi si sono facilmente risolti attraverso confronti e discussioni aperte, che hanno coinvolto tutti i partecipanti.

Un limite inevitabile di questo tipo di esercizi è la rapida obsolescenza dei temi proposti nelle agende. Nel caso della pandemia da COVID-19 questo rischio è certamente importante, anche se la rapidità e il volume delle pubblicazioni non sono stati finora accompagnati da altrettanta rapidità nel progresso delle conoscenze che servono.²⁴ Resta comunque aperto il problema della necessità di manutenzione e aggiornamento di questo strumento, possibilmente da parte di qualche istituzione pubblica interessata a governare questo settore della ricerca.

Sarebbe molto auspicabile che la pandemia da COVID-19 che ci ha investiti, oltre a indurre riflessioni sul valore e sulla necessità di reinvestire nel SSN, suggerisse anche un ripensamento radicale sulla politica della ricerca in sanità pubblica, almeno nel nostro Paese, da parte delle istituzioni pubbliche e della comunità scientifica. Dopo ogni evento catastrofico (crolli, alluvioni, terremoti eccetera) si assiste a dibattiti sulle responsabilità, sulla prevedibilità ed evitabilità, almeno in parte, delle conseguenze. Sarebbe molto importante che un dibattito serio, seguito da iniziative coraggiose e lungimiranti, si concentrasse anche sulle capacità di ricerca di cui il SSN non può fare a meno. L'idea che la ricerca clinico-epidemiologica sia un'attività di interesse quasi esclusivamente accademico, estranea al SSN, da tollerare o limitare a seconda dei contesti o da

favorire solo se promette illusori vantaggi economici nel breve periodo (tipicamente nelle sperimentazioni *profit*) è espressione di una visione miope e incompetente, nella migliore delle ipotesi. Ritornano, con straordinaria attualità, le riflessioni di Alessandro Liberati sulla *governance* della ricerca e sulla necessità di riallineare la ricerca ai bisogni dei sistemi sanitari e dei cittadini.³²

In prospettiva sarebbe necessario che questo compito di mantenere un'agenda di ricerca aggiornata su temi prioritari su COVID-19 (o su altre malattie analoghe) venisse assunta da parte di qualche istituzione pubblica, che affini ulteriormente i metodi di lavoro (assicurando una composizione del gruppo che rifletta i diversi punti di vista dei soggetti interessati, inclusi cittadini e pazienti, insieme a competenze multiprofessionali e multidisciplinari, e adottando metodi formali e trasparenti per il raggiungimento del consenso), con aggiornamenti periodici e con programmi di finanziamento adeguati, tempestivi e coerenti.

Farsi cogliere impreparati una volta è grave.¹ Anche gli epidemiologi, che per formazione e mezzi avrebbero potuto avvertire prima i rischi della pandemia, non hanno saputo segnalare con sufficiente forza e tempestività i pericoli e suggerire interventi appropriati. Non imparare da questa esperienza sarebbe ancora più grave, per la credibilità del sistema politico, della comunità scientifica nel complesso e per le responsabilità che inevitabilmente ricadrebbero su coloro che avrebbero dovuto e potuto prepararsi meglio – e anche su tutti i soggetti dai quali dipende la capacità di fare ricerca in modo serio, coordinato e utile per la società, curando anche le modalità corrette di comunicazione dei risultati e delle incertezze. Siccome questa capacità non si può improvvisare, è necessaria una progettazione con obiettivi scientifici, organizzativi e di comunicazione, per la creazione di una rete di ricerca per la sanità pubblica, anche territoriale, che non può essere limitata a pochi centri definiti di eccellenza. Senza queste condizioni di fondo, risultati come quelli ottenuti dallo studio RECOVERY in UK (175 ospedali partecipanti, oltre 11.000 pazienti randomizzati in pochissimo tempo) non saranno mai raggiungibili.

Attualmente c'è incertezza sulla possibilità di una ripresa della pandemia da COVID-19 nel prossimo autunno-inverno. Ma se, fortunatamente, non dovesse ripresentarsi il SARS-CoV-2, sembra quasi inevitabile che in futuro ci saranno altre pandemie, probabilmente di origine zoonotica. Le incertezze riguardano solo aspetti di dettaglio, come il nome della prossima malattia e il tempo e luogo da cui partirà.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: si ringraziano Elena Parmelli e Ugo Fedeli per il loro iniziale contributo al gruppo di lavoro. Un ringraziamento particolare a Stefania Salmasso che ha letto e commentato il lavoro, fornendo preziosi suggerimenti.

Data di sottomissione: 15.07.2020

Data di accettazione: 21.09.2020

BIBLIOGRAFIA

- Fubini L. Un mondo a rischio – L'importanza della prontezza all'azione. DoRS, Centro regionale per la promozione della salute, Regione Piemonte 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.dors.it/page.php?idarticolo=3442>
- Carradori T, Bravi F, Valpiani G, De Vogli R. Covid-19: lezioni dall'emergenza. *Salute internazionale* 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.saluteinternazionale.info/2020/06/covid-19-lezioni-dalla-emergenza/>
- Saracci R. Prevention in Covid-19 time: from failure to future. *J Epidemiol Community Health* 2020;74(9):689-91.
- Gallus S, Lugo A, Gorini G. No double-edged sword and no doubt about the relation between smoking and Covid-19 severity. *Eur J Intern Med* 2020;77:33-35.
- Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020;80(6):639-45.
- Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in Covid-19 research. *BMJ* 2020;369:m1847.
- Knottnerus JA, Tugwell P. Methodological challenges in studying the Covid-19 pandemic crisis. *J Clin Epidemiol* 2020;121:A5-7
- AlFA. Covid-19: studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal Tocilizumab. Comunicato stampa n. 600. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>
- RECOVERY trial. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
- Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening Covid-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(5):1-11.
- Food & drug administration. Remdesivir EUA Letter of Authorization. Foster City, California, FDA, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
- European medicines agency. First Covid-19 treatment recommended for EU authorization, Amsterdam, EMA, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf
- UK Department of health and social care. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government>.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson J et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19: preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
- London AJ, Omatode OO, Mello MM, Keusch GT. Ethics of randomized trials in a public health emergency. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(5): doi: 10.1371/journal.pntd.0006313
- Agenzia italiana del farmaco. Sperimentazioni cliniche – Covid-19. AlFA 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>
- Addis A, Genazzani A, Trotta MP, Magrini N. Promoting Better clinical trials and drug information as public health interventions for the Covid-19 emergency in Italy. *Ann Intern Med* 2020; 16:M20-3775.
- National institute for health and care excellence. Methods for the development of NICE public health guidance (third edition) 2012. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-d-glossary-of-study-designs>
- Nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica (536/2014), disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>
- WHO Working Group on Ethics and Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/teams/research-for-health/covid-19>
- World health organization. Ethical standards for research during public health emergencies: distilling existing guidance to support Covid-19 R&D (2020). Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RFH-20.1>
- Lipsitch M, Sverdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N Engl J Med* 2020;382(13):1194-96.
- Harris C, Carson G, Baillie JK, Horby P, Nair H. An evidence-based framework for priority clinical research questions for Covid-19. *J Glob Health* 2020;10(1):011001.
- Callaway E, Ledford H, Mallapaty S. Six months of coronavirus: the mysteries scientists are still racing to solve. *Nature* 2020;583(7815):178-79.
- Norwegian institute of public health. NIPH Systematic and living map on Covid-19 evidence, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.normesk.no/forskningkart/NIPH_ipcMap.html
- Centre of research in epidemiology and statistics. Pharmacologic treatments for Covid-19 patients. CRESS-UMR, 2020. Disponibile all'indirizzo: https://covid-nma.com/living_data/index.php
- Radon K, Saathoff E, Pritsch M, et al. Protocol of a population-based prospective Covid-19 cohort study Munich, Germany (KoCo19). *BMC Public Health* 2020;20(1):1036.
- OpenSAFELY. Disponibile all'indirizzo: <https://opensafely.org/>
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with Covid-19-related using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430-36.
- Randomised evaluation of Covid-19 therapy. UK RECOVERY trial University of Oxford 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.recoverytrial.net/>
- Aronson JK, DeVito N, Ferner RE, Mahtani KR, Nunan D, Plüdderman A. The ethics of Covid-19 treatment studies: too many are open, too few are double-masked. Centre for evidence-based medicine (CEBM) 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cebm.net/covid-19/the-ethics-of-covid-19-treatment-studies-too-many-are-open-too-few-are-double-masked/>
- Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet* 2011;378(9805):1777-78.