
	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

Titolo dello Studio:	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche di infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica (CoV-Ped)</b>
Codice dello Studio	2082_OPBG_2020
Versione del Protocollo:	Versione 5
Data:	26-3-2020
Promotore:	SITIP Società di Infettivologia Pediatrica e SIP Società italiana di Pediatria
Centro Coordinatore:	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS
Responsabile Scientifici:	Dr. Guido Castelli gattinara (SITIP) Dr. Alberto Villani (SIP)
Informazioni di Contatto	email: <a href="mailto:guido.castelligattinata@opbg.net">guido.castelligattinata@opbg.net</a>

### APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO



I Responsabili Scientifici:

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

Data 26-3-2020



Dr. Guido Castelli Gattinara

Dr. Alberto Villani

	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

Indice

Background e rationale.....	3
Obiettivi dello studio.....	3
Disegno dello studio.....	4
Popolazione in studio .....	4
Criteri di inclusione.....	4
Criteri di esclusione .....	5
Variabili.....	5
Metodi dello studio .....	5
Dimensione del campione.....	5
Procedura di arruolamento .....	5
Procedura di follow-up.....	6
Definizione di conclusione dello studio.....	6
Gestione dei dati.....	6
Conservazione dei dati .....	6
Piano Statistico.....	7
Gestione Della Sicurezza .....	7
Aspetti Amministrativi.....	7
Finanziamenti dello studio .....	7
Considerazioni Etiche .....	7
Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati .....	8
Conflitto di interessi.....	9
Responsabilità e Politiche Di Pubblicazione .....	9
Ruolo del promotore e degli sperimentatori .....	9
Proprietà dei dati .....	9
Politiche di pubblicazione.....	9
Bibliografia .....	9

 <p>Società Italiana di <b>Pediatria</b></p>	<p><b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b></p>	 <p><b>SITIP</b> SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA</p>
<p>Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5</p>		

## Background e razionale

L'attuale epidemia causata dal virus SARS-Cov-2 sta interessando progressivamente tutte le Regioni italiane. Essendo un virus di nuova identificazione e destinato a modificarsi nel corso dell'epidemia, poco si sa sulla sua reale contagiosità, virulenza e mortalità, se non dai dati forniti dagli studi cinesi (Munster 2020, Fauci 2020). Ancor più scarse sono le informazioni relative all'età pediatrica, ove comunque ci si attende una bassa frequenza di complicanze. Sembra infatti che nei bambini l'infezione possa decorrere prevalentemente in maniera pauci- o asintomatica e che raramente la polmonite associata al virus possa evolvere in insufficienza respiratoria. Tuttavia sembra che i lattanti siano più suscettibili al SARS CoV-2 (Dong 2020).

Non è ancora nota la capacità di risposta immunologica nell'infanzia che potrebbe differenziarsi da quella dell'adulto, capace di produrre le IgM specifiche contro SARS-CoV-2 solitamente entro 3-5 giorni dall'inizio della malattia, mentre le IgG presentano un titolo 4 volte superiore rispetto a quello della fase acuta solo nella fase di convalescenza (Linee Guida Cinesi 2020 ver.7°).



La Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, insieme e in accordo con la Società Italiana di Pediatria, propone a tutti i Centri Pediatrici di raccogliere a livello nazionale i dati clinici ed epidemiologici delle infezioni da SARS-Cov-2 nei pazienti tra 0 e 18 anni (e 364 giorni) di età al fine di caratterizzare meglio sintomi, decorso, complicanze e possibili coinfezioni/cross-reattività in questa fascia di età. Non può essere escluso infatti che esista una cross reattività con altri coronavirus, o con il calendario vaccinale, che potrebbe indurre una certa protezione immunologica.

A tale scopo verrà divulgata ai Centri interessati una scheda strutturata di raccolta dati ed effettuata una analisi dei dati raccolti, in collegamento e collaborazione con le altre iniziative di sorveglianza promosse dall'ISS.

## Obiettivi dello studio

Lo scopo primario dello studio è descrivere la frequenza, le manifestazioni cliniche e le complicanze dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica, attraverso la raccolta e analisi prospettica e retrospettiva, anonima e informatizzata di dati clinici ed epidemiologici dei bambini (età 0-17 anni), gestiti nei vari Centri pediatrici e/o infettivologici nazionali, sia a livello ambulatoriale che di ricovero ospedaliero, con diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 su campione respiratorio confermata da uno dei Laboratori riconosciuti dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>1</sup> o con forte sospetto diagnostico (contatto stretto/continuativo [es.familiare] e sintomi di tosse e febbre elevata  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) in assenza di altra patologia infettiva respiratoria documentata.

<sup>1</sup> Circolare Ministero della Salute -9 marzo 2020 - allegato n.4  
[https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/2020/03/Circolare\\_9\\_marzo\\_2020.pdf](https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/2020/03/Circolare_9_marzo_2020.pdf)

	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

Ciò permetterà di meglio comprendere alcuni aspetti della diffusione del virus nel nostro Paese, il periodo di latenza, la gamma di manifestazioni cliniche, i fattori prognostici, l'outcome e l'uso di eventuali terapie di supporto e l'interferenza di patologie concomitanti.

Obiettivi secondari sono:

- identificare eventuali fattori prognostici di gravità dell'infezione
- valutare l'assetto anticorpale dei bambini per identificare possibili correlati di protezione.

Trattandosi di studio osservazionale, non prevede modifiche della pratica clinica corrente.

I risultati da esso derivanti potranno aprire nuove prospettive per la gestione dei bambini affetti da infezione da virus SARS-Cov-2.

## **Disegno dello studio**

La ricerca si propone come studio osservazionale prospettico e retrospettivo e prevede il reclutamento consecutivo di un numero il più possibile completo dei bambini e adolescenti infetti, seguiti nei Centri clinici italiani per il periodo della malattia fino alla guarigione.

L'accertamento dell'infezione verrà confermato - in un secondo momento - dalla presenza di anticorpi specifici sul siero dei pazienti, valutando gli assetti anticorpali specifici verso il SARS CoV-2 (anticorpi IgG e IgM) e verso altri coronavirus per identificare possibili correlazioni di protezione, anche in base ad un eventuale protocollo aggiuntivo. Tali indagini sono necessarie per confermare l'infezione COVID-19, anche in considerazione della difficoltà di ottenere nei bambini campioni idonei alla maggior accuratezza diagnostica per i test RT-PCR e NGS quali quelli provenienti dalle basse vie respiratorie (espettorato o BAL).



Nello studio non sono previste terapie sperimentali né modifiche al protocollo assistenziale.

## **Popolazione in studio**

La Popolazione sarà costituita da pazienti pediatrici con infezione da virus SARS-Cov-2, (diagnosi su campione respiratorio confermata da indagini di uno dei Laboratori riconosciuti dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>1</sup> o con forte sospetto diagnostico per contatto stretto/continuativo con soggetto infetto e quadro clinico di patologia infettiva respiratoria, sia gestiti a livello ambulatoriale sia di ricovero ospedaliero.

## **Criteri di inclusione**

- Soggetto di ambo i sessi in età pediatrica o adolescenziale (età 0 – 17 anni)
- con diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 su campione respiratorio (confermata da uno dei Laboratori riconosciuti dall'Istituto Superiore di Sanità) o con forte sospetto diagnostico

 <p>Società Italiana di <b>Pediatria</b></p>	<p><b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b></p>	 <p><b>SITIP</b> SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA</p>
<p>Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5</p>		

(contatto stretto/continuativo [es. familiare] e sintomi di tosse/polmonite e febbre  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) in assenza di altra eziologia infettiva respiratoria documentata

- consenso informato sottoscritto dal genitore del minore/tutore legale.

### **Criteri di esclusione**

Verranno esclusi dallo studio tutti i casi con diagnosi di esclusione confermata da un doppio test negativo o che – se negativi in RT-PCR - abbiano una infezione documentata da altro agente infettivo respiratorio.

### **Variabili**

Per tutti i pazienti arruolati nello studio verranno raccolti dati demografici ed anamnestici e dati clinici e terapeutici. I suddetti dati verranno estrapolati dalle cartelle cliniche dei pazienti e raccolti su database informatizzato, protetto da password, accessibile unicamente dal personale dedicato allo studio e salvato su pc dedicato non inserito in rete. Il paziente sarà identificabile con un codice, noto solo al ricercatore del Centro clinico.

Per ogni soggetto arruolato, se consentito dal proprio tutore legale e siglato nel consenso informato, sarà prelevata, nell'ambito di un prelievo eseguito da buona pratica clinica, un'aliquota aggiuntiva di siero (1,5/2 ml), se possibile all'inizio e alla fine della malattia. Tali campioni – che saranno identificabili solo tramite codice alfanumerico – verranno utilizzati per effettuare la ricerca di anticorpi anti coronavirus SARS CoV-2 e di altri coronavirus, e per identificare gli eventuali correlati di protezione dei bambini verso questi tipi di virus.

L'eventuale residuo dal campione di sangue verrà conservato presso il laboratorio analisi di ciascun centro, sotto la responsabilità del relativo responsabile, per 5 anni dalla conclusione dello studio per eventuali ulteriori ricerche future, sulla base del consenso accordato dal genitore, le cui finalità saranno direttamente correlate a quelle della ricerca originaria.



### **Metodi dello studio**

#### **Dimensione del campione**

Essendo l'obiettivo primario dello studio di tipo descrittivo non si prevede un calcolo formale della numerosità campionaria. Tuttavia si prevede l'arruolamento di circa 10- 15 pazienti per centro nell'arco di 1 anno, anche se il numero definitivo è influenzato dall'andamento dell'epidemia tutt'ora in corso.

#### **Procedura di arruolamento**

Verranno arruolati tutti i casi che rispondono ai criteri di arruolamento a cui i genitori avranno concesso il loro consenso informato firmando l'apposita scheda (Allegato)

	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

### **Procedura di follow-up**

Non è previsto follow-up, ma un controllo a distanza di circa 15 giorni dalla fase acuta viene pianificato per tutti i casi dimessi con tampone ancora positivo per verificare la completa guarigione e/o per escludere una possibile riattivazione virale.

### **Definizione di conclusione dello studio**

Lo studio sarà dichiarato concluso dopo un anno dall'inizio dell'arruolamento.

Dopo aver completato la raccolta e l'analisi dei dati sarà comunicata al CE la fine dello studio.

### **Gestione dei dati**

Tutti i dati sensibili verranno registrati su un database informatizzato e protetto da password, secondo le procedure già in uso presso i vari centri clinici e in particolare presso l'OPBG, e inviate al Centro coordinatore dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, nel pieno rispetto del diritto e della privacy del paziente. Il database, accessibile unicamente dal personale dedicato allo studio, sarà salvato su pc dedicato non inserito in rete, e a sua volta protetto da password.

I dati derivati da questo progetto saranno raccolti su file criptati (livelli di autorizzazione, password, back-up).

I dati raccolti verranno analizzati tramite un database grazie ad un'analisi multivariata STATA.



### **Conservazione dei dati**

I dati dei pazienti saranno gestiti in modo confidenziale e anonimo. Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalle GCP.

I ricercatori sono tenuti a conservare, tutti i dati originali per 15 anni dalla conclusione dello stesso.

L'identificazione di un paziente sarà possibile solo attraverso un codice noto solo all'ospedale/ricercatore conservato sotto la responsabilità del ricercatore responsabile fino a 15 anni dalla fine dello studio.

I documenti dello studio dovranno essere conservati in luogo sicuro per assicurare il mantenimento della confidenzialità e riservatezza insieme al codice di identificazione del paziente ed ai consensi informati firmati per almeno 15 anni e non potranno essere divulgati ad altri senza autorizzazione scritta da parte del Promotore tranne che nella misura necessaria per ottenere il consenso del paziente alla partecipazione allo studio.

 <p>Società Italiana di <b>Pediatria</b></p>	<p><b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b></p>	 <p><b>SiTIP</b> SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA</p>
<p>Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5</p>		

## **Piano Statistico**

Per l'analisi descrittiva verrà svolto il calcolo di frequenze assolute, proporzioni e intervalli di confidenza al 95% nel caso di variabili categoriche; indici di tendenza centrale (media o mediana) e di dispersione (deviazione standard o intervallo interquartile e range della distribuzione) nel caso di variabili quantitative. Verrà valutata la forma delle distribuzioni delle variabili continue con il test per la normalità di Shapiro-Wilk. Verranno condotte analisi bivariate per studiare la relazione tra le principali variabili. Il confronto tra valori medi verrà effettuato con l'utilizzo del T test o con l'analisi della varianza; dove opportuno verrà utilizzato il test di Mann Whitney o di Kruskal-Wallis per valutare il confronto tra ranghi nelle distribuzioni asimmetriche. Il confronto fra proporzioni verrà effettuato con il test del Chi-quadro o con il test esatto di Fisher quando opportuno. Sulla base delle ipotesi emergenti dall'analisi bivariata verrà valutato l'utilizzo esplorativo di tecniche di analisi multivariata. I dati verranno elaborati con il pacchetto statistico STATA, versione 13.

## **Gestione Della Sicurezza**

Nessun rapporto di sicurezza sarà affrontato, poiché non esiste alcun rischio per i pazienti derivante dallo studio. Tale studio non comporta infatti alcun cambiamento nella strategia diagnostica e terapeutica del paziente.

Invece può produrre progressi scientifici che possono poi diventare applicabili ai futuri pazienti.

## **Aspetti Amministrativi**

Non è prevista alcuna attività amministrativa a carico dell'Ospedale Bambino Gesù.



## **Finanziamenti dello studio**

Lo studio non avrà finanziamenti specifici.

Non è previsto alcun costo a carico dell'Ospedale Bambino Gesù.

## **Considerazioni Etiche**

Si dichiara che lo studio verrà condotto in conformità ai principi etici e di buona pratica clinica. Le informazioni relative al paziente sono assenti, in ogni caso verrebbero trattate in base alla direttiva 95/46 / CE del Parlamento europeo e del consiglio del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche e del trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, ma anche alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali ed i regolamenti locali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche.

	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

E' stato richiesto il parere del Comitato Etico in quanto il protocollo di studio, ogni emendamento del protocollo, il consenso informato ed ogni altra informazione per i pazienti dovranno essere da questo approvati.

Il data and safety monitoring board (DSMB) viene considerato non applicabile, in quanto si tratta di uno studio di ricerca non interventistico e che quindi non comporta alcun rischio per il paziente.

I partecipanti verranno informati sul loro diritto alla privacy e sulle modalità di gestione e trattamento dei dati personali raccolti, in base a quanto previsto dall'art. 13 del D.lgs. 30 giugno 2003, n. 19.

### **Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati**

Il consenso informato verrà somministrato dal medico specialista ospedaliero o di famiglia che accoglie o segue il bambino a cui è stata sospettata o accertata una infezione da virus SARS-Cov-2.

In tale occasione e se le condizioni sono adeguate il medico specialista propone al paziente/genitori di essere coinvolto nel progetto di ricerca. A tale scopo verranno illustrati in modo semplice gli ambiti della ricerca, e le possibili ricadute dello studio. L'informazione dovrà essere chiara e comprensibile, obiettiva, veritiera e quanto più possibile esaustiva riguardante lo studio. Il processo informativo verrà inoltre modulato sulla base delle richieste del paziente, fornendo il tempo e il luogo più adeguato alle sue specifiche esigenze, con una gradualità delle notizie e tenendo conto delle persone che il paziente intende rendere partecipi.

Il modulo del consenso firmato e le schede informative verranno prodotte in duplice copia: la prima copia firmata in calce dal paziente (per presa visione), da entrambi i genitori/tutori legali e dal sanitario, sarà archiviata assieme alla documentazione clinica e resa disponibile al probando qualora ne faccia richiesta; la seconda copia verrà rilasciata al paziente.

Non verranno in alcun modo trattati dati personali, mentre le altre informazioni saranno trattate in conformità delle leggi vigenti, le schede di raccolta dati saranno anonimizzate mantenendo esclusivamente la data di nascita, il sesso e le eventuali comorbidità che presenta il paziente.



Il consenso informato sarà raccolto secondo il foglio informativo ed il modello allegati. Si ribadisce che trattandosi di studio osservazionale, esso non prevede modifiche della pratica clinica corrente.

In sede della consulenza verrà illustrata in maniera chiara la possibilità di interrompere la sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento. In tal caso, i dati relativi al paziente saranno cancellati dal database.

Ai pazienti non saranno forniti incentivi per partecipare a questo studio.

Per pazienti deceduti o irrintracciabili, si chiederà l'autorizzazione a procedere in assenza del consenso al Garante della privacy, come previsto da normativa vigente.



	<b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b>	
Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5		

### **Conflitto di interessi**

Tutti gli sperimentatori dichiarano di non avere conflitti di interesse

### **Responsabilità e Politiche di pubblicazione**

Lo studio sarà registrato in uno o più registri pubblici degli studi clinici. Dopo il completamento dello studio sarà presentato un manoscritto per la pubblicazione con tutti i punti-chiave finali.

### **Ruolo del promotore e degli sperimentatori**

Il promotore è la Società Italiana di infettivologia pediatrica insieme alla Società Italiana di Pediatria

### **Proprietà dei dati**

La proprietà dei dati è del promotore e condivisa con gli sperimentatori.

### **Politiche di pubblicazione**

I risultati ottenuti verranno presentati al pubblico, in forma anonima, come presentazioni a congressi e pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer reviewed* nella categoria “infectious diseases” o “pediatrics” e saranno resi noti alla conclusione dello studio. La politica delle pubblicazioni seguirà il criterio di nominare gli autori e i Centri in relazione al contributo fornito.

### **Bibliografia**

Cheng AC - An outbreak of COVID-19 caused by a new coronavirus: what we know so far.

<https://orcid.org/0000-0003-3152-116X>

Dong Y et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702



Fauci AS. et al. Covid-19 — Navigating the Uncharted

N Engl J Med February 28, 2020 OI: 10.1056/NEJMe2002387

Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 Versione 7° - Pubblicate in Commissione della Salute Nazionale della R.P.C. e dall'Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C. - Pubblicate in data 3/3/2020

Liu W. et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China

NEJM February 2020

 <p>Società Italiana di <b>Pediatria</b></p>	<p><b>Studio multicentrico sulle caratteristiche cliniche e immunologiche dell'infezione da virus SARS-Cov-2 in età pediatrica</b></p>	 <p><b>SITIP</b> SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA</p>
<p>Cod.Prot. 2082_OPBG_2020 Data: 26-03-2020 Versione: 5</p>		

Munster VJ. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment  
N Engl J Med 2020; 382:692-694 DOI: 10.1056/NEJMp2000929

Sun P. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence Medical Virology - 25 February  
2020 - <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>

Xu Yi et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal  
viral shedding Nature medicine 2020 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>