

SINOSI	
Titolo del protocollo	Studio clinico randomizzato controllato open label per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione di idrossiclorochina più azitromicina versus idrossiclorochina in pazienti affetti da polmonite da COVID-19.
Numero EudraCT	2020-001802-50
Versione	1.1 del 18 Aprile 2020
Codice	AZI-RCT-COVID19
Promotore	Università del Piemonte Orientale (UPO), via Duomo 6, 13100 Vercelli
Principal investigator	Pier Paolo Sainaghi
Obiettivo primario	Valutare la superiorità della combinazione terapeutica di Idrossiclorochina più Azitromicina in pazienti ricoverati in ospedale per polmonite da COVID-19 di gravità lieve/moderata rispetto alla terapia con idrossiclorochina (attuale trattamento standard più comunemente utilizzato) nel favorire la guarigione clinica durante il ricovero.
Obiettivi secondari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valutare la superiorità della combinazione di Idrossiclorochina più Azitromicina rispetto ad idrossiclorochina nel prevenire il peggioramento clinico incluso l'avvio di ventilazione non invasiva o ingresso in terapia intensiva. 2. Valutare la superiorità della combinazione di Idrossiclorochina più Azitromicina rispetto ad idrossiclorochina nel ridurre la mortalità per tutte le cause 3. Valutare la sicurezza della combinazione di Idrossiclorochina più Azitromicina rispetto ad idrossiclorochina in termini di eventi avversi con particolare attenzione alle alterazioni elettrocardiografiche dell'intervallo QT. 4. Valutare la superiorità della combinazione di Idrossiclorochina più Azitromicina rispetto ad idrossiclorochina in termini di clearance virale. 5. Valutare i livelli degli indici infiammatori in particolare la PCR e loro correlazione con i due protocolli di trattamento. 6. Valutare parametri di laboratorio prognostici di gravità di malattia (LDH, conta linfocitaria, D-dimero) e loro correlazione con i due protocolli di trattamento 7. Valutare l'andamento del rapporto PaO₂ / FiO₂ e correlazione con i due protocolli di trattamento 8. Valutare l'evoluzione clinica di popolazioni a maggior rischio di prognosi sfavorevole (anziani, comorbidità cardiovascolari, diabetici, pazienti oncologici etc) in relazione ai due protocolli di trattamento.

Popolazione in studio	La popolazione in studio include i pazienti maggiorenni con polmonite da Covid-19 di recente diagnosi che richiedono assistenza ospedaliera, di gravità lieve/moderata e che comunque non necessitino procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva.
Disegno dello studio	Si tratta di uno studio randomizzato di fase 3 in aperto a due braccia di trattamento di superiorità del regime di trattamento combinato di idrossiclorochina più azitromicina rispetto alla sola idrossiclorochina.
Eleggibilità	
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. età > 18 anni 2. Consenso informato per la partecipazione allo studio 3. Diagnosi molecolare (real time PCR) dell'infezione da SARS-CoV-2 4. Ricovero in Ospedale e diagnosi di polmonite confermata strumentalmente (TAC torace, Rx torace o ecografia polmonare) entro le precedenti 24 ore 5. PaO₂/FiO₂ maggiore o uguale a 200 mm/Hg 6. La presenza di almeno uno dei seguenti: <ol style="list-style-type: none"> a. sPO₂<93% in aria ambiente b. FR≥18 atti/minuto c. Temperatura esterna ≥37°C
Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paziente con sindrome da distress respiratorio con PaO₂/FiO₂ < 200 mm/Hg o in ventilazione non invasiva o in ventilazione invasiva o presenza di shock o ricovero presso Unità di Cura/Terapia Intensiva 2. Uno delle seguenti problematiche cardiologiche: 3. Insufficienza cardiaca grave (NYHA III-IV) 4. Infarto del miocardio in atto o nei 3 mesi precedenti 5. patologia del ritmo cardiaco quali bradicardia con FC<50 b/min o aritmia clinicamente rilevante in atto o pregressa (esclusa tachicardia sinusale). 6. terapia in atto con farmaci antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), 7. prolungamento congenito dell'intervallo QT o altra malattia congenita proaritmogena 8. QTc all'elettrocardiogramma >500 ms eseguito entro le 24 ore precedenti 9. Storia nota di maculopatia. 10. Terapia concomitante con i seguenti farmaci noti allungare il QTc per i quali la prosecuzione terapeutica è ritenuta clinicamente indispensabile (cisapride, terfenadina, pimozide, citalopram, moxifloxacina e levofloxacina) 11. Grave disturbo elettrolitico, che persiste a 24 ore dal ricovero, in particolare K⁺<3 mEq/L 12. Insufficienza renale grave (GFR<10 ml/min) o Insufficienza epatica grave.

	<p>13. Paziente gravida o in allattamento</p> <p>14. Anamnesi positiva per favismo (deficit di G6PD) o per porfiria</p> <p>15. Ipersensibilità nota all'azitromicina o all'idrossiclorochina o ai loro eccipienti</p>
Durata, dosaggio e schedula di trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • il braccio di trattamento riceverà entro 24 ore dal ricovero la terapia di associazione di <ul style="list-style-type: none"> ○ idrossiclorochina 400 mg b.i.d (400 mg x 2, 800 mg/die) il primo giorno poi 200 mg b.i.d (200 mg x 2, 400 mg/die) per 7 giorni. ○ Azitromicina 500 mg 1 cp al giorno per 5 giorni • il braccio di controllo entro 24 ore dal ricovero riceverà la terapia con idrossiclorochina 400 mg b.i.d (400 mg x 2, 800 mg/die) il primo giorno poi 200 mg b.i.d (200 mg x 2, 400 mg/die) per 7 giorni.
Considerazioni statistiche	<p>La dimensione del campione, calcolata congruentemente all'obiettivo primario dato un tasso di successo uguale a 0.70 nel gruppo di controllo e un incremento del 29% nel gruppo sperimentale, un errore $\alpha = 0.05$ (test a due code) ed una potenza statistica = 0.80 ed un rapporto di allocazione: 1:1 è di 72 partecipanti per gruppo.</p>
Analisi statistiche	<p>Un piano di analisi statistica sarà sviluppato e finalizzato prima della chiusura del database dello studio e riguarderà l'analisi di efficacia che sarà condotta sulla popolazione randomizzata per le finalità di cui all'obiettivo primario (ITT) ed un'analisi per protocol (PP) che sarà condotta per completezza e con finalità descrittive. La probabilità di guarigione clinica nei due bracci verrà confrontata utilizzando una regressione di Poisson per dati binari e stima robusta della varianza, mentre il tempo alla dimissione nei due gruppi verrà analizzato utilizzando la regressione di Cox. Le analisi di safety verranno eseguite solo sulla popolazione di safety: tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti in studio (sperimentale o di controllo definita).</p>