

Sinossi	
Titolo del protocollo	PRECOV: studio clinico controllato e randomizzato sugli effetti della idrossiclorochina nella prevenzione di COVID-19 in operatori sanitari a rischio
Numero EudraCT	2020-001987-28
Versione	3 del 05-05-2020
Codice	PRECOV
Promotore	IRCC Ospedale San Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano
Principal investigator	Prof Giancarlo Comi
Obiettivo principale	Valutare l'efficacia del trattamento preventivo con idrossiclorochina nel ridurre il rischio di infezione da SARS-CoV-2 in personale sanitario a rischio
Obiettivi secondari	<p>Valutare l'efficacia del trattamento preventivo con idrossiclorochina nel ridurre la gravità di manifestazioni cliniche di COVID-19</p> <p>Valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento di profilassi per SARS-CoV-2 con idrossiclorochina</p>
End point	<p>End point primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina con tampone nasofaringeo positivo per SARS-CoV-2 fra il giorno +3 ed il giorno +28 di trattamento rispetto ai controlli <p>End point secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina con positività degli anticorpi anti SARS-CoV-2 al giorno +42 (28 +14) rispetto ai controlli • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina con due o più manifestazioni cliniche tipiche di COVID-19 (tosse secca, dispnea, febbre, faringodinia, mialgie, disgeusia o anosmia, congiuntivite, nausea vomito o diarrea)

	<ul style="list-style-type: none"> • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina con polmonite interstiziale da SARS-CoV-2 • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina ospedalizzati per COVID-19 • Proporzione dei soggetti trattati con idrossiclorochina che accedono alla terapia intensiva • Proporzione dei soggetti in trattamento di profilassi con idrossiclorochina che presentano eventi avversi e eventi avversi gravi
Disegno dello studio	<p>Studio sperimentale, farmacologico, di fase III, randomizzato e controllato, in singolo cieco, a due bracci paralleli, in cui in personale sanitario a rischio viene confrontato il rischio di infezione a 28 giorni nel gruppo trattato con idrossiclorochina rispetto ai controlli. La durata dello studio è di 42 giorni, con una durata di 28 giorni della fase di trattamento. L'estensione da 28 a 42 giorni si deve al test anticorpale che sarà effettuato ad una distanza di 14 giorni dalla fine del trattamento al fine di catturare l'eventuale positivizzazione del test che verrà ritenuta espressione di un'infezione intercorsa entro i 28 giorni di trattamento. Verrà effettuata un'analisi di futilità quando tutti i soggetti avranno completato 14 giorni di trattamento. Se l'analisi evidenzierà l'inefficacia del trattamento preventivo con idrossiclorochina lo studio verrà considerato concluso. Se l'analisi evidenzierà un'efficacia dell'intervento ancora una volta lo studio verrà ritenuto concluso ed a tutti i partecipanti verrà offerto il trattamento. Se infine l'analisi di futilità non consentirà di rigettare o accettare l'ipotesi alla base dello studio si continuerà il follow-up secondo l'assegnazione iniziale al braccio di trattamento o controllo fino al 28esimo giorno. Per l'analisi di futilità verrà utilizzato l'end point primario (positività al tampone). End point primario e secondari verranno ripetuti anche al giorno 28 solo nel caso in cui lo studio venga proseguito fino a tale tempo, ad esclusione degli esami sierologici che verranno effettuati al giorno 42. Un External Advisory Board avrà l'incarico di effettuare l'analisi di futilità e di suggerire al comitato scientifico la decisione sulla prosecuzione o meno dello studio.</p>
Popolazione in studio	<p>La popolazione in studio include il personale sanitario dell'Ospedale San Raffaele di Milano a rischio di infezione da Sard-CoV-2 (medici, infermieri, fisioterapisti, tecnici di laboratorio, di radiologia e di neurofisiologia, ausiliari).</p>

Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consenso informato per la partecipazione allo studio 2. Età compresa tra i 18 ed i 70 anni 3. RT-PCR negativo per Sars-CoV-2 4. Test anticorpale per Sars-CoV-2 negativo
Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presenza di co-morbilità o assunzione concomitante di farmaci che possono interferire col rischio di contrarre l'infezione o influenzarne il decorso: diabete, insufficienza cardiaca, patologie neoplastiche, ecc) 2. Trattamenti immunoattivi in corso 3. Stato di gravidanza o allattamento 4. Controindicazioni all'utilizzo di idrossiclorochina: <ol style="list-style-type: none"> a. Storia di ipersensibilità o allergia ad idrossiclorochina b. Deficit di glucosio-6 fosfato deidrogenasi c. Porfiria d. Psoriasi e. Peso < 40 kg f. Pregressa riferita retinopatia o disturbi del campo visivo o concomitante assunzione di farmaci noti per indurre retinopatia (es tamoxifene); g. Pregresse disritmie cardiache ventricolari o condizioni proaritmiche (es bpm < 50/min); h. Utilizzo concomitante di digossina o di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alofantrina), insulina o ipoglicemizzanti orali, fenilbutazone, ciclosporina, meflochina o altri antimalarici, farmaci antiepilettici i. Insufficienza renale cronica di grado severo (clearance della creatinina < 10 ml/min) 5. Assunzione di idrossiclorochina per qualsiasi dose, durata e motivazione negli ultimi 6 mesi 6. Pregressa diagnosi di COVID-19 o pregressi sintomi suggestivi di malattia
Durata, dosaggio e scheda di trattamento	<p>Il braccio sperimentale riceverà il trattamento con idrossiclorochina al dosaggio di 400 mg/die (dosaggio comunemente utilizzato in cronico per il trattamento di patologie reumatologiche). Tale trattamento verrà continuato fino al giorno 28 (prevista eventuale</p>

	<p>interruzione in caso l'analisi di futilità prevista al giorno 14 metta in evidenza l'inefficacia del trattamento)</p> <p>A seguito dell'analisi di futilità, qualora il trattamento con idrossiclorochina risultasse efficace, verrà offerta anche ai controlli fino al giorno 28 la somministrazione del farmaco al medesimo dosaggio.</p>
Considerazioni statistiche	<p>Dai dati storici relativi all'Ospedale San Raffaele riferiti al mese di Marzo 2010 il 15% del personale sanitario a rischio ha contratto l'infezione nell'arco di un mese. Considerando che la frequenza attesa di infezione dovrebbe essere minore nei mesi di maggio/giugno, per il miglioramento intervenuto nelle misure di protezione individuale, è stata stimata una frequenza di infezione del 10% nel gruppo di controllo. Con 1000 soggetti con un'allocazione al 50% al braccio attivo e al braccio di controllo e un drop-out rate del 10% sarà preservata la probabilità di errore di tipo II al di sotto del 20% (potenza 80%) per rilevare una riduzione del 50% nel numero degli operatori contagiati (dal 10% al 5%).</p> <p>Le stopping rules saranno dettagliate nel piano di analisi statistica (SAP) dello studio. In breve, per lo stop per efficacia è stata prevista una alpha spending function così distribuita: $p=0.003$ all'analisi ad interim e $p=0.047$ all'analisi finale.</p> <p>Per lo stop per futilità verrà condotta un'analisi di potenza condizionale, e lo studio verrà sospeso se la probabilità di avere un risultato significativo alla fine dello studio, dati i risultati raccolti al giorno 14, sarà $<20\%$.</p>
Analisi statistiche	<p>L'analisi dell'efficacia verrà condotta sull'intera popolazione arruolata per le finalità di cui all'obiettivo primario (ITT); un'analisi per protocol (PP) sarà condotta per completezza e con finalità descrittive.</p> <p>Il rischio di infezione dei due bracci verrà confrontato usando il test chi-quadrato (in forma asintotica). Sarà inoltre calcolato l'RR, con il relativo intervallo di confidenza bilaterale al 95%, per facilitare il confronto dei rischi sopra citati da un punto di vista descrittivo.</p> <p>Le analisi di safety verranno eseguite solo sulla popolazione di safety: tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.</p> <p>Il livello convenzionale di 0.05 per la significatività statistica sarà adottato per valutare i p-value.</p> <p>I calcoli statistici verranno eseguiti utilizzando il software statistico R.</p>

