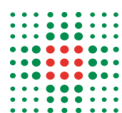


SINOSI

Titolo	Protect: studio randomizzato con idrossiclorochina vs osservazione per la prevenzione e il trattamento precoce della malattia da coronavirus (COVID-19)
Titolo breve/ Acronimo	PROTECT
Codice protocollo	IRST 100.47 EudraCT: 2020-001501-24
Fase	Studio clinico di fase II
Disegno dello studio	Studio clinico italiano in aperto, con randomizzazione a cluster, interventistico I partecipanti saranno randomizzati a ricevere: Braccio A) idrossiclorochina vs Braccio B) Osservazione (randomizzazione 2:1).
Background e Razionale	<p>Una nuova polmonite causata da un patogeno precedentemente sconosciuto è comparsa a Wuhan a dicembre 2019. L'agente patogeno è stato presto identificato come un nuovo coronavirus (2019-nCoV), che è strettamente correlato alla sindrome respiratoria acuta grave. Attualmente, non esiste né un trattamento specifico né una profilassi contro il nuovo virus SARS-CoV-2 in pazienti sani e oncologici.</p> <p>L'attuale situazione di emergenza rende necessario lo sviluppo urgente di strategie di prevenzione in grado di proteggere le persone ad alto rischio di infezione, in particolare i conviventi di pazienti con diagnosi di COVID-19.</p> <p>Un motivo chiave per tale approccio preventivo sono le elevate stime dei tassi di attacco secondari di SARS-CoV-2 nelle famiglie e tra i contatti stretti.</p> <p>I farmaci antivirali somministrati poco dopo l'insorgenza dei sintomi possono ridurre la diffusione dell'infezione riducendo la carica virale nelle secrezioni respiratorie dei pazienti (la carica virale di SARS-CoV-2 nell'espettorato raggiunge un picco circa 5-6 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e dura fino a 14 giorni) e un trattamento profilattico mirato dei contatti potrebbe ridurre il rischio di infettarsi.</p> <p>L'utilizzo di un trattamento antivirale (in particolare per i pazienti con COVID-19 non trattati e sottoposti solo ad osservazione durante la quarantena a domicilio) e la profilassi richiedono un'adeguata disponibilità del farmaco e una elevata sicurezza. L'idrossiclorochina è un farmaco disponibile per la chemioprolifassi e il trattamento della malaria. È registrato e usato come farmaco antireumatico. Ha una lunga storia, è sicuro e ben tollerato alle dosi standard.</p> <p>Inoltre, l'idrossiclorochina mostra un'attività antivirale in vitro contro i coronavirus e in particolare contro SARS-CoV-2.</p> <p>L'idrossiclorochina può essere un farmaco promettente per la prevenzione e la</p>



cura di COVID-19. Se assunta giorni prima dell'introduzione del virus è in grado di raggiungere una concentrazione sierica variabile in un range di EC50 di 6,25 e 5,85 micromolare, dopo 24 e 48 ore.

Sulla base di studi di modelli farmacocinetici fisiologici e di risultati di dati in vitro, è stata dimostrata la possibilità di raggiungere elevate concentrazioni di idrossiclorochina nel tessuto polmonare.

Una singola dose di idrossiclorochina di 800 mg può fornire una concentrazione nel tessuto polmonare che è più di venti volte superiore ai valori di EC50 necessari per inibire SARS-CoV-2 nel polmone al giorno 1.

E' plausibile che una singola dose di 400 mg o addirittura 200 mg possa fornire un'adeguata concentrazione nel tessuto polmonare per inibire SARS-CoV-2, anche in considerazione del fatto che l'emivita dopo una singola dose di 200 mg è di 22 giorni. Le concentrazioni nel sangue possono non essere sufficienti per sradicare il virus; tuttavia, la prevenzione del danno polmonare può convertire questa infezione mortale in un'infezione delle vie respiratorie superiori.

Diversi farmaci, come la cloroquina, sono stati usati in pazienti con SARS o MERS. Sono stati condotti test standard per misurare gli effetti di questo composto sulla citotossicità, sulla carica virale e sulla capacità di infezione del 2019-nCoV. La cloroquina ha bloccato l'infezione da virus a bassa concentrazione micromolare e ha mostrato un elevato indice di selettività.

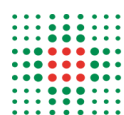
È noto che la cloroquina e idrossiclorochina bloccano l'infezione virale aumentando il pH endosomiale necessario per la fusione delle cellule virali e la glicosilazione delle proteine virali di superficie. Oltre alla sua attività antivirale, la cloroquina ha un'attività immunomodulante, che può potenziare sinergicamente il suo effetto antivirale in vivo.

Numerosi studi clinici con idrossiclorochina per il trattamento di COVID-19 sono in corso in Cina (NCT04261517 e NCT0437693). Del primo studio sono disponibili dati preliminari, ma non sono conclusivi a causa della piccola dimensione del campione.

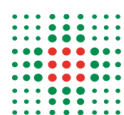
Man mano che la malattia COVID-19 si diffonde, vengono compiuti sforzi per ridurre la trasmissione attraverso interventi di salute pubblica basati sull'isolamento dei casi e sulla ricerca dei contatti. Tale strategia può contribuire a ridurre la dimensione complessiva di un focolaio, ma non è sufficiente per il controllo dell'epidemia di COVID-19 quando il numero di riproduzione di base (R_0) è superiore a 1,5 o la percentuale di contatti tracciati è inferiore all'80%. Un altro presupposto è che l'isolamento dei casi sia efficace al 100% nell'arresto della trasmissione, ma il confinamento a casa di individui e contatti infetti è una sfida, l'efficacia è variabile e un monitoraggio rigoroso comporta una notevole quantità di risorse sanitarie pubbliche.

Pertanto il nostro istituto sta pianificando uno studio controllato randomizzato a grappolo con idrossiclorochina verso osservazione per la prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) in soggetti sani con un rischio di infezione

	intermedio-alto e il trattamento di pazienti con COVID-19 confermata in fase precoce.	
Durata dello Studio e Tempistiche	<p>Inizio dello studio (FPFV): Aprile 2020</p> <p>Termine del reclutamento (LPFV): Luglio 2020</p> <p>Termine del trattamento (LP off treatment): Ottobre 2020</p> <p>Termine del Follow-up (LPLV): Marzo 2021</p> <p>La durata totale dello studio è di 12 mesi; 3 mesi per l'arruolamento, 3 mesi di trattamento e ulteriori 6 mesi di follow up.</p>	
Obiettivi	Obiettivi	Endpoints
Obiettivi primari	<p>Gruppo 1: Prevenzione dell'insorgenza di COVID-19 o dei sintomi correlati nei membri del nucleo familiare / contatti di pazienti con COVID-19 entro un mese dalla randomizzazione.</p> <p>Gruppo 2: Efficacia dell'idrossiclorochina nei pazienti con COVID-19 in fase precoce entro 14 giorni dalla randomizzazione.</p>	<p>Gruppo 1: l'endpoint primario è la percentuale di soggetti del Gruppo 1, che diventano sintomatici e / o positivi in ciascun braccio entro 1 mese dalla randomizzazione.</p> <p>Gruppo 2: l'endpoint primario è la percentuale di soggetti del Gruppo 2 che diventano negativi in ciascun braccio entro 14 giorni dalla randomizzazione.</p>
Principali Obiettivi secondari	<ol style="list-style-type: none"> confrontare l'efficacia della profilassi con l'idrossiclorochina nella prevenzione dell'infezione da COVID-19 (positivizzazione) in una popolazione di soggetti sani composta da membri della famiglia / contatti di pazienti con COVID-19. confrontare l'efficacia confrontare nei sottogruppi di popolazione identificati dai fattori di stratificazione confrontare l'efficacia dell'idrossiclorochina nei pazienti con COVID-19 in fase precoce entro 1 mese dalla randomizzazione, nella popolazione complessiva e nei 	<ol style="list-style-type: none"> percentuale di soggetti che divengono positivi per COVID-19 in una popolazione di soggetti sani composta da membri della famiglia e/o contatti di pazienti con COVID-19 entro 1 mese dalla randomizzazione. percentuale di soggetti del Gruppo 2 che diventano negativi in ciascun braccio di trattamento entro 14 giorni dalla randomizzazione nei sottogruppi di popolazione identificati dai fattori di stratificazione. percentuale di soggetti del Gruppo 2 che diventano



	<p>sottogruppi di popolazione identificati dai fattori di stratificazione.</p> <p>4. valutare la tossicità del trattamento con idrossiclorochina nella popolazione di soggetti sani e nei pazienti con COVID-19</p> <p>5. Valutare la qualità della vita (EQ-5D-5L) di pazienti e soggetti sani</p>	<p>negativi in ciascun braccio di trattamento entro 1 mese dalla randomizzazione nella popolazione complessiva e nei sottogruppi di popolazione identificati dai fattori di stratificazione.</p> <p>4. Frequenze assolute e relative di eventi avversi gravi (CTCAE versione 5.0) in entrambi i bracci per la popolazione globale (gruppo 1 e 2)</p> <p>5. Variazione dei punteggi di qualità della vita in diversi punti temporali (settimanali) rispetto ai valori basali nelle popolazioni del gruppo 1 e del gruppo 2.</p>
Numero di soggetti e popolazione	<p>Secondo il disegno di randomizzazione a cluster, approssimativamente 2000 casi indice con COVID-19 saranno randomizzati.</p> <p>Gruppo 1:</p> <p>Soggetti sani, conviventi e/o contatti di pazienti positivi per COVID-19</p> <p>Gruppo 2:</p> <p>Pazienti con COVID-19 confermata, asintomatici o paucisintomatici in confinamento domiciliare</p> <p>Ci aspettiamo che per ogni caso indice con COVID-19, 1,5-2,0 soggetti sani, conviventi e/o contatti parteciperanno allo studio.</p> <p>Poiché fino ad oggi le evidenze sull'epidemiologia dell'infezione COVID-19 sono limitate, la stima della dimensione del campione potrebbe essere aggiornata dopo che un terzo della popolazione sarà stato reclutato e infine modificato secondo un emendamento sostanziale del protocollo.</p>	
Diagnosi e principali criteri di inclusione	<p>Criteri di inclusione:</p> <p>1. Maschi o femmine con età ≥ 18 anni</p> <p>2. Soggetti sani, conviventi e / o contatti di pazienti con COVID-19 (Gruppo 1). In questo gruppo sono inclusi gli operatori sanitari a contatto con pazienti oncologici e/o onco-ematologici.</p> <p>oppure</p>	



	<ol style="list-style-type: none">3. Pazienti con COVID-19 o operatori sanitari a contatto con pazienti oncologici e/o onco-ematologici. COVID-19 positivi, asintomatici o paucisintomatici in confinamento domiciliare che non sono in trattamento con alcun farmaco anti COVID-19 (Gruppo 2)4. Assenza di qualsiasi sintomo compatibile con COVID-19 nell'ultima settimana prima della randomizzazione (febbre > 37,5 ° C, tosse, dispnea) (solo per soggetti del gruppo 1)5. Il trattamento con paracetamolo è accettato solo per i soggetti del gruppo 2.6. Le donne in età fertile e le donne il cui partner è in età fertile devono garantire che loro o il loro partner utilizzino misure contraccettive efficaci durante lo studio e per i 3 mesi successivi7. Il soggetto è in grado di fornire il consenso informato per la partecipazione allo studio (registrato durante un colloquio telefonico o firmato di persona) e accetta di seguire le procedure dello studio.
Trattamento in studio	<p>I partecipanti saranno randomizzati a cluster (randomizzazione 2:1) a ricevere:</p> <p>Braccio A) Idrossiclorochina</p> <p>Soggetti <65 anni: Una dose di carico di idrossiclorochina di 200 mg due volte al giorno ai giorni 1, 2 e 3 seguita da una dose settimanale di idrossiclorochina 200 mg due volte al giorno, 1 giorno a settimana per 3 mesi a partire da 7 giorni dopo il giorno 1.</p> <p>Soggetti >= 65 anni: idrossiclorochina 200 mg due volte al giorno, 1 giorno a settimana per 3 mesi</p> <p>Braccio B) Osservazione.</p>
Significatività e innovazione	<p>Attualmente sono disponibili solo poche informazioni sui pazienti COVID-19 asintomatici. Inoltre, pochi dati sono disponibili sulla prevenzione e la profilassi con agenti attivi come l'idrossiclorochina. Questo protocollo potrebbe fornirci ulteriori informazioni su diversi aspetti legati alla popolazione degli asintomatici e alla prevenzione di COVID-19.</p>