



**VIA MAIL
SITO sì
IFO sì**

**Ai Presidenti degli Ordini
dei farmacisti**

**Ai Componenti
il Comitato Centrale**

Loro Sedi

Si informa che, nell'ambito dell'emergenza COVID-19, in data 8 aprile u.s., l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato una nuova sperimentazione clinica denominata "Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina –" (cfr. all.1-2) che si aggiunge alle sette già in corso - per valutare l'efficacia dell'idrossiclorochina, rispetto allo standard di cura, per il trattamento domiciliare di pazienti che presentano un quadro clinico lieve di COVID-19 e che si trovano in isolamento domiciliare.

Si riportano di seguito le sperimentazioni già autorizzate (data autorizzazione, nome dello studio e del farmaco in sperimentazione, promotore):

- 08/04/2020 - Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina - ASUR-AV5 Ascoli Piceno;
- 30/03/2020 - Tocilizumab 2020-001154-22 (tocilizumab) - F. Hoffmann-La Roche Ltd;
- 27/03/2020 - RCT-TCZ-COVID-19 (tocilizumab) - AUSL – IRCSS di Reggio Emilia;
- 26/03/2020 - Sarilumab COVID-19 (sarilumab) - Sanofi-Aventis Recherche & Développement ;
- 25/03/2020 - Sobi.IMMUNO-101 (emapalumab/ anakinra) – SOBI;
- 22/03/2020 - TOCIVID-19 (tocilizumab) - Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli;
- 11/03/2020 - GS-US-540-5773 (remdesivir) – Gilead;
- 11/03/2020 - GS-US-540-5774 (remdesivir) – Gilead.

Si segnala, inoltre, che in data 9 aprile u.s., l' AIFA ha pubblicato sul proprio sito le nuove indicazioni per gestire il rischio di carenza di idrossiclorochina (Plaquenil), al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti affetti da patologie di ambito reumatologico già in trattamento cronico con idrossiclorochina e assicurare la disponibilità del farmaco anche per i pazienti con malattia COVID-19.

L'Agenzia, considerato il rischio di carenza, suggerisce di intraprendere, adattandole alle esigenze e all'organizzazione locale, le seguenti misure:

- differenziare, tramite l'apposizione dell'indicazione terapeutica sulla ricetta, le prescrizioni "on label" da quelle relative al trattamento della malattia COVID-19;

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093
CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it - e-mail: posta@fofi.it - sito: www.fofi.it

- adottare, ove possibile, dei regimi di distribuzione differenziale per le diverse indicazioni, prevedendo la possibilità di una distribuzione maggiormente controllata (tramite farmacia ospedaliera o distribuzione diretta) delle quote di farmaco da destinare al trattamento dei pazienti COVID-19 (si ricorda, a tale proposito, che l'uso profilattico di idrossiclorochina non è raccomandato al di fuori di studi clinici); tale modalità di distribuzione, inoltre, potrebbe consentire una notevole riduzione degli sprechi: i prodotti disponibili in commercio, anche da importazione, a base di idrossiclorochina contengono generalmente 30 compresse/confezione mentre per un trattamento alle dosi massime consigliate (fino a 7 giorni) ne servono al massimo 16; pertanto, la consegna al paziente della confezione intera genererebbe uno spreco di prodotto; al fine di risparmiare fino al 50% delle dosi, si potrebbe procedere (come già avviene in alcune Regioni) a una divisione del contenuto della confezione, consegnando ai pazienti o un blister da 15 compresse (ove clinicamente appropriato) o comunque la quantità di unità posologiche ritenuta necessaria, che dovrà essere riconfezionata in modo da evitare errori nella gestione della terapia; dovranno, inoltre, essere fornite tutte le indicazioni essenziali per il corretto uso del farmaco e quelle relative a numero di lotto e scadenza della confezione di origine anche ai fini della corretta tracciatura per le eventuali attività di farmacovigilanza; tutte le operazioni dovranno essere effettuate da parte delle farmacie ospedaliere nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei medicinali della Farmacopea Ufficiale (ove applicabili).

Per ogni ulteriore informazione è possibile consultare il sito ai seguenti link:
<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-nuove-indicazioni-aifa-per-gestire-il-rischio-di-carenza-di-idrossiclorochina>

Cordiali saluti.

Roma, 14 aprile 2020

All. 2

**MODULO DI COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE, AGLI ALTRI COMITATI ETICI
E AD AIFA DELLA DECISIONE DEL COMITATO ETICO RELATIVA AL PARERE
UNICO**

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT: 2020-001558-23

A.2 Titolo completo della sperimentazione:

Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients (Hydro-Stop-COVID19 Trial)

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore:

Codice: COFID19_AIFA 17/2020

Versione: 01

Data: 08.04.2020

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE)

(costituito ai sensi del DM 8 Feb 2013)

B.1 Denominazione del CE: COMITATO ETICO DELL'IRCCS ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATIE INFETTIVE LAZZARO SPALLANZANI DI ROMA

B.2 Nome e cognome del Presidente: Cinzia Caporale

B.3 Indirizzo del CE: Via Portuense 292 ROMA (RM)

B.4 Numero di telefono: 06 55170711

B.5 Numero di fax: 06 5594224

B.6 E-mail: comitatoetico@inmi.it

**C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE
(SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)**

C.1 Nome: Procolo

C.2 Cognome: Marchese

C.3 Centro clinico: ASUR Marche

C.4 Indirizzo del centro clinico: Viale Iris n. 1 – 63100 Ascoli Piceno

C.5 Reparto: U.O.C. Cardiologia ASUR AV5

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

D. 1	Data di ricezione della domanda: 07.04.2020	
D. 2	Data di ricezione di informazioni integrative (ove applicabile): 08.04.2020	
D. 3	Modulo di domanda (Appendice 5)	x
D. 4	Documentazione riportata nella lista di controllo del modulo di domanda	x

E. ELEMENTI VALUTATI

(selezionare NA nei casi in cui l'informazione non sia applicabile)

E.1 Dati di qualità del medicinale sperimentale		
Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP sono adeguati		x
Il promotore ha documentato che i prodotti in sperimentazione saranno preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili		x
E.1.1 Eventuali elementi critici riscontrati (<i>testo libero</i>):		
E.2 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia		
Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio		x
E.2.1 Eventuali elementi critici riscontrati (<i>testo libero</i>):		
E.3 Dati clinici		
Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio (non applicabile per studi di fase I e II)	x	☐ NA
Lo studio consentirà di acquisire maggiori informazioni sull'IMP, di migliorare le procedure profilattiche, diagnostiche e terapeutiche o la comprensione dell'eziologia e della patogenesi delle malattie		x
E.3.1 Eventuali elementi critici riscontrati (<i>testo libero</i>):		
E.4 Protocollo		
Gli obiettivi sono coerenti con il razionale scientifico		x
Il disegno dello studio è pertinente e rilevante		x
<u>Sono stati esaminati i seguenti aspetti:</u>		
Mancanza del gruppo di controllo	☐	x NA
Disegno in aperto	x	☐ NA
Assenza di randomizzazione	☐	x NA
Uso del placebo quale gruppo di controllo	☐	x NA

Disegno di equivalenza o di non inferiorità	☐	x NA
Lo schema di trattamento con l'IMP risulta adeguato (via di somministrazione, dosaggio e posologia, durata della terapia)		x
Il trattamento di controllo e lo schema di trattamento sono giustificati	☐	x NA
I criteri di inclusione/esclusione sono appropriati, chiari e ben definiti		x
Gli esami, le visite e le procedure previste (specie se invasive) sono idonei a verificare gli effetti del trattamento		x
La misura di esito primaria è clinicamente rilevante o correlabile a una misura clinicamente rilevante	x	☐ NA
I metodi per rilevare la misura di esito primaria risultano adeguati	x	☐ NA
Il calendario previsto per la rilevazione dei parametri di efficacia è appropriato	x	☐ NA
I parametri selezionati per la valutazione della sicurezza sono congrui		x
Il <i>follow-up</i> ha una durata sufficiente in relazione all'obiettivo dello studio		x
La dimensione campionaria è stata calcolata in funzione della misura di esito primaria dichiarata	x	☐ NA
Il calcolo della dimensione campionaria è corretto in relazione alla potenza prevista per lo studio	x	☐ NA
Il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi		x
La differenza attesa tra i trattamenti confrontati è significativa	x	☐ NA
In caso di studio di equivalenza o di non inferiorità, la differenza considerata non rilevante è sufficientemente ristretta ed accettabile	☐	x NA
Il protocollo è conforme alle linee guida EMA in materia	☐	x NA
Se sì al punto precedente, specificarne i riferimenti (<i>testo libero</i>):		
E.4.1 Eventuali elementi critici riscontrati (<i>testo libero</i>):		
E.5 Aspetti etici		
Il promotore ha documentato che la sperimentazione verrà condotta in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispetta le GCP e le disposizioni normative applicabili		x
I rischi e gli inconvenienti prevedibili sono stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri		x
Il comitato etico è giunto alla conclusione che i		x

benefici previsti dalla sperimentazione, terapeutici e in materia di sanità pubblica, ne giustifichino i rischi

I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio hanno costituito le considerazioni più importanti e sono prevalsi sugli interessi della scienza e della società

x

La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata

☐

x NA

Sono attesi possibili benefici diretti per il soggetto

x

☐ **NA**

Sono attesi possibili benefici per la collettività

x

☐ **NA**

E.5.1 Eventuali elementi critici riscontrati (*testo libero*):

E.6 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

Le informazioni per il paziente sono complete e comprensibili

x

Le procedure previste dal protocollo sono indicate in modo esauriente

x

I disagi ed i rischi cui il paziente potrebbe essere esposto sono ben descritti

x

Le modalità di ottenimento del consenso sono ben esplicitate

x

Le modalità di coinvolgimento di volontari sani sono adeguate

☐

x NA

Le misure adottate per la salvaguardia della *privacy* del soggetto e la tutela dei dati personali sono appropriate, in accordo alla normativa vigente

x

Le modalità di informazione al medico curante sono corrette e complete

☐

x NA

E.6.1 Eventuali elementi critici riscontrati (*testo libero*):

E.7 Aspetti economici e informazioni relative a strutture e personale

Sono stati adeguatamente valutati gli elementi della proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico

☐

x NA

La copertura assicurativa garantisce un'appropriate tutela dei partecipanti

x

Gli importi, le modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura, previsti dall'amministrazione di competenza per gli sperimentatori, sono conformi alle norme vigenti, adeguati rispetto all'impegno richiesto e non tali da costituire elemento determinante per la conduzione della sperimentazione

☐

x NA

E' stata considerata la congruità dell'eventuale indennità per i volontari sani, che non deve essere tale da costituire elemento determinante per la partecipazione alla sperimentazione

☐

x NA

E' stata esaminata l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori

x

La struttura sanitaria dove si svolgerà lo studio è appropriata	x
E' stato verificato che il promotore dichiara di garantire una corretta e rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio	x
E.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati (<i>testo libero</i>):	

F. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

F.1	Sospensione della decisione (ove applicabile)	
F.1.1	Acquisizione di informazioni integrative	☐
F.1.2	Modifiche alla domanda di sperimentazione	☐
F.1.3	Specificare la motivazione per la sospensione della decisione (<i>testo libero</i>):	
F.2	Parere unico favorevole	x
F.2.1	In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti della normativa vigente	xSi ☐ No ☐ NA
F.3	Parere unico non favorevole	☐
F.4	Sperimentazione da condurre presso	
F.4.1	Stessa struttura	☐
F.4.2	Altra struttura	x
F.5	Numero di pazienti previsti nel centro:	NA
F.6	Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	

G. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI NEL RILASCIO DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE (*testo libero*)

Il Comitato Etico ha valutato e approvato la documentazione riportata in elenco nell'appendice n. 5 versione 1.0 del 08.04.2020

H. MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE (si può selezionare più di un'opzione)

H.1	Protocollo	
H.1.1	Rilevanza della sperimentazione	☐
H.1.2	Criteri di inclusione ed esclusione	☐
H.1.3	Gruppo di controllo	☐
H.2	Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	
H.2.1	Procedure per il reclutamento	☐

H.2.2 Foglio informativo, modulo per il consenso informato e procedure	☐
H.2.3 Protezione dei dati personali e confidenzialità	☐
H.3 Aspetti etici	
H.3.1 Valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili	☐
H.3.2 Misure per minimizzare il dolore, il disagio e la paura	☐
H.3.3 Inclusione di persone incapaci di dare validamente il proprio consenso informato e altre popolazioni vulnerabili	☐
H.3.4 Adesione alle norme di Buona Pratica Clinica	☐
H.4 Strutture, personale e aspetti economico-amministrativi	
H.4.1 Idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori	☐
H.4.2 Adeguatezza della struttura sanitaria	☐
H.4.3 Contratto tra promotore e centro clinico	☐
H.4.4 Polizza assicurativa	☐
H.4.5 Indennità per i partecipanti allo studio	☐
H.4.6 Indennità per gli sperimentatori	☐
H.4.7 Adempimenti degli obblighi amministrativi	☐
H.5 Altro	☐
H.5.1 Se sì al punto precedente, specificare:	

I. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE (testo libero)

--

L. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

L.1 Data della seduta: 08.04.2020
L.2 Numero del registro dei pareri del CE: 62/2020
L.3 Componenti del CE presenti e qualifiche:
Cinzia CAPORALE Esperto in bioetica
Lucio CAPURSO Clinico
Alberto CHIRIATTI Medico di medicina generale territoriale
Flavia CICCOPEDI Esperto in materie giuridiche
Giulio Maria CORBELLI Rappresentante dell'associazionismo
Antonio CRISTAURO Clinico
Caterina DI VIGGIANO Rappresentante del settore infermieristico
Giuseppe IPPOLITO Direttore Scientifico (ex officio)
Silvia MURACHELLI Farmacista (ex officio)
Paolo OLIVA Esperto in medicina legale Esterno
Fabrizio PALMIERI Clinico

Patrizio PEZZOTTI Biostatistico
Luca STEARDO Farmacologo

L.3.1 Sostituti permanenti che hanno partecipato alla seduta in vece dei membri *ex officio*: NA

L.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche (*ove applicabile*): NA

L.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (*ove applicabile*): NA

M. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

M.1 Il Comitato Etico, ai sensi del DPCM 17.03.2020 art.17, ha espresso parere unico: Favorevole

- verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. 13 su n. 14:

M.2 Nome e Cognome: Cinzia Caporale

M.3 Data: 08.04.2020

M.4 Firma:



Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients

Hydro-Stop-COVID19 Trial

Principal Investigators: Procolo Marchese, MD, MSc

Co-investigators: under recruitment.

Affiliation: UCO Cardiologia, ASUR-AV5 Ascoli Piceno, Italy
Viale Iris 1, 63100, Ascoli Piceno, Italy
Email: procolo.marchese@gmail.com
Mobile: +39-392-1133283

Financial disclosure

Consapevole delle sanzioni penali nel caso di dichiarazioni non veritiere, di formazione o uso di atti falsi, richiamate dall'art.76 del D.P.R. del 28 Dicembre 2000 n.445 e s.m.i, dichiaro di non trovarmi in alcuna situazione di conflitto di interesse, anche potenziale, ai sensi degli artt.6 e 7 del D.P.R. n.62/2013 e della Deliberazione n.831 del 3 Agosto 2016 dell'Autorità Nazionale Anticorruzione (A.N.A.C.)

BACKGROUND

In late December 2019, an outbreak of an emerging disease (COVID-19) due to a novel coronavirus (named SARS-CoV-2 latter) started in Wuhan, China and rapidly spread in China¹ and outside and has been declared pandemic by WHO on March 12th 2020. It has been shown that an excessive immune response to the SARS-CoV-2 virus would results in hyper-inflammation, with excessive increase of cytokines IL6 and IL10. This may progress to a cytokine storm, followed by multi organ failure and potentially death².

Italy is now facing the COVID-19 wave with more than 86.000 cases and over 9.100 deaths as of March 27th 2020. Notably most of the COVID19 positive subjects are out of Hospital patients even if they have moderate to severe symptoms because of hospitals overcrowding.

Generally, they are only under symptomatic therapy and they could have very rapid clinical deterioration with following hospitalization in very sick state. At least in part this could explain the higher relative lethality of COVID 19 disease in our Country.

There is an urgent need for an effective treatment to treat symptomatic patients in order to limit the number of patients who would need hospitalization because of severe organ damage, but also to decrease the duration of virus carriage in order to limit the transmission in the community.

In critically ill SARS-CoV-2 infected patients, the use of corticosteroids may be harmful³. Among candidate drugs to treat COVID-19, repositioning of old drugs such as Chloroquine and Hydroxychloroquine (HCQ) for use as antiviral treatment sounds as an interesting strategy because knowledge on safety profile, side effects, posology and drug interactions are well known⁴.

Previous studies suggest that chloroquine and HCQ may inhibit the coronavirus through a series of steps. Firstly, the drugs can change the pH at the surface of the cell membrane and thus, inhibit the fusion of the virus to the cell membrane. It can also inhibit nucleic acid replication, glycosylation of viral proteins, virus assembly, new virus particle transport, virus release and other process to achieve its antiviral effects⁵. HCQ clinical safety profile is better than chloroquine ones (during long-term use) and allows higher daily dose⁶ and has fewer concerns about drug-drug interactions⁷.

Moreover HCQ was more effective than chloroquine to inhibit SARS-CoV-2 in vitro. According to physiologically based pharmacokinetic models, a loading dose of 400 mg twice daily of HCQ sulfate given orally, followed by a maintenance dose of 200 mg given twice daily for 4 days is recommended for SARS-CoV-2 infection, as it reached three times the potency of chloroquine phosphate when given 500 mg twice daily 5 days in advance⁸.

Gautret et al. have recently completed an observational uncontrolled non-randomized open-label study⁹ in which twenty hospitalized patients with confirmed COVID-19 were given HCQ sulfate 200 mg three times per day for 10 days. The primary end-point was virological clearance 6 days after inclusion. Six additional HCQ patients were lost to follow-up for early cessation of treatment for several reasons (death, admission to intensive care unit, adverse effects, decision of patients, etc). A group of 16 COVID-19 patients not treated with HCQ served as control group. At day 6 after inclusion, 70% of HCQ patients were virologically cured, versus 12.5% in the control group ($p=0.001$).

HCQ have also immunomodulatory effects and can suppress the increase of immune factors^{10, 11}. In this setting, HCQ may be an ideal drug to use in early treatment of SARS-CoV-2 infection as it can inhibit the virus via its antiviral effects and may also mediate the cytokine storm via its immunomodulatory effects preventing the progression of the disease to a critical, life-threatening state. According to previous background AIFA has recently recognized and authorized HCQ off-label treatment in SARS-CoV-2 infected patients in Italy (March 19th 2020).

OBJECTIVE

To evaluate the efficacy of out-of-hospital treatment with HCQ in the reducing viral loads and need for hospitalization in symptomatic SARS-CoV-2 infected patient who are confined at home.

METHODS

Out-of-Hospital symptomatic confirmed SARS-CoV-2 patients will be included in a pragmatic, randomized, open-label, between-patient trial.

Inclusion criteria. All the following criteria are required:

1. Patients with SARS-CoV-2 infection in a nasopharyngeal sample, with diagnosis carried out in a centralized core-lab.
2. Patients confined at home because their clinical picture was judged by the local Health authorities not severe enough to require hospitalization.
3. Patients with 1 or more of the following symptoms/signs on the day of nasopharyngeal sample: 1) Fever (>37.0° Celsius); 2) Dyspnea; 3) Cough.

Exclusion criteria. One or more of the following:

1. Age <18 years.
2. Allergy to HCQ or chloroquine.
3. Contraindication to treatment with the study drug for one or more of the following conditions: retinopathy, G6PD deficiency, Long-QT syndrome or treatment with drugs associated with QTc prolongation (unless these drugs can be safely discontinued during HCQ treatment). Appendix 1 shows a table, derived from AIFA, which lists these drugs.
4. Breastfeeding and pregnant patients will be excluded based on their declaration and pregnancy test results when required.

Procedures. See also Appendix 2.

Trial Day -2. All the subjects with COVID19 suspected symptoms in which nasopharyngeal sample is executed will be asked to give their **written informed consent** to participate to the study the same day of the test (at patient home) by a trained COVID-team with personal protective equipment according to WHO recommendations (day -2). An information document that clearly indicates the risks and the benefits associated with the participation to the study will be given to each patient. Patients will receive information about their clinical status during care regardless of whether they participate to the study.

Trial day -1. The results of test are available. Patients with positive test will be registered as screened.

Trial Day 0. On day 0, patients with positive test will be contacted by telephone to announce the results of test and provide them all the necessary support. During the phone call, carried out by a clinical investigator, patients will be asked whether they confirm their willingness to continue the study. In case of positive answer, patients will be randomized to receive, in addition to standard therapy, the following treatments:

1. HCQ arm

Therapy. In addition to standard medications currently received by patients, patients will receive **hydroxychloroquine** 400 mg bid loading dose the first day of treatment, followed by 200 mg bid for the subsequent 6 days (total duration of treatment: 7 consecutive days). Patients aged 70 years or more, with known renal or liver impairment, or known heart disease (coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy) will not receive the 400 mg b.i.d. loading, but a 200 mg b.i.d. regimen for 7 consecutive days.

2. No-HCQ arm

Therapy: standard medications according to current guidelines (SIMIT 2.0, 13/03/2020)

Trial day 1. HCQ treatment will be supplied at patient's home (patients randomized to HCQ arm).

Trial day 2. HCQ treatment is started in patients randomized to HCQ arm.

Trial day 8. Second nasopharyngeal sample.

Trial day 15. Third nasopharyngeal sample.

Clinical follow-up in both arms (body temperature, respiratory rate, peripheral capillary oxygen saturation, hospitalization and mortality) will be performed by phone contact or at patient home when needed.

Primary endpoint: virological clearance (nasopharyngeal sample negative for SARS-CoV-2 virus) at the sample taken on days 8. **Co-primary end-point:** Hospital admission over the time-interval between day 0 (randomization) and day 15.

Secondary endpoints:

- a) Need for intubation during the interval between day 0 (randomization) and day 15;
- b) All-cause death during the interval between day 0 (randomization) and day 15.
- c) Virological clearance in all samples (both day 8 and day 15)
- d) Composite of a), b), c). The first-occurring component will be considered for analysis.

Extended follow-up: phone call at day 28.

Sample size determination.

For the primary end-point 'virological clearance', we assume a type 1 error (α) of 0.05, a type 2 error (β) of 0.10 (Power 90%; i.e. likelihood of detecting the hypothesized difference between the two groups if it really exists), a proportion of patients with primary outcome (virologic clearance) of 15% in the control group and 60% in the HCQ group and a drop-out rate (nasopharyngeal sample at day 7 not executed) of 10% (1 out of 10 patients).

For the co-primary 'hospitalization at 2 weeks', we assume a type 1 error (α) of 0.05, a type 2 error (β) of 0.10 (Power 90%), a proportion of patients with hospitalization at 2 weeks of 35% in the control group and 15% in the HCQ group and a drop-out rate (lost to follow-up) of 10% (1 out of 10 patients).

Based on the above assumptions, the total number of patients to randomize would be 52 (26 in each group) to demonstrate a significant difference between the groups in the virological clearance, and 216 (108 in each group) to demonstrate a significant difference between the groups in the frequency of hospitalization over the time-interval day 0-day 15.

Thus, **216 patients will be ultimately randomized.**

The STATA software has been used to estimate the sample size (comparison between independent proportions).

Appendix 1

Table: Drugs capable to prolong the QT-interval. Patients who cannot discontinue one or more of these drugs during the study period will be excluded.

1. Farmaci associati a rischio di TdP	2. Farmaci potenzialmente associati a rischio di TdP	3. Farmaci da evitare in pazienti affetti da LQTS
Farmaci che, di solito, sono riconosciuti capaci, dalle autorità regolatorie, di aumentare il rischio di TdP.	Farmaci che, secondo alcune segnalazioni, sono associati a TdP ma per i quali mancano chiare evidenze di correlazione ad un aumento del rischio di TdP.	Farmaci da evitare nei pazienti con sospetta diagnosi o a cui sia stata diagnosticata LQTS congenita (i farmaci delle liste 1 e 2 sono compresi anche nella lista 3)
Aloperidolo Amiodarone* Arsenico triossido Chinidina* Clorpromazina Claritromicina Disopiramide* Domperidone Droperidolo Eritromicina* Ibutilide* Metadone* Pentamidina* Pimozide* Procainamide Sotalolo* Tioridazina	Amantadina Azitromicina Cloralio idrato Dolasetron Felbamato Flecainide Foscarnet Granisetron Indapamide Isradipina Levofloxacina Litio Moexipril + idroclorotiazide Moxifloxacina Nicarbidina Ocreotide Ondansetron Quetiapina Risperidone Salmeterolo Tacrolimus Tamoxifene Telitromicina Tizanidina Venlafaxina Voriconazolo	Albuterolo Chinidina* Cocaina Dobutamina Dopamina Droperidolo Efedrina Epinefrina Fenilefrina Fenilpropanolamina Midodrina Pseudoefedrina Ritodrina Sibutramina Terbutalina

Appendix 2. Flow-chart of the study.

Trial Days		-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8		15
Actions														
First nasopharyngeal sample														
taken at patient' home.														
Explanation of protocol to patients														
				*										
Informed Consent														
			*											
Results of samples available														
				*										
Telephone contact with patients. The patient confirms his/her participation to the study, then he/she is randomized and the CRF is filled.														
					*									
Patients randomized to HCQ receive HCQ supply at home														
					*									
Treatment with HCQ														
					*	*	*	*	*	*	*	*		
Second nasopharyngeal sample taken at patient' home.														
												*		
Phone interview														
			*			*		*			*		*	
Third nasopharyngeal sample taken at patient' home.														
													*	

An extended follow-up through telephone calls will be undertaken on day 28

REFERENCES

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ and Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J and Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
3. Russell CD, Millar JE and Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473-475.
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P and Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105932.
5. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:82-91.
6. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF and American Academy of O. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109:1377-82.
7. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J and Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999;159:167-73.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W and Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honore S, Colson P, Chabriere E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P and Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
10. Schrezenmeier E and Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155-166.
11. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G and Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722-7.