



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

TÍTULO

Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto para la evaluación de la eficacia y seguridad de la quimioprofilaxis con hidroxiclороquina de la enfermedad infecciosa por SARS-CoV-2 (COVID-19) en los profesionales sanitarios.

CÓDIGO DE PROTOCOLO

QUINAVID-19

EUDRACT

2020-001421-31

PROMOTOR

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

INVESTIGADOR COORDINADOR

Jesus F. Sierra. Farmacéutico hospitalario.
Hospital U. de Jerez de la Frontera (Cádiz)

VERSIÓN

2 del 31/03/2020

Este documento es propiedad del promotor del estudio y contiene información confidencial sometida a secreto profesional. Ni el documento, ni la información en él contenida puede ser divulgado, publicado, revelado o transferido de cualquier otro modo a una tercera parte en ninguna forma sin consentimiento por escrito del promotor, a excepción de las autoridades que lo requieran.

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Justificación	6
2.1. Enfermedad a estudio	7
2.2. Terapéutica actual.....	8
2.3. Medicamento a estudio	8
2.4. Seguridad del medicamento a estudio	9
3. Identificación del estudio	12
3.1. Título.....	12
3.2. Código de protocolo	12
3.3. Nº EudraCT.....	12
3.4. Plan de investigación pediátrico	12
4. Responsables del estudio	13
4.1. Promotor	13
4.2. Comité ético	13
4.3. Comité independiente de monitorización de datos	13
4.4. Monitor.....	13
4.5. Investigador coordinador.....	13
4.6. Investigadores principales y centros participantes.....	14
5. Documentación del estudio	15
5.1. Protocolos	15
5.2. Hojas de información al paciente y consentimiento informado (HIP y CI)	15
5.3. Expediente del medicamento en investigación (IMPD).....	15
5.4. Manual del investigador (IB) o ficha técnica (SPC).....	15
5.5. Seguro de responsabilidad civil.....	15
6. Información general del estudio	16
6.1. Ámbito.....	16
6.2. Tipo.....	16
6.3. Diseño.....	16
6.4. Grupos de tratamiento	17
6.5. Objetivos.....	17
6.6. Variables de evaluación	17
6.7. Tamaño muestral	18
6.8. Criterios de inclusión	19
6.9. Criterios de exclusión.....	20
6.10. Visitas del estudio	21
6.11. Calendario.....	21
7. Procedimientos del estudio	22
7.1. Diagnóstico de ausencia de COVID-19	22
7.2. Toma de muestra y congelación a -70º	22
7.3. Analítica básica.....	22
8. Medicamentos y materiales del estudio.....	23
8.1. Medicamento experimental	23

8.2. Medicamento comparador.....	23
8.3. Medicación auxiliar.....	23
8.4. Materiales del estudio	23
8.5. Medicación concomitante no permitida	24
8.6. Proveedor de los medicamentos y materiales del estudio	25
8.7. Fabricación y envasado	25
8.8. Etiquetado.....	25
8.9. Recepción, almacenamiento y manejo.....	25
8.10. Contabilidad.....	26
8.11. Prescripción.....	26
8.12. Dispensación	26
8.13. Control del cumplimiento terapéutico	27
8.14. Devolución y destrucción	27
9. Plan de trabajo.....	28
9.1. Reclutamiento de sujetos.....	28
9.2. Información al sujeto y obtención del consentimiento informado	28
9.3. Registro de sujetos selección.....	30
9.4. Registro en la historia clínica	30
9.5. Verificación de los criterios de inclusión y exclusión.....	30
9.6. Inclusión, asignación del código de sujeto y grupo de tratamiento	31
9.7. Alta en el cuaderno de recogida de datos	31
9.8. Visita basal (día 0)	31
9.9. Visita fin de tratamiento (día +28).....	32
9.10. Visita fin de seguimiento (día +42).....	32
10. Retirada de sujetos	33
10.1. Criterios de retirada.....	33
10.2. Procedimiento de retirada	33
10.3. Sustitución de sujetos	33
11. Seguridad de los sujetos.....	34
11.1. Acontecimientos adversos (AA)	34
11.2. Reacciones adversas (RA)	34
11.3. Acontecimiento adverso grave y reacciones adversas graves	35
11.4. Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI).....	35
11.5. Rangos normales de laboratorio	35
11.6. Exposición <i>in útero</i>	36
11.7. Manejo y comunicación de reacciones adversas	36
11.8. Desenmascaramiento de tratamientos.....	37
11.9. Seguimiento de reacciones adversas.....	37
11.10. Actualizaciones de seguridad	37
12. Registro de datos.....	38
12.1. Documentos fuentes	38
12.2. Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	38
13. Control de calidad	40
13.1. Desviaciones del protocolo	40
13.2. Monitorización.....	40
13.3. Comité independiente de monitorización de datos (CIMD).....	41

13.4. Auditorías	42
14. Finalización del estudio	43
14.1. Finalización anticipada o suspensión del estudio	43
14.2. Criterios de interrupción del estudio	43
15. Análisis estadístico de los datos	44
15.1. Población de análisis	44
15.2. Descripción de las características basales	44
15.3. Evaluación del objetivo primario	44
15.4. Evaluación de los objetivos secundarios	45
16. Aspectos éticos y legales	46
16.1. Comité ético	46
16.2. Confidencialidad de los datos	46
16.3. Propiedad de los datos	47
16.4. Fuente de financiación y recursos para la realización del estudio	47
17. Difusión de los resultados	48
18. Abreviaturas	49
19. Hoja de firmas	50
20. Bibliografía	51

1. INTRODUCCIÓN

Este documento constituye el protocolo de investigación del estudio titulado “Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto para la evaluación de la eficacia y seguridad de la quimioprofilaxis con hidroxiclороquina de la enfermedad infecciosa por SARS-CoV-2 (COVID-19) en los profesionales sanitarios”, con código de protocolo **QUINAVID-19**, número EudraCT **2020-001421-31** y cuyo promotor es la **Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)**.

El estudio está científicamente justificado, tal como se describe de forma clara y detallada en este protocolo, ha sido revisado y aprobado por un comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) y está de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC), la Declaración de Helsinki y demás requisitos legales pertinentes recogidos en la siguiente normativa:

- a. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Gobierno de España.
- b. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los estudios clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España.
- c. Declaración de Helsinki: Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Asamblea Médica Mundial.
- d. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Traducción anotada realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- e. Guía introductoria para las consultas normalizadas MedDRA (SMQ). Conferencia Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).
- f. *Guideline on data monitoring committees (EMA/CHMP/EWP/5872/03 Corr). European Medicines Agency.*
- g. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Sujeto y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica. Gobierno de España.
- h. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Todos los investigadores principales participantes se comprometen a realizar el estudio de acuerdo con este protocolo.

2. JUSTIFICACIÓN

Se recoge a continuación una justificación clínica del estudio, basada en una revisión crítica de la literatura científica publicada y los datos previos disponibles del medicamento a estudio.

2.1. ENFERMEDAD A ESTUDIO

La OMS ha denominado a esta nueva enfermedad COVID-19 (enfermedad infecciosa por coronavirus-19).¹ Los coronavirus son virus con envuelta lipídica que se transmiten principalmente por vía respiratoria en gotas de más de 5 micras y por el contacto directo con las secreciones respiratorias. Algunos procedimientos que generan aerosoles pueden incrementar el riesgo de transmisión del coronavirus.²

Es una patología clasificada en el área terapéutica de enfermedades respiratorias.

Antecedentes

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos de neumonía de etiología desconocida con inicio de síntomas el 8 de diciembre, incluyendo siete casos graves, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, sin identificar la fuente del brote. El mercado fue cerrado el día 1 de enero de 2020.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que ha sido denominado SARS-CoV-2. La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.

El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) ha declarado el actual brote de nuevo coronavirus como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en su reunión del 30 de enero de 2020³.

Población a estudio

Profesional sanitario de ambos sexos no diagnosticado de COVID-19 y expuesto a la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo de su actividad asistencial.

El profesional sanitario puede convertirse en uno de los vectores principales de transmisión del SARS-CoV-2 debido al contacto continuo en su trabajo con pacientes infectados (diagnosticados o no), otros pacientes especialmente vulnerables a la infección y el resto de profesional sanitario y familiares sanos. Por tanto, la profilaxis en esta población debe constituir un asunto de especial interés para frenar la propagación de la pandemia.

Además, la prevención de su contagio ayudaría a disminuir el número de bajas laborales, y la consiguiente merma de profesionales disponibles para atender a los pacientes de COVID-10 y otras patologías.

Distribución de la enfermedad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la epidemia de COVID-19 como pandemia el 12 de marzo de 2020 cuando había más de 118.000 casos en 114 países y más de 4.291 muertos en todo el mundo.⁴

Según el Ministerio de Sanidad de España, con los datos consultados a las 8 horas UTC+1 del 30/03/2020, en todo el mundo se han notificado al menos 638.146 casos. Los 5 países que han registrado más casos son Estados Unidos (122.653 casos), Italia (97.689 casos), España (85.195 casos), China (82.447) y Alemania (52.547 casos).⁵

Sin embargo, todos estos datos quedan desactualizado en poco tiempo debido a la rápida velocidad de propagación que está experimentando el SARS-CoV-2 y que conlleva que la incidencia de la COVID-19 aumente día a día exponencialmente.

Factores determinantes y evolución natural de la enfermedad

Las primeras estimaciones del número reproductivo básico (R0) del SARS-CoV-2 oscila entre 2.24 (IC 95%:1,96-2,55) a 3,58 (IC 95%: 2,89-4,39).⁶ La duración media de la diseminación de virus por pacientes supervivientes es de 20 días (RIC 17-24 días)⁷. En pacientes fallecidos, la diseminación del virus es hasta el fallecimiento del mismo.

Aunque el 80,9% de los casos se asocia con formas leves de la enfermedad⁸, la letalidad bruta descrita va desde el 0,01% en Corea del sur, hasta el 8.5% en Italia.

Se han asociados con la progresión de la enfermedad factores como la edad (8,55; 95% IC: 1,63-44,86); tabaquismo (14,28; 95% IC: 1,57-25,00); temperatura al ingreso (8,99; 95% IC: 1,04-78,15); fracaso respiratorio (8,77; 95% IC: 1,94-40,00) albúmina (7,35 95% IC: 1,09-50,00) y proteína C reactiva (10,53; 95% IC: 1.22-34.70)⁹

De la cohorte más extensa publicada¹⁰ de 1.099 pacientes de China con datos completos incluidos desde el 11 de diciembre de 2019 al 31 de enero de 2020, el 5% de los pacientes ha requerido ingreso en UCI, el 2,3% ha requerido ventilación mecánica y el 1,4% de los pacientes falleció. Estos datos son previos a la saturación de la sanidad china y por lo tanto la mortalidad posterior es mayor. Factores asociados a un peor pronóstico de la enfermedad se encuentran la edad (1,10; 95% IC: 1,03–1.17), puntuación del SOFA al ingreso (5-65; 95% IC: 2-61–12-23) dinero D al ingreso >1µg/mL al ingreso 18,42; 95% IC: 42,2-128,55)⁷

2.2. TERAPÉUTICA ACTUAL

Descripción del abordaje terapéutico actual

Hasta la fecha no hay un agente antiviral específico frente al SARS-CoV-2. Sin embargo, con los conocimientos actuales, se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento en base a la experiencia de otros países como China donde se inició la pandemia y de la experiencia previa de la emergencia de SARS en 2003 tanto antivirales¹¹ como pequeñas moléculas¹². Los tratamientos actuales recomendados en

el documento técnico del Ministerio de Sanidad son ritonavir/lopinavir, remdesivir, Interferón β1b, Interferón α-2b e hidroxiclороquina¹³.

De todos los tratamientos, los que han demostrado una mayor eficacia in vitro han sido remdesivir e hidroxiclороquina¹⁴. De ambos tratamientos, se tiene una mayor experiencia y seguridad en el manejo con hidroxiclороquina, dada su amplia utilización para tratamiento y prevención de la malaria, siendo uno de los tratamientos más prescritos en el planeta¹⁵.

Resumen de los riesgos conocidos y potenciales de la terapéutica actual

En la actualidad hay 23 ensayo clínicos en desarrollo en China de la utilización de hidroxiclороquina en SARS-CoV-2¹⁶ y uno con resultados publicados en Francia con un número limitado de pacientes utilizando hidroxiclороquina y azitromicina¹⁷. En ninguno de ellos hace referencia a nuevos datos de seguridad del tratamiento distinto a los datos de seguridad ya conocidos en la utilización de la malaria.

2.3. MEDICAMENTO A ESTUDIO

Quimioprofilaxis con sulfato de hidroxiclороquina (D.C.I.)

Descripción del medicamento a investigación.

El sulfato de hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antipalúdicos, aminoquinolinas, hidroxiclороquina (código ATC P01BA02).

Es un fármaco obtenido por síntesis química, con número CAS (Chemical Abstract Service) 118-42-3 y fórmula molecular C₁₈H₂₆ClN₃O.

Mecanismo de acción.

El efecto terapéutico de la hidroxiclороquina combina la acción esquizonticida rápida en la sangre con una cierta actividad gametocitocida.

Este efecto terapéutico deriva de varias de sus propiedades farmacológicas como la interacción con grupos sulfhidrilo, modulación de las actividades enzimáticas (incluyendo fosfolipasa, NADH citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas y hidrolasas), la unión al ADN, estabilización de las membranas lisosómicas, inhibición de la formación de prostaglandinas, quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis, posible interferencia con la producción de monocitos de la interleucina-1 y la inhibición de la liberación de superóxido de neutrófilos.

Es posible que los efectos sobre la malaria y la actividad de la enfermedad reumática puedan ser causados por la concentración del producto, así como el aumento del pH en las vesículas intracelulares ácidas.

Su acción frente a la COVID-19 puede derivar del bloqueo de la fusión del virus por incrementar el pH endosomal necesario para la fusión del virus con la célula, así como la glicosilación del receptor celular del SARS-CoV¹⁸

Resumen de los estudios no clínicos y clínicos previos

No hay datos definitivos de los 23 estudios clínicos¹⁶, pero a pesar de ello está en las recomendaciones nacionales e internacionales de tratamiento basado en su eficacia *in vitro*¹⁴ como la mejor alternativa en el tratamiento de la pandemia.

Evaluación de los beneficios conocidos y potenciales

El único ensayo clínico publicado indica que de los 20 casos tratados mostraron una reducción significativa del virus comparado con los controles al día 6 de tratamiento¹⁷.

Vía de administración, dosis, pauta y periodo de tratamiento.

No hay datos que justifiquen una pauta de profilaxis frente al SARS-CoV-2 con hidroxiclороquina. La pauta elegida en este ensayo será la misma utilizada en la profilaxis de malaria causada por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. malariae*. Esta pauta, está sustentada en la vida media de eliminación tan prolongada de hidroxiclороquina, que es de 50 días en sangre y 32 días en plasma.

2.4. SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO A ESTUDIO

Datos preclínicos

No existen datos preclínicos que muestren riesgos especiales en humanos según estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Hidroxiclороquina se absorbe rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad media es de aproximadamente un 74%. El máximo nivel en sangre se alcanza después de 4 horas.

Se distribuye ampliamente por los tejidos con un gran volumen de distribución aparente. Hidroxiclороquina se une a un gran número de elementos celulares en la sangre. La cantidad encontrada en plasma se encuentra unida a proteínas plasmáticas en una cantidad cercana al 50%. Se acumula en las células sanguíneas y en otros tejidos tales como hígado, pulmón, riñones y ojos

Sufre metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso. El principal metabolito es desetilhidroxiclороquina.

Se excreta lentamente y el tiempo medio de eliminación total es de aprox. 50 días en la sangre y 32 días en el plasma. Se excreta principalmente a través de los riñones, el 23-25% inalterada pero también en la bilis

Datos clínicos

La mayoría de los efectos secundarios observados son dosis-dependiente, y se presentan principalmente en las concentraciones plasmáticas superiores a 250 µg/l. Son generalmente reversibles, pero se han observado efectos secundarios irreversibles (por ejemplo, sordera, defectos del campo visual).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes) son los trastornos gastrointestinales como náuseas y dolor abdominal que pueden desaparecer de manera espontánea o pueden reducirse disminuyendo la dosis.

Los efectos secundarios frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes) recogidos son:

- Alteración de la acomodación con síntomas de visión borrosa.
- Anorexia
- Cefaleas
- Diarrea incluyendo pérdida de peso
- Erupción cutánea.
- Flatulencia
- Labilidad afectiva
- Prurito
- Trastornos sensoriomotores
- Vómitos

Las contraindicaciones son:

- Anemia hemolítica (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)
- Cambios en el campo visual, independientemente de la génesis
- Deficiencia auditiva neurogénica.
- Embarazo
- Enfermedades del sistema hematopoyético.
- Favismo (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)
- Hipersensibilidad a la hidroxiquinolina, derivados de 4-aminoquinolina o cualquiera de los excipientes.
- Lactancia
- Maculopatía
- Miastenia gravis
- Psoriasis
- Retinopatía

Además, la hidroxicloroquina ha presentado interacción con diferentes medicamentos.

Fertilidad

No existen datos disponibles del efecto de la hidroxicloroquina sobre la fertilidad humana. En estudios con ratas, la cloroquina, una sustancia relacionada de hidroxicloroquina, redujo la secreción de testosterona, el peso de los testículos y epidídimo y produjo esperma anormal.

Por ello, se debe evitar estrictamente su uso durante los 3 meses posteriores al término del tratamiento.

Embarazo

No existen datos disponibles sobre su uso durante el embarazo, pero se conoce que atraviesa la placenta.

La 4-aminoquinolina, en dosis terapéutica, han provocado daños en el sistema nervioso central incluyendo ototoxicidad, sordera congénita, hemorragia retiniana y pigmentación retinal anormal.

Lactancia

Hidroxicloroquina se excreta en la leche materna en cantidades muy pequeñas, 2% a 4% de la dosis materna diaria, pero los recién nacidos son especialmente sensibles a los efectos de las 4-aminoquinolinas. Debido a la larga vida media debe esperarse una acumulación en la leche materna.

Sobredosis

La dosis tóxica en adultos es de más de 20 mg / kg de peso corporal. Una sobredosis de 4-aminoquinolinas es peligroso y 1-2 gramos pueden causar la muerte.

Una sobredosis puede producir colapso respiratorio y circulatorio. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, trastornos visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, trastornos del ritmo y de la conducción, incluyendo la prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular seguida por respiración súbita e insuficiencia cardíaca que puede ser mortal.

3. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se detallan a continuación los datos administrativos del estudio.

3.1. TÍTULO

- Español: Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto para la evaluación de la eficacia y seguridad de la quimioprofilaxis con hidroxiclороquina de la enfermedad infecciosa por SARS-CoV-2 (COVID-19) en los profesionales sanitarios.
- English: *Open, randomized and controlled clinical trial for evaluation of efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis against SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in healthcare professionals.*

3.2. CÓDIGO DE PROTOCOLO

QUINAVID-19

3.3. Nº EUDRACT

2020-001421-31

3.4. PLAN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICO

- Nº de decisión de la EMA: no aplica. El estudio está destinado a profesionales sanitarios, por lo tanto, no aplica la realización de un plan de investigación pediátrico.

4. RESPONSABLES DEL ESTUDIO

4.1. PROMOTOR

- Nombre del promotor: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- Tipo de promotor: no comercial
- Representante del promotor: Olga Delgado Sánchez
- Dirección profesional: Calle Serrano 40, planta 2, puerta derecha. 28001, Madrid, España.
- Número de teléfono: 915 714 487
- Correo electrónico: sefh@sefh.es

4.2. COMITÉ ÉTICO

- Nombre: CEIm Hospital Universitario Mutua de Tarrasa
- Dirección profesional: Plaza Dr. Robert, 5. 08221, Tarrasa

4.3. COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS

- Nombre y apellidos: Jesús F. Sierra Sánchez
- Titulación: Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria
- Dirección profesional: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Ronda de Circunvalación, s/n. 11407, Jerez de la Frontera, Cádiz, España.
- Número de teléfono: 617 44 57 04
- Número de fax: 954 30 83 12
- Correo electrónico: jesusf.sierra.sspa@juntadeandalucia.es

4.4. MONITOR

- Nombre de la C.R.O.: Delos Clinical
- Monitor: Alejandro Guerra Hidalgo
- Titulación: licenciado en farmacia y máster en monitorización de ensayos clínicos.
- Dirección profesional: calle Miguel de Mañara, número 11, planta baja, puerta derecha. 41.004, Sevilla, España.
- Número de teléfono: 954 70 32 35
- Número de fax: 954 30 83 12
- Correo electrónico: alejandrogue@delosclinical.com

4.5. INVESTIGADOR COORDINADOR

- Nombre y apellidos: Jesús F. Sierra Sánchez
- Titulación: Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria
- Dirección profesional: Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Ronda de Circunvalación, s/n. 11407, Jerez de la Frontera, Cádiz, España.
- Número de teléfono: 617 44 57 04
- Número de fax: 954 30 83 12
- Correo electrónico: jesusf.sierra.sspa@juntadeandalucia.es

4.6. INVESTIGADORES PRINCIPALES Y CENTROS PARTICIPANTES

1. CHUAC. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña. José M^a Gutiérrez Urbón. Farmacéutico hospitalario.
2. HGUGM. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Esther Chamorro Vega. Farmacéutica hospitalaria.
3. HCULB. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). Mercedes Arenere Mendoza. Farmacéutica hospitalaria.
4. HSP. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Barcelona). Edurne Fernández de Gamarra. Farmacéutica hospitalaria.
5. HPR. Hospital de Puerto Real (Puerto Real, Cádiz). Marcelo Domínguez Cantero. Farmacéutico hospitalario.
6. HUG. Hospital U. de Getafe (Getafe, Madrid). M^a Eugenia Rodríguez. Farmacéutico hospitalario.
7. HUIF. Hospital U. de Jerez de la Frontera (Jerez de la Frontera, Cádiz). Jesús F. Sierra Sánchez. Farmacéutico hospitalario.
8. HULP. Hospital U. La Paz (Madrid). Francisco Moreno. Farmacéutico hospitalario.
9. HUMT. Hospital U. Mutua de Tarrasa (Tarrasa, Barcelona). Jordi Nicolás. Farmacéutico hospitalario.
10. HURC. Hospital U. Ramón y Cajal (Madrid). María Muñoz García. Farmacéutica hospitalaria.
11. HUSE. Hospital U. Son Espases (Palma de Mallorca, Islas Baleares). Leonor Periañez. Farmacéutica hospitalaria.
12. HUVH. Hospital U. Valle del Hebrón (Barcelona). Aurora Fernández Polo. Farmacéutica hospitalaria.
13. HUVR. Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla). M^a Victoria Gil Navarro. Farmacéutica hospitalaria.

5. DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

5.1. PROTOCOLO

- Versión 1 (no aprobada)
- Versión 2 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

5.2. HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (HIP Y CI)

- Versión 1 (no aprobada)
- Versión 2 (vigente desde el inicio hasta la actualidad)

5.3. EXPEDIENTE DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACION (IMPD)

- No aplica

5.4. MANUAL DEL INVESTIGADOR (IB) O FICHA TÉCNICA (SPC)

- MI experimental: ficha técnica Xanban 200 mg comprimidos versión agosto 2016
- MI comparador: no aplica

5.5. SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

El estudio es considerado de bajo nivel de intervención por lo que los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar no precisan estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera, si los mismos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

No obstante, en el caso de no estar cubiertos por dicha póliza el promotor se compromete a contratar en el plazo previsto en el Art. 9.3 del Real Decreto 1090/2015 una póliza de Seguro de Responsabilidad Civil con el fin de cubrir los daños y perjuicios que pueda sufrir un sujeto como consecuencia de su participación en el siguiente ensayo clínico

6. INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

6.1. ÁMBITO

Profilaxis.

6.2. TIPO

Ensayo clínico fase III: estudio de intervención, controlado, aleatorizado con medicamentos y no enmascarado.

6.3. DISEÑO

Control

Controlado frente a no intervención. Actualmente no hay ningún tratamiento de referencia aprobado, por lo que se plantea el control frente a no intervención como el mejor grupo de comparación posible.

Aleatorización

La asignación de tratamientos se realizará de forma aleatoria en proporción 2:2:1 a cada uno de los tres grupos de tratamientos definidos según su orden de inclusión en el estudio.

Para cada grupo se generará una lista maestra de aleatorización mediante un programa informático validado que emplea un generador de números aleatorios. La C.R.O. Delos Clinical será la encargada de generar la lista de aleatorización y garantizar su confidencialidad como personal ajeno al promotor.

Enmascaramiento

El estudio se ha diseñado como abierto debido a las posibles dificultades y retraso en el inicio que podría conllevar la fabricación de un placebo en las circunstancias actuales.

El tratamiento asignado será conocido para los sujetos del estudio, los investigadores participantes y los evaluadores de los criterios de valoración del estudio.

6.4. GRUPOS DE TRATAMIENTO

- Grupo experimental 24 horas: dosis de carga de 400 mg (día 0), seguido de 200 mg cada 24 horas la semana 1 (día +1, +2, +3, +4, +5 y +6) y 200 mg cada 72 horas las semanas 2, 3 y 4 (día +9, +12, +15, +18, +21 y +24). 14 comprimidos de 200 mg en total por sujeto.
- Grupo experimental 48 horas: dosis de carga de 400 mg (día 0), seguido de 200 mg cada 48 horas la semana 1 (día +2, +4 y +6) y 200 mg cada 72 horas las semanas 2, 3 y 4 (día +9, +12, +15, +18, +21 y +24). 11 comprimidos de 200 mg en total por sujeto.
- Grupo control: sin quimioprofilaxis.

6.5. OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La quimioprofilaxis con hidroxiclороquina reduciría en un 5% la posibilidad de infección por el SARS-CoV-2 (COVID-19) entre el profesional sanitario.

Objetivo principal

Evaluar la eficacia de la hidroxiclороquina como quimioprofilaxis frente a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) mediante PCR con resultado negativo.

Objetivo secundario

- Evaluar la seguridad de la hidroxiclороquina como quimioprofilaxis frente a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).
- Evaluar la eficacia de los equipos de protección individual (EPI) como profilaxis frente a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

6.6. VARIABLES DE EVALUACIÓN

A continuación, se definen las variables necesarias para la evaluación de los objetivos propuestos y los métodos para la obtención de datos.

Variables principales:

- Diagnóstico de ausencia de infección por COVID-19 por PCR: día 0 (inicio de tratamiento) y en caso de retirada por infección.
- Diagnóstico de ausencia de infección por COVID-19 por ausencia de cuadro clínico de infección respiratoria aguda: día 0 (inicio de tratamiento), día +28 (fin de tratamiento) y día +42 (fin de seguimiento).
- Cumplimiento terapéutico: día +28 (fin de tratamiento).
- Finalización del estudio: día +42 (fin de seguimiento).

Variables secundarias:

- Constantes vitales: día 0 (inicio de tratamiento), +28 (fin de tratamiento) y +42 (fin de seguimiento).
- Analítica básica: día 0 (inicio de tratamiento), +28 (fin de tratamiento) y +42 (fin de seguimiento).
- Acontecimientos adversos: día + 28 (fin de tratamiento) y 42 (fin de seguimiento).
- Defunciones: en el momento de la defunción.
- Uso de EPI: día + 28 (fin de tratamiento) y +42 (fin de seguimiento).

6.7. TAMAÑO MUESTRAL

Para conseguir una potencia del 80% para rechazar la H0: La diferencia entre las proporciones entre los sujetos con profilaxis y sin profilaxis es igual al límite de superioridad, mediante una prueba asintótica normal para proporciones unilateral (de superioridad) para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y asumiendo que la tasa de contagio entre sanitarios sin profilaxis será del 15% y la proporción con profilaxis será del 5%, y la proporción entre el grupo control y el grupo de tratamiento es 2:2:1, serán necesario 374 sujetos en el grupo control y 749 en los grupos experimentales. Asumiendo un 15% de pérdidas, sería necesario incluir un mínimo de 430 sujetos por cada rama control y de 861 en cada rama de tratamiento, 2163 sujetos en total.

La muestra se estratificará según el riesgo de exposición en 4 grupos de riesgo de mayor a menor:

1. Grupo 1: contacto con pacientes diagnosticados y realización de procedimientos que generan aerosoles (ej. intubación traqueal, lavado bronco-alveolar o ventilación manual).
2. Grupo 2: contacto con pacientes diagnosticados, pero sin realización de procedimientos que generan aerosoles.
3. Grupo 3: contacto con pacientes no diagnosticados, pero con síntomas compatibles con infección
4. Grupo 4: contactos con pacientes no diagnosticados asintomáticos

La proporción y número de sujetos a incluir en total por cada grupo de riesgo es:

1. Grupo 1: 50% del tamaño muestral = 1082 sujetos
2. Grupo 2: 35% del tamaño muestral = 756 sujetos
3. Grupo 3: 10% del tamaño muestral = 216 sujetos
4. Grupo 4: 5% del tamaño muestral = 108 sujetos

En la tabla 1 se muestra el tamaño muestral por grupo de tratamiento y estrato poblacional en total.

Tabla 1. Tamaño muestral por grupo de tratamiento y estrato poblacional en total

	Quimioprofilaxis 24h	Quimioprofilaxis 48h	Control	Total
Grupo 1	431	431	220	1.082
Grupo 2	301	301	154	756
Grupo 3	86	86	44	216
Grupo 4	43	43	22	108
TOTAL	861	861	440	2.163

El reclutamiento estimado por cada centro es de 166 sujetos. La proporción y número de sujetos a incluir por cada centro en cada grupo de riesgo es:

1. Grupo 1: 50% del tamaño muestral = 83 sujetos
2. Grupo 2: 35% del tamaño muestral = 58 sujetos
3. Grupo 3: 10% del tamaño muestral = 17 sujetos
4. Grupo 4: 5% del tamaño muestral = 8 sujetos

En la tabla 2 se muestra el tamaño muestral por grupo de tratamiento y estrato poblacional por centro.

Tabla 2. Tamaño muestral por grupo de tratamiento y estrato poblacional por centro

	Quimioprofilaxis 24h	Quimioprofilaxis 48h	Control	Total
Grupo 1	33	33	17	83
Grupo 2	23	23	12	58
Grupo 3	7	7	3	17
Grupo 4	3	3	2	8
TOTAL	66	66	34	166

El cálculo del tamaño muestral ha sido realizado por la C.R.O. Delos Clinical.

6.8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El sujeto DEBE CUMPLIR TODOS los siguientes criterios de inclusión en el momento de firma del consentimiento informado para su participación y durante toda la duración del estudio:

1. Diagnóstico de ausencia de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) por ausencia de cuadro clínico de infección respiratoria aguda o test diagnóstico con resultado negativo.
2. Hombres o mujeres de edad igual o mayor a 18 años en el momento de firma del consentimiento informado.
3. En el caso de mujeres fértiles, compromiso por escrito a utilizar un método anticonceptivo fiable durante la duración del estudio y durante los 3 meses posteriores al término del tratamiento. Se define a una mujer fértil como toda aquella capaz fisiológicamente de quedarse embarazada, incluyendo a las mujeres cuya trayectoria, estilo de vida u orientación sexual excluya el coito

con un varón, o cuyas parejas hayan sido esterilizados con vasectomía u otros métodos. Se considera un método anticonceptivo fiable la abstinencia completa de coito sexual, la esterilización quirúrgica propia (ligadura de trompas) y de la pareja masculina (vasectomía), los anticonceptivos hormonales orales, inyectables o implantados (DIU) y los métodos barrera con espermicida.

4. Profesional sanitario que ejerza en el centro.
5. Firma y fecha del consentimiento informado antes de cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas las evaluaciones necesarias para la selección.

6.9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El sujeto NO DEBE CUMPLIR NINGUNO de los siguientes criterios de exclusión en el momento de firma del consentimiento informado para su participación y durante toda la duración del estudio:

1. Tratamiento previo de hidroxiclороquina en los 60 días anteriores a la firma del consentimiento informado.
2. Participación en otro estudio clínico donde hayan recibido un fármaco en investigación en las 24 semanas anteriores a la firma del consentimiento informado.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
4. Mujeres posmenopáusicas de menos de 2 años.
5. Psoriasis.
6. Retinopatía, maculopatía o cambios en el campo visual, independientemente de su origen.
7. Deficiencia auditiva neurogénica.
8. Miastenia gravis.
9. Enfermedad del sistema hematopoyético.
10. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (ej. anemia hemolítica o favismo).
11. Hipersensibilidad a la hidroxiclороquina o derivados de la 4-aminoquinolina.
12. Incapacidad de ingesta de medicación por vía oral.
13. Diagnóstico de cualquier otra patología que a juicio del investigador pueda incrementar el riesgo del sujeto o reducir las posibilidades de obtener datos satisfactorios para lograr los objetivos del estudio.

14. Consumo de alcohol o cualquier otra droga que pudiera incapacitarlo a juicio del investigador para participar en el estudio.
15. Otras circunstancias o dificultades que a juicio del investigador pueda incrementar el riesgo del sujeto o reducir las posibilidades de obtener datos satisfactorios para lograr los objetivos del estudio.

6.10. VISITAS DEL ESTUDIO

Las fechas de cada visita deben ser programadas desde la fecha de la visita basal que se define como el día 0. Se considera como visita basal el día en el sujeto recibe por primera vez el medicamento a estudio, o su control.

La duración de participación de cada sujeto es de 40 días repartido en 3 visitas:

- Visita basal (inicio del tratamiento): día 0
- Visita fin de tratamiento: día +24
- Visita fin de seguimiento: día +39

6.11. CALENDARIO

La duración total del estudio desde la primera inclusión del primer paciente hasta la última visita del último paciente incluido (*LVL*S) se estima en 12 semanas, dividido en los siguientes periodos:

- Periodo de reclutamiento: 6 semanas desde la inclusión del primer sujeto.
- Periodo de tratamiento: 4 semanas (25 días)
- Periodo de seguimiento: 2 semanas (15 días)

7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

7.1. DIAGNÓSTICO DE AUSENCIA DE COVID-19

Para la evaluación del objetivo primario de eficacia de la quimioprofilaxis con hidroxiclороquina, es fundamental el diagnóstico de ausencia de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en los sujetos antes de su inclusión en el estudio. Debido al periodo de incubación que presentan los pacientes desde su infección hasta la manifestación de los primeros síntomas, el procedimiento que minimiza la posibilidad de falsos negativo es la realización de test diagnóstico por PCR.

Sin embargo, la situación excepcional en la que se desarrolla el estudio no permite asegurar la realización de PCR a todos los pacientes. Por ello, se autoriza también como opción de diagnóstico de ausencia de COVID-19 la ausencia de cuadro clínico de infección respiratorio.

En cualquier caso, a todos los pacientes se les tomará también la muestra de tracto respiratorio para PCR aunque quedará congelada a -70° hasta poder llevarla a cabo. El objetivo de este procedimiento es poder verificar posteriormente que el paciente estaba libre de enfermedad en el momento de su inclusión en el estudio. De lo contrario, sería imposible discernir si la infección durante el estudio es debida al fallo de la quimioprofilaxis.

El diagnóstico de ausencia de infección deberá ser realizado por un médico integrante del equipo investigador del centro como investigador colaborador, y deberá quedar registrado en la historia clínica del sujeto.

7.2. TOMA DE MUESTRA Y CONGELACIÓN A -70°

La toma de muestra del tracto respiratorio se realizará según el procedimiento para actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, emitido por el Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

Las muestras recomendadas son de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, lavado broncoalveolar, esputo o aspirado endotraqueal

Las muestras se mantendrán congeladas a -70° durante los 40 días de duración de la participación de cada sujeto en el estudio.

7.3. ANALÍTICA BÁSICA

A todos los participantes en el estudio se le realizará una analítica básica según el procedimiento establecido en el centro, para vigilar la seguridad del paciente.

8. MEDICAMENTOS Y MATERIALES DEL ESTUDIO

Todos los datos de seguridad y eficacia proceden de estudios clínicos y no clínicos disponibles, y son suficientes para avalar su utilización en seres humanos por la vía, dosis, duración y población indicados. Además, todos los medicamentos tienen las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto en investigación, son fabricados de acuerdo con las NCF y están codificado y etiquetado de manera que no se rompe el enmascaramiento, conforme a la legislación pertinente.

8.1. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

- Nombre comercial del medicamento: Xanban 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
- Forma farmacéutica: comprimido recubierto con película. Comprimidos circulares, de color blanco, biconvexos y marcados con “200” en una de las caras y lisos por la otra. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.
- Vía de administración: oral. Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con comida o con un vaso de leche.
- Concentración por forma farmacéutica: 200 mg.
- Dosis máxima permitida por día: 400 mg.
- Responsable de la certificación de liberación del lote en la Unión Europea: Aristo Pharma GmbH.
- Titular de la autorización de comercialización: Aristo Pharma GmbH.

8.2. MEDICAMENTO COMPARADOR

No aplica. El grupo comparador no recibirá ningún tratamiento quimioprolifáctico.

8.3. MEDICACIÓN AUXILIAR

El estudio no contempla la utilización de ninguna medicación auxiliar aparte de la requerida para el tratamiento habitual del sujeto.

8.4. MATERIALES DEL ESTUDIO

Según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad¹⁹, el profesional sanitario que atienda a casos de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) o las personas que entren en la habitación de aislamiento (p. ej. familiares, personal de limpieza, etc.) deben llevar un equipo de protección individual para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya:

- Bata.
- Mascarilla quirúrgica o autofiltrante FFP2, según el tipo de procedimiento a realizar y siempre asegurando las existencias suficientes para las situaciones en las que su uso esté expresamente indicado).
- Guantes.
- Protección ocular.

Los procedimientos que generen aerosoles se deben realizar únicamente si se consideran estrictamente necesarios para el manejo clínico del caso. Estos incluyen procedimientos como la intubación traqueal, el lavado bronco-alveolar, o la ventilación manual, se deberá reducir al mínimo el número de personas en la habitación y todos deberán llevar:

- Bata de manga larga (si la bata no es impermeable y se prevé que se produzcan salpicaduras de sangre u otros fluidos corporales, añadir un delantal de plástico).
- Mascarilla autofiltrante FFP2 o FFP3 si hay disponibilidad.
- Guantes.
- Protección ocular ajustada de montura integral o protector facial completo.

8.5. MEDICACIÓN CONCOMITANTE NO PERMITIDA

No se ha prohibido la toma de ninguna medicación concomitante. Sin embargo, la hidroxicloroquina puede estar sujeta a interacciones con los siguientes medicamentos:

- Agalsidasa
- Aminoglucósidos
- Ampicilina
- Antiácidos
- Anticonvulsivos (ej. mefloquina)
- Antagonista del ácido fólico (ej. metrotexato)
- Arritmogénico (ej. amiodarona y moxifloxacina)
- Ciclosporina
- Cimetidina
- Derivados de corticoesteroides
- Digoxina
- Fenilbutazona
- Fosfato de cloroquina
- Halofantrina
- Hepatotóxicos
- Indometacina
- Inhibidores de la MAO
- Metronidazol
- Neostigmina o piridostigmina
- Penicilamina
- Parasimpaticomiméticos
- Pirimetamina/sulfadoxina
- Praziquantel
- Probenecid
- Productos terapéuticos básicos
- Sustancias hepatóxicas (ej. alcohol)
- Terapia hipoglucemiante
- Vacuna-HDC antirrábica

Se recomienda consultar la ficha técnica para más información sobre las interacciones.

8.6. PROVEEDOR DE LOS MEDICAMENTOS Y MATERIALES DEL ESTUDIO

El laboratorio Aristo Pharma Iberia, S.L. es el responsable de suministrar los siguientes medicamentos en investigación:

- Hidroxicloroquina 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Los centros participantes son responsables de suministrar los siguientes materiales del estudio:

- Equipos de protección individual (EPI).

8.7. FABRICACIÓN Y ENVASADO

El medicamento a estudio es elaborado de acuerdo a las Normas de Correcta Fabricación (NCF) como garantía de calidad, y empaquetado adecuadamente para prevenir su contaminación y deterioro durante el transporte y almacenamiento.

Se presentará en blísteres de PVC-aluminio con 10 comprimidos dentro de una caja de cartón impresa con 30 comprimidos en total.

Los EPI serán fabricados, manejados, almacenados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

8.8. ETIQUETADO

Todos los medicamentos y materiales del estudio están etiquetados según lo establecido en el anexo 13 "Fabricación de medicamentos en investigación" de las Normas de Correcta Fabricación

8.9. RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Los medicamentos y materiales del estudio deben conservarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante recogidas en el manual del investigador, ficha técnica e instrucciones aportada, y conforme a la legislación aplicable.

En la documentación aportada se recoge la temperatura adecuada de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, protección de la luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución y procedimiento de la misma y los productos sanitarios necesarios para la infusión del producto en investigación si lo hubiera.

Su almacenaje se realizará aparte de las existencias normales del hospital y en un lugar sólo accesible al personal del estudio autorizado hasta su dispensación al sujeto.

8.10. CONTABILIDAD

El investigador principal deberá delegar obligatoriamente las funciones de recepción, dispensación y contabilidad de los medicamentos del estudio en un farmacéutico del centro. En cualquier caso, será responsabilidad del investigador asegurar que la persona responsable de la farmacia del centro ha recibido el envío de los medicamentos y materiales del estudio correctamente, de que todos los envíos están documentados por escrito y que se conserva en una zona segura en las condiciones de almacenaje recomendadas y de acuerdo a los requerimientos reguladores aplicables. También es responsabilidad del investigador asegurar el mantenimiento de la integridad de los medicamentos y materiales del estudio antes de su uso/dispensación.

El encargado de la contabilidad deberá mantener un registro adecuado que documente la recepción en el centro, la dispensación a los sujetos de las dosis especificadas en el protocolo, así como la pérdida u otras disposiciones de como la devolución al promotor o eliminación alternativa de los medicamentos y materiales no utilizados. Este registro deberá incluir la fecha de recepción y retorno, cantidad, número de lote/serie, fecha de caducidad (cuando proceda), así como fechas, código de los sujetos y cantidades dispensadas a los sujetos del estudio. Cada registro será firmado por la persona que haya dispensado los medicamentos y materiales del estudio.

8.11. PRESCRIPCIÓN

La prescripción de los medicamentos y materiales del estudio será siempre responsabilidad de un médico cualificado, que sea el investigador principal o colaborador del estudio.

La prescripción se realizará siguiendo el procedimiento habitual en el centro para la prescripción en estudios de investigación. En cualquier caso, el formulario de prescripción, tanto en papel como digital, deberá ser diferenciado del usado para la prescripción habitual para evitar errores en su dispensación.

8.12. DISPENSACIÓN

La dispensación de los medicamentos y materiales del estudio a los sujetos se realizará por el servicio de farmacia de cada centro participante y siguiendo sus propios procedimientos.

A cada sujeto sólo se le dispensará aquello que le haya sido prescrito y asignado, y cada envase se dispensará tal como lo proporcione el promotor y no podrá ser reenvasado en el centro. Además, en cada dispensación, el investigador, o una persona designada por él, explicará el uso correcto al sujeto y comprobará que sigue correctamente las instrucciones.

Todas las dispensaciones se documentarán según los procedimientos habituales de los servicios de farmacia de los centros participantes.

8.13. CONTROL DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Es responsabilidad del investigador principal en el centro el control del cumplimiento terapéutico de los sujetos, aunque podrá delegar esta responsabilidad en el farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.

Todos los sujetos deberán devolver los medicamentos y materiales del estudio no usados, así como los envases vacíos. El investigador documentará la cantidad no usada y aconsejará al sujeto sobre el cumplimiento de la pauta a administrar.

8.14. DEVOLUCIÓN Y DESTRUCCIÓN

Todos los medicamentos y materiales del estudio no utilizados, deficientes o caducados, así como aquellos envases parcialmente llenos o vacíos, deberán devolverse al promotor del estudio, quien determinará sobre su disposición o destruirse en el centro tras la autorización del promotor.

Si el promotor autoriza la destrucción en el centro, el investigador se asegurará de que la destrucción de los materiales cumple las disposiciones ambientales aplicables, la política institucional y las instrucciones específicas del promotor. La destrucción se documentará de forma adecuada.

9. PLAN DE TRABAJO

9.1. RECLUTAMIENTO DE SUJETOS

El reclutamiento de candidatos será realizado por un médico integrante del equipo investigador de cada centro como investigador colaborador.

No se ha establecido ningún material específico para el reclutamiento de sujetos, como carteles o anuncios. Los participantes serán seleccionados entre los profesionales sanitarios que trabajen en el centro y que sean candidatos a la inclusión en base a los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Todos los sujetos seleccionados para su posible inclusión deberán ser citados para una primera visita de selección presencial con el médico participante como investigador colaborador, donde se les informará del estudio y se recabará por escrito su consentimiento para la participación.

Se considerará como primer acto de selección la fecha de firma del consentimiento informado por el primer sujeto participante.

9.2. INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Durante la visita de selección, el investigador colaborador médico será responsable de informar de forma completa y en profundidad al sujeto, o a su representante legal de todos los aspectos pertinentes del estudio, naturaleza y objetivos del estudio, así como los posibles riesgos que conlleva, incluyendo la información escrita y el dictamen favorable del comité ético.

El lenguaje utilizado en la información oral no deberá ser técnico, sino práctico y deberá poder ser entendido por el sujeto o su representante legal y el testigo imparcial, cuando proceda. Además, la información no debe contener ningún tipo de lenguaje que lleve a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal, o que libere o parezca que libera al investigador, al centro, al promotor o a su personal de sus obligaciones en caso de negligencia. Ni el investigador, ni el personal del estudio deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe en el estudio.

De forma específica, se informará al sujeto de los siguientes detalles:

- a. Que el estudio representa una investigación
- b. El propósito del estudio
- c. Los tratamientos del estudio y la probabilidad de asignación aleatoria para cada tratamiento
- d. Los procedimientos a seguir en el estudio, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- e. Las responsabilidades del sujeto
- f. Aquellos aspectos del estudio que son experimentales
- g. Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, feto o lactante.

- h. Los beneficios razonables esperados. Se deberá informar claramente al sujeto en aquellos casos en que no se pretende ningún beneficio clínico específico para él.
- i. Los procedimientos o tratamientos alternativos disponibles para el sujeto y sus posibles beneficios y riesgos más importantes.
- j. La indemnización o tratamiento disponible para el sujeto en caso de cuquear perjuicio relacionado con el estudio.
- k. El prorrateo previsto de pago, si lo hay, al sujeto por su participación en el estudio.
- l. Los gastos previsibles, si los hay, al sujeto pro su participación en el estudio.
- m. Que la participación del sujeto en el estudio es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que hubieses tenido derecho de otro modo.
- n. Que los monitores, auditores, comité ético y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos o datos del estudio, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la normativa pertinente y que, al firmar el consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos
- o. Que los registros que identifican al sujeto serán confidenciales y, según lo permitido por las leyes o regulaciones pertinentes, no estarán a disposición pública, Si se publican los resultados del estudio, la identidad del sujeto será confidencial.
- p. Que se informará al sujeto o al representante legal del sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda modificar su decisión de continuar en el estudio.
- q. Las personas de contacto para obtener información adicional del estudio y de los derechos de los sujetos participante, y con quien contactar en caso de lesiones relacionadas con el mismo.
- r. Las circunstancias o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto en el estudio.
- s. La duración esperada de la participación del sujeto en el estudio.
- t. El número aproximado de sujetos implicados en el estudio.

Toda esta información se proporcionará al sujeto también de forma escrita mediante la entrega de la “Hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado”.

Tras ello, el investigador deberá dar al sujeto, o a su representante legal, oportunidad y tiempo suficiente para preguntar acerca de los detalles del estudio y para decidir si quiere participar o no en el estudio. El investigador deberá responder de forma satisfactoria para el sujeto, o su representante legal, a todas las preguntas sobre el estudio.

Si el sujeto decide participar en el estudio, se deberá obtener su consentimiento informado, otorgado de forma libre y por escrito antes de la realización de cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas todas aquellas evaluaciones necesarias para comprobar si cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de inclusión. El documento de consentimiento informado deberá ser firmado y fechado por duplicado tanto por el sujeto participante en el estudio como por el investigador que le proporciona

la información. El sujeto, o el representante legal, deberá recibir una copia del consentimiento informado.

El consentimiento informado, así como toda información escrita que se entregue a los sujetos, se actualizarán por el promotor cuantas veces se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del sujeto. En ese caso, se deberá informar al sujeto, o al representante legal de sujeto de manera oportuna de esta nueva información para que pueda ratificar su decisión de seguir participando en el estudio mediante la firma y fecha del nuevo consentimiento informado. El sujeto deberá recibir una copia de las actualizaciones del consentimiento firmada y fechada, así como una copia de todas las modificaciones de la información escrita, que le haya sido facilitada a los sujetos.

Se considera como representante legal a aquel individuo, persona jurídica u otra entidad autorizada expresamente para consentir, en nombre de un sujeto potencial, su participación en un estudio.

9.3. REGISTRO DE SUJETOS SELECCIONADOS

Tras la firma del consentimiento informado, los sujetos seleccionados deberán ser registrados en el "Registro de selección de sujetos". Se considerarán sujetos seleccionados a todos aquellos candidatos que firmen el consentimiento informado, aunque finalmente no sean incluidos en el estudio.

En este registro se consignará el nombre, apellidos y número de historia clínica, así como el código de identificación asignado en aquellos sujetos finalmente incluidos.

Este documento deberá quedar siempre en poder del investigador principal de cada centro al contener datos personales de los sujetos.

9.4. REGISTRO EN LA HISTORIA CLÍNICA

El investigador colaborador médico deberá registrar también en la historia clínica del sujeto que éste ha sido seleccionado para su participación, indicando expresamente el código del estudio, que se le ha informado adecuadamente de los objetivos y procedimientos del estudio, de los posibles beneficios y riesgos que conlleva su participación, así como que puede retirarse de él en cualquier momento sin necesidad de justificación.

9.5. VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para poder ser incluidos finalmente en el estudio, el investigador colaborador médico debe verificar que los sujetos cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Aquellos sujetos que cumplan al menos unos de los criterios de exclusión no podrán ser incluidos en el estudio, independientemente de que cumplan todos los criterios de inclusión.

Todas las evaluaciones y resultados deberán quedar recogidos en la historia clínica del sujeto.

Se considera sujeto fallo de selección aquellos que NO cumplen todos los criterios de inclusión o cumplen con alguno de exclusión.

Se consideran sujetos incluidos aquellos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y son asignados a un grupo de tratamiento.

9.6. INCLUSIÓN, ASIGNACIÓN DEL CÓDIGO DE SUJETO Y GRUPO DE TRATAMIENTO.

Los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán incluidos en el estudio, se les asignará un código de identificación del sujeto y se les asignará un grupo de tratamiento. El código del sujeto permite preservar su identidad a personas ajenas al equipo investigador y asegurar la total disociación de sus datos.

Para la obtención del código de sujeto y el grupo de tratamiento asignado, el investigador deberá remitir el formulario de aleatorización al número de fax o correo electrónico en él indicado.

Por último, el investigador colaborador médico deberá registrar en la historia clínica del sujeto que es finalmente incluido en el estudio, el código de sujeto y el grupo de tratamiento asignado. También deberá consignarlo el código en el registro de selección de sujetos.

9.7. ALTA EN EL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Tras la inclusión del sujeto en el estudio se procederá a su alta en el CRD y el registro de las siguientes variables:

- Fecha de firma del consentimiento informado
- Código de sujeto
- Fecha de aleatorización
- Grupo de tratamiento asignado
- Datos demográficos: sexo y fecha de nacimiento.

9.8. VISITA BASAL (día 0)

La visita será realizada por el investigador colaborador médico, quien debe llevar a cabo en todo momento y sin excepción alguna todos los procedimientos indicados a continuación. Si por alguna causa justificada no se realiza uno de estos procedimientos, o se realiza fuera del plazo establecido, deberá ser comunicado al monitor del estudio a la mayor brevedad posible.

Todas las pruebas y sus resultados deben quedar registrados en la historia clínica del sujeto, además de en el cuaderno de recogida de datos (CRD). Cualquier dato que aparezca en el CRD, pero no en la histórica clínica no será tenido en cuenta.

Durante esta visita se llevarán a cabo los procedimientos y pruebas necesarios para registrar las siguientes variables

- Fecha de la visita
- Datos clínicos: peso, talla y fecha de menopausia.
- Datos profesionales: profesión, grupo de riesgo más alto alcanzado y uso de EPI.
- Diagnóstico de ausencia de COVID-19: procedimiento diagnóstico y fecha de diagnóstico.
- Toma de muestra y congelación a -70°
- Analítica básica
- Antecedentes médicos
- Medicación concomitante
- Fecha de dispensación de hidroxicloroquina

9.9. VISITA FIN DE TRATAMIENTO (día +24)

Corresponde día +28 desde la visita basal. Durante esta visita se llevarán a cabo los procedimientos y pruebas necesarios para registrar las siguientes variables:

- Fecha de la visita
- Datos profesionales: grupo de riesgo más alto alcanzado y uso de EPI.
- Diagnóstico de ausencia de COVID-19: procedimiento diagnóstico y fecha de diagnóstico.
- Analítica básica
- Acontecimientos adversos
- Medicación concomitante
- Fechas de toma de hidroxicloroquina

9.10. VISITA FIN DE SEGUIMIENTO (día +39)

Corresponde al día +14 desde la visita fin de tratamiento. Durante esta visita se llevarán a cabo los procedimientos y pruebas necesarios para registrar las siguientes variables:

- Fecha de la visita
- Datos profesionales: grupo de riesgo más alto alcanzado y uso de EPI.
- Diagnóstico de ausencia de COVID-19: procedimiento diagnóstico y fecha de diagnóstico.
- Analítica básica
- Acontecimientos adversos
- Medicación concomitante
- Causa de fin del estudio

No es necesario hacer un seguimiento posterior a los sujetos tras la finalización de su participación en el estudio.

10. RETIRADA DE SUJETOS

Todos los sujetos incluidos en el estudio pueden retirarse en cualquier momento por decisión propia, sin necesidad de justificar su decisión y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos. Si un sujeto comunica su intención de abandonar el estudio, o deja de acudir a las visitas programadas, el investigador deberá hacer un esfuerzo razonable para averiguar la razón que le ha llevado a dejar el estudio, siempre y cuando se respeten los derechos del sujeto.

El investigador podrá también retirar a cualquier sujeto incluido por seguridad o si cumple algunos de los criterios de retiradas recogidos en el protocolo. Si la retirada es debida a un acontecimiento adverso grave, éste deberá ser notificado inmediatamente según los requerimientos de notificación definidos. Los sujetos retirados no podrán volver a ser incluidos en el estudio.

10.1. CRITERIOS DE RETIRADA

Todo sujeto deberá ser retirado si cumple en cualquier momento del estudio alguno de los siguientes criterios de retirada:

1. Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)
2. Incumplimiento de alguno de los otros criterios de inclusión durante el estudio.
3. Cumplimiento de alguno de los criterios de exclusión durante el estudio.
4. Necesidad de tratamiento con una medicación prohibida durante su el estudio.
5. Toxicidad relacionada con el fármaco, según la valoración del investigador, de severidad o gravedad suficiente para justificar la retirada permanente del tratamiento de estudio.
6. Embarazo o lactancia.
7. Incumplimiento de la obtención de las variables obligatorias.
8. Incumplimiento de los plazos establecidos.
9. Pérdida de seguimiento.
10. Fallecimiento.

10.2. PROCEDIMIENTO DE RETIRADA

Para formalizar la retirada de un sujeto se llevarán a cabo las siguientes acciones:

1. Pedir que devuelva todos los medicamentos y materiales no utilizados, siempre que sea posible.
2. Registrar en la historia clínica la retirada y su causa.
3. Comunicar al promotor en un plazo de 24 horas, mediante el “Formulario de retirada de sujeto”.
4. Rellenar el apartado de finalización de sujetos en el CRD.
5. En caso de retirada por seguridad, seguimiento hasta la resolución del acontecimiento adverso que causó su retirada.

10.3. SUSTITUCIÓN DE SUJETOS

No se permite la sustitución de los sujetos retirados. Cada nuevo sujeto incluido deberá ser aleatorizado.

11. SEGURIDAD DE LOS SUJETOS

Durante y después de la participación de un sujeto en un estudio, el investigador deberá asegurarse de que se le proporciona una asistencia médica adecuada antes cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, aunque no esté relacionado con el medicamento a estudio.

El investigador deberá también informar al sujeto, cuando éste necesite asistencia médica para las enfermedades intercurrentes de las que el investigador tenga conocimiento.

El investigador facilitará puntualmente informes escritos al promotor, y cuando proceda, al centro acerca de cualquier cambio que afecte significativamente la realización del estudio o incremente el riesgo para los sujetos

11.1. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (AA)

Se define un acontecimiento adverso (AA) como cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un sujeto o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación)

La causalidad de los AA se clasifica en:

- Desconocida (en caso de ser imposible determinar si el medicamento a estudio ha causado el acontecimiento o no).
- Desconocida pero no relacionada con el medicamento a estudio.
- Relacionada con el medicamento a estudio.

11.2. REACCIONES ADVERSAS (RA)

Se considera como reacción adversa (RA) cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada relacionada con el medicamento a cualquier dosis. La expresión "respuesta a un medicamento" significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento adverso y el medicamento, es decir, que no se puede excluir dicha relación.

En relación a los medicamentos comercializados: respuesta a un fármaco nociva y no intencionada y que tenga lugar con la dosis habitualmente usada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades o bien para la modificación de funciones fisiológicas

Se ha modificado el final de la definición (o bien para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también todas las

consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso, y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación) de acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, art.2 letra c).

11.3. ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE Y REACCIONES ADVERSAS GRAVES

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que a cualquier dosis:

- Produzca la muerte del sujeto
- Amenace la vida del sujeto
- Haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta
- Produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al sujeto o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores.

Así mismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

11.4. REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (RAGI)

Se considerará como reacción adversa grave e inesperada (RAGI) aquel acontecimiento adverso que esté relacionado con la medicación a estudio sea grave y cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible.

11.5. RANGOS NORMALES DE LABORATORIO

Los criterios para determinar si un resultado de laboratorio anormal debe considerarse como acontecimiento adverso (AA) son los siguientes:

- El resultado de la prueba se asocia a síntomas acompañantes
- El resultado de la prueba precisa pruebas diagnósticas adicionales o intervención médica o quirúrgica
- El resultado de la prueba comporta un cambio del medicamento a estudio aparte de los ajustes estipulados por el protocolo o la retirada del estudio, tratamiento concomitante adicional significativo u otras terapias
- El investigador o el investigador coordinador consideran el resultado de la prueba como un acontecimiento adverso.

11.6. EXPOSICIÓN *IN UTERO*

Una exposición *in utero* ocurre si una mujer queda, o se descubre que está embarazada mientras recibe o ha estado expuesta (por ejemplo, ambiental) a una intervención/medicamento del estudio. También se considera si una mujer queda, o se descubre que está embarazada tras suspender o haber estado expuesta al medicamento del estudio.

En estos casos, el investigador comunicará la información al promotor por escrito en un plazo máximo de 24 horas desde el conocimiento del embarazo y someterá al sujeto a seguimiento hasta la finalización del embarazo. Se procederá de igual forma en caso de embarazos ectópicos, a pesar de que normalmente no son viables.

Si el resultado del embarazo es un aborto espontáneo, nacimiento de feto muerto, muerte neonatal o anomalía congénita (incluyendo una anomalía en un feto abortado), el investigador deberá comunicarlo al promotor como un acontecimiento adverso grave. La normalidad de un feto abortado se puede valorar a partir de una inspección visual macroscópica, a no ser que existan hallazgos de laboratorio preaborto indicativos de anomalía congénita.

En caso de nacimiento vivo, se puede valorar la normalidad del neonato en el momento del nacimiento hasta un plazo de un mes. Todas las muertes neonatales que se produzcan en el plazo de un mes a partir del nacimiento deben notificarse, independientemente de su causalidad, como acontecimiento adverso grave. Además, también debe notificarse cualquier mortalidad infantil a partir del primer mes que el investigador valore como posiblemente relacionada con la exposición *in utero* al medicamento del estudio.

11.7. MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Todas las incidencias de seguridad observadas, o comunicadas por el sujeto, que tengan lugar desde su inclusión y hasta 30 días naturales después de su finalización, se deben registrar en la historia clínica del sujeto y el CRD del estudio independientemente de su causalidad y gravedad.

Como mínimo se deberá recoger la fecha de inicio y fin, una descripción completa incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés, así como su causalidad, gravedad y desenlace. En caso de fallecimiento, deberá rellenarse también el apartado del CRD de "Finalización del sujeto".

En el CRD siempre se deberá identificar a los sujetos mediante el código de identificación único asignado al sujeto del estudio y no por el nombre del sujeto, número de identificación personal, número de historia clínica o cualquier otra información que permita la identificación personal del sujeto.

El investigador deberá comunicar al promotor en un plazo máximo de 24 horas desde que tiene conocimiento de la incidencia de seguridad todos aquellos que sean considerados graves, estén o no relacionados con la intervención/medicación del estudio.

La comunicación se hará haciendo uso del “Formulario de notificación de acontecimientos adversos graves” al correo electrónico o número de fax indicado en el mismo. El investigador está obligado a buscar y proporcionar de forma inmediata al promotor toda la información adicional y de seguimiento que se le requiera relacionado con las incidencias de seguridad. Cuando el investigador notifique un fallecimiento deberá facilitar al promotor toda la información complementaria que le soliciten, por ejemplo, el informe de la autopsia y los últimos informes médicos.

El promotor comunicará a las autoridades sólo aquellas reacciones adversas graves (RAG) que hubieran resultado mortales o entrañado riesgo vital para el sujeto, y las reacciones adversas graves que, por no aparecer recogidas en el manual del investigador o ficha técnica del producto en investigación, se consideren inesperadas (RAGI). La comunicación se hará en un plazo máximo de 24 horas desde que tiene conocimiento de la incidencia de seguridad.

11.8. DESENMASCARAMIENTO DE TRATAMIENTOS

No aplica al ser un estudio abierto y no enmascarado.

11.9. SEGUIMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS

Si los acontecimientos adversos relacionados con la medicación a estudio (RA, RAG y RAGI) o sus secuelas persisten, deberá hacerse un seguimiento después de la finalización del estudio hasta que el evento o sus secuelas se resuelvan o se establezcan en un nivel aceptable para el investigador y el promotor.

11.10. ACTUALIZACIONES DE SEGURIDAD

El promotor llevará a cabo una evaluación continua de la seguridad del medicamento a estudio y notificará rápidamente al investigador cualquier información importante que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del estudio.

12. REGISTRO DE DATOS

Todos los datos generados durante el estudio deberán quedar registrados en el documento fuente correspondiente y ser posteriormente transcritos a los cuadernos de recogida de datos (CRD). No está permitido la recogida directa de datos en el CRD.

Todos los datos del estudio deberán ser registrados, manejados y archivados de forma que permita su comunicación, interpretación y verificaciones exactas.

El investigador deberá garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de los datos al promotor en el plazo de tiempo convenido, así como de todos los informes que se le requieran.

El investigador será el único responsable de la conservación de los documentos fuentes, copia de todos los CRD y demás documentación del archivo del investigador durante al menos 25 años de acuerdo con la normativa aplicable. El promotor informará por escrito a cada investigador de la fecha a partir de la cual ya no sea necesario guardar por más tiempo los documentos relacionados con el estudio. El investigador deberá tomar las medidas necesarias para prevenir la destrucción accidental o prematura de estos documentos.

Si el investigador cambia de centro de trabajo o deja de prestar servicios por cualquier razón, se podrán transferir los registros del estudio a una persona designada con el conocimiento y aprobación por escrito del promotor.

Ante la solicitud del monitor, auditor, comité ético o autoridad sanitaria, el investigador deberá ser capaz de tener disponibles todos los archivos relacionados con el estudio.

12.1. DOCUMENTOS FUENTES

Documentos originales, datos y registros (p.e. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico técnicos implicados en el ensayo clínico).

12.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Para cada sujeto participante en el estudio se rellenará el CRD electrónico (CRDe) diseñado para tal efecto. Este CRDe se ajusta a los requisitos establecidos en cuanto a integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia del proceso, y cuenta con un sistema de seguridad que impide el acceso no autorizados a los datos. A cada investigador se le proporcionará una clave individual para el acceso al CRDe. Todos los integrantes del equipo investigador que están autorizados para registrar y hacer cambios en los datos deberán ser registrado en el "Registro de asignación de responsabilidades y funciones al equipo investigador".

Todos los datos registrados en el CRDe deben ser tomados directamente desde los documentos fuentes y deberán ser consistentes con dichos documentos, o en caso contrario justificar las discrepancias.

El CRDe está diseñado para permitir la modificación de datos de tal manera que estos cambios quedan documentados y que los datos originales no son eliminados. Es decir, mantiene un método de seguimiento retrospectivo *audit trail* de forma que cualquier modificación o corrección de los datos en el CRDe quedará registrado con el nombre del autor y fecha, sin que borre los datos originales.

Es responsabilidad del investigador asegurar la correcta cumplimentación, revisión y aprobación de todos los CRDe mediante su firma. En todo momento, el investigador será el responsable de la fidelidad y veracidad de todos los datos en él registrado.

Los CRD originales rellenos son propiedad exclusiva del promotor y no se pondrán a disposición de terceros bajo ninguna circunstancia, excepto a los representantes autorizados del promotor o de las autoridades reguladoras competentes.

13. CONTROL DE CALIDAD

El promotor ha establecido un sistema de control y garantía de calidad del estudio recogido en el plan de calidad y procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que el estudio es realizado y los datos generados, documentados y comunicado de acuerdo con el protocolo, la BPC y la normativa aplicable.

El promotor y todos los investigadores y centros participantes se comprometen por escrito a permitir el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el comité ético, así como la inspección del estudio por las autoridades sanitarias.

13.1. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

El investigador no deberá realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor, y la revisión previa y dictamen favorable por escrito a la modificación del comité ético, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del estudio o cuando la modificación implique solamente aspectos logísticos o administrativos, por ejemplo, cambio de monitor o del número de teléfono.

En ese caso, el investigador, o una persona designada por él, deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado, y tan pronto como sea posible se deberá presentar al promotor para su conformidad.

El conocimiento del incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC o los requisitos legales pertinentes por un investigador, o por los miembros del equipo investigador, conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar su cumplimiento.

Si la monitorización, o la auditoría identifican un incumplimiento grave o persistente por parte de un investigador, el promotor finalizará la participación de dicho investigador en el estudio, y lo comunicará rápidamente a las autoridades reguladoras.

13.2. MONITORIZACIÓN

Todas las responsabilidades, procedimientos y calendarios de monitorización quedarán recogidas en un plan de monitorización aprobado por el promotor y de obligado cumplimiento para todo el personal implicado en el estudio.

Según las medidas excepcionales adoptadas por la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario acerca de la gestión de ensayos clínicos durante la emergencia por COVID-19²⁰, se pospone la verificación de los datos fuentes hasta poder acceder a la historia médica de forma presencial una vez finalizada la declaración de emergencia sanitaria. Mientras tanto, las visitas de inicio y monitorización se realizarán de forma telemática.

La monitorización será realizada por el monitor de investigación clínica designado por la C.R.O. Delos Clinical de acuerdo con el promotor y con formación específica y experiencia contrastada en la monitorización de estudios clínicos.

El investigador y personal relevante deberán estar disponibles durante las visitas de monitorización y les dedicará el tiempo requerido. Además, el investigador y centro donde se lleva a cabo el estudio permitirán el acceso directo a todos los datos y documentos fuentes originales y a los informes necesarios para garantizar la realización de la monitorización,

Tras la obtención de la autorización del estudio y la conformidad de la dirección del centro, se realizará una visita de inicio en cada uno de los centros participantes. Durante la visita, el equipo investigador recibirá instrucciones sobre cómo seguir el protocolo, y como cumplir con un conjunto uniforme de normas para la evaluación de hallazgos clínicos y analíticos, especialmente para la detección de posibles acontecimientos adversos, y sobre cómo cumplimentar los CRDe. Por último, se hará entrega también del archivo maestro del investigador con toda la documentación requerida por la legislación aplicable y las normas de Buena Práctica Clínica. Tras la visita se redactará un informe por parte del monitor responsable que será remitido al promotor en el plazo máximo de 48 horas para su aprobación.

A lo largo del estudio, el monitor realizará las visitas de monitorización estipuladas en el plan de monitorización, previa cita con los investigadores responsables. Al menos se realizará una visita tras la inclusión del primer sujeto en cada uno de los centros.

En las visitas de monitorización el monitor verificará que:

- a. Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- b. El sujeto cumple todos los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y han otorgado correctamente su consentimiento informado por escrito.
- c. La realización del estudio está de acuerdo con el protocolo y las modificaciones aprobadas, con la BPC y con la normativa aplicable.
- d. Los datos obtenidos en el estudio son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- e. La documentación del estudio está actualizada y correctamente archivada en el archivo del investigador.

Después de cada visita el monitor redactará un informe de monitorización detallando las actividades realizadas y los hallazgos encontrados. Este informe será enviado al promotor por correo electrónico en un plazo máximo de 48 horas laborables.

La visita de cierre se realizará en cada centro una vez realizada la última visita del último sujeto incluido en el centro (LVLS). En esta visita se revisará y recogerá toda la documentación necesaria y se dará por cerrado el archivo del investigador que deberá conservar durante, al menos, 15 años tras la finalización del estudio.

13.3. COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (CIMD)

El promotor ha establecido un comité independiente para la monitorización de los datos para valorar, a intervalos de tiempo determinados, el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como recomendar al promotor continuar, modificar o interrumpir el ensayo.

Dicho comité tiene sus propios procedimientos de trabajo (PNT) por escrito y conserva las actas de todas sus reuniones.

13.4. AUDITORÍAS

Como parte de la implementación de la garantía de calidad, el promotor podrá realizar auditorías a los investigadores y centros participantes a largo del estudio. Estas auditorías, que serán independientes y ajenas de la monitorización rutinaria o de las funciones de control de calidad, evaluará la realización del estudio y el cumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

El plan de auditoría del promotor y los procedimientos para la auditoría se establecerán en función de los datos a presentar a la autoridad reguladora, el número de sujetos en el estudio, el tipo y la complejidad del estudio, el nivel de riesgo para los sujetos y cualquier otro problema que se identifique. Todas las observaciones y hallazgos del auditor deberán quedar documentadas en un firme de auditoría.

14. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se considerará finalizado tras la última visita del último sujeto reclutado (LVLS). A partir de ese momento se contempla un plazo máximo de 1 mes para la gestión de la base de datos y su análisis estadístico.

14.1. FINALIZACIÓN ANTICIPADA O SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO

El estudio podrá ser interrumpido de forma prematura por la autoridad reguladora, comité ético o promotor por motivos de seguridad, científicos o administrativos. En este caso, el promotor informará rápidamente al investigador, al centro donde éste se realiza y al comité ético de la finalización o suspensión, así como de las razones que lo motivaron.

Si el investigador finaliza o suspende el estudio en su centro sin el acuerdo previo del promotor, deberá informar puntualmente al centro y rápidamente al promotor y al comité ético, y les facilitará una justificación, por escrito, de la causa de dicha finalización o suspensión.

En ambos casos, los investigadores deberán ponerse en contacto de forma inmediata con todos los sujetos participantes y proceder según las instrucciones dadas garantizando el tratamiento y seguimiento apropiado de los mismos.

14.2. CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

El promotor podrá suspender la realización del estudio en caso de cumplirse en cualquier momento alguno de los siguientes criterios:

1. No inclusión de ningún sujeto en ninguno de los centros del estudio en un plazo de 1 mes desde su inicio.
2. Interrupción del suministro de hidroxiclороquina por parte del proveedor de la medicación.
3. Aparición generalizada de reacciones adversas graves en los sujetos del estudio.

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se ha programado la realización de un análisis estadístico final a la finalización del estudio.

Todas las pruebas estadísticas que se usarán para el análisis de los datos recogidos en base a los objetivos planteados del estudio quedarán descritas en el plan de análisis estadístico. Este plan de análisis estadístico será de obligado cumplimiento para el responsable del análisis estadístico. Todas las desviaciones del plan estadístico original quedarán descritas y justificadas en el informe final de resultados.

15.1. POBLACIONES DE ANÁLISIS

Se contemplan las siguientes poblaciones de análisis:

- a. Población total: todos los sujetos seleccionados sean finalmente incluidos o no en el estudio.
- b. Población de seguridad: todos los sujetos incluidos que hayan recibido al menos una vez una de las intervenciones a estudio.
- c. Población por intención de tratar: todos los sujetos incluidos, aunque no terminen el estudio.
- d. Población por protocolo: todos los sujetos que reúnan las siguientes características:
 - Que hayan recibido al menos el 80% de las dosis de tratamiento
 - Que se disponga al menos de una valoración posterior a su entrada en el estudio de la variable principal
 - Que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión
 - Que no se le haya administrado ninguna mediación prohibida
 - Que no hayan abandonado el estudio por pérdida de seguimiento durante el periodo de tratamiento
 - Que no hayan incurrido en ninguna desviación al protocolo que suponga su inclusión en el análisis.

15.2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

Las características basales de todos los grupos de tratamientos se presentarán de forma descriptiva en ambas poblaciones de análisis.

15.3. EVALUACIÓN DEL OBJETIVO PRIMARIO

La eficacia clínica se evaluará en la visita fin de estudio analizando la evolución clínica de los sujetos en ambas poblaciones de análisis.

El criterio de valoración primario de eficacia será la evolución clínica del sujeto desde la visita basal hasta la visita fin de estudio. La tasa de incidencia de cada grupo de tratamiento se definirá en la visita fin de estudio como el número de infecciones dividido por el número de sujetos evaluables en esa visita. Para evaluar la no inferioridad, se calculará un intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa de curación en la visita entre grupos de tratamientos, sobre la base de una aproximación normal o distribución binomial. Para establecer la no inferioridad de un grupo de tratamiento, el límite inferior del intervalo de confianza no debe ser inferior a -0,10. Para evaluar la superioridad, se comparará la distribución de la curación clínica entre grupos de tratamientos en base a una prueba de Chi-cuadrado para homogeneidad de proporciones. El nivel de significación estadística es de $<0,05$. No se realizarán ajustes del nivel de significación nominal para comparaciones múltiples.

Se realizará también un análisis de subgrupos por cada uno de los grupos de riesgo definidos.

15.4. EVALUACIÓN DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Otros análisis de eficacia incluirán la comparación entre grupos de tratamientos de la distribución de signos y síntomas clínicos o tasas de supervivencia.

Para evaluar el efecto del tratamiento se usarán los procedimientos estadísticos adecuados.

Los datos de seguridad estarán sujetos a revisión clínica y se presentarán mediante los estadísticos descriptivos adecuados de acuerdo a lo recogido en el plan de análisis estadístico aplicable en el momento de la recogida y análisis de los datos.

16. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio está científicamente justificado, tal como se describe de forma clara y detallada en el protocolo, y en su diseño se han considerado los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para los sujetos participantes, como para la sociedad en general.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, las Normas de buena práctica clínica (BPC) y toda la normativa y legislación aplicable.

16.1. COMITÉ ÉTICO

Antes del inicio del estudio se ha obtenido el dictamen favorable, por escrito y fechado, de un comité de ética de la investigación con medicamentos para el protocolo, la hoja de información al paciente, el documento de consentimiento informado, las actualizaciones de este documento, los procedimientos de reclutamiento y cualquier otra información escrita que les sea entregada a los sujetos del estudio.

Durante la realización del estudio se proporcionará al comité ético y autoridades competentes todos los documentos que hayan sido modificados.

Por último, el Comité ético y autoridades competentes serán notificadas del final del estudio y se les presentará un resumen de los resultados y un informe final de acuerdo a la normativas y legislación aplicable.

16.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todos los datos de los sujetos participantes están protegidos por la legislación de protección de datos aplicable. Por ello, todos los sujetos serán identificados por un código de sujeto que permita su anonimización a todo el personal ajeno al equipo investigador. Este código de sujeto será registrado en un registro de identificación de sujetos donde se relacione dicho código con la historia clínica del sujeto. El registro de identificación de sujetos será custodiado únicamente por el médico responsable del tratamiento del sujeto, quien deberá proteger la confidencialidad de este registro respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos pertinentes.

Los datos originales de los sujetos serán conservados en el centro sanitario y solo tendrán acceso a ellos los investigadores de ese centro para realizar los estudios necesarios para lo que ha sido diseñado, y en su caso las personas encargadas de su monitorización, o en caso de inspección, por parte de las autoridades sanitarias. En todo caso, se deberá garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar en todo momento por el cumplimiento de lo recogido en la legislación aplicable.

En los cuadernos de recogida de datos (CRD) no se recogerán nunca datos de carácter personal ni identificativos de los sujetos incluidos. El investigador informará, tal y como recoge la hoja de información al paciente, que los datos obtenidos en el estudio serán guardados y analizados, y que se seguirán las regulaciones aplicables.

16.3. PROPIEDAD DE LOS DATOS

Los datos del estudio son propiedad exclusiva del promotor y no se pondrán a disposición de terceros bajo ninguna circunstancia, excepto a los representantes autorizados del promotor o de las autoridades reguladoras competentes. Cualquier transferencia de la propiedad de los datos será comunicada por el promotor del estudio a la autoridad reguladora.

16.4. FUENTE DE FINANCIACIÓN Y RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

La financiación de este estudio proviene de los fondos propios del promotor. No se contempla pago alguno a los investigadores ni sujetos participantes.

17. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El promotor del estudio se compromete de forma expresa a publicar toda la información y datos obtenidos tras la finalización del estudio independientemente de su resultado.

Al finalizar el estudio, el investigador, cuando proceda, informará al centro y enviará al comité ético un resumen de los resultados del estudio y a la autoridad reguladora los informes que ésta solicite. Tanto si se completa el estudio como si se finaliza prematuramente, el promotor deberá asegurarse de que los informes del estudio se preparan y se facilitan a las agencias reguladora tal y como especifican los requisitos legales pertinentes.

La publicación de los resultados del estudio seguirá las siguientes normas:

- a. El investigador coordinador aparecerá en el puesto primero en la lista de autores de todas las publicaciones derivadas del estudio.
- b. Los investigadores principales aparecerán en la lista de autores de las publicaciones si incluyen el número de sujetos asignado. No se permitirá la inclusión de investigadores colaboradores.
- c. El orden de aparición de los investigadores principales será en función de número de sujetos incluidos. En caso de igualdad en el número de sujetos incluidos, el orden será asignado en función del tiempo requerido para incluir todos los sujetos.
- d. Si algún investigador principal participante quiere liderar un subestudio desgajado del análisis parcial del estudio principal (ej. validación de un cuestionario de CV) deberá solicitarlo al promotor para su aprobación. Si se autoriza el estudio, podrá figurar primero en esa publicación. El investigador colaborador aparecerá como último autor en la publicación.
- e. Si en alguna revista estuviera limitado el número de autores, se generará un anexo con la relación de todos los investigadores principales participantes según las normas anteriores.

18. ABREVIATURAS

- AA: acontecimiento adverso
- AAG: acontecimiento adverso grave
- BPC: Normas de Buena Práctica Clínica
- CEIm: comité ético de investigación clínica
- CIMD: comité independiente de monitorización de datos
- CRDe: cuaderno electrónico de recogida de datos
- CRO: *Contract Research Organization*
- CE: coordinador del estudio en el centro
- EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*
- FA: farmacéutico del estudio
- GD: grabador de datos
- HCQ: hidroxiclороquina
- IC: investigador colaborador
- ICH: *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
- IP: investigador principal
- ICMJE: *International Committee of Medical Journal Editors*
- ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*.
- ISRCTN: *International Standard Randomised Controlled Trial Number*.
- LOPD: Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal
- LVLS: *last visit last subject* (última visita del último sujeto incluido)
- MedDRA: diccionario médico para actividades regulatorias
- MS: modificación sustancial
- Nº ISRCTN:
- NCT: *Number Clinical Trials*
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PEI: productos en fase de investigación clínica
- PNT: procedimiento normalizado de trabajo
- RA: reacciones adversas
- RAG: reacción adversa grave
- RAGI: reacción adversa grave e inesperada
- U: universitario
- UTN: *universal trial number*

19. HOJA DE FIRMAS

<p>Redactado por:</p> <p>Alejandro Guerra Hidalgo C.R.O. Delos Clinical</p>	
<p>Redactado por:</p> <p>Emilio García Cabrera C.R.O. Delos Clinical</p>	
<p>Revisado por:</p> <p>Jesús F. Sierra Farmacéutico hospitalario Hospital U. de Jerez de la Frontera (Cádiz)</p>	
<p>Revisado por:</p> <p>Jordi Nicolás Farmacéutico hospitalario Hospital U. Mutua de Tarrasa (Tarrasa, Barcelona)</p>	
<p>Aprobado por:</p> <p>Olga Delgado Sánchez Representante del promotor</p>	

20. BIBLIOGRAFÍA

¹ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. 31/01/2020. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Informacion_inicial_alerta.pdf

² Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Prevención y control de la infección en el manejo de pacientes con COVID-19. Versión 20/02/2020. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf

³ World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

⁴ World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

⁵ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 60. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 30/03/2020. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_60_COVID-19.pdf

⁶ S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*, 92 (2020), pp. 214-217

⁷ Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3.

⁸ Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17;41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [Epub ahead of print]

⁹ Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775. [Epub ahead of print]

¹⁰ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]

-
- ¹¹ Chen F, Chan K.H, Jiang Y., Kao R.Y.T, Lu H.T., Fan K.W. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds Journal of Clinical Virology 31 (2004) 69–75.
- ¹² Chung-Yi , Jia-Tsong J, Shiou-Hwa M, Chih-Jung K, Hsueh-Fen J, Yih-Shyun E. C et al Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus PNAS July 6, 2004 101 (27) 10012-10017
- ¹³ Ministerio de sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Versión 19 de marzo de 2020.
- ¹⁴ Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271.
- ¹⁵ White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet 2014; 383:723–35.
- ¹⁶ Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7
- ¹⁷ Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- ¹⁸ Vincent M.J. Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread Virol J 2, 69 2005.
- ¹⁹ Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo de urgencias del COVID-19. Versión de 17 de marzo de 2020. Disponible en:
https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_COVID-19.pdf
- ²⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19. 16/03/2020. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>