

EPICOS - Ensayo clínico para la Prevención de la Infección por COronavirus en

PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19) MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXILO E HIDROXICLOROQUINA EN PERSONAL SANITARIO DE ALTO RIESGO: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO. ESTUDIO EPICOS

PROTOCOLO

CÓDIGO: PrEP COVID-19

Versión:1.4

EudraCT number 2020-001385-11

Comité Ético de Investigación Clínica que evalúa el ensayo

Comité Ético del Hospital de la Princesa de Madrid

Fase del ensayo clínico

Ensayo clínico en fase III

Objetivo principal

- Evaluar el riesgo de enfermedad sintomática por SARS-CoV-2 (COVID-19) en personal socio-sanitario de alto riesgo a los que se administra Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo, HQ o la combinación de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo e HQ, comparado con placebo.

Diseño

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo
- Primer ensayo clínico en una nueva indicación

Enfermedad o trastorno en estudio

- Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Variable principal de valoración

- Enfermedad clínica por SARS-CoV-2

Población en estudio y número total de participantes

- Personal socio-sanitario con alto riesgo de infectarse por SARS-CoV-2 y desarrollar enfermedad clínica.

Duración del tratamiento

- 12 semanas de tratamiento más 4 de seguimiento

Calendario y fecha prevista de realización

Tras la aprobación por el Comité Ético y otros organismos reguladores:

- Inclusión de participantes: 15 de abril 2020
- Duración del tratamiento y seguimiento: 16 semanas

Se estima terminar el estudio 4 meses después de la aprobación y realizar análisis intermedios. Se realizarán análisis intermedios mensualmente.

Tamaño muestral

- Se estima en 4.000 profesionales sanitarios divididos en 4 brazos:
 1. Emtricitabina/tenofovir disoproxilo, (FTC/TDF) en comprimidos de 200 mg/245 mg, desarrollados y suministrados por Gilead Sciences. Se administrará una dosis de 1 comprimido una vez al día. Se administrará junto con un comprimido de placebo.
 2. Hidroxicloroquina (HC) en comprimidos de 400 mg diarios suministrados por Gebro Pharma. Se administrará una dosis de 1/2 comprimido una vez al día.
 3. Emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg diarios e Hidroxicloroquina 400 mg, ½ comp diario
 4. Fármaco control: Placebos. Comprimidos de aspecto similar a los de los fármacos en estudio.

Códigos de aleatorización/ciego

Los participantes serán asignados a cada uno de los 4 grupos de tratamiento mediante aleatorización no estratificada 1:1:1:1. Se “forzará” una representación de hombres 40%.

Número de centros

- 67 hospitales de 14 Comunidades Autónomas de España.

- Hospitales de 3 países de Latinoamérica. Uruguay, Argentina y Ecuador.

Duración fase reclutamiento

- 4 semanas desde la puesta en marcha del ensayo, o hasta alcanzar el tamaño muestra deseado

Criterios de inclusión

- Participantes, que tras haber recibir información sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Tener entre 18 y 70 años
- Ser trabajador socio-sanitario en un hospital público o privado de la red hospitalaria, de atención primaria, de servicios móviles de urgencia o traslados y personal de atención en centros residenciales para personas mayores y/o con discapacidad en una zona con riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 .
- Entender el propósito del estudio y NO haber tomado ninguna medicación como PrEP frente a SARS-CoV-2 desde un mes antes hasta la entrada en el ensayo (también incluye PrEP para el VIH).
- Tener test rápido IgM/IgG negativo para SARS-CoV-2 (COVID-19) a la entrada (lo proporcionamos nosotros).
- Prueba de embarazo en orina negativa realizada en los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento en estudio.
- Las mujeres en edad fértil y los varones con pareja en edad fértil deben comprometerse a utilizar un método anticonceptivo de gran eficacia (como método de doble barrera, anticonceptivos orales o implantes hormonales contraceptivos) y a continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de tratamiento.

Criterios de exclusión

- Tener síntomas sugerentes de infección por COVID-19
- Peso < 40kg
- Infección por el VIH
- Infección activa por virus de la hepatitis B
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) y pacientes en hemodiálisis
- Osteoporosis
- Afectación ocular tal como Miastenia gravis, Maculopatía preexistente del ojo, Retinitis pigmentosa (Ver anexo II)

- Bradicardia < 50 lpm
- Diagnóstico de síndrome de QT largo (Ver anexo II)
- Arritmias sintomáticas y/o no bien controladas farmacológicamente (Ver anexo II)
- Insuficiencia cardíaca congestiva con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Tratamiento en el último mes antes de la aleatorización y durante más de 7 días, con fármacos que pueden prolongar el QT incluidos: azitromicina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, domperidona, droperidol, eritromicina, halofantrina, haloperidol, lumefantrina, mefloquina, metadona, pentamidina, procaina quinidina, quinina, sotalol, esparfloxacina, tioridazina, amiodarona, flecainida y todos aquellos fármacos que provoquen un alargamiento del QT en ficha técnica según la Agencia Española del Medicamento. (Ver anexo II).
- Participantes con enfermedad inmunosupresora o hematológica
- Haber tomado alguna medicación como PrEP frente a SARS-CoV-2 desde 1 mes antes hasta la entrada en el ensayo (también incluye PrEP para el VIH).
- Embarazo o planificación de quedarse embarazada durante el transcurso del estudio. Lactancia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Las muestras se almacenarán en los biobancos de los centros participantes

Criterios de valoración de eficacia

Reducción en el número de infecciones sintomáticas confirmadas por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Esquema del estudio

<i>Día</i>	<i>Basal</i>	<i>Semana 4</i>	<i>Semana 8</i>	<i>Semana 12</i>
Consentimiento informado	X			
Historia clínica	X			
Exploración física¹	X			
ECG *	X	X		X
Test de embarazo (mujeres)	X			
Test rápido de VIH	X			
Serología a VHB	X			
Criterios de inclusión	X			
Test Ac IgM/IgG	X	X	X	X

Determinaciones de laboratorio²	X	X	X	X
Muestra de suero para archivo³	X	X	X	X
Administración de fármacos	X	X	X	
Evaluación efectos adversos		X	X	X

¹ Incluye frecuencia cardíaca, tensión arterial y agudeza visual. Para este último se preguntará al participante si presenta algún problema relacionado con su campo visual. Si es afirmativo, deberá remitirse al oftalmólogo para informe.

² Incluye la monitorización hematológica, bioquímica con ferritina.

³ Las muestras de suero se recogerán en cada visita del estudio

*En aquellos casos en los que el investigador lo considere, podrá aumentar la periodicidad y la indicación del ECG.

**Se realizará una confirmación por PCR, en aquellos participantes que durante su participación en el ensayo desarrollen sintomatología compatible y/o presenten un test de Ac o serología positiva, siguiendo los protocolos establecidos por el Ministerio de Sanidad.

Visitas de monitorización

Durante el estudio la monitorización se realizará vía teleconferencia para asegurar que se siguen todos los aspectos del protocolo. Si las condiciones de la pandemia lo permiten, se realizará una monitorización presencial al final del ensayo.

Normas generales y particulares para los investigadores

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviarán a su debido tiempo al promotor o a la entidad colaboradora que éste designe para analizar los datos.

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki Brasil 2013 y en la actual Legislación Española y en la Legislación de cada uno de los países participantes, en materia de ensayos clínicos.

Consentimiento informado

Todos los sujetos participantes antes de iniciar el estudio serán informados y darán su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado se incluye como documento anexo a este protocolo (Anexo III). El voluntario firmará dicho consentimiento vía telemática mediante una aplicación informática a través de su

móvil (para el caso de España) o bien en papel una vez explicado por parte del IP el contenido del mismo (para España y para países de latinoamérica).

Contenido del presupuesto del ensayo

Se trata de un EC financiado con fondos públicos en el que no hay pruebas extraordinarias. El promotor del ensayo se encargará de proveer los test de VIH y de COVID. Las determinaciones analíticas y el/los ECG, serán a cargo de los centros participantes.

El FTC/TDF será donado por la compañía Gilead Science. La HQ será donada por la compañía Gabro Pharma. La compañía Rovi ha donado el placebo

Ni los investigadores ni los centros participantes recibirán ninguna remuneración por la participación en este ensayo clínico.

Al tratarse de un ensayo clínico de promotor no comercial y con un investigador principal por cada centro para agilizar los trámites, no será necesaria la firma de un contrato, bastando con la conformidad de la gerencia del mismo.

Se ha solicitado financiación a través de la convocatoria de proyectos de investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID19 del Instituto de Salud Carlos III.