



Emergencia de salud pública Ensayo clínico "Solidaridad"

Organización Mundial de la Salud
COVID-19 protocolo básico

Un ensayo aleatorizado internacional para evaluar
tratamientos no licenciados para COVID-19 en pacientes
hospitalizados que reciben el tratamiento convencional
para COVID que se ofrece en cada hospital

Procedimientos Operativos Estandarizados y Apéndices

Versión 10.0
22 Marzo, 2020



Tabla de Contenidos

<i>POE-1 Aprobación de hospitales para unirse al ensayo y acceder a los medicamentos de prueba</i>	3
<i>POE-2 Acceso al centro mundial de registro y aleatorización</i>	5
<i>POE-3 Formulario de consentimiento informado</i>	7
<i>POE-4 Manual de farmacia Remdesivir (antiviral en investigación)</i>	12
<i>POE-5 Manual de farmacia Lopinavir/Ritonavir (uso fuera de etiqueta, antiviral)</i>	14
<i>SOP-6 Manual de farmacia Interferón beta-1a (uso fuera de etiqueta, inmunomodulador)</i>	16
<i>POE-7a Manual de farmacia Fosfato de cloroquina (uso fuera de etiqueta, antiviral)</i>	18
<i>POE-7b Manual de farmacia Sulfato de hidroxiclороquina (uso fuera de etiqueta, antiviral)</i>	20
<i>SOP-8 Informe de los principales resultados mientras el paciente está en el hospital</i>	22
<i>POE-9 Reportar SUSARS y las principales violaciones del protocolo</i>	23
<i>Apéndice 1</i>	24
<i>Comité Mundial de Seguimiento de Datos y Seguridad</i>	24
<i>Apéndice 2</i>	25
<i>Gobernanza del Ensayo clínico Solidaridad</i>	25
<i>Apéndice 3 Historial de enmiendas del protocolo</i>	27



POE-1 Aprobación de hospitales para unirse al ensayo y acceder a los medicamentos de prueba

Si el Director General de la OMS invita al Ministro(a) de Salud de un país gravemente afectado, y el Ministro(a) decide que el país debe unirse al ensayo clínico, se eligen dos representantes de alto nivel, uno de el Ministerio de Salud (o Consejo de Investigación Médica) y otro entre los investigadores clínicos locales.

Estos dos Representantes Nacionales trabajarán juntos para: (i) obtener rápidamente todas las aprobaciones necesarias, (ii) seleccionar los posibles centros colaboradores entre los principales hospitales que ya tienen, o se espera que pronto tengan, un número sustancial de admisiones hospitalarias de pacientes de COVID, y (iii) para facilitar la aprobación ética local en nombre de colaboradores locales.

Los siguientes pasos deben ser completados para garantizar que el ensayo pueda iniciarse con prontitud en cada hospital colaborador. Deben ocurrir en paralelo, y no de manera secuencial.

Paso	¿Que?	¿Quien?	¿Como?	Observaciones
1	Confirmar oficialmente el interés de participar	Ministro de Salud o delegado autorizado del Ministro de Salud	Comunicación a la Secretaría de la OMS solidaritytrials@who.int	
2	Nombrar dos Representantes Nacionales, uno Gubernamental y otro Clínico	Elección dentro del país uno por el Ministerio de Salud o el Consejo principal de Investigación y uno entre los investigadores es del ensayo clínico	Comunicación a la Secretaría de la OMS solidaritytrials@who.int	Estos dos Representantes Nacionales deben ser altos dentro de su Ministerio o profesión
3	Identificar qué hospitales tendrán un número considerable y colaborarán	Los dos Representantes Nacionales, con un investigador principal por hospital seleccionado	Comunicación a la Secretaría de la OMS solidaritytrials@who.int	Los hospitales seleccionados deben tener conocimientos básicos de BPC
4	Facilitar la aprobación -o no- por parte de la autoridad nacional y los comités de ética locales	Los dos Representantes Nacionales.	Decisiones nacionales de alto nivel, no sólo las aplicaciones locales de cada colaborador	No es posible modificar el protocolo, ya que hay un gran número de hospitales involucrados.
5	Establecer qué medicamentos de estudio están disponibles en cada lugar	Representante Nacional Clínico, ayudado por el coordinador de la OMS	Interacciones bilaterales	La OMS facilitará el suministro de tratamientos en el estudio cuando sea necesario



Paso	¿Que?	¿Quien?	¿Como?	Observaciones
6	Facilitar los permisos de importación de drogas de estudio, según sea pertinente	Los dos Representantes Nacionales.	Depende de las directrices y reglamentos nacionales	Después de los permisos para los montos iniciales, el reabastecimiento dependerá de la tasa de
7	Configurar personal y logística para la implementación del estudio	Nombrar a un pequeño personal administrativo central para apoyar el Representante Nacional Clínico	Hacer uso de personal de fiabilidad conocida para difundir el estudio	Los centros locales necesitarán ayuda sobre las aprobaciones, el suministro de medicamentos, la puesta en marcha y la maximización de la acumulación
8	Dentro de los hospitales locales, avanzar rápidamente en el reclutamiento	Investigador Principal y farmacéutico motiva y capacita a sus colegas	Los clientes potenciales locales explican y discuten el estudio con sus colegas	Los clientes potenciales locales motivan y aseguran el cumplimiento completo, la entrada rápida y la disciplina



POE-2 Acceso al centro mundial de registro y aleatorización

Para facilitar la colaboración incluso en los hospitales que están sobrecargados, el registro y la aleatorización de los pacientes (a través de Internet) y todos los demás procedimientos de ensayo se han simplificado en gran medida, y no se requiere ningún papeleo. Una vez que un hospital ha obtenido la aprobación, la entrada electrónica de pacientes que han dado su consentimiento informado toma sólo unos minutos. Al final de este, el tratamiento asignado aleatoriamente se muestra en la pantalla y se confirma mediante mensajería electrónica. El acceso se realiza a través del sitio web del estudio de la OMS www.who.int/COVIDcore

Elegibilidad provisional Los pacientes elegibles son adultos (edad 18 años o más) recientemente admitidos como pacientes hospitalizados, o ya en el hospital, con diagnóstico de COVID-19 confirmado, para los que el médico responsable estaría dispuesto a iniciar cualquiera de los tratamientos de estudio que pudiera ser asignado.

Consentimiento El sitio web del estudio www.who.int/COVIDcore tiene información imprimible del paciente en idiomas locales, invitando a dar su consentimiento para unirse al estudio. Si aún no se dispone de confirmación de laboratorio, se puede proporcionar al paciente la información necesaria para el consentimiento en preparación para cuando surjan los resultados del laboratorio. Una vez que se ha explicado la información, obtener el consentimiento toma sólo unos minutos, ya que el proceso de firma electrónica es fácil. Se toma una imagen electrónica de la página de firma, pero la información impresa y el consentimiento permanecen con el paciente, tanto para permitir que el paciente la vuelva a leer como para evitar la transmisión de la infección.

Detalles del paciente Introduzca la siguiente información en www.who/COVIDcore

- País, hospital (de una lista electrónica) y correo electrónico de médico que hace la aleatorización
- Confirmación de que se ha obtenido el consentimiento informado
- Identificadores de pacientes, incluyendo fecha de admisión, edad y sexo

Características del paciente (cada sí/no): ¿Fumando? ¿Diabetes? ¿enfermedad cardíaca? ¿Enfermedad hepática crónica? ¿Enfermedad pulmonar crónica? ¿Asma? ¿Infección por VIH? ¿Tuberculosis activa?

Gravedad COVID-19 (sí/no): ¿Dificultad para respirar? ¿Con oxígeno? ¿Ya está ventilado? y, si los pulmones han sido examinados, ¿anormalidad bilateral importante? (infiltraciones/sombras irregulares)

Disponibilidad de medicamentos y asignación aleatoria

- Lista de cuáles de los 5 medicamentos de estudio están disponibles actualmente en este hospital (respuestas de 5 sí/no, aunque se pregunta cloroquina sólo si no hay hidroxiclороquina disponible)



- Confirmar que el paciente no tiene contraindicaciones para ninguno de estos medicamentos disponibles (1 respuesta)

A continuación, se genera y muestra un ID de estudio para el paciente, y la asignación aleatoria (a algo disponible) se muestra y se confirma mediante mensajería electrónica.

Este paciente está ahora en el estudio, y se buscará su resultado en el hospital.

Tratamiento de prueba Si la asignación aleatoria incluye medicamentos de estudio, entonces ese medicamento debe comenzar con rapidez, y continuar diariamente hasta que se complete, o hasta que el médico responsable decida que debe dejar de hacerlo.



POE-3 Formulario de consentimiento informado

Investigador Principal	
Patrocinador del estudio	
Nombre del protocolo y versión	

Enfermedad del coronavirus (COVID-19)
Invitación a pacientes a participar en un estudio de investigación que compara diferentes tratamientos
Formato de consentimiento informado para participar en el ensayo clínico aleatorizado: Solidaridad

Para el personal de la salud: Ningún medicamento tiene un efecto comprobado contra COVID-19, por lo que invitamos a adultos hospitalizados mayores de 18 años a dar su consentimiento para unirse a un estudio de investigación. Todos los que participen recibirán la atención habitual ofrecida en este hospital, y además algunos, pero no todos recibirán un tratamiento adicional elegido al azar de algunos tratamientos no licenciados. El objetivo es descubrir si alguno de estos tratamientos mejora la progresión de la enfermedad o la supervivencia.

Para el paciente usted tiene una enfermedad pulmonar llamada COVID-19. Muchos tratamientos han sido propuestos para esta enfermedad, pero ninguno ha demostrado ser capaz de mejorar su estado de salud. Este hospital está colaborando con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros centros de atención de otros países, con el fin de descubrir si alguno de estos tratamientos es útil para la enfermedad. Independientemente de si usted elige participar o no en este estudio, usted seguirá recibiendo el manejo estándar de atención habitual en este hospital. Si no participa en el estudio, recibirá lo que su médico considere mejor. Si usted decide participar, recibirá un tratamiento que no ha sido probado, seleccionado al azar, esto es de la misma forma como se lanza un dado.

Este formato de consentimiento informado tiene dos partes:

1. Se le explicarán los tratamientos que serán probados y se le invitará a participar
2. La certificación de su consentimiento (se le pedirá que firme, en caso de que usted decida participar)



PARTE 1: Apartado de información

Introducción

Yo _____, trabajo para _____.

Usted tiene una enfermedad pulmonar llamada COVID-19 que se ha expandido a lo largo del mundo. El tratamiento hospitalario puede ayudar a la mayoría de las personas a recuperarse de esta enfermedad, pero algunos mueren. Este hospital está colaborando en una investigación para descubrir si algunos tratamientos no probados pueden mejorar su salud. A continuación, le daré información acerca de este estudio y luego lo invitaré a participar. Antes que tome una decisión, puede consultarlo con quien usted considere pertinente. Puede haber algunas palabras que usted no comprenda, por favor no dude en preguntarme cualquier duda y le aclararé todas sus preguntas. Si después de leer este documento usted aún tiene algunas dudas puede preguntarme a mí o a cualquiera de los médicos que hacen parte de este estudio. Todo el personal estará dispuesto a responder y aclarar todas sus dudas.

Propósito de la investigación:

La enfermedad se denomina COVID-19, porque inicialmente fue descubierta en el año 2019, pero también puede ser denominada solamente COVID.

Esto es causado por un nuevo virus que puede transmitirse entre personas que están en contacto cercano entre sí o a través de gotas producidas cuando una persona infectada tose o estornuda, por lo que el personal del hospital usa ropa protectora. La mayoría de las personas con COVID mejoran sin venir al hospital, y la mayoría de las que acuden al hospital también mejoran, aunque pueden empeorar antes de mejorar. Pero, algunos de los que están en el hospital no mejoran y mueren a causa de la enfermedad.

Actualmente no existen vacunas o tratamientos autorizados para COVID. Aunque los tratamientos para otras enfermedades pueden ser de alguna ayuda, es posible que no lo hagan. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud está organizando un estudio en muchos países en el que algunos de estos tratamientos se comparan entre sí, para ver si son de utilidad para el tratamiento de COVID.

Los tratamientos de estudio se enumeran brevemente a continuación. Algunos se dan como píldoras diarias, y algunos como inyecciones diarias. Durante el estudio, algunos tratamientos pueden eliminarse de esta lista, y otros pueden agregarse a ella. Cada paciente recibirá como máximo uno de los tratamientos.

Invitación a participar

Los adultos ingresados en este hospital con COVID pueden unirse a este estudio. Si usted decide hacer parte de este estudio, se le pedirá firmar un certificado que confirme que usted ha entendido el riesgo y los beneficios de hacer parte de esta investigación. Su médico comprobará si usted es elegible para unirse, y si alguno de los tratamientos de estudio definitivamente sería inadecuado para usted.



Después de esas comprobaciones, breves detalles que lo identifican a usted y cualquier otra condición que tenga se colocan en el ordenador, y luego se le asigna aleatoriamente a una de los grupos del estudio. Esto puede o no implicar uno de los tratamientos de estudio. Ni usted ni el personal médico pueden elegir cuál de los tratamientos del estudio recibirá, ya que la computadora hace esta asignación al azar, esto es de la misma forma como se lanza un dado.

Cualquier tratamiento de estudio debe comenzar rápidamente y continuar durante unos 7 a 16 días, a menos que usted o su médico decidan por cualquier razón que debe dejar de hacerlo. Además, seguirá recibiendo lo que ya se está ofreciendo para los pacientes de COVID en este hospital. No se requieren visitas adicionales después de salir del hospital. Usted o su médico pueden interrumpir el tratamiento del estudio en cualquier momento antes de que se haya completado y usted es libre en cualquier momento de cambiar de opinión y dejar de participar.

La participación en este estudio es voluntaria y no afectará la atención que usted recibe en el hospital, además el tratamiento no probado no tendrán un costo para usted. Usted ni el personal de salud recibirán ningún pago por su participación en este estudio.

Sus datos de identificación se compartirán de manera confidencial con investigadores internacionales, junto con información sobre el curso de su enfermedad, y tendremos que utilizar sus datos de identificación para vincular el tratamiento administrado con sus registros médicos futuros, durante el tiempo suficiente para saber si está curado adecuadamente.

Los hallazgos estarán disponibles gratuitamente en todo el mundo para ayudar a futuros pacientes, pero sus datos personales no serán identificables. Nadie sabrá que usted participó en el estudio, excepto el equipo de investigación.

Tengo una lista que describe brevemente los posibles efectos secundarios de cada uno de los tratamientos del estudio. Podríamos leerlo ahora, o podrías unirte al estudio, averiguar inmediatamente si estarías tomando uno de estos medicamentos y luego simplemente aprender sobre eso y decidir si quieres o no tomarlo.

Riesgos y beneficios

Cualquier tratamiento de estudio que reciba puede o no ayudarle personalmente, pero este estudio podría ayudar a futuros pacientes.

Este estudio ha sido revisado y aprobado por _____, un comité (datos de contacto) creado para asegurarse de que los participantes de la investigación estén protegidos.



Algunos de los tratamientos de estudio se dan como píldoras diarias, y algunos como inyecciones diarias. Se han utilizado con seguridad en otras enfermedades, Aunque algunas personas han tenido efectos secundarios temporales. Con cualquier droga existe la improbable posibilidad de una reacción grave inesperada a ella.

Remdesivir es producido por Gilead. Sus efectos secundarios no son comunes o graves, y duran sólo unos pocos días. Estos implican molestias digestivas (como pérdida de apetito, ardor de estómago, sensación de malestar o enfermedad, heces sueltas o estreñimiento) o malestar general (como temblor, picazón, dolor de cabeza, mareos o sentimientos inusuales en el oído). Los análisis de sangre de algunos pacientes muestran cambios en el funcionamiento del riñón o el hígado, pero estos se detienen cuando se interrumpe el tratamiento.

Lopinavir es producido por la Compañía _____. Se administra con Ritonavir, que evita que el hígado sea afectado. Algunas personas se sienten enfermos, o tienen diarrea. Es usado a largo plazo para tratar la enfermedad del VIH puede aumentar la cantidad de colesterol y otras grasas en la sangre, pero eso no importaría en el tratamiento a corto plazo.

El interferón está producido por Merck Sharp y Dohme. Los síntomas similares a la gripe son comunes, pero generalmente bastante leves. Se administra por inyección diaria, y a veces el lugar de inyección se hincha o duele, pero esto mejora después de que finaliza el tratamiento. Los análisis de sangre de algunos pacientes muestran cambios en el funcionamiento del hígado, pero estos se detienen cuando se detiene el tratamiento. Algunos usuarios de interferón tuvieron episodios de depresión e incluso pensaron en suicidio, por lo que no debería tener esta droga si alguna vez tuvo depresión grave, o intento de suicidio.

Cloroquina e Hidroxicloroquina son viejos medicamentos anti-malaria ampliamente utilizados que son fabricados por muchas empresas. Pueden causar molestias digestivas (dolor de estómago, sensación de malestar o enfermedad), picazón o mareos leves. No debe tomarlos si tiene convulsiones, epilepsia o problemas auditivos o visuales graves (no solo necesita audífonos o anteojos de lectura Ha habido problemas cardíacos raros, por lo que las personas con enfermedades cardíacas graves no están invitadas al estudio.



PARTE II: Certificado de consentimiento

Hospital:

Pueblo/Ciudad:

Provincia/Región:

País:

<p>Participante:</p> <p>Leí la información, o me fue leída. Puede hacer cualquier pregunta que quisiera, y recibí respuestas satisfactorias a mis preguntas Doy mi consentimiento para participar en este estudio.</p>	<p>Testigo alfabetizado (si el participante es analfabeto):</p> <p>Fui testigo de la hoja de información que se lee con precisión. El participante podría hacer cualquier pregunta y obtuvo respuestas satisfactorias. Confirmando que dio su consentimiento libremente.</p>
Nombre y apellido	Nombre y apellido
Firma	Firma
Fecha	Date
Huella digital (si es analfabeto*)	

*Los participantes analfabetos incluyen su huella digital, y un testigo alfabetizado contrafirma el formulario.

Declaración del investigador/persona que realiza el procedimiento de consentimiento informado: He leído con precisión la hoja de información al/la potencial participante y me aseguré lo mejor que pude que el/la participante comprende lo que implica este estudio. Confirmando que el/la participante tuvo la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y todas las preguntas formuladas fueron respondidas correctamente lo mejor que pude; el/la participante no fue forzado/a a dar su consentimiento, que se dio de forma libre y voluntaria; y se le ha entregado una copia de este formulario

Persona que realiza el procedimiento de consentimiento informado:	
Nombre y apellido	
Firma	
Fecha	

Este estudio ha sido revisado por expertos en ética de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que lo está copatrocinando. El estudio ha sido revisado y aprobado localmente por _____.

Este comité existe para asegurarse de que los participantes en la investigación estén protegidos de los daños.

Si desea ponerse en contacto con ellos al respecto, ahora o más tarde, sus datos de contacto son _____.



POE-4 Manual de farmacia Remdesivir (antiviral en investigación)

1. Producto farmacéutico

La formulación liofilizada de Remdesivir es un sólido liofilizado libre de conservantes, de color blanco a blanquecino o amarillo que contiene 100 mg de Remdesivir que se reconstituirá con agua estéril para inyección y se diluye en líquidos de perfusión intravenosa antes de la perfusión intravenosa. Se suministra como un producto estéril en un vial de vidrio transparente de un solo uso, 50 mL, tipo 1. Además del ingrediente activo, la formulación liofilizada de Remdesivir contiene los siguientes ingredientes inactivos: agua para inyección, SBECD (sulfobutylether cyclodextrin), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio. El ácido clorhídrico y/o el hidróxido de sodio se utilizan para ajustar la formulación a un pH final de 3,0 a 4,0 tras la reconstitución.

2. Recepción del medicamento

Los viales ambientales de la formulación liofilizada de Remdesivir deben enviarse por debajo de 30°C. Una vez recibido, el destinatario debe comprobar todos los viales y asegurarse de que no haya viales rotos. Si los viales están rotos, se deben desechar los viales. La recepción y la rendición de cuentas del producto in situ deben documentarse y se debe notificar a las personas apropiadas de acuerdo con los procedimientos de estudio.

3. Almacenamiento y manipulación

Los viales ambientales de la formulación liofilizada de Remdesivir deben almacenarse por debajo de 30°C. El almacenamiento dentro de una habitación cerrada por separado es preferible, pero no esencial. Los registros de temperatura deben ser mantenidos por el sitio para demostrar que el medicamento se almacenó apropiadamente.

4. Preparación de la dosis

La formulación liofilizada debe reconstituirse y luego diluirse en fluidos de perfusión intravenosa (Salina normal) antes de su uso. Después de la reconstitución, el tiempo total de almacenamiento antes de la administración (incluyendo cualquier momento antes o después de la dilución) no debe exceder de 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas a temperatura refrigerada (entre 2°C y 8°C).

Las dosis del estudio son 200 mg (2 viales) dosis de carga intravenosa el día 1, y 100 mg (1 vial) intravenosa una vez al día para dosis posteriores desde el día 2 hasta el día 10.



El volumen total de administración puede ser de 250 ml o 500 ml de salina normal. La perfusión se puede administrar durante un período de entre 30 minutos y 2 horas.

5. Disposición del producto no utilizado

Los registros de las dosis dispensadas deben conservarse y facilitarse al personal de estudio a petición. Si quedan paquetes de estudio sin abrir al final del estudio, se debe ponerse en contacto con el indicador de rendimiento del estudio local para obtener más instrucciones sobre la disposición de estos viales.

Los paquetes abiertos y parcialmente no utilizados deben destruirse al final del estudio en consulta con el personal del estudio después de que se haya realizado la rendición de cuentas adecuada.

6. Mantenimiento de registros de inventario

El uso de dosis debe ser rastreado y registrado en los registros de disposición de medicamentos para su uso durante los procedimientos de rendición de cuentas por el personal del estudio. Los registros de cuándo se dispensaron o destruyeron las dosis deben conservarse en estos troncos.

7. Contacto de emergencia

En caso de emergencia o de la necesidad de información inmediata sobre la preparación, manipulación, almacenamiento o administración del producto, póngase en contacto con el investigador local del estudio.



POE-5 Manual de farmacia Lopinavir/Ritonavir (uso fuera de etiqueta, antiviral)

1. Producto farmacéutico

Lopinavir/Ritonavir está disponible de múltiples fabricantes como comprimidos termoestables de dosis fijas para administración oral: 200mg de Lopinavir con 50 mg de Ritonavir por comprimido.

La solución oral para pacientes que no pueden tragar es un líquido de color amarillo claro a naranja que contiene 400 mg de Lopinavir y 100 mg de Ritonavir por 5 ml (80 mg de Lopinavir y 20 mg de Ritonavir por ml).

2. Recibo de medicamentos

Los comprimidos estables al calor de Lopinavir/Ritonavir se envían a temperatura ambiente. La solución oral de Lopinavir/Ritonavir se envía a 2°C a 8°C.

Al recibirlo, el destinatario debe comprobar la integridad del paquete. Si los paquetes están rotos deben ser desechados. La recepción y la rendición de cuentas del producto in situ deben documentarse y se debe notificar a las personas apropiadas de acuerdo con los procedimientos de estudio.

3. Almacenamiento y manipulación

Los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir deben conservarse a temperatura ambiente (menos de 30 grados °C) en un recipiente cerrado que se utilice únicamente para medicamentos de protocolo Solidario. El almacenamiento dentro de una habitación cerrada por separado es preferible, pero no esencial.

Lopinavir/Ritonavir solución oral debe conservarse a 2°C- 8°C hasta que se dispensa y se debe evitar la exposición a calor excesivo. Si se almacena a temperatura ambiente hasta 25°C, se debe utilizar solución oral en un plazo de 2 meses. Los registros de temperatura deben ser mantenidos por el sitio para demostrar que el medicamento se almacenó adecuadamente.

4. Preparación de la dosis

La dosis estándar recomendada de comprimidos es de 400 mg de Lopinavir /100 mg de Ritonavir (dos comprimidos de 200/50 mg) dos veces al día cada 12 h durante 14 días tomados con o sin alimentos.



Cuando el paciente no pueda tomar comprimidos orales, se dispone de una suspensión de 5 ml que se puede administrar mediante sonda nasogástrica cada 12 h durante 14 días.

5. Disposición del producto no utilizado

Los registros de las dosis dispensadas deben conservarse y facilitarse al personal de estudio a petición. Si quedan paquetes de estudio sin abrir al final del estudio, se debe ponerse en contacto con el indicador de rendimiento del estudio local para obtener más instrucciones sobre la disposición de estos viales.

Los empaquetadores abiertos y parcialmente no utilizados deben destruirse al final del estudio en consulta con el personal del estudio después de que se haya realizado la rendición de cuentas adecuada.

6. Mantenimiento de registros de inventario

El uso de dosis debe ser rastreado y registrado en los registros de disposición de medicamentos para su uso durante los procedimientos de rendición de cuentas por el personal del estudio. Los registros de cuándo se dispensaron o destruyeron las dosis deben conservarse en estos troncos.

7. Contacto de emergencia

En caso de emergencia o de la necesidad de información inmediata sobre la preparación, manipulación, almacenamiento o administración del producto, póngase en contacto con el investigador local del estudio.



SOP-6 Manual de farmacia Interferón beta-1a (uso fuera de etiqueta, inmunomodulador)

1. Producto farmacéutico

Interferón beta 1a se suministra como una solución estéril que no contiene ningún conservante disponible en una jeringa precargada. Se proporciona como una jeringa graduada precargada mono dosis disponible en dos concentraciones; ya sea con 44 microgramos por 0,5 ml o 22 microgramos por 0,5 ml (lo que permite una provisión conveniente de 44 dosis de ug para uso subcutáneo). El líquido debe ser transparente a ligeramente amarillo. No utilizar si el líquido está turbio, decolorado o contiene partículas. Utilice una jeringa diferente. Contiene los siguientes ingredientes inactivos: albúmina (humano), manitol, acetato de sodio, agua para inyección.

2. Recibo de medicamentos

El interferón Beta1a se envía a entre 2°C y 8°C. Al recibirlo, el destinatario debe comprobar la integridad del paquete. Si los paquetes están rotos deben ser desechados. La recepción y la rendición de cuentas del producto in situ deben documentarse y se debe notificar a las personas apropiadas de acuerdo con los procedimientos de estudio.

3. Almacenamiento y manipulación

El interferón Beta1a se almacena entre 2oC y 8oC. No conservar en un compartimento congelador. El fármaco del estudio no debe congelarse. Debe almacenarse en su embalaje original protegido de la luz. Interferón Beta1a debe almacenarse en un recipiente cerrado que se utiliza sólo para medicamentos de estudio Solidario. El almacenamiento dentro de una habitación cerrada por separado es preferible, pero no esencial. Si es necesario, nterferón Beta1a puede almacenarse entre 2°C y 25°C hasta 30 días de distancia del calor y la luz, pero se prefiere la refrigeración. Los registros de temperatura deben ser mantenidos por el sitio para demostrar que el medicamento se almacenó apropiadamente.

4. Preparación de la dosis

Cuando los pacientes requieren dispositivos de oxígeno de alto flujo O ventilación no invasiva O ventilación mecánica invasiva O ECMO: el interferón beta1a se administrará por vía intravenosa a la dosis de 10 g una vez al día durante 6 días. No es necesario ajustar la dosis para la insuficiencia renal o hepática.

Lo contrario: el interferón beta 1a se administrará por vía subcutánea a la dosis de 44 g en cada uno de los días 1, día 3 y 6 (total: 3 dosis). Se debe administrar a la misma hora todos los días. No es necesario ajustar la dosis para la insuficiencia renal o hepática.

La duración del tratamiento con interferón-1a, ya sea IV o subcutáneo, es de 6 días.



5. Disposición del producto no utilizado

Los registros de las dosis dispensadas deben conservarse y facilitarse al personal de estudio a petición. Si no se abren, los paquetes de estudio permanecen al final del estudio, se debe contactar con el indicador de rendimiento del estudio local para obtener más instrucciones sobre la disposición de estos viales. Los empaquetadores abiertos y parcialmente no utilizados deben destruirse al final del estudio en consulta con el personal del estudio después de que se haya realizado la rendición de cuentas adecuada.

6. Mantenimiento de registros de inventario

El uso de dosis debe ser rastreado y registrado en los registros de disposición de medicamentos para su uso durante los procedimientos de rendición de cuentas por el personal del estudio. Los registros de cuándo se dispensaron o destruyeron las dosis deben conservarse en estos troncos.

7. Contacto de emergencia

En caso de emergencia o de la necesidad de información inmediata sobre la preparación, manipulación, almacenamiento o administración del producto, póngase en contacto con el investigador local del estudio.



POE-7a Manual de farmacia Fosfato de Cloroquina (uso fuera de etiqueta, antiviral)

1. Producto farmacéutico

El fosfato de Cloroquina está disponible de múltiples fabricantes como comprimidos termoestables para administración oral, cada uno de los cuales contiene 250 mg de fosfato de Cloroquina. (250 mg de fosfato de Cloroquina corresponden a 155 mg de base libre de Cloroquina).

2. Recibo de medicamentos

Los comprimidos de Cloroquina con fosfato de fosfato estables al calor se pueden enviar a temperatura ambiente y pueden obtenerse localmente si no se dispone de suministros enviados por el estudio Solidaridad de la OMS. Si el estudio Solidaridad suministra el medicamento entonces, al recibirlo, el destinatario debe verificar la integridad del paquete, y si los paquetes están rotos deben ser desechados. La recepción y la rendición de cuentas del producto suministrado por el estudio in situ deben documentarse y el farmacéutico principal local debe garantizar la continuidad de la disponibilidad en el lugar de los comprimidos de 250 mg de fosfato de Cloroquina de origen local.

3. Almacenamiento y manipulación

Los comprimidos de fosfato de Cloroquina deben conservarse a temperatura ambiente (menos de 30 grados C). Si es suministrado por el estudio, entonces deben mantenerse en un recipiente cerrado que sólo se utiliza para medicamentos de protocolo de solidaridad. Almacenamiento de drogas de estudio dentro de una habitación cerrada por separado es preferible, pero no esencial. Se deben mantener los registros de temperatura para demostrar que los comprimidos se almacenaron.

4. Dosis

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Hay dos dosis de carga (cada una de 4 comprimidos) y 20 dosis de mantenimiento (cada una de 2 comprimidos).

Las dos dosis de carga están programadas para administrarse con 6 horas de diferencia. Las dosis de mantenimiento están programadas para comenzar 6 horas después de la segunda dosis de carga y se administrarán con 12 horas de diferencia. Por lo tanto, está previsto que la dosis de mantenimiento final se administre 10 días después de la primera dosis de carga.



5. Disposición del producto no utilizado

Los registros de las dosis dispensadas deben conservarse y facilitarse al personal de estudio a petición. Si los envases suministrados por el estudio sin abrir del medicamento permanecen cuando el médico principal local informa al farmacéutico principal local que el estudio ha terminado, el farmacéutico informará al médico principal qué suministros quedan.

El médico principal local decidirá entonces sobre su disposición. A menos que haya buenas razones por las que hay buenas razones, los paquetes abiertos pero parcialmente no utilizados de medicamentos suministrados por el estudio deben ser destruidos al final del estudio, con una responsabilidad adecuada compartida entre el farmacéutico principal local y el médico principal local para todos medicamento suministrado por el estudio jamás recibido.

6. Mantenimiento de registros de inventario

El uso de medicamentos suministrados por el estudio debe ser rastreado y registrado en los registros de disposición de medicamentos en caso de que sean necesarios más adelante (como, por ejemplo, durante los controles de responsabilidad de drogas posteriores al ensayo para el estudio). Los registros de cuándo se dispensaron las dosis suministradas por el estudio o se destruyó el producto suministrado por el estudio deben mantenerse en estos troncos.

7. Contacto de emergencia

En caso de emergencia o de la necesidad de información inmediata sobre la preparación del producto, manipulación, almacenamiento o administración, el farmacéutico del estudio local y el médico principal local deben consultar juntos. Este producto ha estado en amplia utilización durante muchos años para otras indicaciones, por lo que hay una amplia experiencia con él.



POE-7b Manual de farmacia Sulfato de Hidroxicloroquina (uso fuera de etiqueta, antiviral)

1. Producto farmacéutico

El sulfato de Hidroxicloroquina está disponible de múltiples fabricantes como comprimidos termoestables para administración oral, cada uno de los cuales contiene 200 mg de sulfato de Hidroxicloroquina. (200 mg de sulfato de Hidroxicloroquina corresponde a 155 mg de base libre de Hidroxicloroquina.)

2. Recibo de medicamentos

Los comprimidos resistentes al calor con sulfato de Hidroxicloroquina se pueden enviar a temperatura ambiente, y pueden obtenerse localmente si no se dispone de suministros enviados por el estudio Solidaridad de la OMS. Si el estudio Solidaridad suministra el medicamento entonces, al recibirlo, el destinatario debe verificar la integridad del paquete, y si los paquetes están rotos deben ser desechados. La recepción y la rendición de cuentas del producto suministrado por el estudio in situ deben documentarse y el farmacéutico principal local debe garantizar la continuidad de la disponibilidad en el lugar de los comprimidos de sulfato de Hidroxicloroquina de origen local o de 200 mg de Hidroxicloroquina.

3. Almacenamiento y manipulación

Los comprimidos de sulfato de Hidroxicloroquina deben conservarse a temperatura ambiente (menos de 30 grados C). Si es suministrado por el estudio, entonces deben mantenerse en un recipiente cerrado que sólo se utiliza para medicamentos de protocolo de solidaridad. Almacenamiento de drogas de estudio dentro de una habitación cerrada por separado es preferible, pero no esencial. Se deben mantener los registros de temperatura para demostrar que los comprimidos se almacenaron

4. Dosis

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Hay dos dosis de carga (cada una de 4 comprimidos) y 20 dosis de mantenimiento (cada una de 2 comprimidos). Las dos dosis de carga están programadas para administrarse con 6 horas de diferencia.

Las dosis de mantenimiento están programadas para comenzar 6 horas después de la segunda dosis de carga y se administrarán con 12 horas de diferencia. Por lo tanto, está previsto que la dosis de mantenimiento final se administre 10 días después de la primera dosis de carga.



5. Disposición del producto no utilizado

Los registros de las dosis dispensadas deben conservarse y facilitarse al personal de estudio a petición. Si los envases suministrados por el estudio sin abrir del medicamento permanecen cuando el médico principal local informa al farmacéutico principal local que el estudio ha terminado, el farmacéutico informará al médico principal qué suministros quedan. El médico principal local decidirá entonces sobre su disposición. A menos que haya buenas razones por las que hay buenas razones, los paquetes abiertos, pero parcialmente no utilizados de medicamentos suministrados por el estudio deben ser destruidos al final del estudio, con una responsabilidad adecuada compartida entre el farmacéutico principal local y el médico principal local para todo medicamento suministrado por el estudio jamás recibido.

6. Mantenimiento de registros de inventario

El uso de medicamentos suministrados por el estudio debe ser rastreado y registrado en los registros de disposición de medicamentos en caso de que sean necesarios más adelante (como, por ejemplo, durante los controles de responsabilidad de drogas posteriores al ensayo para el estudio). Los registros de cuándo se dispensaron las dosis suministradas por el estudio o se destruyó el producto suministrado por el estudio deben mantenerse en estos troncos.

7. Contacto de emergencia

En caso de emergencia o de la necesidad de información inmediata sobre la preparación del producto, manipulación, almacenamiento o administración, el farmacéutico del estudio local y el médico principal local deben consultar juntos. Este producto ha estado en amplia utilización durante muchos años para otras indicaciones, por lo que hay una amplia experiencia con él.



SOP-8 Informe de los principales resultados mientras el paciente está en el hospital

Para facilitar la colaboración incluso en hospitales que se han sobrecargado, la matriculación y la aleatorización de pacientes (a través de Internet) y todos los demás procedimientos de ensayo se simplifican en gran medida, y no se requiere ningún papeleo

Al momento del alta o a la muerte, el médico del estudio www.who.int/COVIDcore y entrar:

- El ID de estudio del paciente
- Qué medicamentos para el estudio se administraron (y durante cuántos días)
- Si se recibió ventilación o cuidados intensivos (y, si es así, cuándo)
- Fecha de alta, o fecha y causa de muerte sin alta del hospital.

La OMS cifrará y mantendrá la información de los pacientes de forma segura.

Aquellos que analicen la información utilizarán sólo datos anónimos, y no se darán a conocer datos identificables del paciente a terceros no autorizados. La confidencialidad del paciente se mantendrá cuando se difundan los resultados del estudio.



POE-9 Reportar SUSARS y las principales violaciones del protocolo

Los SUSARS son sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que son mortales o potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, anemia aplásica o cualquier cosa comparativamente poco frecuente.

Las principales desviaciones del protocolo podrían ser en gran parte o totalmente sobredosificación con un medicamento del estudio que tuvo un efecto gravemente perjudicial (porque el protocolo deja al médico local plenamente responsable de todas las decisiones sobre la atención al paciente, incluyendo la interrupción del tratamiento del estudio si se considera apropiado).

SUSARS y las principales desviaciones del protocolo deben ser poco frecuentes, pero deben notificarse rápidamente iniciando sesión en el sitio web del estudio www.who.int/COVIDcore El médico local que informa del evento ingresa una descripción narrativa del evento y su seriedad que incluye el número de identificación del ensayo del paciente.

Todas estas reacciones notificadas en el sitio web del estudio serán revisadas con prontitud y, a menos que se descarten, serán comunicados por el Hospital del estudio dentro de las 24 horas siguientes a su entrada al Comité Global de Seguimiento de Datos y Seguridad (Apéndice 1), la Agencia Nacional de Regulación correspondiente y, el Comité local de ética

Es posible que el Hospital tenga que proporcionar al Comité Global de Seguimiento de Datos y Seguridad una mayor aclaración sobre la naturaleza y el resultado de la reacción adversa, y cualquier nueva información sobre ella que este considere significativa. El informe de seguimiento se enviará al Organismo Nacional de Reglamentación y al Comité de ética, en un plazo de 15 días.



Apéndice 1 Comité Mundial de Seguimiento de Datos y Seguridad

Comité Mundial de Seguimiento de Datos y Seguridad (CMSDS): Este comité independiente no incluirá representantes de los patrocinadores del ensayo, comités de ensayo o centro de ensayo, y no incluirá a ningún médico que sea directamente responsable del tratamiento de pacientes con COVID.

A intervalos decididos por sí mismo, examinará los análisis provisionales confidenciales de seguridad y eficacia, informándolos al grupo ejecutivo sólo si el CMSDS considera que pueden requerir su publicación, o un cambio en la realización del ensayo. De lo contrario, los patrocinadores del ensayo, los comités de prueba y el centro de pruebas quedarán ciegos a las conclusiones provisionales.

El protocolo establece que la evidencia sobre la mortalidad debe ser lo suficientemente fuerte y que el rango de incertidumbre en torno a los resultados debe ser lo suficientemente estrecho como para afectar a las estrategias nacionales y mundiales de tratamiento.

También afirma que al comienzo del ensayo no se podían estimar tamaños de muestra realistas y apropiados; que puede ser posible entrar en varios miles de pacientes hospitalizados con enfermedad relativamente leve cuando son admitidos y unos pocos miles con enfermedad grave, dando resultados que son por separado confiables para cada uno; y que la respuesta a ciertos tratamientos puede diferir sustancialmente entre diferentes poblaciones o subpoblaciones (por ejemplo, pacientes con condiciones previas particulares, adultos mayores, pacientes en uno u otro país grande).

A la luz de esto, el CMSDS decidirá de forma independiente la mejor manera de responder a los análisis provisionales de seguridad y eficacia aparente, y qué análisis adicionales dichos requieren.

Aunque el CMSDS será informado de cada una de esas violaciones de protocolo SUSAR y de protocolo importante, ya que la oficina de juicio se ocupa de denunciarlo, el CMSDS puede principalmente estar preocupado no por cada evento individual, sino por los análisis confidenciales de las pruebas acumuladas sobre todos esos eventos. A la luz de esto, la DMSC decidirá independientemente la mejor manera de responder a las pruebas sobre reacciones adversas.



Apéndice 2 Gobernanza del Ensayo clínico Solidaridad

El Director General de la OMS invitará a los Ministerios de Salud de determinados Estados Miembros a que se unan al ensayo. Dentro de cada país, la OMS y el Ministerio de Salud actuarían como copatrocinadores del ensayo.

Comité Directivo Internacional: Esto regirá la realización del juicio de acuerdo con el protocolo internacional acordado, modificado según sea necesario durante el estudio. Los gobiernos que decidan adherirse nombrarán, en consulta con la OMS, a dos miembros del comité directivo internacional. Uno será un representante gubernamental del Ministerio de Salud (o Consejo Nacional de Investigación Médica, o equivalente), y el otro será un investigador clínico líder que actuaría como Investigador Principal de rendimiento nacional del ensayo, y que buscaría la colaboración de médicos en los principales hospitales. Estos dos miembros de cada país serían corresponsables de obtener rápidamente, a nivel hospitalario nacional y local, la aprobación ética y cualquier otro permiso pertinente, y de fomentar la participación de los hospitales.

Grupo ejecutivo del comité directivo: Para la practicidad, se creará un grupo ejecutivo más pequeño de unos 5-9 miembros de este comité, en consulta con la OMS. Conferirán electrónicamente a intervalos frecuentes con la OMS para garantizar que el estudio sea realizado adecuadamente por el equipo de la OMS, y para garantizar que el comité de dirección del ensayo esté debidamente informado y consultado.

Centro del ensayo de la OMS (Ginebra): Esto será responsable de la realización del ensayo clínico. Establecerá y mantendrá un servicio de aleatorización basado en el internet y una base de datos para recibir informes electrónicos de cualquier sospecha de reacciones adversas graves inesperadas que sean mortales o potencialmente mortales (SUSARS – véase SOP-9), para la entrada de información de seguimiento, y para el envío de recordatorios cuando el seguimiento está atrasado.

El centro del ensayo clínico ayudará a la obtención de todas las aprobaciones necesarias, la contratación y los centros de motivación, la garantía de suministros de medicamentos y la notificación de SUSARS. Supervisará las tasas de reclutamiento, las tasas de seguimiento, la verosimilitud de los datos y el seguimiento atrasado, describirá y discutirá periódicamente con el grupo ejecutivo todos los aspectos del progreso del ensayo, pero no realizará análisis provisionales de los resultados del ensayo.

Comité Mundial de Seguimiento de Datos y Seguridad (CMSDS): Este comité independiente examinará los análisis provisionales confidenciales de seguridad y eficacia, informándolos al grupo ejecutivo sólo si el CMSDS considera que es probable que meriten publicación, o un cambio en la realización del ensayo. De lo contrario, los patrocinadores del ensayo, los comités del ensayo y el centro del ensayo quedarán ciegos a las conclusiones provisionales.



Publicaciones: Aunque el comité de redacción estará compuesto por el grupo ejecutivo y la secretaria del ensayo de la OMS, la autoría incluirá a todos los miembros del comité directivo y a todos los colaboradores locales cuyo hospital, a juicio del indicador de reclutamiento nacional, contribuyó sustancialmente al estudio.

Estudios complementarios: El ensayo implica sólo una caracterización simple de los pacientes y los resultados. Por lo tanto, dentro de determinados países algunos hospitales que participan en el ensayo pueden optar por colaborar entre sí en estudios más detallados.

Dichos estudios complementarios no deben analizar la asignación del tratamiento de ensayo en relación con los principales resultados del ensayo (duración de la estancia hospitalaria, necesidad de ventilación y la mortalidad intra-hospitalaria) hasta después de que se hayan publicado los principales resultados del ensayo a nombre de todos los colaboradores.

Aparte de eso, la planificación, la realización y la presentación de informes de dichos estudios son totalmente independientes de la gobernanza de los ensayos de la OMS.



Apéndice 3 Historial de enmiendas del protocolo

Versión	Fecha	Descripción del cambio	Justificación