



# BMJ Open Multicentre, randomised, open-label, phase IV–III study to evaluate the efficacy of cloxacillin plus fosfomycin versus cloxacillin alone in adult patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: study protocol for the SAFO trial

Sara Grillo,<sup>1,2</sup> Guillermo Cuervo ,<sup>1,2</sup> Jordi Carratala,<sup>1,3</sup> Rafael San-Juan,<sup>4,5</sup> Jose M Aguado,<sup>4,6</sup> Laura Morata,<sup>7,8</sup> Silvia Gomez-Zorrilla,<sup>9,10</sup> Joaquín López-Contreras,<sup>11,12</sup> Oriol Gasch ,<sup>13,14</sup> Aina Gomila-Grange,<sup>14,15</sup> Simona Iftimie,<sup>16</sup> Graciano Garcia-Pardo,<sup>17</sup> Esther Calbo,<sup>18,19</sup> Lucía Boix-Palop,<sup>18,19</sup> Isabel Oriol,<sup>20</sup> Alfredo Jover-Sáenz,<sup>21,22</sup> Luis Eduardo López-Cortés,<sup>23,24</sup> Gorane Euba,<sup>25,26</sup> Malen Aguirregabiria,<sup>26,27</sup> Maria Jose Garcia-Pais,<sup>28,29</sup> Francesca Gioia,<sup>30,31</sup> Jose Ramón Paño,<sup>32,33</sup> Maria Luisa Pedro-Botet,<sup>34,35</sup> Rosa Maria Benítez,<sup>34,35</sup> Maria Teresa Pérez-Rodríguez,<sup>36</sup> Yolanda Meije,<sup>37,38</sup> Maria Belén Loeches-Yagüe,<sup>39</sup> Gertrudis Horna,<sup>2</sup> Damaris Berbel,<sup>2,40</sup> María Ángeles Domínguez,<sup>2,40</sup> Ariadna Padullés,<sup>2,41</sup> Sara Cobo,<sup>2,41</sup> Pilar Hereu,<sup>2,42</sup> Sebastian Videla,<sup>2,42</sup> Cristian Tebe,<sup>3,43</sup> Natàlia Pallarés,<sup>3,44</sup> Josep M Miro,<sup>7,8</sup> Miquel Pujol,<sup>1,2</sup> for the SAFO study group and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

**To cite:** Grillo S, Cuervo G, Carratala J, *et al*. Multicentre, randomised, open-label, phase IV–III study to evaluate the efficacy of cloxacillin plus fosfomycin versus cloxacillin alone in adult patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: study protocol for the SAFO trial. *BMJ Open* 2021;**11**:e051208. doi:10.1136/bmjopen-2021-051208

► Prepublication history and supplemental material for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051208>).

Received 15 March 2021  
Accepted 16 July 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

## Correspondence to

Dr Guillermo Cuervo;  
guillermo.cuervo@bellvitgehospital.cat

## ABSTRACT

**Introduction** Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteraemia is a frequent condition, with high mortality rates. There is a growing interest in identifying new therapeutic regimens able to reduce therapeutic failure and mortality observed with the standard of care of beta-lactam monotherapy. In vitro and small-scale studies have found synergy between cloxacillin and fosfomycin against *S. aureus*. Our aim is to test the hypothesis that cloxacillin plus fosfomycin achieves higher treatment success than cloxacillin alone in patients with MSSA bacteraemia.

**Methods** We will perform a superiority, randomised, open-label, phase IV–III, two-armed parallel group (1:1) clinical trial at 20 Spanish tertiary hospitals. Adults ( $\geq 18$  years) with isolation of MSSA from at least one blood culture  $\leq 72$  hours before inclusion with evidence of infection, will be randomly allocated to receive either cloxacillin 2 g/4-hour intravenous plus fosfomycin 3 g/6-hour intravenous or cloxacillin 2 g/4-hour intravenous alone for 7 days. After the first week, sequential treatment and total duration of antibiotic therapy will be determined according to clinical criteria by the attending physician. Primary endpoints: (1) Treatment success at day 7, a composite endpoint comprising all the following criteria: patient alive, stable or with improved quick-Sequential

## Strengths and limitations of this study

- The primary endpoints are strong composite outcomes that will assess mortality, clinical and microbiological failure at 7 and 90 days after randomisation.
- The multicentre nature of the study supports the generalisability of the results.
- A blinded adjudication committee will evaluate the key study endpoints and mitigate the observer bias inherent in the open-label design.
- Given the increased risk of sodium overload, patients with cardiac failure and hepatic cirrhosis will be excluded.

Organ Failure Assessment score, afebrile and with negative blood cultures for MSSA at day 7. (2) Treatment success at test of cure (TOC) visit: patient alive and no isolation of MSSA in blood culture or at another sterile site from day 8 until TOC (12 weeks after randomisation). We assume a rate of treatment success of 74% in the cloxacillin group. Accepting alpha risk of 0.05 and beta risk of 0.2 in a two-sided test, 183 subjects will be required in each of the control and experimental groups

to obtain statistically significant difference of 12% (considered clinically significant).

**Ethics and dissemination** Ethical approval has been obtained from the Ethics Committee of Bellvitge University Hospital (AC069/18) and from the Spanish Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency (AEMPS, AC069/18), and is valid for all participating centres under existing Spanish legislation. The results will be presented at international meetings and will be made available to patients and funders.

**Trial registration number** The protocol has been approved by AEMPS with the Trial Registration Number EudraCT 2018-001207-37. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03959345; Pre-results.

## INTRODUCTION

*Staphylococcus aureus* is one of the most common causes of bacteraemia and endocarditis in industrialised countries, and has particularly high hospitalisation and mortality rates (and associated costs).<sup>1,2</sup> Healthcare exposure and the increasing use of invasive devices have contributed to the high burden of the disease.<sup>3</sup>

Mortality rates at 90 days due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteraemia range between 20% and 30%.<sup>4,5</sup> Mortality has been linked to factors such as age, comorbidities, source of infection, pathogen virulence elements and optimisation of antibiotic treatment.<sup>6</sup> Complicated *S. aureus* bacteraemia is common, and is an indicator of poor prognosis.<sup>7</sup> Indeed, every continued day of bacteraemia has been associated with a higher risk of mortality.<sup>8,9</sup>

Although MSSA bacteraemia is a common and life-threatening infection, it is still unclear whether combination therapy can reduce duration of bacteraemia or reduce mortality compared with the current standard of care (monotherapy beta-lactams). For over 50 years, the standard treatment of MSSA bacteraemia has been anti-staphylococcal penicillin monotherapy.<sup>10</sup> Today, there is a growing interest in identifying new therapeutic regimens able to reduce the rate of therapeutic failure and improve the outcomes obtained with the standard of care.

Strategies combining cloxacillin with aminoglycosides have not shown any significant improvement in patients' outcomes, and have been associated with a higher risk of nephrotoxicity.<sup>11</sup> A randomised multicentre study conducted in the UK, which included around 1000 patients and compared the efficacy of the rifampicin combination with the standard treatment for *S. aureus* bacteraemia, did not show a reduction in early or late mortality for the combined therapy compared with monotherapy.<sup>12</sup> Nor did two recent studies comparing a beta-lactam and daptomycin (DAP) combination with beta-lactams in monotherapy to treat MSSA bacteraemia show any differences in mortality between groups.<sup>4,13</sup>

Among the combinations that might improve the outcome of patients with MSSA bacteraemia, cloxacillin plus fosfomycin is an appealing strategy. Fosfomycin is a bactericidal antibiotic which inhibits synthesis of N-acetylmuramic acid, a precursor of bacterial wall peptidoglycan, and is highly active against most strains of *S. aureus*.<sup>14</sup> Cross-resistance with other antibiotic groups is

very uncommon. Nevertheless, because of the risk of the development of resistance when administered as monotherapy, fosfomycin must be administered in combination with another antibiotic.<sup>15</sup> In vitro and small-scale studies have demonstrated a synergistic effect of cloxacillin plus fosfomycin against *S. aureus*,<sup>16</sup> and several different beta-lactam combinations have been successfully used in difficult-to-treat methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections.<sup>17,18</sup>

In a recent multicentre trial, we showed that DAP plus fosfomycin in MRSA bacteraemia achieved better outcomes in a subgroup of younger severely ill patients and faster clearance of bacteraemia than DAP alone.<sup>19</sup> To date, however, no other randomised studies evaluating the efficacy of cloxacillin plus fosfomycin for treating MSSA bacteraemia have been published or registered in the ClinicalTrials.gov database.

We hypothesise that combining cloxacillin plus fosfomycin during the initial 7 days of treatment achieves better outcomes than cloxacillin alone in patients with MSSA bacteraemia. The primary objective of the study is to determine and compare mortality, clinical and microbiological failure at 7 and 90 days after randomisation by allocated treatment.

## METHODS AND ANALYSIS

### Study design and setting

We will perform a multicentre, superiority, randomised, open-label, phase IV–III, two-armed parallel group (1:1) clinical trial. Patients will be recruited from 20 tertiary hospitals in Spain (a list of study sites is available in the online supplemental material). The trial has been registered in the EudraCT and ClinicalTrials databases. The protocol follows the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials initiatives, and the results will be presented in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials statement.<sup>20,21</sup>

### Study population

#### Inclusion criteria

- ▶ Subjects aged  $\geq 18$  years.
- ▶ At least one blood culture positive for MSSA  $\leq 72$  hours before inclusion, with evidence of active infection.
- ▶ Written informed consent from the participant or the legal representative (LR).

#### Exclusion criteria

- ▶ Severe clinical status with expected death  $< 24$  hour.
- ▶ Severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).
- ▶ Moderate-to-severe cardiac chronic failure (NYHA (New York Health Association class III–IV)).
- ▶ Prosthetic endocarditis.
- ▶ History of significant allergy to  $\beta$ -lactams or fosfomycin (defined as previous type I hypersensitivity reaction to any  $\beta$ -lactams or fosfomycin, or history of serious non-type I hypersensitivity reaction to any penicillin or fosfomycin).

**Table 1** Fosfomycin dosage adjusted to renal function

Creatinine clearance (mL/min)	Fosfomycin dosage
>40	3g every 6 hours
20–40	3g every 12 hours
10–20	3g every 24 hours
<10	3g every 48 hours
Haemodialysis	3g after haemodialysis
Continuous renal replacement therapy	3g every 24 hours

- ▶ Known *S. aureus* fosfomycin non-susceptibility.
- ▶ Polymicrobial bacteraemia with more than one micro-organism in blood cultures.
- ▶ A positive pregnancy test or pregnancy or lactation at the time of inclusion.
- ▶ Myasthenia gravis.
- ▶ Participation in another clinical trial.
- ▶ Previous participation in the present clinical trial.
- ▶ Social problems, cognitive or psychiatric impairment which might be expected to affect adherence to the protocol.
- ▶ Acute SARS-CoV-2 infection.

### Intervention

Patients will be randomly assigned to receive intravenous cloxacillin 2g every 4 hours plus fosfomycin 3g every 6 hours, or to receive cloxacillin 2g every 4 hours intravenously for the duration of 7 days. If creatinine

clearance is <30 mL/min, cloxacillin will be administered at dose of 2g every 6 hours. The fosfomycin dose will be adjusted according to creatinine clearance, as explained in [table 1](#).

This treatment will be administered during the first 7 days after randomisation. After the first week, the choice of antibiotic strategy and the duration of overall antibiotic treatment will be determined according to clinical criteria by the attending physician, based on current guidelines. Uncomplicated bacteraemia (no evidence of complicated bacteraemia) will be treated for 10–14 days, and complicated bacteraemia (defined as infection with haematogenous seeding, progression of infection beyond the primary focus, persistent bacteraemia, skin alterations suggestive of acute systemic infection, presence of non-catheter device, haemodialysis) for 4–6 weeks at least, depending on the source of the infection and other clinical considerations.<sup>22 23</sup> Removal of a focus of infection as soon as possible and performance of echocardiogram will be prioritised. The assessment schedule is summarised in [table 2](#). A schematic diagram of study design is shown in [figure 1](#).

### Outcomes

Efficacy will be analysed by intention to treat in all randomised patients, using a hierarchical testing procedure in the following order: treatment success at day 7 followed by treatment success at TOC visit. Furthermore, a per-protocol analysis will also be performed.

**Table 2** The SAFO evaluation schedule

	Visit day	Screening	0	3	7	EOT	Unscheduled visit*	TOC
All patients								
Eligibility criteria		X						
Pregnancy test†		X						
Informed consent		X						
Randomisation			X					
Clinical evaluation			X	X	X	X	X	X‡
Quick SOFA score			X		X			
Blood cultures			X	X	X	X	X	X‡
Blood count and biochemical analysis§			X	X	X		X	X‡
Adverse events record				X	X	X	X	X
Concomitant medication			X	X	X	X		
Subgroup of patients with pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) subanalysis								
Lithium heparin blood sample (2×5 mL)					X			

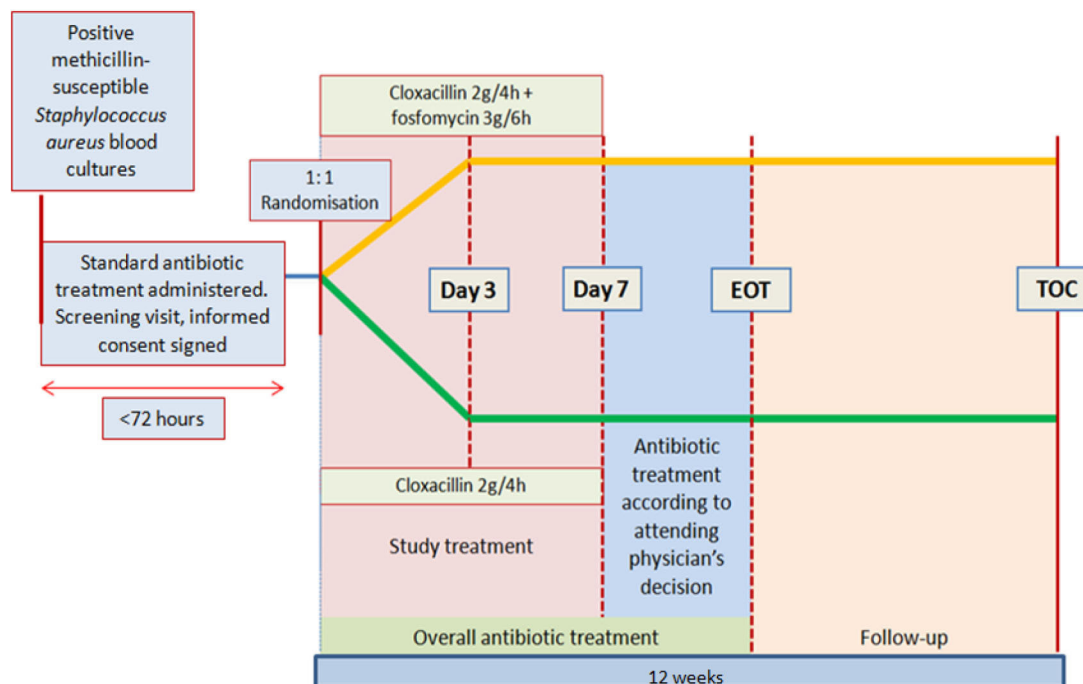
\*Unscheduled visit will be performed only in case of clinical infectious symptoms and signs.

†Pregnancy test will be performed only in woman of childbearing age.

‡In absence of infective symptoms, clinical assessment may be made by phone call; blood culture and blood analysis will not be necessary.

§Complete blood count, biochemical analysis (C reactive protein, creatinine, urea, creatinine clearance, AST, ALT, INR, bilirubin, sodium, potassium, calcium, acid–base analysis) and coagulation test (prothrombin test/INR).

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate amino transferase; EOT, end of treatment; INR, International Normalized Ratio; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; TOC, test of cure.



**Figure 1** Study design. EOT, end of treatment; TOC, test of cure.

### Primary endpoints

Treatment success at day 7 from randomisation is a composite outcome defined by all the following criteria met after randomisation:

- ▶ Patient alive at day 7.
- ▶ Clinical improvement measured by stable or improved quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (compared with baseline) at day 7.
- ▶ Patient afebrile at day 7.
- ▶ Negative MSSA blood cultures at day 7.

Treatment success at TOC visit, defined by presence of all of the following:

- ▶ Patient alive at TOC.
- ▶ No isolation of MSSA in blood culture and/or at another sterile site from day 8 until the TOC visit (12 weeks after randomisation). In case of patients with a prolonged course of antibiotic treatment (more than 10 weeks), the TOC visit will be performed 2 weeks after the end of treatment (EOT).

Treatment failure is defined by the presence of one of the following conditions: all-cause mortality at TOC, withdrawal from the study due to adverse events related to the treatment, requirement of an additional MSSA-active antibiotic until day 7, and lack of clinical improvement at day 7.

### Secondary endpoints

#### Clinical

- ▶ All-cause mortality at day 7, EOT and TOC visit.
- ▶ Persistent bacteraemia (at least one positive blood culture) at day 3 and persistent bacteraemia at day 7 after randomisation.

- ▶ Microbiological relapse, defined by at least one positive blood culture for MSSA at least 72 hours after a preceding negative culture.
- ▶ Microbiological treatment failure, defined by a positive sterile site culture for MSSA at least 14 days after randomisation.
- ▶ Number of patients with persistent and relapsing bacteraemia.
- ▶ Number of patients with complicated bacteraemia, defined as persistent bacteraemia, endocarditis or metastatic emboli, presence of prosthetic devices.
- ▶ Length of intensive care unit stay.
- ▶ Duration of intravenous antibiotic treatment.

We will perform exploratory subgroup analyses for patients at high risk (those with metastatic infection, unknown focus of bacteraemia, endocarditis and pneumonia) for both primary outcomes. On participants with persistent bacteraemia subgroup analysis will be focused on treatment success at TOC.

#### Microbiological

- ▶ In vitro cloxacillin plus fosfomycin combination synergy (see online supplemental material).
- ▶ Emergence of fosfomycin-resistant strains during therapy in the combination treatment arm.
- ▶ Operon *agr* functionality and its relationship with minimum inhibitory concentration (MIC) changes to vancomycin (VAN) and DAP and with biofilm production.
- ▶ VAN and DAP MIC as markers of complications during bacteraemia. Isolates with rising VAN MICs are associated with thicker cell walls and dysfunctional *agr* profiles. These profiles are involved in quorum

sensing, activation of *S. aureus* toxins and other virulence factors, leading to more resistant but less virulent strains.

- ▶ Whole genome sequencing and its changes in patients with treatment failure.

### Pharmacological

Patients recruited at the coordinating centre (Bellvitge University Hospital) will be included in a pharmacological substudy, after obtaining additional signed informed consent. The variables assessed will be:

- ▶ Minimum and maximum concentration in steady state of fosfomycin and cloxacillin, and pharmacokinetic variability of these concentrations.
- ▶ Associations between pharmacokinetic parameters and efficacy.

### Safety

Safety of cloxacillin plus fosfomycin as compared with cloxacillin alone (see online supplemental material).

### Follow-up and data collection

During the first week of treatment, all patients will be assessed at days 1, 3 and 7 by a member of the investigating team, and followed up daily by an infectious diseases specialist. Scheduled visits are reported in [table 2](#). A follow-up visit will be arranged for all participants at EOT (48 hours after the last dose of antibiotic treatment) and at TOC. At this last visit, a structured telephone interview will be performed to assess outcomes.

All data will be recorded on a secure web application used for building and managing online databases (REDCap). Authorised staff will be free to examine the records for quality assurance and audit purposes.

### Endpoint assessment

The primary endpoints will be assessed by a committee comprising three independent senior infectious disease specialists with extensive experience in *S. aureus* bacteraemia and endocarditis. This committee will be blinded to treatment allocation and to patient identification. Committee members will receive a data extract containing patients' demographical data, comorbidities, source of infection, quick SOFA score at baseline and day 7, date and results of blood and sterile cultures between randomisation and TOC, as well as date of death if applicable.

### Statistical analysis plan

#### Sample size

Prior data indicate a success rate in the cloxacillin alone group of 74%.<sup>4</sup> To achieve a success rate in the experimental group of 86% (ie, an absolute difference of 12%, considered as clinically significant), we will need 183 experimental subjects and 183 control subjects to reject the null hypothesis of an equal success rate with a probability of 80%. The probability of type I error associated with this test is 5%, and a dropout rate of 5% has been anticipated.

### Allocation

Participants will be block randomised to receive monotherapy or combination using an internet-based, concealed computer-generated random allocation sequence. Random blocks will be of size 4 or 6. The randomised sequence allocation will be stored in the Biostatistics Unit at Biomedical Research Institute of Bellvitge (IDIBELL) and will not be available to any member of the research team.

### Data analysis

The main analysis will be performed for the intention-to-treat population, which will include all randomised patients included in the study with a primary outcome assessment. If no statistical significance is detected by day 7 in the hierarchy, then no further hypothesis testing will be performed. The analysis will be repeated in the per-protocol population. All patients who receive at least one dose of treatment will be included in the safety analysis.

The  $\chi^2$  test will be used to test the binary endpoints of the success rate. The relative risk for success rate will be calculated, accompanied by 95% CIs. Absolute risk difference and 95% CI will also be reported. The time-to-event outcomes, including the time of response, and overall survival will be estimated using the Kaplan-Meier method.<sup>24</sup> To account for competing risks, cause-specific cox regression models will be used, and event cause cumulative incidence functions will be plotted.<sup>25</sup> All analyses and data management will be performed with R software, V.4.0.4 or superior.<sup>26</sup>

### Monitoring

#### Monitoring plans

The data monitoring board will ensure the correct progress of the study in terms of safety, and also the sample size assumptions.

#### Harms—Data Safety and Monitoring Board (DSMB)

An independent DSMB will review safety data and provide advice about the continuation, modification and/or termination of the study, as well as adherence to the protocol, recruitment, outcomes and additional data related to participants' safety. The DSMB will be composed by specialists in pharmacology, biostatistics and infectious diseases. The review by the DSMB will be performed when half of the sample size will be reached.

#### Adverse events reporting and quantification

An adverse event will be defined as any injury related to medical management occurring during the patient's participation in the study, even if it is not related to the study medication.

An adverse drug event will be defined as any medication-related adverse event occurring during the patient's participation in the clinical trial.

An adverse drug reaction will be defined as any 'adverse drug event' occurring when the medication is used as directed and at the usual dosage.

Serious adverse event or reaction will be defined as an event or reaction that:

- ▶ Results in death.
- ▶ Is life-threatening.
- ▶ Causes persistent or significant disability.
- ▶ Causes a congenital anomaly/birth defect.
- ▶ Requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation (not related to basal diseases).

#### Adverse drug events of particular interest for the study

- ▶ Hypokalaemia and hypocalcaemia: blood analysis will be performed every 2–3 days during the first week to permit potassium and calcium control. Furthermore, administration of potassium supplement will be recommended from the first day of treatment to avoid this complication.
- ▶ Sodium overload: since both fosfomycin and cloxacillin carry a high sodium load, daily physical examination and administration of a low dose of a diuretic such as furosemide will be recommended to avoid hypertension, oedema and acute cardiac failure.

#### Reporting

Any adverse events occurring during the patient's participation in the clinical trial will be recorded on the clinical chart by the principal investigator (PI) at each scheduled visit. The PI will record its possible relationship to the study drug.

The electronic case report form should record only the following: serious adverse drug events; adverse events (of any degree) related to the study medication, in the opinion of the PI; adverse events (of any degree) leading to modification of the dosage of the study drug or its interruption/early discontinuation; adverse events of particular interest for the study.

The sponsor will be notified of all serious adverse events within 24 hours of their occurrence.

#### Trial status

The SAFO trial opened its first recruitment site on 31 May 2019. The first patient was enrolled on 1 July 2019. Follow-up is expected to be completed by May 2022.

#### DECLARATION

##### Ethics

The trial will be conducted in accordance with the principles of the most recent Declaration of Helsinki (agreed by the 64th World Medical Association General Assembly in 2013), the Good Clinical Practice guidelines and the current local legislation.

The study was authorised by the Spanish Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (AEMPS, 18-0905) and by the Bellvitge University Hospital Ethics committee (AC069/18).

The PI or collaborator at each site will provide patients with the information sheet, and he/she will explain the nature of the study and the objectives and clarify any

doubts. Written informed consent will be obtained from all patients or from their LRs if they lack capacity, before enrollment (online supplemental file). Patients (or their LRs) are free to withdraw from the trial at any time; this will be explicitly stated on the patient's information sheet.

Patients' personal and clinical information will be managed in accordance with European Regulation 2016/679 and Spanish legislation. The trial protocol was approved by the research ethics committee on 28 March 2019 and by the AEMPS on 8 April 2019. The informed consent form and information sheet were approved by the research ethics committee on 28 March 2019. The emendation regarding 'acute SARS-CoV-2 infection' as exclusion criteria was approved by the research ethics committee and by the AEMPS on 29 November 2020.

#### Data sharing plan and dissemination

Sharing of data generated by this project is an essential part of our proposed activities and will be carried out in several different ways. We would wish to make our results available both to the community of scientists interested in infectious diseases and the biology of *S. aureus* to avoid unintentional duplication of research.

The preliminary results will be presented at international and national infectious diseases conferences and will be published in peer-reviewed journals. The results will also be made available to patients, caregivers and funders through press and social media communications. A corporate *Twitter* account will be created to establish direct contact with the general public and other health-care professionals. Any formal presentation or publication of data collected from this study will be considered as a joint publication by the participating investigators and will follow the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors.

Individual participant data that underlie the results, after deidentification (text, tables, figures and appendices) will be available immediately following publication and ending 5 years following article publication. Data will be shared with researchers who provide a methodologically sound proposal to achieve aims in the approved suggestions. Propositions should be directed to the corresponding author.

#### Patients and public involvement

Patients will not be involved in either the enrollment or the execution of the trial, or in the assessment of the interventions. However, before the beginning of the study, a number of patients with previous *S. aureus* bacteraemia were contacted by phone to obtain their feedback about the study.

#### Protocol amendments

No protocol modifications will become effective until approved by the relevant authorities and by the Drug Research Ethics Committee (CEIm). Exceptions will be made for any changes to protect patients from imminent

harm and those concerning exclusively logistic or administrative aspects.

#### Author affiliations

- <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>2</sup>Bellvitge Institute for Biomedical Research, IDIBELL, Barcelona, Spain
- <sup>3</sup>University of Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain
- <sup>5</sup>Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
- <sup>6</sup>Complutense University of Madrid, Madrid, Spain
- <sup>7</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>8</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, Spain
- <sup>9</sup>Department of Infectious Diseases, Consorci Parc de Salut MAR de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>10</sup>Institut de Recerca Hospital del Mar, IMIM, Barcelona, Spain
- <sup>11</sup>Department of Infectious diseases, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain
- <sup>12</sup>Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau IIB Sant Pau, Barcelona, Spain
- <sup>13</sup>Infectious Diseases Department, Consorcio Corporacion Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Spain
- <sup>14</sup>Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, I3PT, Sabadell, Spain
- <sup>15</sup>Consorcio Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Spain
- <sup>16</sup>Department of Infection and Immunity, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain
- <sup>17</sup>Departament de Preventive Medicine, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain
- <sup>18</sup>Infectious Diseases Unit, Hospital Universitari MutuaTerrassa, Terrassa, Spain
- <sup>19</sup>Fundació per la Docència i Recerca MútuaTerrassa, Terrassa, Spain
- <sup>20</sup>Department of Internal Medicine, Hospital de Sant Joan Despi Moises Broggi, Sant Joan Despi, Spain
- <sup>21</sup>Territorial Unit of Nosocomial Infection, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain
- <sup>22</sup>Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, IRBLLEIDA, Lleida, Spain
- <sup>23</sup>Department of Infectious diseases, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain
- <sup>24</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, Spain
- <sup>25</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Spain
- <sup>26</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain
- <sup>27</sup>Microbiology Department, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Spain
- <sup>28</sup>Internal Medicine, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain
- <sup>29</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>30</sup>Department of Infectious diseases, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain
- <sup>31</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain
- <sup>32</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain
- <sup>33</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain
- <sup>34</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain
- <sup>35</sup>Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain
- <sup>36</sup>Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain
- <sup>37</sup>Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>38</sup>Societat Cooperativa d'Instal·lacions Assistencials Sanitàries, Barcelona, Spain
- <sup>39</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
- <sup>40</sup>Department of Microbiology and Parasitology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>41</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>42</sup>Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>43</sup>Biostatistics Unit, Institut d'Investigació Biomedica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>44</sup>Biostatistics Unit, Institut d'Investigació Biomedica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

**Twitter** Oriol Gasch @GaschOriol\_Inf

**Acknowledgements** We thank the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for their institutional support. We would also like to thank the Biostatistics Unit and the Pharmacology department of the IDIBELL for technical help.

**Collaborators** The SAFO study group and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

**Contributors** SG, GC, JMA, JC, DB, MAD, AP, SC and MP conceived and designed the study. SG, GC, MP and JC wrote and revised the manuscript. CT and NP designed and wrote statistical analysis plan. PH and SV critically reviewed the protocol. SG-Z, GC, RS-J, JMA, LM, JL-C, OG, AG-G, SI, GG-P, EC, LB-P, IO, AJ-S, LEL-C, GE, MA, MJG-P, FG, JRP, MLP-B, RMB, MTP-R, YM, MBL-Y and GH contributed to the acquisition of data. All authors have read and approved the final manuscript.

**Funding** The SAFO trial is supported by a competitive grant awarded by the Fondo de Investigaciones Sanitarias at the Spanish government's National Institute of Health Research, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), (FIS PI17/01116). This study was supported by Plan Nacional de I+D+i 2017–2021 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD16/0016/0005).

**Competing interests** GH received a research grant from ERN (19PNJ145).

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

#### ORCID iDs

Guillermo Cuervo <http://orcid.org/0000-0002-7075-943X>  
Oriol Gasch <http://orcid.org/0000-0001-8518-458X>

#### REFERENCES

- 1 Bergin SP, Holland TL, Fowler VG. Bacteremia, sepsis, and infective endocarditis associated with *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;409:263–96.
- 2 Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, *et al*. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill* 2016;21:30319.
- 3 Souli M, Ruffin F, Choi S-H, *et al*. Changing characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a 21-year, prospective, longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2019;69:1868–77.
- 4 Grillo S, Cuervo G, Caratalà J, *et al*. Impact of  $\beta$ -lactam and *daptomycin* combination therapy on clinical outcomes in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a *propensity score-matched* analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69:1480–8.
- 5 Rieg S, Joost I, Weiß V, *et al*. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:406.e1–406.e8.
- 6 van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, *et al*. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:362–86.
- 7 Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, *et al*. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*



- bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1049–57.
- 8 Minejima E, Mai N, Bui N, *et al*. Defining the breakpoint duration of *Staphylococcus aureus* bacteremia predictive of poor outcomes. *Clin Infect Dis* 2020;70:566–73.
  - 9 Kuehl R, Morata L, Boeing C, *et al*. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1409–17.
  - 10 Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, *et al*. Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of clinical microbiology and infectious diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:626–32.
  - 11 Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, *et al*. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–21.
  - 12 Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, *et al*. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (arrest): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:668–78.
  - 13 Cheng MP, Lawandi A, Butler-Laporte G, *et al*. Adjunctive daptomycin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:e196–203.
  - 14 Popovic M, Steinort D, Pillai S, *et al*. Fosfomicin: an old, new friend. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:127–42.
  - 15 Drugeon HB, Courtieu AL. The role of culture media on the fosfomicin sensitivity of six *Serratia* strains and their resistant mutants. *Chemotherapy* 1982;28:345–50.
  - 16 Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, *et al*. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for gram-positive and gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:359–68.
  - 17 Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, *et al*. Intravenous fosfomicin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:363–72.
  - 18 del Río A, Gasch O, Moreno A, *et al*. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1105–12.
  - 19 Pujol M, Miró J-M, Shaw E, *et al*. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin alone for methicillin-resistant staphylococcus bacteremia and endocarditis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:1517–25.
  - 20 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al*. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
  - 21 Schulz KF *et al*. Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726.
  - 22 Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, *et al*. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066–72.
  - 23 Fowler VG, Justice A, Moore C, *et al*. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695–703.
  - 24 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
  - 25 Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJM, *et al*. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ* 2014;349:g5060.
  - 26 R core team. R: a language and environment for statistical computing. Austria: R Found Stat Comput Vienna, 2016. <http://www.R-Project.org>



## 1 **Supplementary material**

2 **List of study sites:** Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona;  
3 Hospital Universitari Clínic de Barcelona; Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona;  
4 Hospital Universitari Parc de Salut Mar, Barcelona; Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona;  
5 Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; Hospital Universitari Mútua de Terrassa,  
6 Barcelona; Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona; Hospital Universitari Sant Joan,  
7 Reus; Hospital Universitario M.Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona; Hospital Universitario 12 de  
8 Octubre, Madrid; Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville; Hospital Universitario de  
9 Cruces, Barakaldo; Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; Hospital Clínico Universitario de  
10 Zaragoza, Zaragoza; Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Hospital Universitari  
11 Germans Trias, Badalona; Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo; Hospital de Barcelona,  
12 Barcelona; Hospital Universitario La Paz, Madrid.  
13 Other hospitals may be added during the course of the clinical trial.

14

## 15 **Microbiological studies**

16 In fosfomicin resistant SASM strains, synergy studies between cloxacilin and fosfomicin will be  
17 assessed by E-test and time-kill assays.

18 For the time-kill assays 0.25, 0.5 and 1 fold MIC for each antibiotic will be tested. Synergy for  
19 the combination is defined as  $>2 \log_{10}$  CFU/mL decrease in comparison with that by the most  
20 active antibiotic of the combination tested, and antagonism is defined as  $>2 \log_{10}$  CFU/mL  
21 increase.

22 For the E-test, we calculate the fractional inhibitory concentration index (FICI) with the  
23 following formula:  $FICI = (MICCF/MICC) + (MICBFC/MICF)$ , where MICCF is the MIC of cloxacillin  
24 tested in combination with fosfomicin, MICC and MICF are the MIC of cloxacillin and  
25 fosfomicin tested alone, MICFC is the MIC of fosfomicin tested in combination with cloxacillin.  
26 Synergy is defined as a FICI  $\leq 0.5$ , indifference as a FICI between  $>0.5$  and 4 and antagonism as a

27 FICI > 4.

28

29 **Safety outcomes**

30 We will compare incidence of serious adverse events (SAEs) in both group. Particularly, we will  
31 assess the incidence of acute cardiac failure, hypokalemia, hypocalcemia, methabolic alkalosis  
32 and hypernatremia.

33

34 **Additional ethical information**

35 Patients' data will be anonymised; each patient will be identified by a code. Only the study  
36 physician and collaborators will have access to patients' clinical histories. Consequently,  
37 patients' identities will not be revealed to any other person, except in cases of medical  
38 emergency or if required by law. Access to patient information will be restricted to the study  
39 physician and collaborators, the health authorities (AEMPS), the Clinical Research Ethics  
40 Committee, and personnel authorised by the sponsor when they need to check the data and  
41 procedures used in the study, but always maintaining the confidentiality of the information in  
42 accordance with the current legislation.

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**Título del estudio:** “Ensayo clínico de fase IV-III, con asignación aleatoria, controlado, abierto y multicéntrico, con dos grupos paralelos, para evaluar la eficacia de la combinación de Cloxacilina y Fosfomicina versus cloxacilina en monoterapia en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina”

**Código del estudio:** HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1.

**EudraCT num.:** 2018-001207-37

**Promotor:** Dr. Miquel Pujol i Rojo del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge

**Investigador principal:**

**Centro:**

### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, que es la enfermedad que usted padece ahora, es una infección muy frecuente y que presenta una elevada mortalidad. El tratamiento actual es la Cloxacilina como único fármaco.

El objetivo es establecer si añadir otro antibiótico (Fosfomicina) al tratamiento habitual con Cloxacilina mejora el pronóstico de esta infección.

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

El presente estudio prevé la inclusión de 366 pacientes y se realizará en 15 diferentes hospitales en toda España.

Tanto la Cloxacilina como la Fosfomicina son fármacos que ya están comercializados y se utilizan en la práctica clínica habitual.

El estudio pretende que algunos pacientes además de recibir el tratamiento con cloxacilina (que es el tratamiento habitual de esta infección) reciban también otro antibiótico asociado, la fosfomicina. La combinación de estos dos antibióticos pretende mejorar el control de la infección y así disminuir las complicaciones que esta infección comporta.

Los pacientes recibirán el tratamiento de estudio o el tratamiento habitual. El que Usted reciba el tratamiento de estudio (Cloxacilina + Fosfomicina) o el tratamiento habitual (Cloxacilina sola) será determinado por el azar a través de una asignación por un programa informático. Usted tiene la misma probabilidad que le toque uno u otro tratamiento.

Por el diseño del estudio, tanto su médico habitual como usted sabrán en todo momento que medicación está recibiendo. La medicación será administrada por vía intravenosa.

### **ACTIVIDADES DEL ESTUDIO**

El tratamiento de estudio durará 7 días, después de los cuales el tipo de tratamiento y la duración serán decididos por su médico habitual según la práctica clínica habitual. El seguimiento será de 12 semanas después del comienzo del tratamiento.

Si acepta participar en el estudio, además de las visitas que realizará su equipo médico habitual, se le realizarán 5 visitas extras (el primero, tercero y séptimo día de tratamiento, al final del tratamiento total y después de 12 semanas desde el comienzo del tratamiento). En caso que usted lo necesite (si presentara fiebre por ejemplo) se le realizará una visita extra entre la visita 4 y la visita 5.

Durante las visitas de la 1 a la 5, y en la visita extra si lo requiriese, el equipo investigador realizará una evaluación clínica que incluirá ver si tiene fiebre, conocer su tensión arterial y exploración física general. Comprobará también los resultados de análisis de sangre (hemograma, función renal y hepática, iones y equilibrio ácido-base venoso) que le haya realizado su equipo médico ese día.

También durante todas las visitas se solicitarán 2 muestras de sangre de 10 mL (hemocultivos) para asegurar que la bacteria que le ha producido la enfermedad ha desaparecido de su sangre.

Durante el estudio no se le realizarán analíticas complementarias a las que se realizan en la práctica habitual de su enfermedad.

Las muestras obtenidas se utilizaran para los análisis del estudio, pero no se prevé su almacenamiento una vez concluidos los análisis del estudio.

Versión 4.0 del 10 de junio de 2020

Página 2 de 10

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

<b>HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE</b> Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Día de la inclusión	Día +3 desde inicio tratamiento del estudio	Día + 7 desde inicio tratamiento del estudio	A las 48 h de la finalización del ciclo de tratamiento antibiótico completo	+ 12 semanas de la asignación aleatoria
Exploración física	Exploración física	Exploración física	Exploración física	Exploración física
Test de embarazo				
Obtención de muestra de sangre (10 mL)	Obtención de muestra de sangre (10 mL)	Obtención de muestra de sangre (10 mL)	Obtención de muestra de sangre (10 mL)	Obtención de muestra de sangre (10 mL)
En caso de fiebre o síntomas de infección entre la visita 4 y la visita 5, se realizará una visita extraordinaria donde se le realizará una exploración física y se obtendrán muestras de sangre.				

### RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los fármacos utilizados en este estudio están autorizados para el tratamiento de la enfermedad que Usted padece. Están comercializados desde hace muchos años y se utilizan en la práctica clínica habitual.

Los efectos secundarios principales que pueden presentarse con ambos fármacos son la sobrecarga de sodio y la posibilidad de un descenso del potasio. La sobrecarga de sodio, podría desencadenar episodios de insuficiencia cardíaca y será valorada en las visitas y se administrará tratamiento diurético cuando sea necesario. La hipokalemia (descenso del potasio en sangre), se puede corregir con la administración de potasio a través de sueros o por vía oral. Ambas eventualidades serán valoradas y se realizarán controles y medidas para evitar su desarrollo. Otros efectos secundarios descritos con la fosfomicina son: reacciones cutáneas por hipersensibilidad, aumento transitorio de los enzimas hepáticos, náuseas, diarreas, hipocalcemia (descenso de calcio en sangre) y alcalosis metabólica.

Al ser, tanto la cloxacilina como la fosfomicina, fármacos aprobados por las autoridades sanitarias competentes, existe información al acceso de todo el mundo sobre los efectos secundarios. Por favor, hable con el médico de su estudio para obtener una lista completa de los efectos secundarios comunicados con este fármaco y en cualquier caso se le entregará el prospecto del fármaco.

Si acepta participar al estudio, acepta acudir a las visitas de seguimiento y de notificar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en medicación, advirtiéndolo que, excepto en caso de urgencia, no modifique la medicación que está tomando ni tome otros medicamentos o "plantas medicinales" sin consultar antes con el médico del estudio.

Versión 4.0 del 10 de junio de 2020

Página 3 de 10

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Todos los procedimientos que se realizarán durante el ensayo clínico son procedimientos habituales de la práctica clínica. La participación al ensayo supone la extracción de muestras de sangre (hemocultivos) en diferentes momentos, que no difiere de la práctica clínica habitual. Este procedimiento, aunque de bajo riesgo, en ocasiones puede producir hemorragias, hematomas, molestias, infecciones y/o dolor en el punto de extracción de sangre. También puede sentirse mareado.

Los posibles riesgos derivados del procedimiento realizado para la obtención de estas muestras estarán cubiertos por la póliza del seguro del centro hospitalario.

La realización de pruebas diagnósticas (pruebas de imagen o de obtención de muestras clínicas) o terapéuticas invasivas (drenaje de material purulento, desbridamiento quirúrgico), se realizarán según la práctica clínica habitual. La participación al presente ensayo no supone realizar más pruebas de las necesarias.

### **POSIBLES BENEFICIOS**

El posible beneficio de su participación en el estudio es la mejora del tratamiento de la patología en los futuros pacientes. De todas maneras, es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

### **ADVERTENCIA RELATIVA AL EMBARAZO**

Se realizará un test de embarazo antes del comienzo del estudio en las mujeres en edad fértil. Los fármacos empleados en este estudio deben evitarse durante el embarazo. No hay literatura que haya demostrado toxicidad fetal en caso de uso de Cloxacilina. Para lo que concierne la Fosfomicina, se ha demostrado toxicidad para el feto en animales sólo a dosis que provocarían toxicidad materna.

En caso de producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada. Se solicitará el consentimiento de la recogida de datos del mismo y de datos de salud del bebé hasta 3 meses después (Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

### **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

No existen actualmente tratamientos alternativos que hayan demostrado la superioridad respecto al tratamiento habitual con Cloxacilina. Dada la elevada mortalidad de la enfermedad, en la práctica clínica habitual se utilizan diferentes combinaciones de tratamiento, sin que éstas hayan demostrado ser más eficaces que el tratamiento de la cloxacilina sola. Si el paciente decide no participar en el estudio, podría recibir esta misma combinación u otro tratamiento.

Versión 4.0 del 10 de junio de 2020

Página 4 de 10

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **SEGURO**

Para la participación en este estudio Usted estará cubierto por la póliza de seguro de cada centro hospitalario. No está previsto contratar un seguro específico.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente), por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en el mismo para determinar si podría afectar a su póliza de seguro actual o en el caso de que vaya a contratar una póliza nueva.

### **PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como al resto de leyes y normativa vigente y aplicable (Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle (nombre ni apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc), sino un código. El código que le identifica será asignado de manera aleatoria a través de un programa informático. Sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.

Las muestras biológicas del estudio también estarán identificadas por su código asignado en el estudio acompañado del código de la visita, cumpliendo con lo expuesto en el párrafo anterior.

Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras) y el personal autorizado por el Promotor (monitores, auditores), únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Además también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador

**Versión 4.0 del 10 de junio de 2020**

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

principal del estudio o al Delegado de protección de datos de la institución, email: [dataprotection@idibell.cat](mailto:dataprotection@idibell.cat).

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún nuevo dato será añadido a la base de datos, pero los datos que ya se hayan recogido hasta el momento no se podrán eliminar para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si se realizara una transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar al/ a la Delegado de Protección de Datos del promotor [secretariaserveiiinfecciosos@bellvitgehospital.cat]

### **GASTOS Y COMPENSACIÓN**

En caso de participar en este estudio, usted no tendrá ningún gasto adicional ocasionado por el estudio. No está prevista ninguna compensación económica por participar en el estudio.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Una descripción de este ensayo clínico estará disponible en <http://reec.aemps.es>, según exige la legislación española. Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque

consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, acepta cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Versión 4.0 del 10 de junio de 2020

Página 6 de 10



Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Debe usted saber que es posible que su médico de Atención Primaria tenga conocimiento de su participación en este estudio.

### **¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ CUANDO FINALICE EL ENSAYO CLÍNICO?**

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

### **CONTACTO EN CASO DE DUDAS**

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con Dr/a \_\_\_\_\_  
y teléfono \_\_\_\_\_.

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio:** “Ensayo clínico de fase IV-III, con asignación aleatoria, controlado, abierto y multicéntrico, con dos grupos paralelos, para evaluar la eficacia de la combinación de Cloxacilina y Fosfomicina versus Cloxacilina en monoterapia en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina”

**Código del estudio:** HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1.

**Promotor:** Dr. Miquel Pujol i Rojo del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge.

**Investigador Principal:**

**Centro:**

Yo (nombre y apellidos): \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Acepto que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.  
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Firma del investigador  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI.

Firma del representante legal, familiar o  
persona vinculada de hecho  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del investigador  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Versión 4.0 del 10 de junio de 2020

Página 8 de 10

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS**

**Título del estudio:** “Ensayo clínico de fase IV-III, con asignación aleatoria, controlado, abierto y multicéntrico, con dos grupos paralelos, para evaluar la eficacia de la combinación de Cloxacilina y Fosfomicina versus Cloxacilina en monoterapia en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina”

**Código del estudio:** HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1.

**Promotor:** Dr. Miquel Pujol i Rojo del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge.

**Investigador Principal:**

**Centro:**

Yo, \_\_\_\_\_ (*nombre y apellidos del testigo*),  
como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/D<sup>a</sup>  
\_\_\_\_\_ (*nombre y apellidos del participante*) y se  
ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con: \_\_\_\_\_ (*nombre del investigador*)
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Acepta que le comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para su salud.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Firma del testigo

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Nombre, fecha y firma de puño y letra por el paciente/testigo)

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Código del Protocolo: HUB-IDIBELL-SAFO-4.3.1  
EudraCT num: 2018-001207-37

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS**

El participante del estudio ha indicado que no puede leer /escribir.

Un miembro del personal del estudio le ha leído el documento de consentimiento, lo ha revisado y comentado con el participante y se le ha concedido la oportunidad de hacer preguntas o consultarlo con otras personas.

El testigo ha de ser una persona imparcial, ajena al estudio.